

Caso Clínico

**Eritema nodoso necrosante en lepra lepromatosa asociada a infección mixta por *Mycobacterium lepromatosis* y *Mycobacterium leprae*. Reporte de caso**

**Necrotizing erythema nodosum in lepromatous leprosy associated with mixed infection by *Mycobacterium lepromatosis* and *Mycobacterium leprae*. Case report**

Olga María Aldama Olmedo<sup>1</sup> 

Marcial Escobar<sup>1</sup> 

María Julia Martínez<sup>1</sup> 

Monserrat Aldama<sup>1</sup> 

Camila Montoya Bueno<sup>2</sup> 

Luis Fabian Celias<sup>2</sup> 

Rigoberto Hernandez-Castro<sup>3</sup> 

Roberto Arenas-Guzmán<sup>3</sup> 

José Guillermo Pereira Brunelli<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Programa Nacional de Control de la Lepra, Centro de Especialidades Dermatológicas. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección de Anatomía Patológica. Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup>Secretaría de Salud, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Sección de Micología. Ciudad de México, CDMX, México.

**Autor correspondiente:**

Dr. José Guillermo Pereira Brunelli. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Programa Nacional de Control de la Lepra, Centro de Especialidades Dermatológicas. San Lorenzo, Paraguay.

Correo electrónico: [jose\\_pereira15@hotmail.com](mailto:jose_pereira15@hotmail.com)

**Artículo recibido:** 19 agosto 2020

**Artículo aprobado:** 11 octubre 2020



Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

**Como citar este artículo:** Pereira Brunelli JG, Arenas-Guzmán R, Hernández-Castro R, Aldama Olmedo OM, Escobar M, Martínez MJ, et al. Eritema nodoso necrosante en lepra lepromatosa asociada a infección mixta por *Mycobacterium lepromatosis* y *Mycobacterium leprae*. Reporte de caso. Rev. Nac. (Itauguá). 2020;12(2):107-115

## RESUMEN

La lepra es una enfermedad causada por *Mycobacterium leprae*. Su evolución crónica a veces se ve interrumpida por cuadros inmunológicos llamados reacción leprosa en pacientes con alta carga bacilar. Estos cuadros inmunológicos incrementan la morbilidad y pueden complicarse, volviéndose potencialmente mortales. En el espectro de estas reacciones, se han descrito algunas caracterizadas por lesiones vasculo necróticas, como el Fenómeno de Lucio y el eritema nodoso lepromatoso necrosante, que son asociadas a la lepra lepromatosa difusa y a la especie de bacilos recién descrita, *Mycobacterium lepromatosis*.

Presentamos un paciente de sexo femenino de 21 años de edad, que durante el tratamiento específico para lepra multibacilar presentó cuadros recidivantes de eritema nudoso que evolucionó a la forma necrosante. En este paciente se precisó a través de la biología molecular la presencia simultánea de *M. leprae* y *M. lepromatosis* como causantes de la enfermedad.

Este caso representa la primera comunicación de *M. lepromatosis* en el Paraguay, y también la primera infección dual como agente causante de lepra, en asociación con el *M. leprae*.

**Palabras clave:** *Mycobacterium lepromatosis*, eritema nudoso, lepra, Paraguay

## ABSTRACT

Leprosy is a disease caused by *Mycobacterium leprae*. Its chronic evolution is sometimes interrupted by immunological conditions called leprosy reaction in patients with high bacillary load. These immunological conditions increase morbidity and can be complicated, becoming life threatening. In the spectrum of these reactions, some characterized by vasculonecrotic lesions have been described, such as Lucio's Phenomenon and Necrotizing Lepromatous Nodus Erythem, which are associated with diffuse lepromatous leprosy and the species of bacilli just described, *Mycobacterium lepromatosis*.

We present a 21-year-old female patient, who during specific treatment for multibacillary leprosy presented recurrent pictures of erythema nodosum that evolved to the necrotizing form. In this patient, the simultaneous presence of *M. leprae* and *M. lepromatosis* as the cause of the disease was determined through molecular biology.

This case represents the first communication of *M. lepromatosis* in Paraguay, and also the first dual infection as a causative agent of leprosy, in association with *M. leprae*.

**Key words:** *Mycobacterium lepromatosis*, erythema nodosum, leprosy, Paraguay

## INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa, contagiosa, descrita desde la antigüedad y cuyo agente etiológico ha sido atribuido exclusivamente a una única especie, el *Mycobacterium leprae*<sup>(1)</sup>.

En el año 2008, una nueva especie fue descrita gracias a la utilización de técnicas de biología molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la secuenciación. De esta manera, en México fue descubierto un organismo genéticamente similar al *M. leprae* en pacientes con lepra lepromatosa difusa, denominado *Mycobacterium lepromatosis*<sup>(1)</sup>. Un análisis posterior de 22.814 nucleótidos reveló una diferencia del 9.1%, entre ambos microorganismos, lo que corroboró una divergencia de especie, que ocurrió hace aproximadamente 10 millones de años. Esto concluye que el *M. lepromatosis* es un organismo muy antiguo, pero recientemente reconocido y causante de lepra<sup>(1,2)</sup>.

La lepra sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial, los reportes de la Organización Mundial de la Salud del año 2018, revelan que 161 países tienen casos de lepra; 208.619 casos nuevos a nivel mundial, 34.358 en el continente americano y 345 casos en el Paraguay<sup>(3)</sup>.

Los blancos principales de la lepra son la piel y los nervios periféricos, con amplio espectro clínico dependiente de la inmunidad específica del huésped. Afecta a todas las edades generalmente con convivientes cercanos afectados, presenta lento desarrollo, lo que la convierte en una enfermedad crónica. El diagnóstico se basa en tres pilares principales la clínica, histopatología y baciloscopia. En la actualidad se cuentan con métodos serológicos como los anticuerpos anti PGL1 y métodos moleculares como la PCR, auxiliares del diagnóstico<sup>(4,5,6)</sup>.

Durante su evolución, la enfermedad es interrumpida en algunos pacientes por los estados reaccionales relacionados a la inmunidad celular y humoral, algunas de estas pueden cursar con lesiones vasculo necróticas, como el eritema necrosante o fenómeno de Lucio y eritema nudoso leproso (ENL)<sup>(4-7,8,9)</sup>.

Estudios de biología molecular, vinculan la presencia del *M. lepromatosis* como agente causal de estas formas ulcero necrosantes, presentes en la forma lepromatosa difusa con fenómeno de Lucio.

Posteriormente, fueron reportados pacientes con ENL necrosante donde fue identificado *M. lepromatosis*, pudiendo coexistir en una infección dual con *M. leprae*<sup>(4-7,8,9,10)</sup>.

En nuestro país hay reportes de formas vasculonecroticas, pero no se han hecho estudios de biología molecular para identificar al real agente causal<sup>(5-10,11)</sup>.

A nivel mundial, ha sido reportado *M. lepromatosis* en casos de pacientes con lepra lepromatosa (LL) difusa e inclusionodular en México y Puerto Rico. En Singapur se ha podido identificar *M. Lepromatosis* además de en pacientes con LL difusa, y nodular, en formas bordelaine (LB), así como en pacientes con fenómeno de Lucio y ENL necrosante<sup>(4-7-9,10)</sup>.

En el sur de Brasil en un estudio de 52 pacientes, en 46 se detectó el agente etiológico; de ellos *Mycobacterium leprae* en 36, *M. lepromatosis* en 7 y ambos agentes en 3. Por lo tanto, *M. lepromatosis* causó o contribuyó al 21.7% de los casos<sup>(11)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 21 años, oriunda de Concepción - Paraguay, que consulta por lesiones cutáneas diseminadas, dolorosas, recidivantes, localizadas en rostro, brazos y piernas de 2 años de evolución que posteriormente se ampollan y ulceran. El cuadro se acompaña de sensación febril. Se automedica con prednisona.

Como antecedentes, en el año 2016 fue diagnosticada de LL Nodular. Presentaba infiltración de lóbulos de oreja, lepromas en rostro y brazos, discapacidad grado

1. Recibió 12 meses de tratamiento con poliquimioterapia multibacilar. Presentó episodios de ENL en tratamiento irregular. Adicta a drogas ilícitas.

Se inició tratamiento con metronidazol, ciprofloxacina y cefazolina, en el hospital del interior con diagnóstico de sobre infección bacteriana.

Al examen físico presenta lesiones ampollares sobre una base eritematoviolácea y otras ulceronecroticas y costrosas en rostro, brazos y piernas (Figura 1 y 2).



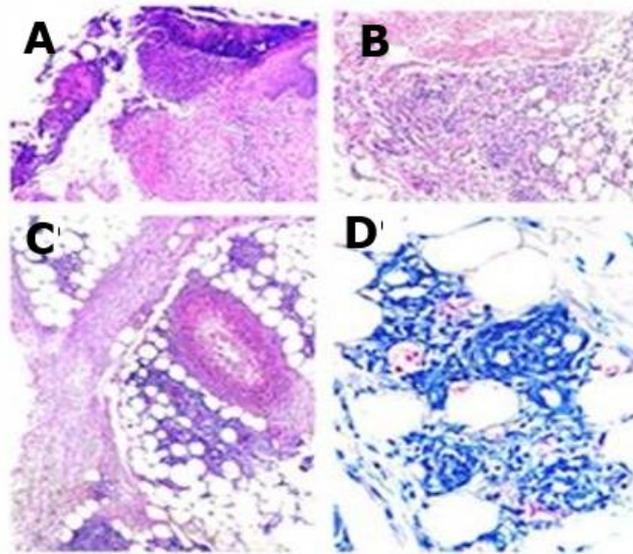
**Figura 1:** Lesiones ulcerocostrosas con costras hemáticas en rostro.



**Figura 2:** Lesiones ampollosas, purpúricas sobre baseeritematosas en miembros inferiores.

Los diagnósticos planteados fueron ENL Necrotizante, fenómeno de Lucio, vasculitis asociada a drogas, vasculitis de otra etiología.

Se realizó toma de muestras de lesión de piel para baciloscopia, histología y biología molecular. Baciloscopia: BAAR 3 (+) bacilos fragmentados y granulados. Los hallazgos histológicos revelaron, epidermis ulcerada, en la dermis e hipodermis presentaba infiltrado granulomatoso de tipo macrofágico acompañado de infiltrado neutrofilico y compromiso vascular con vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños y medianos, en la coloración de Ziehl-Neelsen se encontraron numerosos bacilos ácido alcohol resistentes en su mayoría de aspecto granuloso. Estos Hallazgos histológicos fueron consistentes con eritema nudoso lepromatoso (ENL)(Figura 3).



**Figura 3:** Imágenes histológicas consistentes con eritema nudoso lepromatoso. **A)** epidermis ulcerada con material fibrinoleucocitario (Hematoxilina-eosina,10X). **B)** dermis e hipodermis con infiltrado granulomatoso de tipo macrofágico difuso e infiltrado neutrofílico acompañante (Hematoxilina-eosina,40X). **C)** Presencia de compromiso vascular con vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños y medianos (Hematoxilina-eosina,40X). **D)** bacilos ácido alcohol resistentes con coloración de Ziehl-Neelsen, 40X

Se usó un protocolo de xileno-alcohol para remover la parafina en una biopsia de piel. El DNA total se extrajo usando un kit DNeasy para sangre y tejido (Qiagen, Ventura, CA, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. La identificación molecular se logró usando repetidas secuencias de RLEP para *M. lepraey hemN* gene para *M. lepromatosis*. Para amplificación de reacción en cadena de polimerasa (PCR), se usaron un set de *primers* RLEP-7 (5'-TGAGGCTTCGTGTGCTTTGC-3') y RLEP-8(5'-ATCTGCGCTAGAAGGTTGCC-3') para *M. leprae* los cuales amplificaron un fragmento de 450 bp y LPM 244-F (5'-GTTCTCCACCGACAAACAC-3') y LPM 244 (5'-TTCGTGAGGTACCGGTGAAA-3') que amplificaron un fragmento de 244 bp<sup>(12)</sup>. Se inicia tratamiento con prednisona a 1 mg/kp/día. Dentro del contexto social de la paciente se consideró imprudente el uso de talidomida.

a paciente presento buena evolución con progresiva cicatrización de las lesiones (Figura 4).



**Figura 4:** Lesiones cicatrizales luego del tratamiento.

## DISCUSIÓN

EIENL es una complicación inflamatoria inmunomediada que afecta al 50 % de las formas de LL y 10 % de las LB<sup>(13)</sup>. Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo 3 mediado por inmunocomplejos con activación de neutrófilos<sup>(14)</sup>, motivo de consulta frecuente en los pacientes con lepra en nuestro país<sup>(5-9-13)</sup>.

En las formas severas, se cree que existe una masiva descarga de antígenos por parte del macrófago, produciéndose una unión antígeno anticuerpo específico con formación de inmunocomplejos y activación neutrofílica, que llevarían a producir lesiones ulcero necróticas en pacientes generalmente con alta carga bacilar, más frecuentemente luego de iniciado el tratamiento<sup>(13-15)</sup>. Las lesiones son profundas y dolorosas, pudiendo simular una vasculitis cutánea<sup>(9, 10)</sup>.

Clínicamente, se caracterizan por nódulos dolorosos que se ampollan, ulceran y necrosan; forma de presentación en el caso presentado. Pueden estar acompañado se fiebre, artralgias, neuritis, orquitis, iridociclitis<sup>(10)</sup>.

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de neutrófilos con intenso infiltrado neutrofilicoperivascular y presencia de estos en dermis llegando incluso al subcutáneo<sup>(13)</sup>.

Existen varias comunicaciones a nivel mundial de que estas formas vasculonecróticas están asociadas a *M. lepromatosis*<sup>(1,2-4-7-9-10-14-15)</sup>. En nuestro país hay reportes de formas vasculonecróticas pero no ha sido determinada la presencia de este microorganismo<sup>(1-5-6-9)</sup> así como no han sido reportados casos de infección dual de *M. leprae* y *M. lepromatosis*<sup>(7)</sup>.

La lepra no se caracteriza por ser una enfermedad con alta mortalidad, sí con una importante morbilidad, debido a las reacciones lepromatosas, y a las discapacidades que conducen las alteraciones neurológicas producidas por la infección y que empeoran con cada episodio reaccional. La mortalidad se da

generalmente asociada a los tratamientos inmunosupresores indicados en estos casos. Aunque el tratamiento de elección es la talidomida, en este caso por el contexto sociocultural de la paciente se decidió tratamiento corticoesteroideo. Aunque se ha demostrado que las formas necrotizantes de las reacciones se relacionan a la presencia de *M. lepromatosis* no parece ser más grave que las producidas por el *M. leprae*. Las evidencias hasta el momento demuestran que la diferenciación entre una infección por uno u otro patógeno no es necesaria desde el punto de vista del diagnóstico y tratamiento médico óptimo<sup>(2)</sup>.

En este caso, gracias al método molecular se ha podido identificar la presencia de ambos microorganismos, como causa de LL nodular con ENL necrotizante.

Se ha comprobado además que el *M. lepromatosis* conserva todas las funciones necesarias para infectar a las células de Schwann del sistema nervioso periférico y también puede ser neurogénico.

Con este paciente estamos reportando el primer caso confirmado en el país de la presencia de *M. lepromatosis*, en este caso en asociación con *M. leprae* con las clásicas lesiones vasculo necróticas descritas asociadas a la presencia de este agente.

## CONCLUSIÓN

Reportamos el primer caso confirmado por biología molecular de lesiones necrosantes en pacientes con lepra, asociadas a la presencia de la especie recientemente descrita *M. lepromatosis*.

## Declaración de contribución de autores

Aldama Olmedo OM, Escobar M, Martínez MJ, Aldama M, Montoya Bueno C, Celias LF, Hernandez-Castro R, Arenas-Guzmán R y Pereira Brunelli J: participaron en la planeación del estudio, recolección y análisis de los datos, redacción, revisión en aprobación de la versión final del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Han XY, Jessurun J. Severe leprosy reactions due to *Mycobacterium lepromatosis*. Am J Med Sci 2013;345(1):65-69. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31826af5fb.
2. Scollard D. Infection with *Mycobacterium lepromatosis*. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(3):500-501. doi: 10.4269/ajtmh.16-0473.
3. World Health Organization. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. Weekly epidemiological record. 2019;94(35/36):389-412. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326776/WER9435-36-389-411-en-fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
4. Dhillon K, Sharma D, Sing T, Tandon N, Sarin G, Khan A, et al. Erythema necroticans: a rare reaction pattern in leprosy. Ind J Adv Med 2015;2(2):185-187. doi: 10.5455/2349-3933.ijam20150525.
5. Aldama A, Rivelli V, Aldama O, Ozekoski D, Gorostiaga G. Lepra hoy: consideraciones

- epidemiológicas del Hospital Nacional. Rev. Nac. (Itauguá). 2009; 1(2):27-30.
6. Mohanty P, Naaz F, Bansal K, Kumar D, Sharma S, Arora M, *et al.* Molecular detection of *Mycobacterium leprae* using RLEP-PCR in post elimination of leprosy. Mol Biol Res Commun. 2020;9(1):17-22. doi: 10.22099/mbrc.2020.35658.1464.
  7. Widiatma R, Sukanto H. Difusse lepromatous leprosy caused by dual infection of *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*: A case report. Dermatology Reports. 2019; 11(s1):8094. doi: 10.4081/dr.2019.8094.
  8. Hoyos Gómez C, Cardona Castri N. Reacciones leprosas. Rev CES Med 2016;30(2):200-209.
  9. Lezcano L, Di Martino B, Galeano G, Aldama A, Rodríguez M, Knopfmacher O, *et al.* Reacciones vasculonecróticas en lepra. Descripción de dos casos de fenómeno de Lucio. Med Cutan Iber Lat Am. 2010;38(4):161-163.
  10. Riveros R, Contreras R, Galeano G, Di Martino B, Rodríguez M, Bolla B. Reacciones leprosas simulando vasculitis cutánea. Reporte de 3 casos y revisión de la literatura. Rev. Par. Reumatol. 2019;5(1):33-38.
  11. Han XY, Aung FM, Choon SE, Werner B. Análisis de los agentes de lepra *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* en cuatro países. Soy J Clin Pathol. 2014;142(2):524-532. doi: 10.1309/AJCP1GLCBE5CDZRM.
  12. Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, Herbig A, Avanzi C, Busso P, *et al.* Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. PNAS. 2015, 112(14) :4459-4464. doi: 10.1073/pnas.1421504112.
  14. Samudio G, Espínola R. Reacciones lepromatosas en pacientes adultos y pediátricos en un centro de referencia. Programa Nacional de Lepra, Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá). 2016;8(2):4-18. doi: 10.18004/rdn2016.0008.02.004-018.
  15. Trave I, Barabino G, Cavalchini A, Parodi A. Long-term ulcerations caused by *Mycobacterium lepromatosis*. Int J Mycobacteriol 2020;9(2):223-5. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_40\_20.
  16. Negera E, Walker SL, Girma S, Doni SN, Tsegaye D, Lambert SM, *et al.* Clinico-pathological features of erythema nodosum leprosum: A case-control study at ALERT hospital, Ethiopia. PLoS Negl Trop Dis 2017; 11(10):1-11. doi: 10.1371/journal.pntd.0006011.