



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico a primera vista

Máculas hipocrómicas sin alteración de la sensibilidad en cooperante



Hypochromic macules without alteration of sensitivity in a health worker

Lucrecia Acosta Soto*, José Ramón Gómez Echevarría y Pedro Torres Muñoz

Sanatorio Fontilles, Vall de Laguar, Alicante, España

Descripción clínica del caso

Mujer española de 44 años de edad, que en mayo de 2011 acude a consulta de dermatológica por presentar 2 máculas hipocrómicas de borde ligeramente eritematoso, en ambos antebrazos, que se iban extendiendo centrifugamente y no presentaban clínica de alteración de la sensibilidad, ni prurito (fig. 1). La paciente acude a consulta dermatológica, siendo diagnosticada de eczema y tratada con hidrocortisona. En este momento se le realiza histopatología cuya descripción anatomo-patológica (AP) a nivel microscópico muestra atrofia epidérmica con hiperqueratosis ortoqueratósica y presencia de un pequeño tapón infundibular. Degeneración vacuolar de la capa basal con presencia de algunos queratinocitos necróticos. En dermis se observa abundante depósito de mucina en el intersticio. Algunos linfocitos y células plasmáticas de distribución perivascular superficial. Aislados melanófagos. Con la técnica del PAS se observan 2 pequeñas esporas de hongos en superficie de las láminas de queratina. Finalmente, el diagnóstico AP se presentó como: compatible con lupus, con presencia de hongos en superficie. Siendo la analítica de anticuerpos antinucleares (Anti-Ro/SS-A) negativa. Posteriormente, fue tratada durante 2 meses con itraconazol 400 mg/día.

Evolución

La paciente acude al Sanatorio Fontilles en noviembre de 2011 (visita 1). En ese momento, persisten en ambos antebrazos las hipocromías con borde ligeramente eritematoso, sin alteración de la sensibilidad. Sin antecedentes patológicos de interés, salvo que vivió en Calcuta (India) durante los años 1996 a 1999 donde colaboró en una leprosería realizando curas a enfermos activos de lepra en el desempeño de su función de enfermera. Se le toman 2 muestras de linfa; lóbulo de la oreja izquierda y borde de una lesión activa (antebrazo izquierdo) para estudios microscópicos (Ziehl-Neelsen) y una biopsia del antebrazo¹. La biopsia se dividió en 2 partes; una mitad se conservó en formalina 10% (estudios histopatológicos) y otra en etanol al 70% (estudios moleculares; PCR). No se observaron

bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en ambas baciloscopias y el estudio anatomo-patológico resultó inespecífico (escasos cambios de los espongiocitos y escasa pigmentación basal) compatible con pitiriasis alba sin observación de BAAR. Paralelamente, se realizó PCR del ADN obtenido de las muestras de linfa (hisopo)^{1,2}, y no se observó amplificación del ADN de *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) en las mismas (tabla 1). Sin embargo, se obtuvo amplificación del ADN de *M. leprae* en la muestra de ADN obtenida de la biopsia cutánea. Sin una clínica concluyente y basándose en los criterios histopatológicos se decide no poner en tratamiento a la paciente.

En octubre de 2012 (visita 2), la paciente acude de nuevo al centro, y a la exploración clínica se observan múltiples máculas hipocrómicas de idénticas características a las observadas en la anterior visita en ambos antebrazos y muñecas (simétricas), así como en espalda (fig. 2). La histopatología resulta inespecífica (dermatitis de interfase con apoptosis focal) apuntando a una lesión de tipo toxicodérmico. Se vuelve a realizar baciloscopía y PCR, que resultan positivas tanto a la visualización de BAAR y ADN de *M. leprae*, respectivamente en todas las muestras realizadas (tabla 1). La paciente es diagnosticada de lepra multibacilar (dimorfa), y se pauta inicialmente tratamiento con dapsona (100 mg/día), clofazimina (50 mg/día) y rifampicina (600 mg/mes) durante un año.

Dos meses después (visita 3), se observa una buena evolución clínica, el borde eritematoso va desapareciendo, aunque persiste la hipocromía. A los 6 meses del inicio del tratamiento (visita 4) la paciente se encuentra pigmentada por la clofazimina, las hipocromías en miembros superiores han desaparecido casi completamente. La baciloscopía e histopatología resultan negativas, y la PCR ha negativizado en algunas muestras, detectándose ADN de *M. leprae* en la muestra de linfa de la oreja. En la revisión a los 10 meses (visita 5) se observa la aparición de lesiones hipocrómicas simétricas en la espalda. Se le realiza baciloscopía e histopatología que resultan negativas, detectándose ADN de *M. leprae* en la muestra de linfa del borde de una lesión nueva en la espalda. En el siguiente control al año del inicio del tratamiento (visita 6), las máculas hipocrómicas en ambos antebrazos han desaparecido, persisten lesiones en la espalda, y aparecen lesiones hipocrómicas nuevas en ambos muslos. Todas las pruebas realizadas resultaron negativas. Se le realiza electroneurografía que se encuentra dentro de la normalidad. Se suspende la terapia. En la revisión al año de finalizar el tratamiento (visita 7), y tras valoración clínica (ha desaparecido la

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lacosta@fontilles.org (L. Acosta Soto).

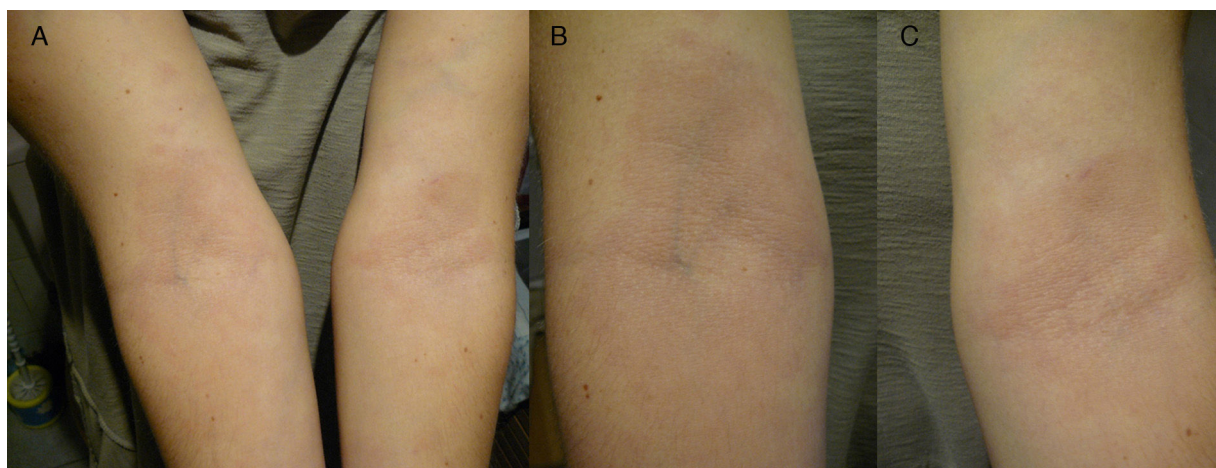


Figura 1. Detalle de máculas hipocrómicas de borde eritematoso simétricas localizadas en ambos antebrazos (6 meses de evolución).

A) Máculas en ambos antebrazos. B) Detalle de mácula en antebrazo derecho. C) Detalle de mácula en antebrazo izquierdo.

Tabla 1

Pruebas realizadas a la paciente en el Sanatorio Fontilles

Visita	Fecha	Tipo de muestra	Localización	Baciloscopia	Histopatología	PCR
1	15/11/2011	Biopsia	Antebrazo	—	No BAAR	ADN <i>M. leprae</i>
		Hisopo	Oreja izda.	No BAAR	—	Negativo
2	20/10/2012	Hisopo	Antebrazo izdo.	No BAAR	—	Negativo
		Biopsia	Espalda	—	No BAAR	ADN <i>M. leprae</i>
		Hisopo	Oreja dcha.	BAAR	—	ADN <i>M. leprae</i>
		Hisopo	Muñeca dcha.	BAAR	—	ADN <i>M. leprae</i>
3	28/12/2012	Hisopo	Brazo izdo.	BAAR	—	ADN <i>M. leprae</i>
		Hisopo	Brazo dcho.	BAAR	—	ADN <i>M. leprae</i>
		—	—	—	—	—
4	03/04/2013	Biopsia	Espalda	—	No BAAR	—
		Hisopo	Oreja dcha.	No BAAR	—	ADN <i>M. leprae</i>
		Hisopo	Espalda dcha.	No BAAR	—	Negativo
		Hisopo	Espalda izda.	No BAAR	—	Negativo
5	07/08/2013	Biopsia	Espalda	—	No BAAR	—
		Hisopo	Oreja dcha.	No BAAR	—	Negativo
		Hisopo	Espalda dcha.	No BAAR	—	ADN <i>M. leprae</i>
		Hisopo	Espalda izda.	No BAAR	—	ADN <i>M. leprae</i>
6	25/10/2013	Biopsia	Ingle izda.	—	No BAAR	Negativo
		Hisopo posbiopsia	Ingle izda.	—	—	Negativo
		Hisopo	Oreja	No BAAR	—	Negativo
		Hisopo	Espalda	No BAAR	—	Negativo
7	21/09/2014	Hisopo	Ingle izda.	No BAAR	—	Negativo
		Hisopo	Oreja	No BAAR	—	Negativo
		Hisopo	Espalda	No BAAR	—	Negativo
		Hisopo	Ingle izda.	No BAAR	—	Negativo
8	09/11/2015	Hisopo	Oreja	No BAAR	—	Negativo
		Hisopo	Espalda	No BAAR	—	Negativo

ADN *M. leprae*: se detectó amplificación del fragmento diana de *M. leprae*; BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes (Ziehl-Neelsen); dcha.: derecha; izda.: izquierda; Negativo: no se detectó amplificación mediante PCR; —: prueba no realizada.

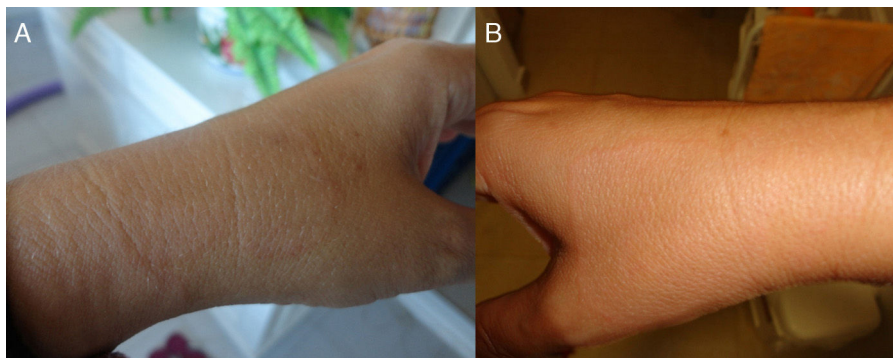


Figura 2. Detalle de máculas hipocrómicas de borde eritematoso simétricas en ambas muñecas (año y medio de evolución).

A) Mácula en muñeca izquierda. B) Mácula en muñeca derecha.

clínica dermatológica), se le da de alta terapéutica. Baciloscopia, histopatología y PCR negativas. Dos años después de la finalización del tratamiento (visita 8) la paciente continúa con muestras negativas tanto para la visualización de BAAR (baciloscopia) como para la detección de ADN de *M. leprae* (PCR), y sin secuelas de la enfermedad.

Comentario final

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica, causada por una micobacteria intracelular obligada denominada *Mycobacterium leprae*, que afecta al sistema nervioso periférico, piel y otros órganos³. La aparición o no de la enfermedad y el tipo de clínica, va a depender de diferentes factores: geográficos, socio-económicos, edad, sexo, vacunaciones previas y, sobre todo, de la predisposición genética del individuo que condicionará su respuesta inmunitaria frente a la infección⁴. Dada la imposibilidad de cultivar *in vitro* y la ausencia de métodos serológicos fiables^{5,6}, el diagnóstico clínico sigue recayendo en la observación de los síntomas (cutáneos y/o neurológicos) y en los análisis bacteriológicos (baciloscopia e histopatología). Aunque recientemente, las técnicas moleculares han emergido como soporte a los métodos tradicionales⁷. La clasificación de los pacientes es importante a la hora de determinar el tratamiento apropiado y orientar el manejo de los mismos a la hora de predecir posibles complicaciones⁸. La observación de algún tipo de compromiso neural como hipostesia en una lesión cutánea es el primer signo clínico de sospecha de lepra. Este hallazgo junto a la visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes en la lesión, son confirmatorios de la enfermedad⁹. En ningún momento se observó alteración de la sensibilidad a nivel superficial, táctil o motora en la paciente. Y a pesar de que la afectación neurológica es uno de los signos cardinales de lepra, es posible que no se observe en algunos pacientes *borderline* lepromatosos o lepromatosos polares, así como en los casos de lepra indeterminada^{3,10}.

Aunque presumiblemente la exposición tuvo lugar de 12 a 15 años antes, en el plazo de un año y medio desde la aparición de las 2 primeras máculas (lepra indeterminada) hasta la generalización de las mismas, siendo estas numerosas y simétricas a fecha de octubre de 2012. La paciente estaba evolucionando rápidamente hacia un polo lepromatoso y gracias al seguimiento exhaustivo se han evitado lesiones en otros órganos y sistemas, así como la aparición de discapacidades típicas de este tipo de lepra. En estos casos, en los que no se observan los signos patognomónicos de lepra, y dada la baja sensibilidad de las técnicas tradicionales^{11,12}, la excelente sensibilidad y especificidad de las técnicas moleculares pueden ser

la clave para el diagnóstico etiológico de *M. leprae*⁷. Los pacientes con baciloscopia negativa pueden diseminar la infección, las técnicas moleculares ofrecen una alternativa para identificarlos e interrumpir la cadena de transmisión y prevenir la aparición de discapacidades^{12,13}.

Aunque España no se encuentra entre los países endémicos de lepra, se siguen reportando nuevos casos tanto endémicos como importados¹⁴. En el caso de lesiones cutáneas inespecíficas particularmente, se hace imprescindible no descartar en la anamnesis del paciente exposiciones acontecidas muchos años antes a fin de iniciar el tratamiento con la mayor premura posible, incluso sin una clínica totalmente compatible.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Acosta L, Ferrer C, Torres P. Utilidad del diagnóstico molecular de *Mycobacterium leprae* y seguimiento de pacientes diagnosticados en Fontilles de 2011 a 2014. *Rev Lepr*. 2014;29:409–21.
2. Donoghue HD, Holton J, Spigelman M. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol*. 2001;50:177–82.
3. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet*. 2004;363:1209–19.
4. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:464–70.
5. Araújo R, Honoré N, Cho S, Kim JP, Cho SN, Monot M, et al. Antigen discovery: A postgenomic approach to leprosy diagnosis. *Infect Imm*. 2006;74:175–82.
6. Duthie MS, Truman RW, Goto W, O'Donnell J, Hay MN, Spencer JS, et al. Insight toward early diagnosis of leprosy through analysis of the developing antibody responses of *Mycobacterium leprae*-infected armadillos. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:254–9.
7. Martínez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: From the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2655.
8. Walker SL, Lockwood DNJ. The clinical and immunological features of leprosy. *Br Med Bull*. 2006;7:7–78.
9. Scollard DM, Truman RW, Ebenezer GJ. Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;3:46–54.
10. Talhari C, Talhari S, Oliveira G. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33:26–37.
11. Shepard CC, McRae DH. A method for counting acid-fast bacteria. *Int J Lepr*. 1968;36:78–82.
12. Kamble RR, Shindle VS, Madhale SP, Kamble AA, Ravikumar BP, Jadhav RS. Extraction and detection of *Mycobacterium leprae* DNA from ZNCF-stained skin smear slides for better identification of negative skin smears. *Indian J Med Microbiol*. 2010;28:57–9.
13. Jadhav RS, Kamble RR, Shindle VS, Edward S, Edward VK. Use of reverse transcription polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae* in the slit-skin smears of leprosy patients. *Indian J Lepr*. 2005;77:116–27.
14. Ramos JM, Romero D, Isabel Belinchón I. Epidemiology of leprosy in Spain: The role of the international migration. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004321.