



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Trombosis venosa profunda en paciente con lepra lepromatosa tratado con talidomida por leproorreacción

G. Hebe Petiti-Martin*, M. Villar-Buill, I. de la Hera, L. Fuertes, M. Burgués-Calderón, R. Rivera-Díaz y F. Vanaclocha

Servicio de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Hansen;
Lepra;
Leproorreacción;
Talidomida;
Trombosis venosa profunda

KEYWORDS

Hansen disease;
Leprosy;
Leprosy reaction;
Thalidomide;
Deep vein thrombosis

Resumen La talidomida es el fármaco de elección en el tratamiento del eritema nodoso leproso severo/recurrente. Su uso ha sido relacionado con trombosis venosas profundas (TVP) en pacientes con enfermedades hematológicas (especialmente cuando se le asocia con corticoides y quimioterapia).

Presentamos un caso de TVP en un hombre de 43 años, con lepra lepromatosa en tratamiento con talidomida y prednisona por una leproorreación tipo 2 (eritema nodoso leproso), con anticuerpos antifosfolípidos positivos transitorios.

Resaltamos la importancia de tener en cuenta esta posible complicación, potencialmente fatal, en pacientes tratados con talidomida por enfermedades dermatológicas.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Deep Vein Thrombosis in a Patient With Lepromatous Leprosy Receiving Thalidomide to Treat Leprosy Reaction

Abstract Thalidomide is the treatment of choice for severe or recurrent erythema nodosum leprosum. Its use has been associated with deep vein thrombosis in patients with blood disorders, however, particularly when used in combination with corticosteroids or chemotherapy. We describe a case of deep vein thrombosis in a 43-year-old man with lepromatous leprosy who was being treated with thalidomide and prednisone for a type 2 leprosy reaction (erythema nodosum leprosum); the patient also had transiently positive antiphospholipid antibody results. We stress the importance of considering deep vein thrombosis, a potentially fatal complication, in dermatology patients treated with thalidomide.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La lepra o enfermedad de Hansen es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica, causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta principalmente a áreas frías del cuerpo como la piel, las vías aéreas respiratorias altas, el segmento anterior del ojo, los segmentos superficiales de

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gisepetiti@hotmail.com
(G. Hebe Petiti-Martin).

nervios periféricos y los testículos. Recientemente se ha identificado un nuevo *Micobacterium*, el *M. lepromatosis* sp. nov¹, causante de la lepra lepromatosa difusa (también conocida como lepra de Lucio y Lapati²), que es una forma particular de lepra endémica en Méjico y en el Caribe.

La infección se considera «paucibacilar» (cuando no se encuentran bacilos ácido alcohol resistentes en los tejidos o en los frotis) o «multibacilar» (cuando se encuentra uno o más bacilos ácido alcohol resistentes). El tratamiento de los pacientes con lepra paucibacilar, según la pauta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realiza con la asociación de sulfona y rifampicina durante 6 meses, mientras que los casos de lepra multibacilar se tratan con sulfona, rifampicina y clofazimina durante un año. Otros antibióticos bactericidas para *M. Leprae*, como las fluoroquinolonas, la minociclina y la claritromicina, pueden ser una alternativa cuando existe resistencia, recaída, falta de respuesta o intolerancia a la sulfona.

Característicamente los pacientes con lepra pueden presentar reacciones agudas, mediadas inmunológicamente, denominadas leprorreacción tipo 1 (reacción de regresión) y tipo 2 (eritema nodoso leproso).

La talidomida es el fármaco de elección en el tratamiento del eritema nodoso leproso grave/recurrente. Su uso se ha relacionado con complicaciones graves como trombosis venosa profunda (TVP)³, teratogenicidad, neuropatía e hiperpotasemia.

Caso clínico

Se trata de un varón de 43 años de edad, originario de Brasil, que consultó en 2008 por lesiones cutáneas de 3 años de evolución, que consistían en placas eritematosas ligeramente infiltradas, de bordes netos, con pérdida de sensibilidad táctil y dolorosa, localizadas en los miembros, los glúteos y el tronco (fig. 1). Se realizó una biopsia cutánea que mostró una dermatitis granulomatosa intersticial con un moderado infiltrado linfocitario perivascular superficial y cúmulos histiocitarios en la unión entre la dermis reticular y la dermis papilar. La técnica de Ziehl-Neelsen mostró escasos bacilos ácido alcohol resistentes sueltos y agrupados en globias. El estudio del moco y la linfa fue positivo (índice bacteriológico ++ y morfológico del 40%). Un electromiograma mostró una polineuropatía axonal leve-moderada de predominio



Figura 1 Placas eritematosas infiltradas con pérdida de la sensibilidad táctil y dolorosa.



Figura 2 Empeoramiento de las lesiones previas y aparición de múltiples nódulos eritematovioláceos (leprorreacción tipo 2).

sensitivo. Inicialmente se diagnosticó lepra *borderline* lepromatosa (aunque posteriormente reevaluando el caso se llegó a la conclusión de que se trataba de una lepra lepromatosa) y se pautó tratamiento con rifampicina 600 mg/día, clofazimina 50 mg/día (más 300 mg el primer día del mes) y sulfona 100 mg/día. A los 6 meses de iniciado el tratamiento el paciente acudió por aparición de nuevas lesiones y empeoramiento de las previas, junto a fiebre de 38 °C. Se realizó una nueva biopsia de piel, que mostró una reacción granulomatosa de predominio perivascular y perianexial con presencia de histiocitos espumosos que respetaba la epidermis; con la técnica de Ziehl se encontraron abundantes bacilos. Ante este cuadro inicialmente tuvimos dificultades diagnósticas y se interpretó como leprorreacción tipo 1, por lo que se trató con prednisona 30 mg/día. El paciente continuó con empeoramiento de las lesiones (fig. 2) y aparecieron lesiones sugestivas de eritema nodoso, por lo que se decidió iniciar tratamiento con talidomida (hasta 150 mg/día) y disminuir gradualmente la dosis de corticoides. A los dos meses de iniciado el tratamiento con talidomida acudió por edema y dolor en el miembro inferior derecho, por lo que se realizó una ecodoppler que mostró una TVP infrapoplíteica. En una analítica el hemograma, el perfil bioquímico y la coagulación fueron normales, mientras que los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) mostraron resultados ligeramente aumentados, anticuerpos anti-β2 glucoproteína (anti-β 2GPI) IgA: 34,0 U (valor normal <20), anticuerpos antifosfatidil serina IgG: 33,6 U (valor normal <16,0), anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG: 27,70 UFL/ml (valor normal <25,00) y aCL IgM normales. Estas determinaciones se repitieron a las 8 semanas y mostraron resultados

negativos o normales. Se suspendió la talidomida e inició anticoagulación con enoxaparina seguida de acenocumarol.

Discusión

La presencia de aPL se ha relacionado con numerosas enfermedades infecciosas, tanto víricas (virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus hepatitis C, parvovirus B19) como bacterianas (sífilis, malaria y lepra); generalmente es transitoria y puede desaparecer con el tratamiento⁴. Se han encontrado aCL positivos en el 42,7% (rango: 21 al 67%) y anti- β 2GPI en el 44,8% (rango: 2,9 al 89%) de los pacientes con lepra lepromatosa o *borderline* lepromatosa⁵. En un estudio⁶ encontraron que los aCL son más frecuentes en pacientes con lepra multibacilar (80,7%) que en los pacientes que presentan lepra paucibacilar (8,3%) y que los títulos no se vieron afectados por el tratamiento.

El hallazgo de aCL, anticoagulante lúpico (AL) o anti- β 2GPI es considerado un factor independiente de riesgo de trombosis, y solo la presencia de uno de ellos de forma estable (en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas) permite clasificar dentro del síndrome antifosfolípido (SAF) a un paciente con trombosis vasculares o complicaciones del embarazo⁷.

En nuestro paciente encontramos anticuerpos anti- β 2GPI de tipo IgA, que no están incluidos en los criterios diagnósticos de SAF, criterios que de todos modos tampoco cumpliría estrictamente, ya que solo mostró resultados positivos en una determinación.

La mayoría de los estudios⁸ sostienen que los aPL relacionados con infecciones son predominantemente IgM, mientras que Loizou et al.⁴ encontraron que, en los pacientes con lepra, los aCL IgA fueron los más frecuentes.

Por otro lado, existe cierta controversia, puesto que muchos autores refieren que los aPL que acompañan a las infecciones no se asocian a estados procoagulantes⁹. En las enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido primario) la unión de los aPL a los fosfolípidos es reforzada por el cofactor β 2GPI, mientras que los aPL no trombogénicos no requieren este cofactor para reforzar dicha unión. Se distinguieron así dos tipos de aPL, los «autoinmunes o dependientes de la β 2GPI» y los «infecciosos o independientes de la β 2GPI»; sin embargo, esta distinción no es absoluta.

Akerkar SM et al.¹⁰ describen un caso de gangrena asociada a la presencia de aCL IgM elevados en una paciente con lepra *borderline* tuberculoide, y Wallin L et al.¹¹ recogen el caso de una paciente con lepra lepromatosa que presentó una obstrucción de las arterias peroneas secundaria a la presencia de aCL y AL, afirmando que pueden ser responsables e inducir eventos trombóticos.

La talidomida, usada como único agente en pacientes con enfermedades hematológicas, no ha sido relacionada con un mayor número de eventos trombóticos (tasa de TVP del 1%). El riesgo aumenta cuando se combina con otros fármacos, como dexametasona o quimioterápicos (aumentando la incidencia a un 10%) y especialmente en pacientes con enfermedades neoplásicas (carcinoma de células renales metastásico, síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple)³. En todos los estudios el riesgo es mayor en los 2 primeros meses de tratamiento, como sucedió en nuestro

caso. En un estudio¹² de 25 pacientes con enfermedades dermatológicas tratados con talidomida (100-300 mg/día) como único agente 5 (el 20%) presentaron TVP como complicación; 4 de ellos tenían diagnóstico de eritema nodoso leproso.

Encontramos además otros 4 casos¹³⁻¹⁶ de pacientes con eritema nodoso leproso tratados con talidomida en combinación con corticoides que presentaron una TVP como complicación, uno de los cuales recibía además ciclofosfamida¹⁵, mientras que otro desarrolló un tromboembolismo pulmonar¹⁶.

En nuestro paciente, que presentó aPL transitorios en probable relación con la enfermedad de Hansen, el uso de talidomida junto a prednisona pudo actuar como desencadenante del evento trombótico.

Como conclusión resaltamos la importancia de tener en cuenta los eventos tromboembólicos como posibles complicaciones graves en pacientes tratados con talidomida por enfermedades dermatológicas, especialmente cuando se asocia a glucocorticoides, quimioterápicos y/o otros factores trombofílicos predisponentes. Es necesario realizar más estudios para establecer guías de profilaxis de eventos tromboembólicos en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Zarco Olivo.

Bibliografía

1. Han XY, Sizer KC, Thompson EJ, Kabanja J, Li J, Hu P, et al. Comparative sequence analysis of *Mycobacterium leprae* and the new leprosy-causing *Mycobacterium lepromatosis*. *J Bacteriol*. 2009;191:6067-74.
2. Azulai-Abulafia L, Spinelli L. Revendo a hanseníase de Lúcio e o fenômeno de Lúcio. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2005;33:125-33.
3. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*. 2001;98:1614-5.
4. Loizou S, Singh S, Wypkema E, Asherson RA. Anticardiolipin, anti β 2 glycoprotein 1 and antiprotrombin antibodies in black South African patients with infectious diseases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1106-11.
5. Sène D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmunity Reviews*. 2008;7:272-7.
6. Repka JCD, Skare TL, Salles Jr G, Paul GM. Anticorpo anticardiolipina em pacientes com Mal de Hansen. *Rev Bras Reumatol*. 2001;41:1-6.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostasis*. 2006;4:295-306.
8. de Larrañaga GF, Forastiero RR, Martinuzzo ME, Carreras LO, Tsariktsian G, Sturno MM, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in leprosy: evaluation of antigen reactivity. *Lupus*. 2000;9:594-600.
9. Martinuzzo ME, de Larrañaga GF, Forastiero RR, Pelegri Y, Fariña MH, Alonso BS, et al. Markers of platelet, endothelial cell

- and blood coagulation activation in leprosy patients with antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:477-83.
10. Akerkar SM, Bichile LS. Leprosy & gangrene: a rare association; role of anti phospholipid antibodies. *BMC Infect Dis*. 2005;5:74.
 11. Wallin L, Beckhauser AP, Haider O, Araujo F, Barreto Silva M, Skare TL. Leprosy, antiphospholipid antibodies and bilateral fibular arteries obstruction. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49:181-7.
 12. Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, Shanker V, Ranjan N, Gupta M. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:335-40.
 13. Vetrivevel TP, Pise GA, Thappa DM. A case report of venous thrombosis in a leprosy patient treated with corticosteroid and thalidomide. *Lepr Rev*. 2008;79:193-5.
 14. Fabi SG, Hill C, Witherspoon JN, Boone SL, West DP. Frequency of thromboembolic events associated with thalidomide in the non-cancer setting: a case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:765-9.
 15. Sharma NL, Sharma V, Shanker V, Mahajan VK, Sarin S. Deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy in recurrent erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2004;72:483-5.
 16. Medeiros S, Fernandes C, Martins N, Machado J, Kutzner H, Afonso A. Hansen's disease in an HIV patient complicated by deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy. *Eur J Dermatol*. 2009;19:272-3.

Con sumo pesar comunicamos el fallecimiento de nuestro compañero el Dr. JOAQUIN SOTO MELO, acaecido en fecha 10 de diciembre de 2012 en Madrid.

Todos aquellos que formamos parte de la Academia Española de Dermatología y Venereología acompañamos en su dolor a su familia y rogamos por la memoria de nuestro compañero.

Fdo.

Prof. José Carlos Moreno

Presidente de la AEDV, en nombre de todos los miembros de la Academia.

