

Lepra lepromatosa nodular de diagnóstico tardío procedente de la Amazonía peruana, con el desarrollo de una reacción tipo 2

Late diagnosis nodular lepromatous leprosy from the Peruvian Amazon, with development of a type 2 reaction

Miguel Villegas-Chiroque^{1,2}, Winston Maldonado-Gómez^{1,2}, Walter Espino-Saavedra¹ y Roberto Ventura-Flores^{1,2}

¹Hospital Regional Lambayeque Perú.

²Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo Lambayeque, Perú.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni haber recibido financiamiento externo.

Recibido: 20 de abril de 2021 / Aceptado: 20 de septiembre de 2021

Resumen

La lepra o enfermedad de Hansen es una de las clásicas enfermedades olvidadas que aún persiste en Perú. La infección es ocasionada por *Mycobacterium leprae*. La enfermedad varía en un amplio rango de manifestaciones desde la lepra tuberculoide (paucibacilar) hasta la lepromatosa (multibacilar). Se presenta el caso de un varón de 55 años, agricultor y extractor de madera, procedente de la Amazonía peruana, con lesiones cutáneas antiguas infiltrantes en la cara, cuello, tórax, abdomen y extremidades. La baciloscopia y estudio histológico de una biopsia de piel confirmaron la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes. Se concluyó, en forma tardía, que fue un caso de lepra lepromatosa nodular. Recibió terapia con rifampicina, dapsona y clofazimina por dos años con una lenta mejoría; no obstante, cursó con un eritema nodoso leproso (reacción tipo 2) con buena respuesta a corticosteroides y talidomida.

Palabras clave: lepra; lepra lepromatosa; eritema nodoso.

Abstract

Leprosy or Hansen's disease is one of the classic neglected diseases that still persists in Peru. The infection is caused by *Mycobacterium leprae*. The disease varies in a wide range of manifestations from tuberculoid (paucibacillary) to lepromatous (multibacillary) leprosy. We present the case of a 55-year-old man, farmer and wood extractor, from the Peruvian Amazon with old infiltrating cutaneous lesions on the face, neck, thorax, abdomen and extremities. The smear and biopsy examinations confirm the presence of acid-alcohol-resistant bacilli compatible with leprosy. It is concluded, with a long delay, it was a case of nodular lepromatous leprosy. He received therapy with rifampicin, dapsone and clofazimine for two years with slow progressive improvement; however, he presented an erythema nodosum leprosum (type 2 reaction) with response to corticosteroids and thalidomide.

Keywords: leprosy; lepromatous leprosy; erythema nodosum.

Introducción

La lepra o enfermedad de Hansen (EH) es una enfermedad infecciosa crónica muy antigua ocasionada generalmente por *Mycobacterium leprae* y, en algunos casos, por *Mycobacterium lepromatosis*. No se ha determinado con exactitud la forma de su transmisión, aunque se presume sea por contacto cercano y frecuente con personas infectadas con alta carga bacilar, a través de gotitas

respiratorias. El ser humano y otros mamíferos silvestres se consideran los reservorios de la lepra. La EH afecta principalmente la piel, el sistema nervioso periférico, la mucosa de las vías respiratorias altas y los ojos. De no mediar tratamiento, puede causar lesiones progresivas y permanentes, por lo que desde antaño se asocia con estigmatización a quienes la padecen. El amplio espectro de manifestaciones clínicas permite clasificar la EH desde la forma tuberculoide (LT) o paucibacilar (PB), hasta la forma lepromatosa (LL) o multibacilar (MB)^{1,2}.

Correspondencia a:

Miguel Villegas-Chiroque
mivichi2003@hotmail.com

La eliminación global de la lepra, meta definida como una prevalencia de menos de un caso por 10 mil habitantes, se logró aparentemente en el año 2000 según la Organización Mundial de la Salud (OMS). No obstante, este dato enmascara la situación de países endémicos donde la enfermedad todavía mantiene una alta incidencia. Es así como se registraron más de 200 mil nuevos casos de lepra en el mundo en 2019, donde destacan países como Brasil (con 13,2 casos nuevos por 100 mil habitantes; 27.863 casos) e India (8,38 casos nuevos por 100 mil habitantes; 114.451 casos), los que abarcan cerca de 70% de los casos. En Perú, en 2019 se reportaron solo 24 casos nuevos de lepra (incidencia de 0,074 casos nuevos por 100 mil habitantes). Los pacientes proceden principalmente de la cuenca amazónica, departamentos de Loreto, Ucayali, San Martín, Amazonas y Huánuco^{3,4}.

Presentamos un caso típico de un adulto, procedente de la Amazonía peruana, con una lepra lepromatosa nodular

diagnosticada en forma tardía en nuestro hospital en Chiclayo, Perú, en la costa norte del país.

Caso clínico

Varón de 55 años de edad, soltero, sin hijos, natural de Jaén Cajamarca, que se dedicaba a la agricultura y extracción de madera desde hacía más de 30 años en las regiones selváticas del Amazonas del Perú (San Martín, Loreto y Ucayali, en los últimos ocho años). No refería antecedentes de diabetes, tuberculosis y hepatitis. Hacía tres años atrás había tenido un episodio de enfermedad cerebro-vascular (ECV) isquémica con una hemiparesia braquio-crural derecha por lo que se había trasladado desde Pucallpa (selva amazónica oriental), hasta la ciudad de Chiclayo (noroeste de Perú) en busca de soporte familiar y asistencia médica. Se atendió en un nosocomio de la ciudad, donde se confirmó la ECV y además se detectó hipertensión arterial e hipercolesterolemia, por lo que recibía enalapril (20 mg/día), amlodipino (5 mg/día) y atorvastatina (20 mg/día), y se brindó terapia física y rehabilitación.

Tres años después, durante el seguimiento ambulatorio de sus patologías crónicas, se constataron lesiones dérmicas difusas, mal definidas, algunas pigmentadas, que predominaban en el tórax, abdomen y extremidades, asociadas a sequedad de codos, rodillas y pabellones auriculares. Se le realizó una biopsia cutánea del tronco, con el resultado particular de un sarcoma de Kaposi, con serología negativa para VIH. Seis meses después, fue evaluado por los equipos de oncología, dermatología e infectología por la persistencia de las lesiones cutáneas generalizadas, no dolorosas ni pruriginosas. Al indagar mayores antecedentes epidemiológicos, el paciente relató que había tenido un contacto cercano antiguo con personas con EH en Ucayali y Loreto. Asimismo, señaló que presentaba sequedad con endurecimiento de la piel de las rodillas y codos y nódulos en los pabellones auriculares desde hacía cinco años, los que se habían intensificado luego del evento de ECV isquémica y que progresivamente habían aparecido el resto de las lesiones cutáneas.

Al examen físico al ingreso a nuestro centro se encontraba enflaquecido (peso de 62 kg y talla de 1,75 m), lúcido y orientado, deambulando con dificultad por una hemiparesia derecha, afebril, con signos vitales estables y funciones biológicas conservadas. La cabeza era simétrica con cabello negro entrecano, “facies leonina” (rostro con acentuación de surcos faciales por lesiones pápulo-nodulares infiltrantes en regiones frontal, ciliar, nasal y mentón) (Figura 1). Tenía un eritema conjuntival bilateral con madarosis (caída de pestañas y pérdida de las cejas en los extremos externos) (Figura 2). La nariz tenía infiltración cutánea dorsal, fosas nasales permeables con mucosa



Figura 1. “Facies leonina”: refuerzo de surcos de la cara por infiltración cutánea.



Figura 2. Compromiso ocular: afectación conjuntival y madarosis externa.

seca y pálida, sin evidencia de perforación del tabique ni hundimiento nasal. En los pabellones auriculares había lesiones nodulares infiltrantes en hélix y lóbulos (Figura 3). La piel presentaba xerosis con lesiones (máculas, pápulas, placas y algunos nódulos) mal delimitadas, algunas eritematosas y otras pigmentadas, difusas e infiltrantes distribuidas en la cara, tórax, abdomen, extremidades superiores e inferiores, con sensibilidad conservada. No se evidenció crecimiento de tejido mamario, ni alteraciones genitales. Se palpaban adenopatías pequeñas en el cuello, axilas y zona inguinal. En el examen neurológico se constató una limitación funcional distal del hemicuerpo derecho (“mano en garra” y pie con “marcha de segador”) y disminución leve de la sensibilidad térmica, táctil y dolorosa. Se palpaba muy discretamente el nervio cubital izquierdo. En las extremidades inferiores, se evidenció reflejo rotuliano derecho incrementado e hiperqueratosis cutánea con edema distal moderado bilateral.

Dado que el paciente provenía de la Amazonía peruana y los hallazgos de “facies leonina”, madarosis, compromiso de pabellones auriculares y lesiones infiltrantes difusas generalizadas, se planteó el diagnóstico de una LLN (MB). Se realizó la toma de muestras para baciloscopias con tinción de Ziehl Neelsen en frío de los pabellones auriculares, rodillas y codos que resultaron positivas para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR 5+) bilaterales, en todas las localizaciones e índice morfológico de 90% de formas viables, no fragmentadas (Tabla 1). Se extrajo una biopsia de mentón y lóbulo de la oreja, cuyo estudio histopatológico fue informado como una dermatitis crónica granulomatosa con células de Virchow (histiocitos vacuolados con bacilos en su interior que infiltraban en forma difusa la dermis), y presencia de BAAR, compatible con lepra (Figura 4). Entre los exámenes de laboratorio, se evidenció la presencia de una anemia (hemoglobina 11,4 g/dl) y 6.900 leucocitos/mm³ con predominio de neutrófilos (75%) en el hemograma. El examen de orina fue normal, la radiografía de tórax no presentaba infiltrados pulmonares y las pruebas serológicas para VIH, VDRL y VHB (antígeno de superficie) fueron negativas.

Con el diagnóstico de una LLN (MB), se solicitó inicio de tratamiento, según la Norma Técnica del Ministerio de Salud de Perú (MINSA) para el manejo de la lepra, actualización de año 2019⁵ con poliquimioterapia para lepra MB (PQT-MB) con dapsona (100 mg/día), rifampicina (600 mg, primer día de cada mes) y clofazimina (300 mg, primer día de cada mes, luego 50 mg/día) por un año. La terapia tuvo, en general, buena tolerancia. A partir del tercer mes, se evidenció una hiperpigmentación cutánea color “gris cenizo”, atribuido al uso de clofazimina.

Se realizó la búsqueda de contactos familiares, identificando a siete personas domiciliadas en Chiclayo tres años atrás, pero ninguna con lesiones compatibles con EH. Al año de terapia y seguimiento, se evidenció una evolución clínica lenta favorable (disminución discreta de lesiones cutáneas), sin reducción de la carga bacilar



Figura 3. Compromiso auricular: infiltración nodular de hélix y lóbulos.

Tabla 1. Evolución de baciloscopias (Tinción de Ziehl Neelsen)

	Basal	12° mes PQT-MB	18° mes PQT-MB	24° mes PQT-MB
Pabellones auriculares (Derecho /izquierdo)	5+ / 5+	5+ / 5+	5+ / 3+	4+ / 5+
Codos (Derecho /izquierdo)	5+ / 5+	5+ / 5+	5+ / 5+	3+ / 4+
Rodillas (Derecho /izquierdo)	5+ / 5+	5+ / 5+	3+ / 2+	2+ / 3+
Índice bacteriológico (IB)	5+	5+	3,8+	3,5+
Índice morfológico (IM)	90%	10%	0,67%	0,67%

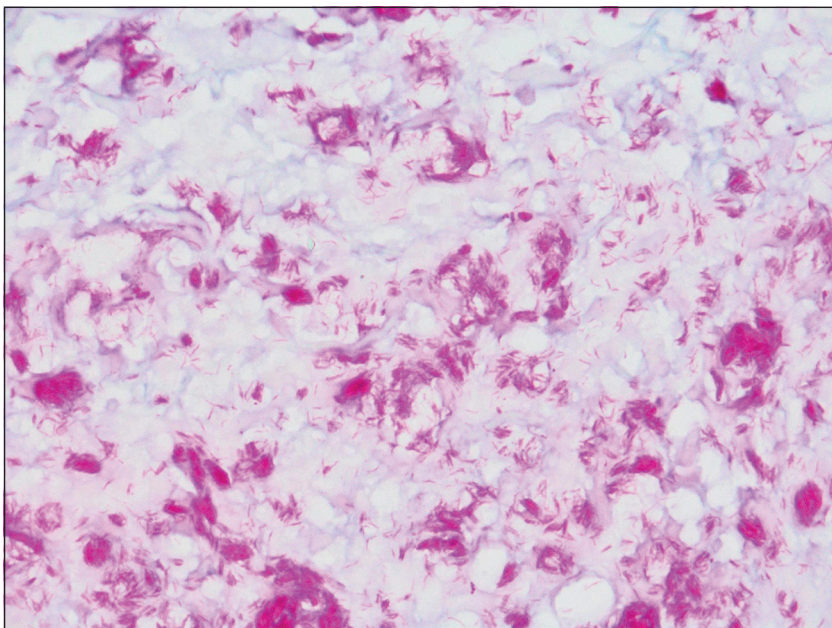


Figura 4. Tinción de Ziehl Neelsen (1000X) en biopsia de piel: se aprecian abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes en globias, paquetes o haces.

1 a 4 cm de diámetro, eritematosas y dolorosas en cara, cuello, espalda y brazos (Figura 5) asociado a fiebre, malestar general, adenopatías regionales, tos seca, eosinofilia e incremento de VSG y PCR. La baciloscopia de esputo fue negativa, la radiografía de tórax normal y los estudios parasitológicos de esputo y heces (por tres veces), incluido un cultivo con método de Baerman para *Strongyloides*, fueron negativos. En el estudio histopatológico de las lesiones se informó una dermatitis crónica granulomatosa con presencia de células gigantes multinucleadas que comprometía la dermis papilar y reticular, con infiltrado inflamatorio de tipo septal, sin vasculitis, compatibles con un eritema nodoso leproso.

Con el diagnóstico de una reacción leprosa tipo 2, inició corticoesteroides (prednisona 60 mg/día por dos semanas, con posterior reducción de 10 mg de dosis cada cuatro semanas) con una buena respuesta inicial, pero con una recrudesencia ante la reducción de dosis (a menos de 30 mg/día), por lo que se agregó talidomida (300 mg/día, luego reducción escalonada y progresiva de la dosis), con mejor respuesta clínica, aunque también con algunas recrudesencias.

Discusión

La lepra (EH) es una de las antiguas enfermedades desatendidas, olvidadas o negligentes que aún persiste en Perú, siendo Loreto y Ucayali los departamentos que reportan el 75% de los casos. El espectro de la enfermedad depende del estado inmunitario del hospedero, según la clasificación de Ridley-Jopling: se inicia en forma indeterminada (lepra indeterminada, LI) y/o puede virar hacia los polos tuberculoide (LT) o lepromatoso (LL) o establecerse en sus formas intermedias o *bordeline* (LB). La OMS establece dos formas clínico-bacteriológicas de la lepra: MB y PB. La forma de LT es PB, con pocas lesiones dérmicas (≤ 5 lesiones) y neuritis periférica manifiesta, pero en un solo tronco nervioso; mientras que, la forma LL es MB con múltiples lesiones cutáneas (más de 5 lesiones) y escaso compromiso de nervios periféricos, aunque en más de un tronco nervioso^{1,6,7}.

El caso que describimos corresponde a un varón adulto con residencia por varios años en la Amazonia peruana y con un cuadro clínico típico de LLN (“facies leonina”, madarosis, compromiso auricular y múltiples lesiones cutáneas, maculo-papulares, placas y algunos nódulos o lepromas); no obstante, hubo mucho retraso del diagnóstico (entre tres a cinco años, al menos tres años de seguimiento médico y cinco años con la enfermedad) y por ende de tratamiento; conllevando a una mayor probabilidad de diseminación entre los contactos, aumento de las complicaciones, secuelas o discapacidad, y también estigmatización. Burstein⁸ comunicó dos casos clínicos



Figura 5. Eritema nodoso leproso (reacción tipo 2) en un paciente con lepra lepromatosa nodular.

(el índice bacteriológico se mantuvo en 5+, pero el índice morfológico se redujo a 10% de formas viables). Se recomendó ampliar el tratamiento por un año adicional (segundo año de PQT MDR con dapsona, rifampicina y clofazimina). Luego de tres semanas de reiniciar la PQT-MB, el paciente desarrolló lesiones nódulo-tumorales, de

de pacientes procedentes de zonas endémicas de la selva peruana con un diagnóstico tardío de lepra MB florida, a pesar de su largo tiempo de evolución y haber recibido atención médica.

Moreira Pescarini y cols.⁹ describen que los factores de riesgo para desarrollar EH son ser de sexo masculino, práctica de labores manuales, mala alimentación, hacinamiento y contacto domiciliario de un paciente con lepra. Asimismo, Gaschignard y cols.¹⁰, precisan que la razón varón: mujer predomina en los casos MB con respecto a la forma PB, y conforme avanza la edad aumenta el riesgo de desarrollar una EH manifiesta. Por otro lado, el compromiso facial, la discapacidad motora y el oscurecimiento de la piel (por clofazimina) son motivo de estigmatización, mientras que, el retraso del tratamiento y las reacciones leprosas se relacionan con mayor discapacidad¹¹.

La LL es una forma dinámica, sistémica y contagiante de EH, de curso insidioso, con compromiso extenso de piel, nervios periféricos y órganos, y múltiples complicaciones. En la piel se inicia con lesiones de “color de hoja seca”, de límites difusos y numerosas, hasta establecer pápulas, placas y nódulos en cara, pabellones auriculares (lóbulo en “badajo de campana”), tórax y extremidades, respetando el cuello, pliegues y la gotera vertebral. La baciloscopia es fuertemente positiva (MB), reflejo de un estado inmunológico de baja resistencia para contener el bacilo de Hansen. Se reconocen dos formas de LL: nodular y difusa. La variante nodular (LLN) cursa con máculas, pápulas, placas y nódulos (lepromas), principalmente en la cara (“facies leonina”), extremidades (áreas extensoras)

y tronco (zonas expuestas). La variante difusa es también generalizada, pero no muestra lesiones maculo-papulares ni nódulos, solo infiltración cutánea difusa, predominante en la cara y pabellones auriculares^{1,6,12}.

La reacción leprosa tipo 2 (ENL) se reporta en 30-60% de pacientes con LL (MB). Su patogenia se relaciona con la presencia de inmunocomplejos neutrofílicos y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Las lesiones típicas son nódulos dermo-hipodérmicos eritematosos y dolorosos, en cualquier localización corporal y se asocian con fiebre, mialgias, malestar general y adenopatías, y en algunos casos neuritis, orquiepidimitis, iridociclitis, hepatomegalia y alteración de enzimas hepáticas. Se presentan o aparecen antes, durante o después de la terapia y son recurrentes¹³⁻¹⁵. Nuestro paciente cursó con alza térmica, malestar general, adenopatías regionales, eosinofilia y elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR). Los casos leves de ENL se tratan con antiinflamatorios no esteroideos, en los moderados con corticoesteroides y en las formas graves se utiliza adicionalmente talidomida⁽⁵⁾. La respuesta de nuestro paciente a los corticoesteroides fue favorable, pero el retiro fue difícil con recrudescencias, y la adición de talidomida tuvo una mejor respuesta, aunque subóptima.

En conclusión, este caso particular de LLN debe alertarnos sobre el retraso del diagnóstico de EH por médicos no acostumbrados a la pesquisa de esta patología, por lo que debemos estar atentos ante el alto flujo migratorio desde zonas endémicas. Por ello, se alerta al profesional de salud a considerar el diagnóstico oportuno de una EH para prevenir complicaciones y discapacidad.

Referencias bibliográficas

- 1.- White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 80-94. doi: 10.1128/CMR.00079-13.
- 2.- Franco-Paredes C, Marcos L A, Henao-Martínez A F, Rodríguez-Morales A J, Villamil-Gómez W E, Gotuzzo E, et al. Cutaneous mycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev* 2018; 32: e00069-18. doi: 10.1128/CMR.00069-18.
- 3.- World Health Organization. Leprosy (Hansen's disease). Ginebra: OMS; 10 de septiembre de 2019. Fecha de acceso: 7 de agosto 2021. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/leprosy-hansens-disease>
- 4.- Ministerio de Salud de Perú. MINSA: 90% de personas expuestas al bacilo de la lepra no desarrollan la enfermedad. Lima: MINSA; 27 de marzo 2019. Fecha de acceso: 11 de marzo 2021. Disponible en: [e/portaldepctb/noticias/detalle_noticia.aspx?not=1097](http://portaldepctb/noticias/detalle_noticia.aspx?not=1097).
- 5.- Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la prevención, atención integral y control de la lepra en el Perú. NTS N° 149-MINSA 2019 DGIESP/RM N°271-2019 MINSA. Lima: MINSA; 20 de marzo de 2019. (Fecha de acceso: 12 de marzo de 2021). Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldepctb/recursos/20190404120429.PDF>
- 6.- Jiménez-Luna G. Enfermedad de Hansen en el Perú. *Dermatol Peru* 2018; 28 (4): 208-19. (Fecha de acceso: 12 de marzo de 2021). Disponible en: https://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/n4_02.pdf
- 7.- Naaz F, Mohanty P S, Bansal A K, Kumar D, Gupta U D. Challenges beyond elimination in leprosy. *Int J Mycobacteriol* 2017; 6: 222-8. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_70_17.
- 8.- Burstein Z. Apreciaciones críticas a los programas de control y eliminación de la lepra en el Perú y sus consecuencias para el Perú y América. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2014; 31: 336-42.
- 9.- Moreira Pescarini J, Strina A, Silva Nery J, Menezes Skalinski L, Freitas de Andrade KV, Penna MLF, et al. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006622. doi: 10.1371/journal.pntd.0006622.
- 10.- Gaschignard J, Grant A V, Thuc N V, Orlova M, Cobat A, Huong N T, et al. Pauci- and multibacillary leprosy: two distinct, genetically neglected diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004345. doi: 10.1371/journal.pntd.0004345.
- 11.- Sardana K, Khurana A. Leprosy stigma & the relevance of emergent therapeutic options. *Indian J Med Res* 2020; 151: 1-5. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2625_19.
- 12.- Chopra A, Mitra D, Agarwal R, Saraswat N, Talukdar K, Solanki A. Correlation of dermoscopic and histopathologic patterns in leprosy - a pilot study. *Indian Dermatol Online*

- J 2019; 10: 663-8. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_297_18.
- 13.- Bhat R M, Vaidya T P. What is new in the pathogenesis and management of erythema nodosum leprosum. Indian Dermatol Online J 2020; 11: 482-92. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_561_19.
- 14.- Panda P K, Prajapati R, Kumar A, Jana M, Immanuel P, Tanwar P, et al. A case of leprosy, erythema nodosum leprosum, and hemophagocytic syndrome: A continuum of manifestations of same agent-host interactions. Intractable Rare Dis Res 2017; 6: 230-3. doi: 10.5582/irdr.2017.01048.
- 15.- Schmitz V, dos Santos J B. COVID-19, leprosy, and neutrophils. PLoS Negl Trop Dis 2021; 15 (1): e0009019. doi: 10.1371/journal.pntd.0009019.