

Fenómeno de Lucio en paciente con lepra lepromatosa con tratamiento multidroga incompleto

Lucio's Phenomenon in a patient with lepromatous leprosy under an incomplete multidrug treatment

Tamara María Díaz Alcorta¹ <https://orcid.org/0000-0001-5240-4363>

María Teresa Flores Guillot^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2370-1286>

Paola Damaris Aranibar Benito¹ <https://orcid.org/0000-0002-4586-1651>

Yohorlin M. Céspedes Fonseca¹ <https://orcid.org/0000-0002-2437-8214>

Sonia Peregrín Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3028-0133>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: drafloresderma@outlook.com

RESUMEN

El fenómeno de Lucio es una enfermedad poco frecuente, subdiagnosticada la cual ocurre en la Lepra de Lucio y Latapí, la forma más anérgica de la lepra lepromatosa. Es una reacción lepromatosa tipo 2 mediada por inmunocomplejos que ocurre en pacientes no tratados o con tratamiento irregular. Se presenta un paciente masculino de 31 años de edad con diagnóstico de lepra lepromatosa con esquema de tratamiento incompleto que presentó un cuadro de fenómeno de Lucio. El paciente se atendió en el Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín de Holguín, Cuba. En el caso que comunicamos se observó sospecha diagnóstica por la manifestación clínica de las lesiones en forma de máculas eritematosas infiltradas y transformación de las mismas a lesiones ampollosas y necrotizantes en un paciente con diagnóstico de lepra lepromatosa.

Palabras clave: fenómeno de Lucio, lepra de Lucio y Latapí, reacciones lepromatosas, lepra lepromatosa.

ABSTRACT

Lucio's phenomenon is a rare underdiagnosed disease which occurs in Lucio and Latapí Leprosy, the most anergic form of leprosy. It is an immune-complex mediated type 2 lepromatous reaction, that occurs in untreated or irregularly treated patients. This is the case of a 31-year-old male patient with a diagnosis of lepromatous leprosy, under an incomplete treatment scheme, who had a condition of Lucio's phenomenon. He was assisted at Lucía Íñiguez Landín Clinical Surgical Hospital from Holguín, Cuba. In the case that we report, a diagnostic suspicion was observed due to the clinical evolution of lesions in the form of infiltrated erythematous macules and their transformation to blisters and necrotizing lesions.

keywords: Lucio's phenomenon, Lucio and Latapí leprosy, leprosy reactions, lepromatous leprosy.

Recibido: 25/01/2021.

Aprobado: 06/03/2021.

Introducción

Dentro de las formas clínicas de la lepra lepromatosa existe una poco usual llamada lepra de Lucio y Latapí o lepra lepromatosa difusa que se caracteriza por un estado inmunitario de inactivación en la funcionalidad linfocitaria con falta de una respuesta específica de estas células frente a antígenos del bacilo de Hansen, por este motivo se le conoce a esta forma como la más *anérgica* de la lepra lepromatosa; en la que se presenta el fenómeno de Lucio. El mismo ocurre sobre todo en pacientes no tratados o que recibieron un tratamiento de forma irregular. ⁽¹⁾

El fenómeno de Lucio se caracteriza por necrosis por vasculitis, inicia con parches o máculas eritematovioláceas y/o purpúricas que progresan a úlceras necrotizantes poligonales o anguladas que son precedidas por ampollas. ⁽²⁾ No hay consenso para tratar el fenómeno de Lucio, se considera que el tratamiento consiste en medidas de soporte y principalmente el inicio de la poliquimioterapia específica para la lepra multibacilar. ⁽³⁾

En casos fatales en los que ocurre una necrosis extensa y el manejo con el tratamiento multibacilar no consigue remisión de las lesiones se requiere el uso de otras terapéuticas complementarias como puede ser el uso de inmunomoduladores (talidomida y corticoides principalmente).⁽⁴⁾

El fenómeno de Lucio es una reacción leprosa grave, observada principalmente en la lepra lepromatosa difusa, caracterizada por elevada morbimortalidad, que debe ser identificada por los médicos de atención primaria y secundaria.

Presentación del Caso

Paciente masculino de 31 años de edad, residente de Holguín, Cuba, con diagnóstico desde hace un año de lepra lepromatosa en tratamiento con esquema multidroga recomendado por la OMS para paciente multibacilar pautado para 12 meses con rifampicina 600 mg, clofazimina 300 mg y dapsona 100 mg el primer día de cada mes, seguido por clofazimina 50 mg y dapsona 100 mg diarios del día 2 al 28.

A los 6 meses de instaurada la poliquimioterapia para la lepra, el paciente presentó un cuadro agudo febril asociado a síntomas pseudogripales, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, así como signos de hepatotoxicidad al evidenciarse clínicamente ictericia y hepatomegalia. Se constató alteración en la biometría hemática con hallazgo de anemia microcítica hipocrómica y aumento de los reticulocitos y en las pruebas funcionales hepáticas con elevación de TGP, TGO, GGT y DHL.

Ante dichos hallazgos clínicos y paraclínicos, se administró ciclo de prednisona a 1 mg/kg/día y se decidió de forma empírica suspender del esquema la rifampicina y dapsona, entendiéndose que el paciente presentó efectos adversos que coinciden con los descritos en la literatura, los cuales fueron hiperreactividad inmunológica a rifampicina y anemia hemolítica secundaria a dapsona. Por este motivo el paciente continuó con un esquema incompleto en la espera de ajuste del mismo a cargo del servicio de Epidemiología.

Este paciente, remitido al Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín, Holguín, Cuba para su valoración por el servicio de Dermatología, se presentó con cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por deterioro del estado general, sensación de entumecimiento y parestesias en todas las extremidades, asociado a edema pretibial bilateral grado II, que siguió a la aparición súbita de las lesiones en piel.

Al examen físico se evidenciaba alopecia difusa del cuero cabelludo, madarosis (pérdida y adelgazamiento de cejas y pestañas) e infiltración difusa macular supraorbitaria, pómulos faciales y pabellones auriculares. Las lesiones cutáneas diseminadas en tronco anterior, posterior con predominio de las mismas en las caras dorsales de las extremidades superiores e inferiores, así como en cara interna de ambos muslos tipo máculas eritematovioláceas infiltradas, más de 5 en número, de tamaños variables entre 5 y 10 cm (fig. 1 y 2) con pérdida de los anejos cutáneos y de la sensibilidad termoalgésica, pero preservación de la sensibilidad táctil, lo cual se demostró de manera empírica al explorar la sensibilidad en las mismas mediante pruebas con hebras de gasa, objeto punzante y tubos de ensayo conteniendo agua fría y caliente.

A los 5 días se pudo observar sobre la superficie de las máculas lesiones ampollosas, en un inicio tensas de contenido claro, seroso y posteriormente hemáticas que al desecarse dieron lugar a escaras y úlceras necrotizantes no dolorosas, redondeadas de bordes dentados bien definidos e irregulares con halo violáceo que exudaban material hemático y purulento, la mayor de ellas con un diámetro de 10 cm (fig. 3 y 4). Se exploraron todos los nervios periféricos encontrando alteración a nivel del nervio mediano, engrosado y doloroso a la palpación bilateral.

Se inició el protocolo de programa nacional de Cuba para la lepra, se solicitaron estudios generales donde se reportó una biometría hemática con leucocitosis de $22,4 \times 10^9/L$ con desviación a la izquierda. La baciloscopia mostró índices bacilares altos con codificación positiva en 5 sitios, se realizó exudado bacteriológico con antibiograma de las lesiones necrotizantes piodérmicas con aislamiento de *Staphylococcus aureus*, sensible a cefazolina, cefixime y ciprofloxacino; el resto de los exámenes se encontró dentro de parámetros normales.

El estudio histopatológico convencional reveló necrosis epidérmica, vasculitis leucocitoclástica de vasos de la dermis superficial por hallazgo de necrosis fibrinoide de la pared vascular y marcado edema endotelial, asociado a un infiltrado inflamatorio granulomatoso masivo, localizado en la dermis superficial y profunda, separado por una zona libre de colágeno subepidérmico (Banda de Unna); que se dispone en forma de islotes a nivel perivascular, perineural, con un predominio de histiocitos, múltiples bacilos asociadas a linfocitos y plasmocitos con citoplasma vacuolado xantomatoso con presencia difusa de bacilos ácido alcohol resistentes (células de Virchow). Tinción histoquímica con técnica Ziehl-Neelsen positivo.

Desde su ingreso se decidió iniciar tratamiento con talidomida titulable a 300 mg/día la primera semana, 200 mg/día la segunda semana, 100 mg/día la tercera semana y 100 mg en días alternos la cuarta semana y con prednisona a razón de 1 mg/kg/día, con reducción gradual de la misma en cuatro semanas. Por la piodermia estafilocócica sobreañadida recibió durante diez días antimicrobiano intravenoso con cefazolina de acuerdo al exudado bacteriológico que reportó sensibilidad a la misma, el manejo tópico fue con fomento antiséptico de permanganato de potasio.

Se realizó el ajuste del esquema para culminar de forma eficaz el tratamiento de acuerdo al programa nacional para la lepra, en el cual se estipula que para adultos multibacilares que no toleran rifampicina, ni dapsona reciban tratamiento durante 24 meses de la siguiente forma: Durante 6 meses: clofazimina 50 mg, ofloxacino 400 mg diarios. Continuando 18 meses: clofazimina 50 mg y ofloxacino 400 mg o minociclina 100 mg, diarios. Se observó mejoría gradual, hasta la remisión del cuadro presentando al mes cicatrización atrófica de las lesiones. (fig. 5) Por lo que se consideró con adecuada respuesta y evolución satisfactoria al trabajo médico empleado.

Discusión

La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica sistémica causada por *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen), bacilo ácido alcohol resistente, pleomorfo, intracelular obligado que afecta principalmente la piel, mucosas y nervios periféricos.

Tiene un período largo de incubación (entre dos y seis años). Habita principalmente en los macrófagos y las células de Schwann en donde se agrupa en globias. La vía de transmisión más aceptada es la respiratoria, produciéndose el contagio por bacilos inhalados, provenientes de las gotitas respiratorias desde un paciente bacilífero activo, con el cual se admite que es necesario el contacto directo, cercano, prolongado y una persona susceptible.^(1,2,3)

Existen dos formas clínicas polares: lepra lepromatosa (multibacilar) y lepra tuberculoide (paucibacilar), con otras formas intermedias de características híbridas; en las que las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inmunológica del huésped. El polo tuberculoso es el resultado de una alta inmunidad celular con predominio de respuesta inmunológica TH1 y aumento de interleuquina (IL) 2 y el interferón γ . En contraparte, el polo lepromatoso se caracteriza por una baja inmunidad celular con una respuesta inmunológica humoral tipo TH2, en la que predominan la IL4, IL5 e IL10.⁽⁴⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó las estadísticas anuales de la lepra provenientes de 121 países, de 5 regiones: África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Se informaron 213 899 pacientes recién diagnosticados en 2014, lo cual corresponde a una tasa de detección de 3 por 100 000 habitantes. El 94% de los pacientes con lepra se ubicaron en 13 países. Por último 175 554 pacientes recibían tratamiento a fines del 2014, lo cual informa una prevalencia de 0,25 por 10 000 habitantes.⁽⁵⁾

Del 30 a 45% de los pacientes con lepra desarrollan episodios inflamatorios agudos de origen inmunoalérgico de gran polimorfismo que interrumpen el curso crónico insidioso de la lepra, denominados reacciones leprosas. En general, en las leporreacciones hay que mantener el tratamiento de la lepra sin modificaciones. Los dos tipos principales son tipo 1 y 2. El tipo 1 denominada también de reversa o de degradación que corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo IV y es vista con más frecuencia en los casos tuberculoideos y dimórficos; el tratamiento de la lepra puede ser un desencadenante, al igual que la multiplicación bacilar en el enfermo no tratado. Aunque pueden presentarse antes, durante o después del tratamiento, lo más común es que aparezca en los primeros seis meses del tratamiento.

Clínicamente en las reacciones tipo 1 las lesiones cutáneas preexistentes se edematizan, se elevan, se tornan eritematosas y calientes. Puede haber aparición de lesiones cutáneas nuevas con iguales características.⁽⁴⁾

Las leproreacciones de tipo 2 corresponden a una reacción de hipersensibilidad de tipo III en la clasificación de Gell y Coombs ocasionada por exacerbación de la inmunidad humoral y una severa y sostenida falta de regulación de la inmunidad celular que lleva al depósito de complejos inmunes antígeno-anticuerpo con manifestación de vasculitis cutánea y sistémica por afección de pequeños vasos. De este último tipo, la reacción más frecuente es el eritema nodoso leproso; sin embargo, el fenómeno de Lucio, comprendida dentro de estas, es la que nos ocupa en el caso en cuestión.⁽⁶⁾

El fenómeno de Lucio fue descrito por Lucio y Alvarado en 1852 en México y recibió esa denominación en 1948 por Latapí y Zamora.⁽⁶⁾ Se ha propuesto que está asociado a otra especie de micobacteria (*agente FJ924 o Mycobacterium lepromatosis*) genéticamente distinta del *Mycobacterium leprae* como agente causal de la lepra lepromatosa difusa en individuos procedentes de México que presentaron un fenómeno de Lucio fatal y formas seronecroticas severas; incluso *M. lepromatosis* y *M. leprae* pueden causar infección mixta en un mismo paciente.⁽⁷⁾

El fenómeno de Lucio se presenta clásicamente en la lepra pura o primitiva de lepra difusa, conocida como Lepra de Lucio y Latapi, la cual es más común en México y Centroamérica, caracterizada por infiltración difusa de la piel (sin aparición de nódulos o placas), disestesias en extremidades, madarosis, pérdida del vello corporal, anhidrosis o hipohidrosis y compromiso de la mucosa nasal y laríngea, generalmente en aquellos que no recibieron tratamiento o que lo recibieron de manera inadecuada.⁽⁸⁾

Se considera que aparece tres a cuatro años del comienzo de la lepra lepromatosa y en algunos casos antes de iniciar el tratamiento. Lo anterior no coincidió con el caso objeto de presentación, pues este fenómeno se presentó a los 6 meses de haber iniciado la terapia combinada.⁽⁹⁾

Este fenómeno es una vasculitis necrotizante vascular de la dermis media y superficial mediada por complejos inmunes, en la que se sugiere que estos pacientes tienen una grave deficiencia de la inmunidad celular para controlar el crecimiento del bacilo, lo que facilita su libre replicación en las células endoteliales y una exagerada exposición de antígenos en la micobacteria a anticuerpos circulantes, lo cual desencadena isquemia e infartos hemorrágicos cutáneos, así como obstrucción mecánica con consiguiente trombosis vascular.

Se presenta con máculas eritematosas, violáceas, dolorosas, de instalación rápida con sensación de ardor o quemazón que tiende a la ulceración necrotizante y se acompaña de fiebre, malestar y escalofríos. Las lesiones presentan resolución rápida con el tratamiento habitual para la lepra, dejando una cicatriz atrófica.⁽¹⁰⁾

Es característica la histopatología con cambios vasculares críticos: proliferación endotelial, obliteración luminal y trombosis de vasos de mediano calibre de dermis y tejido subcutáneo que llevan a la isquemia epidérmica.

El tratamiento de esta grave complicación va encauzada a restablecer el balance hidroelectrolítico, complementada de algunos de los siguientes agentes terapéuticos e inmunomoduladores: corticoesteroides sistémicos, clofazimina, azatioprina, pentoxifilina, ciclosporina A y plasmaféresis.⁽¹¹⁾ De acuerdo al programa nacional de lepra del Ministerio de Salud Pública de Cuba para el tratamiento de las reacciones leprosas tipo 2, se recomienda la combinación de dos drogas: prednisona 1 mg/kg/día, clofazimina 300 mg y en los enfermos que no se logra el control con los fármacos anteriores se recomienda utilizar talidomida dosis de 6 mg/kg/día. En los casos en los que está contraindicada la talidomida es posible utilizar pentoxifilina 400 mg cada 8 horas durante un mínimo de 80 días.⁽³⁾

En el caso discutido nosotros planteamos el fenómeno de Lucio por tratarse de un paciente con diagnóstico establecido de lepra lepromatosa que llevó un tratamiento multidroga insatisfactorio por los motivos expuestos y que cursó con una reacción inflamatoria aguda con aparición súbita de lesiones necrotizantes sugestivas de una reacción lepromatosa tipo 2, aunque algunos autores proponen que el fenómeno de Lucio es la expresión más profunda, en pacientes inmunosuprimidos del eritema nudoso leproso, nosotros descartamos esta paniculitis mencionada debido a que con fundamentos clínicos logran diferenciarse ambas entidades.

Aunque se han descrito casos de eritema nudoso leproso necrotizante con nudosidades que presentan desprendimiento epidérmico central, nuestro paciente no presentó los característicos nódulos simétricos palpables en la piel, dolorosos y eritematosos previos al desprendimiento epidérmico, recordando que en el eritema nudoso leproso este cuadro dura de tres a cinco días y son remplazados por lesiones que aparecen y desaparecen de forma recidivante y que además son más frecuentes en los miembros superiores, los muslos, la cara y menos frecuentes en el tronco y las piernas.^(12,13)

Por otro lado, no se evidenció en la histopatología la paniculitis septal que le define con engrosamiento de las fibras de colágeno en los tabiques intralobulillares con vasos dilatados y presencia de infiltrado inflamatorio de linfocitos, eosinófilos, histiocitos y formación de células gigantes asociado a histiocitos espumosos que contienen bacilos, por lo que nuevamente descartamos esta entidad,⁽¹⁴⁾ por el hallazgo en el estudio histopatológico del paciente con cambios vasculares propios de una vasculitis leucocitoclástica asociado a los bacilos ácido alcohol resistentes y células de Virchow, descartamos las reacciones vasculíticas de otras etiologías y pudimos concluir bajo correlación clínico patológica que nuestro paciente presentó un fenómeno de Lucio.

Se presenta este caso como parte de los estados reaccionales de la lepra por su muy baja frecuencia; destacando la importancia de caracterizar e identificar estos fenómenos, debido a que las reacciones leprosas ocasionan la mayor parte del daño neural que se presenta en los pacientes con hanseniasis y un diagnóstico temprano, la terapia apropiada y el manejo multidisciplinario de las mismas mejora el pronóstico y permite evitar las discapacidades que suponen tanto sufrimiento para los enfermos.

Referencias Bibliográficas

1. Torres Guerrero E, Vargas Martínez F, Atoche Diéguez CE, Arrazola J, Arenas Guzmán R. Lepra. Clasificación y formas clínicas. *Dermatol Rev Mex*. 2012[citado 12/08/2020]; 56 (1):47-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd121g.pdf>

2. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. Clin Dermatol. 2015[citado 25/05/2020];33(1):55-65. Disponible en: [https://www.cidjournal.com/article/S0738-081X\(14\)00149-7/abstract](https://www.cidjournal.com/article/S0738-081X(14)00149-7/abstract)
3. Alonso ME. Lepra. Normas técnicas para el control y tratamiento. La Habana: Ciencias Médicas; 2008.
4. Rivas AM, Gómez LM. Lepra. Rev Asoc Col Dermatol. 2008[citado 15/08/2020];16(3):196-207. Disponible en: <https://revistasocolderma.org/sites/default/files/lepra.pdf>
5. WHO. Global Leprosy Strategy 2016–2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and Evaluation Guide. Regional Office for South-East Asi.WHO;03/04/2017[citado 21/02/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254907/9789290225492-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Hoyos Gómez C, Cardona Castro N. Reacciones Leprosas. Rev CES Med. 2016[citado 20/02/2020];30(2):200-209. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052016000200008
7. Araujo Dantas C, Medeiros Prohmann C, Barcelos e Silva L, Figueiredo Gatti R, Marçal Machado T, Cordeiro Soubhia RM, *et al.* Lucio's Phenomenon: Response to Alternative Treatment with Multibacilar Polychemotherapy. SPDV. 2018[citado 25/03/2021];76(2):185-188. Disponible en: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/804>
8. Berrío JE, Jaramilio F. Lepra lepromatosa, fenómeno de Lucio, paniculitis mixta más vasculitis y daño renal. Acta Méd Colomb. 1999[citado 12/08/2020];24(3):112-115. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/03-1999-06.pdf>
9. Ortiz AM, Tabilo T, Bernedo P, Pérez R. Fenómeno de Lucio: a propósito de un caso. Rev Chil Dermatol. 2019[citado 25/04/2020];35(4):146-149. Disponible en: <https://www.rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/263>

10. Lezcano L, Di Martino B, Galeano G, Aldama A, Rodríguez M, Knopfmacher O, *et al.* Reacciones vasculonecróticas en la lepra. Descripción de dos casos de fenómeno de Lucio. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010[citado 15/08/2020];38(4):161-163. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2010/mc104e.pdf>

11. Poletti ED, García CA, Márquez Díaz F. Fenómeno de Lucio en paciente con lepra lepromatosa. *Dermatología CMQ.* 2007[citado 12/04/2020];5(4):205-210. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55948>

12. Silva Costa PS, Rosa Fraga L, Woycinck Kowalski T, Rodrigues Daxbacher EL, Schuler Faccini L, Sales Luiz Vianna F, *et al.* Eritema Nodosum Leprosum: Update and Challenges on the Treatment of a Neglected Condition. *Acta Tropica.* 2018[citado 15/08/2020];183:134-141. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X17311166>

13. Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Rheumatologia.* 2016[citado 12/09/2020];54(2):79-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918048/>

14. Asz Sigal D, López García L, Vega Memije ME, Arenas R. Eritema Nudoso .*Dematología CMQ.* 2005[citado 17/06/2020];3(3):276-285. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=57021>



Fig.1. Máculas eritematovioláceas infiltradas en el muslo



Fig. 2. Máculas eritematovioláceas infiltradas en tronco posterior



Fig. 3. Evolución de las lesiones en el muslo hacia úlceras necrotizantes



Fig. 4. Evolución de las lesiones en el miembro superior hacia úlceras necrotizantes



Fig. 5. Cicatrización atrófica de las lesiones

Fuente de financiación

Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín. Holguín, Cuba.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)