



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Manejo y experiencia clínica en eritema nudoso leproso en 4 casos



Management and clinical experience in Hansen disease's type 2 reaction in four cases

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica producida por *Mycobacterium leprae*, un microorganismo intracelular obligado con gran tropismo por la piel y el sistema nervioso periférico. El sistema de clasificación de Ridley y Jopling¹ describe 5 formas de enfermedad en función de las características clínicas, microbiológicas, histológicas e inmunológicas del paciente; establece la lepra lepromatosa (forma multibacilar) y la lepra tuberculoide (forma paucibacilar) como los 2 extremos de polarización del espectro clínico. Las leprorreacciones son exacerbaciones agudas de la enfermedad de Hansen (EH)² descritas entre el 30-50% de los pacientes y son responsables de la mortalidad asociada a esta enfermedad. Clásicamente se han descrito 2 formas: la reacción tipo 1 o *upgrading* y la reacción tipo 2 o eritema nudoso leproso (ENL).

Presentamos 4 casos de ENL atendidos en nuestro servicio desde marzo de 1999 hasta mayo de 2019 (tabla 1). Se trata de 3 varones

y una mujer, con una mediana de edad de 39 años. El diagnóstico y seguimiento del ENL se realizó en nuestro centro en todos los casos. Los casos número 3 y 4 eran originarios de Brasil, y el último refería diagnóstico de EH en un familiar de segundo grado, siendo los casos 1 y 2 pacientes con EH no importada. En 2 de los casos, el ENL se manifestó como forma de comienzo de la enfermedad sin haber iniciado aún tratamiento con multiterapia específica (MDT). En todos ellos, la exploración cutánea mostraba múltiples nódulos eritematosos, indurados, dolorosos en extremidades superiores e inferiores. El caso 3 presentaba además fiebre, pérdida de peso y rinorrea acuosa. El diagnóstico de una neoplasia pancreática, la implantación de un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel y el inicio de MDT, son los factores identificables como posibles desencadenantes en estos pacientes. El estudio histológico de las lesiones mostraba la presencia de neutrófilos (4/4), leucocitoclasia (2/4) e infiltrado inflamatorio en el pániculo adiposo (4/4). La tinción de Ziehl-Neelsen ponía de manifiesto la presencia de bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) en 2 casos. Tras el diagnóstico, todos los pacientes iniciaron tratamiento con corticoides sistémicos (0,5 mg/kg/día), precisando el caso 3 tratamiento intravenoso a una dosis superior. Dada la gran tendencia a la

Tabla 1
Características clínico-epidemiológicas y clasificación de los casos de ENL

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
<i>Características epidemiológicas</i>				
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón
Edad	45 años	41 años	25 años	37 años
País de origen	España	España	Brasil	Brasil
Inmunosupresión	No	Sí (VIH)	No	No
Antecedentes familiares de la enfermedad de Hansen	No	No	No	Sí (familiar 2.º grado)
Enfermedad de Hansen (año diagnóstico)	Multibacilar (1999)	Multibacilar (1992) (diagnóstico en otro centro)	Multibacilar (2011)	Multibacilar (2017)
Localización clínica cutánea del ENL	Extremidades superiores	Extremidades superiores e inferiores	Extremidades superiores e inferiores	Extremidades superiores e inferiores
<i>Características histológicas en biopsia compatible con el ENL</i>				
Tinción Ziehl-Neelsen	+++	Negativa	+++	Negativa
Neutrófilos	Sí	Sí	Sí	Sí
Vasculitis	No descrita	Sí	Sí	No
Afectación pániculo	Sí	Sí	Sí	Sí
Tratamiento para la enfermedad de Hansen (inicio del tratamiento)	Pauta EE. UU. (1999)	Pauta desconocida (1992)	Pauta EE. UU. (2011)	Pauta OMS (2017)
Tiempo de aparición del ENL en relación al tratamiento con poliquimioterapia	Forma de inicio (pretratamiento)	Posttratamiento	Forma de inicio (pretratamiento)	Intra-tratamiento
Tratamiento específico del ENL	Corticoterapia sistémica Talidomida	Corticoterapia sistémica Talidomida	Corticoterapia sistémica Talidomida	Corticoterapia sistémica
Clasificación del ENL ^a	Crónico	Crónico	Crónico	Crónico
Factores precipitantes	—	Neoplasia pancreática	DIU	—

DIU: dispositivo intrauterino; ENL: eritema nudoso leproso; OMS: Organización Mundial de la Salud.

^a World Health Organization³.



Figura 1. Manifestaciones clínicas cutáneas de leproreacción tipo 2. A) Nódulo subcutáneo, indurado y doloroso en el pabellón auricular. B) Nódulo en cara extensora del miembro superior. C) Placas eritematoedematosas con vesiculación central, similares a un eritema multiforme. D) Pápulas eritematovioláceas que pueden evolucionar a necrosis y ulceración.

recurrencia, se inició tratamiento con talidomida (200-400 mg/día, según peso) en 3 de ellos, desconociendo la evolución del caso 1, por pérdida de seguimiento. Como efecto adverso, la somnolencia y la sensación de mareo-inestabilidad fueron frecuentes al inicio del tratamiento y con desarrollo posterior de tolerancia. En el caso 2, se inició talidomida a dosis de 400 mg/día, manteniendo la misma dosis hasta el control clínico, con disminución posterior de 50 mg/día cada semana, hasta la suspensión completa. En el caso 3, la paciente experimentó amenorrea al inicio del tratamiento; comenzó dosis de 200 mg/día que mantiene en la actualidad por rebrote si suspensión. Durante el seguimiento, se han realizado baciloscopias seriadas con resultados rigurosamente negativos en todos los pacientes.

La leproreacción tipo 2 es un cuadro inflamatorio agudo característico de las formas multibacilares⁴. Las leproreacciones se producen como consecuencia del desequilibrio entre el sistema inmune del paciente y la micobacteria producido, en muchas ocasiones, por el inicio del tratamiento antibiótico específico; sin embargo, se han documentado múltiples causas como desencadenante (fármacos, infecciones, embarazo, tratamiento anticonceptivo). En la tipo 2 subyace un mecanismo de hipersensibilidad tipo III de Gell y Coombs^{4,5}, con la formación de inmunocomplejos circulantes que son depositados en la pared vascular. Posteriormente, se produce el reclutamiento de polimorfonucleares⁶ y la consiguiente vasculitis leucocitoclástica que puede afectar a múltiples órganos y tejidos (fiebre, artritis, osteítis, miositis, iridociclitis, rinitis y la característica neuritis). En función del daño tisular cutáneo, podemos encontrar (fig. 1) máculas eritematosas, lesiones eritema multiforme-like, nódulos subcutáneos, púrpura extensa o incluso áreas necróticas (fenómeno de Lucio, típico de pacientes con lepra lepromatosa difusa)^{7,8}.

El tratamiento comprende la no suspensión de la MDT, la prevención de nuevos brotes evitando desencadenantes (precaución con la anticoncepción hormonal) explicando al paciente el cuadro, y evitando el abandono terapéutico. Se debe utilizar corticoides sistémicos a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, con descenso de 10 mg/cada 15 días y, si corticodependencia o no respuesta, se puede usar talidomida⁹ como primera línea de tratamiento (con la asociación obligatoria de doble anticoncepción en mujeres en edad fértil). Como alternativas eficaces, contamos con la clofazimina y con el uso de anti-TNF en casos aislados publicados con buena respuesta¹⁰.

El tiempo de duración del ENL no está establecido, pudiendo presentarse antes, durante y hasta varios años después de la finalización del tratamiento MDT, por lo que debe considerarse como complicación de la enfermedad en el control y seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización ni publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr.* 1966;34:255–73.
2. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:801–27. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13301>
3. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (?2019)? Report of informal consultation on treatment of reactions and prevention of disabilities, 11-13 December 2018, Chennai, India. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. [consultado 1 Sep 2019] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325146>
4. 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:e0006011, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006011>
5. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79:739, <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.120719>
 6. Pulido-Pérez A, Mendoza-Cembranos MD, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Erythema nodosum leprosum and reversal reaction in 2 cases of imported leprosy. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:915–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.09.009>
 7. Wankhade VH, Debnath P, Singh RP, Sawatkar G, Bhat DM. A retrospective study of the severe and uncommon variants of erythema nodosum leprosum at a tertiary health center in central India. Int J Mycobacteriol. 2019;8:29–34, <http://dx.doi.org/10.4103/ijmy.ijmy-174-18>
 8. Kim JY, Chung KY, Kim WJ, Jung SY. Lucio phenomenon in non-endemic area of Northeast Asia. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:e192–4, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13920>
 9. Van Veen NH, Lockwood DN, van Brakel WH, Ramirez J Jr, Richardus JH. Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. Lepr Rev. 2009;80:355–72.
 10. Santos JRS, Vendramini DL, Nery JADC, Avelaira JCR. Etenarcept in erythema nodosum leprosum. An Bras Dermatol. 2017;92:575–7, <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175471>

Lula María Nieto-Benito^{a,*}, Alejandro Sánchez-Herrero^{a,b}, Verónica Parra-Blanco^b y Ana Pulido-Pérez^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lula.m.nieto@gmail.com (L.M. Nieto-Benito).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.09.003>

0213-005X/ © 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Infección espinal por una cepa defectiva de *Streptococcus intermedius* diagnosticada mediante PCR multiplex



Spinal infection caused by a defective strain of *Streptococcus intermedius* diagnosed by multiplex-PCR

Presentamos un caso de infección espinal por una cepa defectiva de *Streptococcus intermedius*, cuyo diagnóstico fue facilitado por la utilización de una PCR multiplex.

Se trataba de un varón de 70 años con diabetes mellitus tipo 2 ingresado por lumbalgia de 15 días de evolución con deterioro del estado general y fiebre. Negaba traumatismo previo. En la exploración presentaba dolor a la palpación en la columna lumbar con maniobras sacroilíacas negativas, y en la analítica leucocitosis de $23,9 \times 10^9/l$ (84,2% neutrófilos) con proteína-C-reactiva de 23,24 mg/dl. Se inició tratamiento empírico con ceftriaxona.

La resonancia magnética realizada 2 días después mostró imágenes compatibles con artritis séptica erosiva de las facetas lumbares interapofisarias izquierdas a nivel de L4-L5 y varias colecciones epidurales y paravertebrales compatibles con abscesos. Se intervino quirúrgicamente para drenar las colecciones paravertebrales, enviándose muestras a microbiología.

La tinción de Gram mostró un elevado número de leucocitos polimorfonucleares, pero no microorganismos. Se cultivó en placas de agar-sangre y agar-chocolate (incubadas en CO₂), medio de Schaedler (anaerobiosis) y en caldo de tioglicolato enriquecido. Tras 18 h de incubación ningún medio mostró crecimiento, por lo que una porción de la muestra se diluyó con suero fisiológico y se realizó una PCR multiplex (BCID, FilmArray[®], Biofire), con resultado positivo para *Streptococcus* spp., siendo negativo para *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae*.

Tras 48 h de incubación todos los medios sólidos permanecieron negativos y una tinción de Gram del caldo de tioglicolato mostró cocos grampositivos en cadenas, a pesar de lo cual en los subcultivos a medios sólidos no se obtenía crecimiento.

Ante la sospecha de una cepa nutricionalmente deficiente se realizaron nuevos subcultivos del caldo, colocando en las placas discos de papel (BBLTM TaxoTM) impregnados con clorhidrato de piridoxal al 0,001%. Tras la incubación nocturna aparecieron colonias satélites alrededor de los discos (fig. 1).

Se inoculó una porción del caldo de tioglicolato en un frasco de hemocultivo anaerobio (BD BACTEC[™] Plus Anaerobic/F), que mostró crecimiento a las 33 h de incubación. Tras subcultivos de este

frasco se consiguió un crecimiento suficiente en los medios habituales, sin necesidad de ser suplementado ni para los subcultivos ni para la realización de las pruebas de identificación y antibiograma.

La identificación se hizo mediante el sistema API[®] 20 Strep (bio-Merieux), con un porcentaje de acierto del 91,2% para *S. intermedius*, coincidente con la obtenida por MALDI-TOF (Bruker) y fue confirmada en el Centro Nacional de Microbiología.

En el antibiograma con discos y tiras de gradiente, la cepa mostró sensibilidad a penicilina G, amoxicilina, cefotaxima, eritromicina y clindamicina.

Este hallazgo microbiológico hizo sospechar un origen odontógeno de la infección, consultándose con el servicio de cirugía maxilofacial, que procedió a la exodoncia de 7 piezas dentarias afectas. Un ecocardiograma transesofágico descartó la existencia de vegetaciones. El paciente evolucionó favorablemente, con resolución del cuadro tras tratamiento con ceftriaxona iv durante 20 días y posteriormente amoxicilina oral hasta completar 6 semanas.

S. intermedius forma parte de la microbiota orofaríngea, el tracto gastrointestinal y el genitourinario¹. Más del 40% de los aislamientos clínicos proceden de la placa dental, habiéndose comunicado la propagación hematogena tanto en procedimientos quirúrgicos como conservadores², y es una importante causa de infecciones graves, incluyendo abscesos cerebrales y hepáticos³, sobre todo en

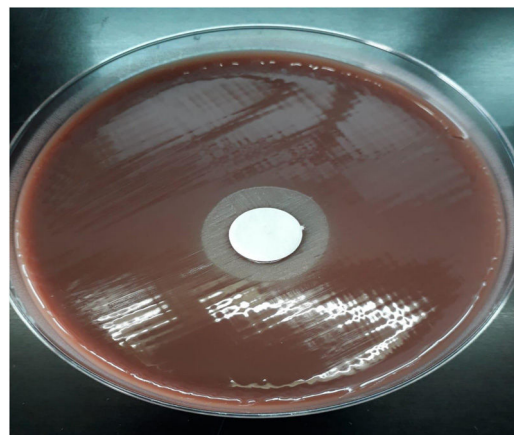


Figura 1. Placa de agar-chocolate mostrando satelitismo alrededor de un disco impregnado con clorhidrato de piridoxina al 0,001%.