

## Recidiva de lepra y reacción tipo II en paciente tratado con poliquimioterapia (PQT)

Gina Sofía Montaña Padilla<sup>1</sup>, Paula Catalina Lancheros González<sup>1</sup>,  
Luis Gustavo Celis<sup>2</sup>

1. Estudiantes Facultad de Medicina Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

2. Docente Investigador Facultad de Medicina Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: deogratias10@hotmail.com

Recibido: 06/02/2014 Aceptado: 17/06/2014

### Resumen

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica propia de países de África, Asia, Oceanía y América Latina. Es causada por el *Mycobacterium leprae* que se manifiesta de forma variada como zonas de hipo o anestesia, máculas hipocrómicas, con o sin engrosamiento neural. En algunas ocasiones, después de haber completado el ciclo terapéutico recomendado por la Organización Mundial de la Salud, puede presentar recidivas, apareciendo nuevas lesiones clínicas o aumentando el índice bacilar. Estas características pueden confundirse con el eritema nodoso leproso, caracterizado por ser una reacción antígeno-anticuerpo que fija complemento mediante la cual el sistema inmune combate antígenos bacilares. En este texto se describe un caso de recidiva de lepra lepromatosa y lesiones compatibles con eritema nodoso leproso después de haber sido tratado con poliquimioterapia.

**Palabras clave:** índice bacilar, lepra, poliquimioterapia, recidiva.

### Relapse in leprosy and type II reaction in a patient treated with multidrug therapy (MDT)

### Abstract

Leprosy is a chronic infectious disease endemic to African, Asian, Latin America and South Pacific countries. It is caused by *Mycobacterium leprae* that manifests itself as varied as areas of hypo or anesthesia, macules hypochromic, with or without neural thickening. On some occasions, after having completed the course of therapy recommended by the World Health Organization, it can recur, showing new clinical lesions or increasing the bacillary index. These features can be confused with erythema nodosum leprosum, characterized by an antigen-antibody reaction that secures a complement through which the immune system combats antigen cells. This text describes a case of recurrence of lepromatous leprosy and lesions compatible with erythema nodosum leprosum after it has been treated with combination chemotherapy.

**Keywords:** bacillary index, leprosy, polychemotherapy, relapse.

## Introducción

El tratamiento para la lepra busca la eliminación del agente causal deteniendo la cadena de transmisión de la enfermedad, previniendo y rehabilitando a aquellos pacientes que ya presentan secuelas (1). Dentro de los medicamentos utilizados para su tratamiento se encuentran: (i) Diaminodifenilsulfona (DDS), (ii) Clofazimina, (iii) Rifampicina.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 1997, estableció que la duración de este tratamiento debe ser de un año (1, 2). Sin embargo, en Colombia se utiliza durante 24 meses ante la carencia de información local sobre el índice de recidiva, utilizando los esquemas que desde 1981 recomienda la OMS, Tabla 1. El esquema de Terapia Multidroga (TMD), presenta las siguientes características: esquemas biconjugados (DDS + Rifampicina) para los pacientes paucibacilares (PB) de 6 meses de duración, con administración

supervisada mensual de 600mg de Rifampicina y 100mg diarios de Dapsona, auto administrados.

Para los pacientes multibacilares (MB), además del esquema anterior, se le añade clofazimina así: 300mg mensuales supervisados que se administran junto con la Rifampicina y 50 mg diarios auto administrados, que se deben ingerir junto la DDS. En los pacientes PB no se administra clofazimina, los demás medicamentos se prescriben a la misma dosis. Este esquema es seguro (6) efectivo y no se encuentra contraindicado en el embarazo y la lactancia. Según datos de la OMS las recidivas en pacientes con PQT administrada con supervisión estricta son poco frecuentes (10,18) si se tiene en cuenta que las cifras estimadas por OMS revelan un 1% en tratamientos de 24 meses de duración y un 3% en tratamientos de 12 meses.

**Tabla 1.** Esquema de terapia multidroga.

Pacientes paucibacilares	Pacientes multibacilares
Dapsona: 100mg/d, auto administrada.	Dapsona: 100mg/d, auto administrada.
Rifampicina: 600mg/mes, supervisada; 6 dosis/máximo en 9 meses.	Rifampicina: 600mg/mes, supervisada.
	Clofazimina: 300mg/mes, supervisada; 50mg/d, auto administrada; 24 dosis, máximo en 36 meses.

**Fuente:** Rodríguez G, Pinto R. La Lepra. Imágenes y Conceptos. Medellín. Universidad de la Sabana, Universidad de Antioquia; 2007.

## Presentación del caso

Hombre de 35 años de edad, natural de Venadillo (Tolima), residente en Usme, Bogotá D.C. Antecedente de enfermedad de Hansen diagnosticada el 18 de Junio de 2009 y tratada en la Plata Huila con TMD hasta febrero de 2012 (31 dosis), fecha en la cual se le suspendió sin conocer índice bacilar (IB) de ese momento, pero con IB de 0,71 en Mayo de ese año. El paciente consultó de nuevo en junio de 2012 por la aparición de nódulos eritematosos dolorosos en los pabellones auriculares bilaterales junto con conjuntivitis bilateral, con baciloscopia que reveló; IB de 0,85, por lo que se

reinició tratamiento con Talidomida 100mg/noche y poliquimioterapia (PQT). Se hizo una nueva baciloscopia que fue positiva el 14 de septiembre con IB de 1,6, y por lo cual se decidió continuar tratamiento y manejo de reacción tipo II hasta que se negativicen las baciloscopias.

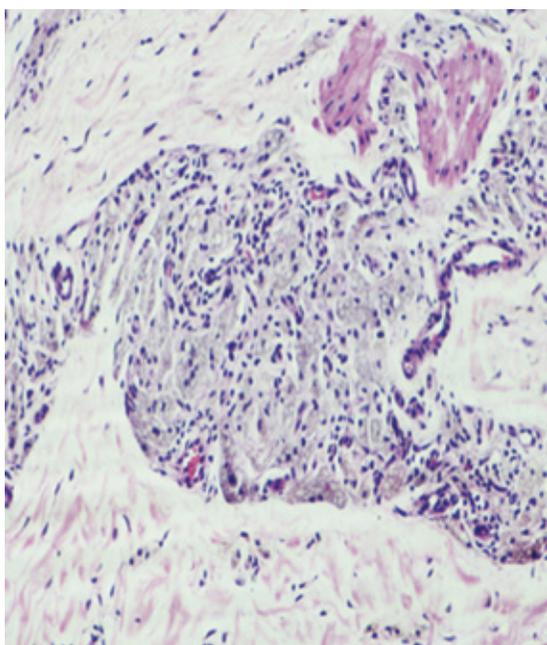
En la evolución del 12 de octubre se anota “presencia de elementos de eritema nodoso en ambos muslos” evidenciados al examen físico, así como pigmentación lamprénica en rostro, tronco y extremidades, siendo éstos hallazgos fundamento

por el que se decidió continuar tratamiento PQT y anti-eritema nodoso leproso (ENL), además de programar una nueva valoración para el 8 de noviembre de ese año sin que se modificara conducta terapéutica previa.

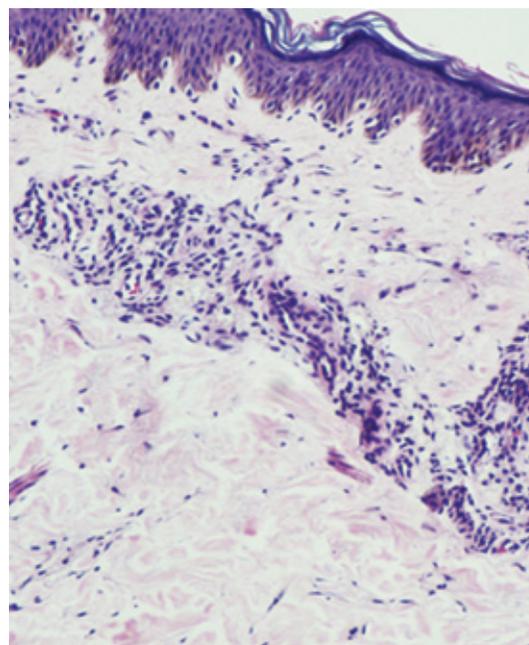
El paciente asistió el día 13 de diciembre de 2012 a control dermatológico, fecha en la que se prescribe 1 tableta de Talidomida de 100mg cada noche, 1 tableta de ibuprofeno de 400mg cada 12 horas y PQT (1 Blister) y se cita a control médico el diez de enero de 2013, con notificación al Instituto Nacional de Salud (INS) de “*Recidiva de lepra lepromatosa multibacilar*” con código de evento número 450. Se tomó IB de control del 2 de abril de 2013: 0,6.

El paciente es valorado el día el 2 mayo del 2013 sin modificaciones en el plan terapéutico y nuevamente el día 29 del mismo mes, fecha en la que acusa nuevas lesiones eritematosas nodosas en miembros inferiores, a pesar de haber completado hasta ese día 11 dosis del nuevo tratamiento con Talidomida y

PQT. La revisión por sistemas de este día fue negativa y al examen físico se encontró; tensión arterial: 110/70mmHg, frecuencia cardiaca: 72 latidos/min, frecuencia respiratoria: 17 R/ min y temperatura: 36°C. Como hallazgo patológico se evidenció pigmentación lamprénica difusa en rostro y cicatrices aneto dérmicas múltiples en extremidades y tronco con predominio en miembros inferiores. Se observó en cara posterior de pierna derecha nódulo eritematoso levemente doloroso a la palpación, así como lesión de iguales características en región lumbar izquierda por lo que se decidió continuar el manejo farmacológico con Talidomida 100mg con la siguiente prescripción de “tomar días impares media tableta y días pares una tableta completa”. El 11 de Julio de 2013, se reporta baciloscopia con IB de 0,8 y el 8 de agosto refiere aparición de dos lesiones dolorosas nuevas de eritema nodoso en glúteos y dorso de mano izquierda, por lo que el régimen farmacológico se mantiene hasta el 27 de septiembre del presente año, fecha en la que se anota desaparición de elementos de eritema nodoso o neuritis, hallazgo corroborado en la biopsia realizada del mismo día, Figura 1.



(A)



(B)

**Figura 1.** Biopsia de codo izquierdo; (A) se observan conglomerados de células espumosas con acúmulo de clofazimina y estructuras vasculares-nerviosas conservadas, flecha (40X). Coloración Hematoxilina/Eosina(H/E). (B) se identifican macrófagos espumosos alrededor de los vasos (10X).

## Discusión

La recidiva de la lepra se define como la reaparición de la enfermedad en los pacientes que han cumplido criterios de curación de la enfermedad (1,8), dentro de los que se encuentran la adhesión estricta al tratamiento (7), la involución clínica de las lesiones y la baciloscopia negativa en los pacientes multibacilares (MB). De estos criterios, el paciente cumple únicamente los dos primeros dado que el índice bacilar al finalizar el tratamiento inicial se desconoce, lo que puede limitar el análisis crítico del mismo.

La recidiva se debe a la persistencia de bacilos viables visibles en los nervios, los ganglios linfáticos o en la piel, también a resistencia a la monoterapia o a reinfección, condición difícilmente demostrable. Generalmente, se presenta después de 5 años de terminado el tratamiento inicial, aunque en este caso, se presentó posterior a 3 (9).

En relación a los criterios diagnósticos (9) el paciente presentó: aumento del índice bacilar (IB) en la baciloscopia comparado con el IB cuando fue dado de alta (al menos 2 desviaciones estándar) (11). En este caso se tuvo en cuenta el IB en ascenso, siendo este el criterio más sensible y precoz para el diagnóstico de recidiva. Por ello se recomienda que se practique una baciloscopia de control anual por lo menos durante 10 años para casos multibacilares, como el descrito.

Algunos otros criterios no evidenciables fueron: a) aparición de lesiones cutáneas nuevas de lepra, que no correspondan a ENL, b) aparición de nuevas áreas de hipo o anestesia, c) aumento o aparición del daño neural troncular. Algunos de los diagnósticos diferenciales de la recidiva son las reacciones tipo I y tipo II, siendo esta última una de las más confundidas y sub-diagnosticadas, razón por la cual se tratará a continuación.

La reacción tipo II, o ENL, es una reacción antígeno-anticuerpo que fija complemento, mediante

la cual el sistema inmune combate antígenos bacilares (3). Representa entre el 10 al 60% de los enfermos multibacilares, principalmente los lepromatosos, como el caso enunciado.

Dentro de los factores de riesgo para presentarlo (4), el paciente cumplió: a) ser hombre joven, menor de 40 años, b) haber tenido lepra lepromatosa. No obstante algunos otros factores de riesgo no demostrables en el caso son: a) infiltración difusa de las lesiones cutáneas, b) índice bacilar igual o mayor a 4, c) infección intercurrente: dental, tiña, malaria, d) estrés, f) embarazo, puerperio, lactancia, g) lepra de larga evolución sin tratamiento, h) tener baciloscopia positiva al terminar la PQT.

De igual forma, las manifestaciones del paciente sugestivas de esta reacción (6) fueron: i) nódulos cutáneos dolorosos de duración corta, que en el paciente se situaron en pabellones auriculares y sobre los miembros inferiores. Sin embargo, se desconoce si tenían presencia de bacilos granuloso o fragmentados, destruidos por la reacción, ii) conjuntivitis asociada a los nódulos detallados en el apéndice anterior.

Cabe resaltar que el 9% de los pacientes que terminan su PQT anti leprosa pueden presentar ENL (17). Así mismo, fisiopatológicamente al comienzo de la reacción (26) hay un aumento de los LT-CD4 ayudadores hasta 100 veces mayor que los vistos en la LL. Diversas células sanguíneas y cutáneas producen IFN-gama (15), TNF- alfa, IL-1, IL2, IL6, IL8, IL12. La R-2, cursando con leucocitosis neutrofílica, aumento del volumen de sedimentación globular (VSG), albuminuria y hematuria, hallazgos no demostrables en el caso clínico.

Cuando es de evolución crónica, hay aumento de la IgG (24) y a pesar de fijar complemento, los factores C2, C3 y C3D pueden estar aumentados, también es posible que haya resultados falsos positivos

para sífilis, factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares. Las proteínas de fase inflamatoria aguda como la proteína C reactiva y la proteína amiloide del suero (SAA), están muy aumentadas, especialmente esta última, que lo está en el 100% de los casos de los pacientes en R-2; por esta razón, la LL con R-2 crónica puede conducir a amiloidosis secundaria multisistémica, hasta ahora ausente en el paciente en estudio.

Otras complicaciones posibles son: a) artropatía; dolor, inmovilidad, b) glaucoma, ceguera, c) neuritis: pérdida de la función neural sensitiva y motora (19), c) orquitis, esterilidad, pérdida de la libido, hipogonadismo, d) osteoporosis (4). El ENL en casos severos como el expuesto se maneja con Talidomida (12) que tiene efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios al inhibir la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa y promover la degradación del mRNA que lo codifica. También inhibe la quimiotaxis de los polimorfos nucleares y su poder fagocítico, aumenta la producción de IL-4, pero tiene un efecto global estimulante de la función TH1 con aumento ligero en la producción de INF-gamma y de IL12. Se presenta en tabletas de 100mg y la dosis inicial es de 300-400mg/d, administrando 200mg 2 veces al día o 100mg 4 veces al día, dosis que controla la reacción en 72 horas y que se disminuye gradualmente según la evolución del paciente. Cabe mencionar que en el caso de estudio se administró una dosis de 100mg/d, inicialmente, que después de cerca de 11 meses se ajustó a dosificación interdiaria, lo que puede explicar la lenta evolución sintomática del paciente para controlar esta reacción.

Adicionalmente, se debe precisar que la Talidomida es un teratógeno que puede producir alteración grave del esqueleto de los miembros superiores e inferiores con focomelia (1,5). Otras reacciones adversas incluyen: neuropatía axonal sensitiva, simétrica y distal que con el uso prolongado progresa y

se acompaña de disestesias dolorosas y neuropatía motora, aumento de peso, astenia, somnolencia, cefalea, náuseas, constipación, dolor abdominal, xerostomía, erupción cutánea, amenorrea, ninguna de las cuales fue acusada por el paciente, razón por la cual no tuvo que acudir a la terapia alternativa con prednisolona (16).

### Conclusión del caso

De acuerdo a la revisión, el caso expuesto corresponde no sólo a la recidiva de lepra lepromatosa dado el IB en ascenso sino al ENL teniendo en cuenta las manifestaciones sintomatológicas del paciente y los nódulos cutáneos evidenciados al examen físico de las diferentes consultas.

De igual forma, se pudo observar que después 11 meses de haber reiniciado la PQT el paciente presentó evolución satisfactoria. Además, se debe destacar que es inusual la presentación de este cuadro clínico en la ciudad de Bogotá, que no es una zona endémica de la enfermedad y genera también interés el hecho de haber ocurrido después de haber finalizado el tratamiento inicial completo y aun después de haberlo continuado, por lo que se hace esencial indagar sobre aspectos socioeconómicos o de predisposición genética (13) que lo pudiesen haber fundamentado, mediante la aplicación de pruebas moleculares como proteína S-100 o SAA, buscando posibles polimorfismos de los genes CCDC122, C13orf31, NOD2, TNFSF15, HLA-DR, RIPK2 y LRRK2 (13,21).

### Agradecimientos

Al Doctor Gerzaín Rodríguez Toro, por habernos guiado y acompañado durante el proceso de investigación. A la Doctora Edna Ruth Padilla por habernos orientado en la selección del caso, dada su importancia en Salud Pública. A la Doctora Elga Johanna Vargas por la interpretación de placas histológicas y la fotografía de las mismas.

## Referencias

- Rodríguez G, Pinto R. La Lepra. Imágenes y Conceptos. Medellín. Universidad de la Sabana, Universidad de Antioquia; 2007.
- Diana N.J. Lockwood & María Da Graca Cunha. Developing new MDT regimens for MB patients; Time to test ROM 12 month regimens globally. *Lepr Rev.* 2012; 83: 241–244.
- Gerzaín Rodríguez Toro, Rafael Pinto García. Mujer Joven con epistaxis, fiebre y nódulos cutáneos, agravados durante su segundo embarazo. *Cuadernos de Medicina.*2007;1(1).
- Gerzaín Rodríguez, María Claudia Abaúnza, Elga Vargas, Fernando López. La lepra y el Testículo. *Biomédica.*2012; 32:13-22.
- David M. Scollard. Chemotherapy of leprosy has changed (almost) everything. *Lepr Rev.* 2012;83:245–246.
- Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffrullah S, Torres O, Suneetha S, *et al.* Clinical course of erythema nodosum leprosum: An 11 year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74:868-79.
- Ministerio de Protección social. Plan estratégico de Colombia para aliviar la carga de la enfermedad y sostener las actividades de control de la lepra. 2010-2015. Bogotá: Gráficas Ducal; 2009.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Fedesalud. Ministerio de Protección social. Guía de Atención Integral de la Lepra. 2010.
- Kaimal, S., & Thappa, D. M. Relapse in leprosy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology.*2009; 75(2): 126.
- Shen J, Liu M, Zhang J, Su W, Ding G. Relapse in MB leprosy patients treated with 24 months of MDT in south west China: A short report. *Lepr Rev.* 2006; 77:219-24.
- Sowmya, K., & Devinder, M. Relapse in leprosy. *Indian J Lepr.*2009; 75:126-135.
- Steven L. Walker, Michael F.R. Waters & Diana N.J. Lockwood. The Role of Thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev.* 2007;78:197–215.
- Zhang, F. R., Huang, W., Chen, S. M., Sun, L. D., Liu, H., Li, Y.,... & Yu, J. P. Genome wide association study of leprosy. *New England Journal of Medicine.* 2009; 361(27): 2609-2618.
- Vasudha A. Belgaumkar, Neetar R. Gokhale, Pradeep M. Mahajan, Renu Bharadwaj, Dakshayani P Pandit & Shantanu Deshpande. *Lepr Rev.* 2007;78: 223–230.
- Harminder Singh, Bithika Nel, Vibek Dey, Pawan Tiwari & Naveen Dulhani. *Lepr Rev.* 2011; 82:17–24.
- Mitranna Poojabyalaiah, Ramesh Bhat Marne, Rajina Varikkodan, Nandakishore Bala, Sukumar Dandakeri & Jacintha Martis. Relapses in multibacillary leprosy patients after Multi-drug therapy. *Lepr Rev.* 2008; 79: 320-324.
- Laura c Rodrigues, Diana J.N Lockwood. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet Infectious Diseases.*2011; 6:464-470.
- Walker, Stephen L.; Peter Nicholls; Sushmita Dhakal; Rachel Hawksworth; Murdo MacDonald.; Kishori Mahat; *et al.* A Comparison of the Change in Clinical Severity Scale Score and a Retrospective Physician Assessment of Neurological Outcome in Individuals with Leprosy Associated Nerve Function Impairment after Treatment with Corticosteroids. *Leprosy Review. British Leprosy Relief Association.* 2012.
- Alter, A., Alcaïs, A., Abel, L., & Schurr, E. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Human genetics.* 2008;123(3): 227-235.
- O.A. Chichava, L. Ariza, A.R. Oliveira, A.C. Ferreira, L.F. Marques Da Silva, J.C. Barbosa, A.N. Ramos JR & J. Heukelbach. Reasons for interrupting multidrug therapy against leprosy: The patients' point of view. *Lepr Rev.* 2011; 82:78–79.
- Maria Pena, Annemieke Geluk, Jolien J. Van Der Ploeg- Van Schip, Kees L.M.C. Franken, Rahul Sharma & Richard Trauman. Cytokine responses to *Mycobacterium leprae* unique proteins differentiate between *Mycobacterium leprae* infected and naïve armadillos. *Lepr Rev.* 2011; 82: 422 – 431.