

Lepra en el tercer milenio. A propósito de cuatro casos en Málaga, dos autóctonos y dos importados

Leprosy in the third millenium. Four cases in Malaga, two autochthonous and two imported

Norberto López Navarro, Ricardo Juan Bosch García, Guillermo Ruiz del Portal Pérez-Bryan, Rosa Castillo Muñoz, Antonio Tejera Vaquerizo, Enrique Herrera Ceballos

Cátedra y Servicio de Dermatología. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Victoria". Málaga. España.

Correspondencia:

Ricardo J. Bosch
Cátedra de Dermatología. Facultad de Medicina
Boulevard Louis Pasteur, 32
29071 Málaga. España
e-mail: ricardobosch@aedv.es

Resumen

Aunque los focos históricos de infección leprosa en nuestro país están controlados y prácticamente inactivos, se siguen diagnosticando algunos casos autóctonos aislados. Además, la existencia en los últimos años de una elevada inmigración procedente de zonas endémicas, hace cada vez más posible la llegada de casos importados.

Presentamos 4 pacientes, tres varones y una mujer, de 28, 30, 46 y 81 años de edad, afectos de lepra, dos de tipo lepromatoso, una borderline lepromatosa y otra indeterminada. Dos casos eran autóctonos de Málaga y dos importados de Bolivia y Brasil, con diferencias en edad y actividad laboral entre ambos tipos de pacientes. Se destaca un caso de lepra lepromatosa florida en un paciente malagueño de edad avanzada que no se diagnosticó hasta que fue remitido a nuestro hospital por otro problema de salud.

(López Navarro N, Bosch García RJ, Ruiz del Portal Pérez-Bryan G, Castillo Muñoz R, Tejera Vaquerizo A, Herrera Ceballos E. Lepra en el tercer milenio. A propósito de cuatro casos en Málaga, dos autóctonos y dos importados. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35:219-224)

Palabras clave: Lepra, nuevos casos, autóctonos, importados.

Summary

Although historical leprosy focus in our country are under control and show low activity, new cases from time to time are emerging. In addition, the high immigration in the last few years from endemic areas provide facilitates the arrival of imported cases.

We report four cases of leprosy, three males and a female, 28, 30, 46 and 81-year-old, two with the lepromatous type, one borderline lepromatous and an undetermined one. Two patients are from Malaga and the other two come from Colombia and Brazil, with some differences in age and activity among both types of patients. It is remarkable one case of lepromatous leprosy in an old patient from Malaga undiagnosed since he was seen at emergency area of our hospital for other health problem.

Key words: Leprosy, new cases, autochthonous, imported.

La lepra es una enfermedad granulomatosa crónica que afecta fundamentalmente a la piel y a los nervios. Está producida por *Mycobacterium leprae*, bacilo grampositivo de crecimiento intracelular obligado descrito por Hansen en el año 1873, que aún no ha podido cultivarse *in vitro*[1]. Afecta de forma endémica fundamentalmente a países subdesarrollados o en vías de desarrollo, donde constituye un proble-

ma de salud de primer orden[2]. En nuestro medio la prevalencia de la enfermedad es baja, con tasas inferiores a 1 por 10.000, lo que nos sitúa en la media europea[3].

El diagnóstico de la enfermedad se inicia con la sospecha clínica ante lesiones cutáneas muy variadas e inespecíficas, que se complementa con una buena exploración neurológica, examen histopatológico y estudios dirigidos a la demostración

del bacilo en diferentes muestras orgánicas. El tratamiento a base de poliquimioterapia está estandarizado por la OMS según se trate de una forma multi o paucibacilar[4].

Presentamos cuatro pacientes vistos en nuestro servicio de dermatología del hospital clínico universitario Virgen de la Victoria de Málaga con lesiones cutáneas que se demostraron debidas a enfermedad de Hansen. Dos de ellos eran naturales de la misma provincia y dos extranjeros, un colombiano y una brasileña.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 30 años, natural de Colombia, residente en Marbella desde hace 8 años y de profesión guarda jurado. Antecedentes de epistaxis de repetición. Es remitido a consulta en agosto de 2003 por máculas eritematosas asintomáticas en extremidades y tronco de un año de evolución.

A la exploración mostraba lesiones maculares eritematosas, extensas, bilaterales y asimétricas, de tamaños variables de 1 a 8 cm, borde externo mal definido. Se localizaban fundamentalmente en extremidades superiores, pero también en caras laterales del tronco, y nalgas donde mostraba clara morfología anular (Figura 1). Existían también lesiones similares en cara. Se detectaron hipoestésias en algunas zonas.

Pruebas complementarias hematimétricas y serológicas sin alteraciones significativas. Biopsia cutánea. Practicada en región lumbar derecha muestra infiltrado linfohistiocitario de predominio en dermis superficial y media, de distribución perivascular, perianexial y perineural, apreciándose en algunos de los cortes estructuras nerviosas engrosadas e infiltradas. Se apreciaron así mismo bacilos ácido-alcohol resistentes en el interior de algunos histiocitos.

Baciloscopias: Negativas en moco nasal y linfa.

Diagnóstico: Lepra tipo borderline lepromatosa.

Tratamiento y evolución: Se instauró poliquimioterapia con dapsona (100 mg día), rifampicina (600 mg mensuales) y clofacimina (50 mg día), por un periodo de 2 años con seguimientos cada 6 meses, estando actualmente el paciente inactivo bajo vigilancia.

Caso 2

Varón de 46 años, natural y vecino de Istán (Málaga), donde trabaja como albañil. Remitido a nuestro servicio por lesiones cutáneas que comenzaron en zona cervical posterior y que habían ido aumentando en número y tamaño en los últimos dos años. Se quejaba así mismo de sensación de hormigueo en la porción distal de miembros superiores e inferiores, y episodios febriles intermitentes autolimitados.



Figura 1. Lesiones eritematosas anulares en nalga del caso 1.

En la exploración presentaba lesiones nodulares múltiples del color de la piel normal, bien delimitadas, localizadas fundamentalmente en tronco, simétricas, de menos de 2 cm de diámetro máximo. Se apreciaban trastornos tróficos en extremidades, con úlceras de bordes bien definidos, en zonas de presión. Engrosamiento bilateral de ambos nervios cubitales. En cara mostraba alopecia parcial de la cola de las cejas e hipertrofia del lóbulo de la oreja. La exploración neurológica puso de manifiesto pérdida de sensibilidad en algunas de las lesiones cutáneas y abolición universal de la sensibilidad termoalgésica con una especial anestesia simétrica distal de carácter bilateral en extremidades.

Analítica: Sin alteraciones destacables.

Biopsia cutánea: Una lesión del tórax mostraba un intenso infiltrado inflamatorio dérmico compuesto por histiocitos de citoplasma vacuolado (células de Virchow), algunos en disposición perivascular y en la pared vascular. El infiltrado respetaba la zona subepidérmica (Figura 2). Con el Ziehl-Nielsen algunos histiocitos mostraban abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes en su interior.

Baciloscopía: En linfa fue negativa, pero el moco nasal mostró presencia de bacilos.

Con el diagnóstico de lepra lepromatosa se inició pauta de poliquimioterapia, con dosificación similar al caso anterior, realizando seguimientos semestrales, estando el paciente actualmente de alta de su proceso pero con secuelas derivadas del daño neural.

Caso 3

Varón de 81 años, natural de Coín (Málaga), donde ha vivido siempre salvo un pequeño periodo en la juventud en la que trabajó en Barcelona. Remitido a urgencias hospitalarias en

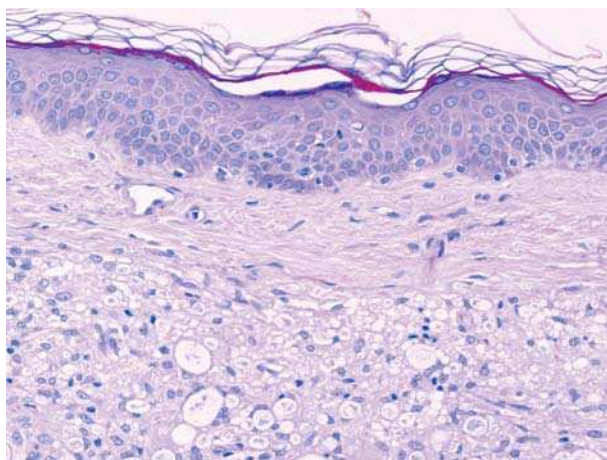


Figura 2. Infiltrado masivo de histiocitos vacuolizados (células de Virchow), respetando una banda subepidérmica (zona Grenz) en el caso 2.

septiembre de 2004 por autoabandono y postración intensa en los últimos meses, junto con una importante afectación del estado general de 2-3 días de evolución. Los familiares, que no convivían con el paciente, referían haber observado la aparición progresiva de lesiones cutáneas en los últimos dos años, tiempo en el que presentó un cambio importante del aspecto corporal general, junto con falta de apetito, tendencia al encamamiento y en los últimos meses importante pérdida de peso. No se encontraron antecedentes de lepra en la familia ni en su entorno próximo.

Dermatológicamente se apreciaban máculas hipocrómicas en tronco y extremidades de límites imprecisos con pérdida de sensibilidad en la mayoría de ellas. La piel presentaba un aspecto brillante, estando infiltrada no dejándose pellizcar. Los cambios tróficos eran muy evidentes y dominaban el cuadro clínico, con presencia de úlceras lineales y erosiones de forma predominante en extremidades. En cara mostraba alopecia parcial de la cola de las cejas, y abundantes lesiones tuberosas (lepromas), conformando la imagen conocida como facies leonina (Figura 3). Existía queratitis infiltrativa difusa en ambos globos oculares, con opacidad corneal. La exploración rinológica detectó perforación del tabique nasal. Los reflejos osteotendinosos estaban conservados, y parecía existir pérdida de la sensibilidad en las lesiones maculares, pero la colaboración del paciente en la exploración era casi nula.

Análisis: Signos de desnutrición con anemia ferropénica e hipoproteinemia. Serologías negativas.

Las tres biopsias cutáneas tomadas en distintos tipos de lesiones mostraban todas ellas cambios compatibles con lepra lepromatosa con abundantes bacilos en el interior de



Figura 3. Aspecto de la cara del paciente del caso 3 con alopecia de colas de cejas y múltiples lepromas conformando la típica facies leonina.

histiocitos vacuolados. Baciloscopia de exudado nasal y linfa negativas.

Tras su ingreso hospitalario se realizó soporte nutricional e hidroelectrolítico, profilaxis antibiótica y curas locales de las lesiones, pese a lo cual tras diversas fluctuaciones en su estado clínico, falleció por fallo cardíaco con encharcamiento pulmonar.

Caso 4

Mujer de 28 años de raza negra, natural de la zona de Mato Grosso en Brasil, y residente desde hace 4 meses en Fuengirola (Málaga). Era profesora de escuela primaria en su país de origen y sin ocupación en el momento de la consulta.

La paciente ingresó a cargo de medicina interna a través de urgencias en febrero de 2005 por cuadro de 48 horas de evolución consistente en malestar general, sudoración, escalofríos, dolor abdominal difuso e intermitente de elevada intensidad, náuseas y vómito, fiebre, postración y orinas oscuras. La paciente refería estar en tratamiento con 100 mg diarios de dapsona y 600 mg mensuales de rifampicina, indicadas en su país por mácula hipocrómica en brazo derecho.

Exploración física: Tinte ictérico cutaneomucoso. Abdomen con leve defensa a la palpación profunda. Pruebas

complementarias. Hb 7,60 g/dL, VCM 101 fL, PTA 62,7%, GOT 106 UI/L, LDH 2034 UI/L, Bilirrubina total 8,36 mg/dl, Bilirrubina directa 1,07 mg/dl. Serologías frente a VHB, VHC, VIH, micoplasma, coxiella, legionella, y para sífilis negativas. Hemocultivos negativos. Test de Coombs (+) para complemento. Test de HAM (-). El diagnóstico fue de anemia hemolítica por sulfona, comprobándose fuera de la crisis un déficit en la concentración de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PDH).

La única lesión cutánea consistía en una mácula hipocrómica en la cara anteroexterna del brazo derecho, de 7 x 10 cm y que tenía los bordes bien delimitados, ausencia de sensibilidad termoalgésica. No se palpaba engrosamiento de los troncos nerviosos.

Baciloscopias: Linfa y moco negativos.

Biopsia cutánea: Discreto infiltrado linfohistiocitario de predominio perivascular, perineural y perianexial sin evidenciarse bacilos.

Con el diagnóstico de lepra indeterminada se suspendió la dapsona, y se instauró tratamiento con una pauta con 50 mg día de clofacimina y 600 mg mensuales de rifampicina, con la que no han aparecido nuevas lesiones ni ha tenido reacciones adversas.

Comentario

La prevalencia de la lepra ha disminuido de forma muy significativa en las últimas décadas en los países desarrollados o en vías de desarrollo debido a la mejoría en las condiciones sociales e higiénicas, a su diagnóstico adecuado y a disponer de un tratamiento eficaz. Gracias a ello la carga mundial se ha reducido de 10,5 millones de casos en 1985 a 1,15 millones a comienzos de 1997[5]. De la misma forma en nuestro país su prevalencia global, que a finales de 1996 era de 0,125 casos/100.000 habitantes, se ha ido rebajando paulatinamente hasta 0,05 casos/100.000 habitantes en 2004. Puede decirse que hoy en día estamos en una situación de baja prevalencia, lo que ha reducido de forma muy significativa los problemas sociales y el gasto que suponen para el sistema sanitario las discapacidades que ocasiona esta enfermedad[4].

A pesar de estos importantes logros, no se ha conseguido en absoluto acabar con la enfermedad, al no existir de forma paralela un descenso de la incidencia en todos los países[6]. En España siguen diagnosticándose casos nuevos, 67 desde el año 2000, siendo Andalucía la comunidad que aporta un mayor número con un total de 19 pacientes, incluyendo tanto los casos importados como autóctonos[7]. La relación entre ambos es aproximadamente de mitad y mitad, como en nuestros casos de Málaga, pero con una cierta tendencia al incremento de los casos importados en los últimos 2 años,

fácilmente explicable por la enorme cantidad de inmigrantes que están llegando a España desde países subdesarrollados en los que la lepra continúa siendo un importante problema de salud pública[8]. Estos hechos están motivando un cambio en el paciente tipo de lepra que en nuestro medio solía ser un varón, de unos 40 años, analfabeto o con muy escasos estudios, y procedente generalmente del medio rural aunque pudiera diagnosticarse también en las grandes ciudades a donde se desplazaba en busca de trabajo[9]. Los casos importados por el contrario, se ven lógicamente en inmigrantes procedentes de países subdesarrollados de zonas endémicas de América Latina y del África subsahariana. Estos casos se dan tanto en hombres como en mujeres y a una edad más temprana que los autóctonos. Generalmente se presenta en adultos jóvenes, a los pocos años de su llegada a nuestro país, tras haberse contagiado en los primeros años de vida en sus países de origen, a menudo en malas condiciones higiénico-sanitarias y con escasas posibilidades de acceso a tratamientos eficaces[10].

Los casos importados seguirán, y posiblemente aumentarán, mientras siga la endemia en determinadas zonas del globo y continúen los flujos de población desde ellas. Corresponde a los organismos internacionales redoblar los esfuerzos para conseguir el objetivo varias veces aplazado de erradicar esta enfermedad.

Sin embargo, desde nuestra posición de dermatólogos españoles nos parece importante reflexionar sobre el hecho de que sigan apareciendo casos autóctonos en nuestro país. Ello nos muestra los importantes déficits en el conocimiento de esta enfermedad que siguen persistiendo: forma de transmisión, diferencias en los periodos de incubación, posibilidad de existencia en la comunidad de infecciones bacilíferas subclínicas[11]. Este último aspecto nos parece de especial importancia para intentar explicar como pudo haber adquirido la enfermedad el tercero de nuestros pacientes, que presentó un cuadro muy florido, sin que pudiera encontrarse en su entorno próximo ningún caso de lepra. En este sentido nos parecen muy interesantes los trabajos de varios grupos de lucha antileprosa dirigidos a la de detección precoz de posibles casos de lepra mediante el estudio de muestras de linfa y exudado nasal con la técnica de PCR[12, 13]. El objetivo es detectar pacientes con infecciones bacilíferas pero sin lesiones clínicas aparentes, y poder controlarlos, evitando así el contagio de otros sujetos pues es la nariz la principal puerta de salida de los bacilos[14].

Además, conviene resaltar la gran dificultad que entraña el diagnóstico y clasificación correcta de la lepra, especialmente en un medio de baja prevalencia. El proceso se inicia con la sospecha clínica, nada sencilla en una enfermedad tan polimorfa, pero que se basa fundamentalmente en demostrar

alteraciones de la sensibilidad superficial y engrosamiento de nervios periféricos asociadas a lesiones cutáneas sugerentes, y todo ello en un contexto epidemiológico compatible[15]. El siguiente paso, la demostración de la presencia del germen responsable, se ve dificultada a su vez por la evolución peculiar de la respuesta inmune y la complejidad del genoma de las micobacterias, que impiden disponer en la actualidad de pruebas prácticas, económicas y altamente sensibles y específicas para atestiguar su presencia[16]. La baciloscopia exige la toma de muestras de forma correcta por personal habituado a ello, lectura por personas expertas y que dediquen tiempo suficiente a su búsqueda antes de darlas por negativas, y además puede ser negativa en muchos tipos y fases de la enfermedad. La histopatología es una ayuda importante, pero salvo en las formas de lepra lepromatosa florida en las que pueden demostrarse los bacilos dentro de los histiocitos vacuolizados, muchas veces solo puede darnos la compatibilidad al observar infiltrados con cierta preferencia y afectando filetes nerviosos algo aumentados de tamaño. El Mitsuda, es cada día más difícil de poder realizar por la dificultad para conseguir reactivo, y desde luego valora la reactividad inmunológica del individuo frente a las micobacterias por lo que es de gran interés para la clasificación de la forma de la enfermedad, pero no tiene valor diagnóstico. Entre las nuevas técnicas, no disponibles en todos los medios, se encuentran las serológicas que pueden ser útiles, para detectar casos incipientes o subclínicos, pero no pueden sustituir a la baciloscopia ya que son negativas en muchas paucibacilares y muchos contactos seropositivos nunca contraerán la enfermedad[17]. De todas formas, asociada a la baciloscopia, es de ayuda para la decisión terapéutica, ya que habitualmente es positiva en los multibacilares y negativa en los paucibacilares. Además, se puede usar como marcador de un riesgo incrementado de recaída postratamiento, y para identificar a contactos de enfermos leproso[18].

Para el tratamiento de la lepra se utilizan mundialmente hasta el momento las pautas recomendadas por la OMS. Las

pautas incluyen tres drogas para las formas multibacilares (dapsona, rifampicina y clofacimina), y solo las dos primeras para las paucibacilares[19]. En este ámbito debemos estar atentos al posible desarrollo de efectos adversos indeseables, siendo uno de los más graves la posibilidad de anemia hemolítica por dapsona[20], cuyas graves alteraciones fueron el motivo de ingreso en nuestro hospital de la paciente del caso 4. Cuando vaya a emplearse este medicamento es conveniente descartar que no nos encontremos ante un paciente con baja actividad glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa mediante la correspondiente determinación. Para el futuro se están ensayando otras modalidades terapéuticas, que incluyen nuevas drogas como quinolonas, claritromicina y minociclina, que supongan una alternativa para aquellos pacientes que no toleran las anteriores, y que permitan establecer pautas con dosis únicas mensuales, aunque por supuesto está lejos el poder conseguir la pauta que reduzca a una sola dosis de un mes la duración del tratamiento[21].

Como conclusiones conviene señalar que aunque la lepra es muy poco frecuente en nuestro medio, no podemos dejar de considerarla entre los diagnósticos diferenciales en la práctica clínica diaria, ya que la enfermedad no se encuentra ni mucho menos erradicada. Al menos en las zonas endémicas clásicas (Andalucía, Canarias, Galicia, Levante), siguen viéndose casos esporádicos, y la llegada de inmigrantes procedentes de países endémicos ha alcanzado todos los rincones de España. Es preciso ampliar el perfil clínico que teníamos del paciente de lepra, que puede ser tanto un hombre como una mujer de cualquier edad. Diagnosticando lo antes posibles estos casos evitaremos sufrimientos y graves consecuencias a los pacientes, y reduciremos las posibilidades de diseminación de la enfermedad. Para ello es imprescindible que las nuevas generaciones de médicos sigan recibiendo ideas básicas sobre esta enfermedad durante su licenciatura, y que los futuros dermatólogos consigan una formación leproológica suficiente con los correspondientes cursos durante su residencia.

Bibliografía

- García Rodríguez JA, Picazo JJ. Microbiología Médica general. Ed. Mosby 1996;378-9.
- Olivares LM. Lepra reaccional. *Derm Arg* 2004;10:94-95.
- Boletín Epidemiológico del Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Archivo de enfermedades de declaración obligatoria. ISSN: 1135-6286. 2002; 10(26):277-284.
- Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS en lepra: séptimo informe. Ginebra: OMS; 1998. (serie de informes técnicos 874).
- Organización panamericana de la salud. En: Las condiciones de la salud en las américas (Vol 1). Washington, DC: BPS; 1994:183-185 (publicación científica 549).
- Rodríguez M, Castillo SG. Reporte de casos nuevos de Lepra estudiados en el centro dermatológico de Pascua en el año 2001. *Rev Cent Dermatol Pascua*. México. 2003; 12:15-22.
- Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe situacional de enfermedades de declaración obligatoria 2000-2004.
- Secretaría de Salud. Manual de Procedimientos Operativos para el Control de la Lepra. México, DF: Subsecretaría de Servicios de Salud, Dirección General de Medicina Preventiva, 1996:53-58.
- Urbija Torija JR, García Salazar MP, Letón Pastor MM, Ruiz Pérez R.. Epidemiología de

- la lepra a través del estudio de la frecuencia en el hospital especializado de Trillo durante el periodo 1943-1995. *Rev Esp Salud Pública* 1997;71:463-477.
10. WHO. Epidemiología de la lepra en relación con la lucha antileprosa. Ginebra: WHO; 1985. Informe técnico núm. 716; pp. 17-29.
 11. González Ochoa CE, Abreu A. Vigilancia de la lepra en situaciones de baja prevalencia. *Rev Panam Salud Publica* 2001;9: 94-101.
 12. Misra N, Armes V, Misra RS, Narayan NPS, Colston MJ, Nath I. Clinical utility of LSR/A15 gene for *Mycobacterium leprae* detection in leprosy tissues using the polymerase chain reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995;63:35-41.
 13. Williams DL, et al. Detection of *M. leprae* and the potencial for monitoring antileprosy drug therapy directly from skin biopsies by PCR. *Mol Cell Probes* 1992;6:401.
 14. Thangaraj RH, Yawalkar SJ. La Lepra para médicos y personal sanitario. Tercera edición revisada. Basilea, Suiza: CIBA-GEIGY S.A., 1988.
 15. Terencio de las Aguas J. Lepra: Aproximación epidemiológica, clínica y terapéutica. *Jano*. 1997;1231:1613-21.
 16. López Antuñano FJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Public Mex* 1998;40:1-10.
 17. Terencio de las Aguas J. Estado actual de la investigación en lepra. *Leprología* 2000;3: 417-8.
 18. Oskam L, Slim E, Buhner-Sekula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev* 2004;75:192-3.
 19. Thangaraj RH, ed. A manual of leprosy. 6ª. Edición. Nueva Delhi: Printaid, 1989.
 20. Moreno M, Díaz M, Dancziger E, Kaminsky A. Síndrome de hipersensibilidad. *Dermatol Peru* 2004;14:44-51.
 21. Terencio de las Aguas J. Historia de la Terapéutica de la lepra. *Leprología* 2001;4: 117-24.