

Paciente con Dermatitis y Artritis Durante sus Embarazos

Josselyn Rita Pazzos Carillo, Mary Carmen Cifelli Torrez, Wilfredo José Rodríguez Ambard, Alberto José Millán Boadas*

Recibido: 15/10/2020

Aceptado: 30/10/2020

Resumen

Paciente femenina que presentó durante sus dos embarazos eritema nodoso, úlceras nasales y artritis. Debido a la persistencia del eritema nodoso después del segundo parto, se practicó determinación de ANA y anti-DNA – IF, resultando este último positivo, por lo que se plantea el diagnóstico de lupus eritematoso y es referida al Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas, (CNER) donde se le practicó biopsia de piel que resultó compatible con lepra: borderline o dimorfa (BB-BL) en estado reaccional tipo II (eritema nodoso leproso: ENL). Se discuten algunos de aspectos de la lepra haciendo especial énfasis en síntomas que presentó la paciente y la exacerbación de los mismos durante los embarazos, posiblemente en relación con algunos cambios inmunológicos adaptativos que son generados para mantener la tolerancia materno fetal.

Palabras clave: Embarazo; eritema nodoso; estados reaccionales; hemialoinjerto; lepra; madarosis; úlceras nasales.

A Patient with Dermatitis and Arthritis during her two pregnancies

Josselyn Rita Pazzos Carillo; Mary Carmen Cifelli Torrez; Wilfredo José Rodríguez Ambard; Alberto José Millán Boadas.

Abstract

Female young patient with erythema nodosum, nasal ulcers and arthritis during her two pregnancies. Due to the persistence of the erythema nodosum after the second delivery, ANA and anti-DNA – IF determination were done, the latter being positive, and she was diagnosed with lupus erythematosus and was referred to the National Center for Rheumatic Diseases, where skin biopsy showed to be compatible with leprosy: borderline or dimorphic (BB-BL) in type II reactional state (leprous erythema nodosum: LEN). Some aspects of leprosy are discussed with special emphasis on symptoms that the patient presented and their exacerbation during pregnancies, possibly in relation to some adaptive immunological changes that was generated to maintain maternal fetal tolerance.

Key words: Pregnancy; erythema nodosum; reactive states; leprosy; madarosis; nasal ulcers.

Introducción

Se trata de paciente femenina de 29 años de edad, natural y procedente de Guárico, cuyos antecedentes eran serología + CMV (2012), infección por VPH (2018), tabaquismo y mamoplastia. Durante el segundo trimestre de sus dos embarazos (2014 y 2017), presentó lesiones cutáneas eritematosas, dolorosas, induradas, pleomórficas en regiones pretibiales y superficie extensora de antebrazos, artritis simétrica de carpos, rodillas y tobillos y fiebre nocturna precedida de escalofríos de 39°C; además dos úlceras nasales (UNs) indoloras y sangrantes en el tabique, adenopatías indoloras (cervicales, inguinales y epitrocleares bilaterales).

* Hospital Universitario de Caracas. Medicina Interna. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

* Correo: Alberto Millan (rheumamill@gmail.com)

Consultó a un dermatólogo, quien diagnóstica “eritema nodoso gravídico (ENG)” e indica tratamiento no precisado con resolución de los síntomas, exceptuando las úlceras nasales. Meses después del parto, en septiembre de 2016, reaparecen las lesiones dérmicas, ahora generalizadas, artritis en tobillos y pies con rigidez matutina > 30’ que dificultaban la deambulaci3n, por lo que recibe tratamiento con diclofenac por 7 días con mejoría, persistiendo las úlceras nasales.

En el 2º trimestre del segundo embarazo (2017), reinciden los síntomas antes mencionados, asociándose madarosis en cejas. En noviembre, después del parto, por la persistencia de los síntomas, acude a un médico que ordena tratamiento con deflazacort 6 mg VO OD por un mes, con mejoría clínica.

Las lesiones cutáneas reaparecen meses después y es referida al CNER por el hallazgo de anti-DNA (+) por IF y VSG elevada. Le prescriben prednisona 50 mg OD e hidroxicloroquina 200 mg OD y es referida al Servicio de Dermatología del HUC, donde se practica biopsia de piel cuyos hallazgos fueron compatibles con enfermedad de Hansen tipo lepra lepromatosa borderline (LLB) o dimorfa (LLD) en estado reaccional tipo II (eritema nodoso leproso: ENL) e inician tratamiento con MDT-COMBI® (rifampicina /clofazimina/ dapsona) con mejoría de síntomas, omitiéndose los tratamientos anteriores.

Examen físico de ingreso:

PA: 110/80 mm Hg, FC: 80 lpm. FR: 17 rpm, peso: 48 kg, talla: 1.50 mt, IMC: 21,33 kg/m². Piel: fototipo III, máculas hiperocrómicas de bordes irregulares, pleomórficas, de distribuci3n universal, algunas confluyen formando placas especialmente en brazos y piernas **Figura 1**.

Nariz: úlceras en lado derecho del tabique nasal con bordes irregulares, elevados, de fondo limpio de 0,5 x 0,5 cm como se evidencia en la **figura 2**.

Neurol3gico: sensibilidad superficial conservada inclusive sobre las lesiones dérmicas. Sin hallazgos articulares en esta evaluaci3n.

Figura 1. Máculas hiperocrómicas de bordes irregulares, pleomórficas, de distribuci3n universal, que forman placas especialmente en brazos y piernas



Figura 2: Nariz: úlceras en lado derecho del tabique nasal con bordes irregulares, elevados, de fondo limpio de 0.5 x 0.5cm



Biopsia de piel: Ortoqueratosis en cesta. Epidermis sin modificaciones. Infiltrado inflamatorio nodular perivascular de ubicaci3n superficial y profunda que rodea siguiendo el trayecto de los anexos cutáneos y filetes nerviosos sin destruirlos. El infiltrado está formado por histiocitos de citoplasma espumoso con material basófilo en su interior, rodeado y entremezclado con linfocitos y neutrófilos. Los neutrófilos predominan en la dermis reticular. Algunos vasos presentan necrosis fibrinoide de la pared. Los lobulillos adiposos igualmente están infiltrados por histiocitos, linfocitos y neutrófilos. Ziehl Neelsen: BAR 1-2 +. 10% de formas sólidas.

PACIENTE CON DERMATITIS Y ARTRITIS DURANTE SUS EMBARAZOS

Discusión

Aunque el eritema nodoso (EN) fue descrito por primera vez como una entidad en 1807, su patogenia sigue siendo poco conocida a pesar de los grandes avances en la inmunobiología humana. Lo aceptado universalmente es que representa un fenómeno de hipersensibilidad de la piel; tal como lo sugirió Arvid Walgree en 1926, “no es una simple entidad nosológica, sino una respuesta inflamatoria desencadenada por una variedad de agentes etiológicos”.¹ Este viejo concepto continúa siendo válido hoy en día. El EN es un proceso reactivo, prototipo de las paniculitis septales, con variantes

agudas y crónicas, asociado a diversas condiciones etiológicas que pueden ser divididas en tres grandes categorías: infecciosas, medicamentosas o relacionadas con enfermedades sistémicas (usualmente desórdenes inflamatorios), las cuales explican solamente el 50% de los casos y del otro 50% no se puede precisar sus etiología.^{2,3}

Una condición puramente fisiológica como el embarazo puede cursar con ENG en el 5% de los casos. Por lo general, ocurre durante el segundo trimestre y suele resolverse espontáneamente. Es posible que recurra en embarazos sucesivos o con

Tabla 1. Exámenes de Laboratorio

	16-11-17	23-03-018	10-05-18	11-06-18
GB	5.100	4.800	7.100	
Neutrófilos	52	60	56	
Linfocitos	43	38	40	
Hgb	10.6	11.2	10.8	
Plt	575.000	254.000	322.000	
Glicemia	80	77	84	
Urea	45	35	40	
Creatinina	0.8	0.7	0.8	
Ac Úrico	4.2	3.1		
Colesterol	142	130		
Triglicéridos	80	70		
Tgo	20	18	22	
Tgp	25	16	18	
PT	1.29			
PTT	3			
HIV	negativo	negativo		
VDRL	No reactivo	No reactivo		
ANA	0.41 (negativo <1.5)	negativo		Negativo
Acs. Anti-DNA elisa	6.85 (positivo >1)	negativo		
Acs. Anti-DNA CL				Negativo
Factor reumatoide	7 (negativo <8 mg/dl)			
cs. Anti-RNP		16 (negativo <20)		
VSG		53 mm		
C3		0.87 (0.9-2.1)	0.89(0.9-2.1)	
C4		0.12 (0.15-0.57)	0.19 (0.15-0.57)	
ANCA P		2.0 (negativo <12)		
ANCA C		2.0		
Acs. Anti-CCP			menor de 3 U/ml (negativo <12)	
PCR			0.82	
Acs. Anti-Sm				0.022 (0.00 - 0.060)
Acs. Anti-ARN	0.79 (negativo <0.90)			
Acs. Anti-B2-microglobulina	1.75 (0.02 - 2.2)			
Antifosfolipidos IgM	8.4 (negativo <12 U/ml)			
Antifosfolipidos IgG	10.2 (negativo <12U/ml)			

el uso de anticonceptivos orales.^{2,4-6} La paciente presentó EN acompañado de artritis en sus dos embarazos; en el primero se resolvió, posiblemente relacionado con la medicación indicada, para reaparecer en el segundo, en el mismo lapso (segundo trimestre) persistiendo hasta después del parto. Por esta razón, se ordenaron pruebas de laboratorio y por el hallazgo del anti-DNA, se planteó el diagnóstico de lupus eritematoso (LE).

Tabla 1.

Dos textos especializados en el tema no mencionan entre las múltiples manifestaciones dermatológicas del LE, el hallazgo de EN, que como se dijo, es el prototipo de las paniculitis septales y es el tipo de paniculitis más frecuente. Sin embargo, uno de los cuatro tipos de paniculitis, la profunda que combina componentes septales y lobulares, puede presentarse en casos de LE, (<3% en LE sistémico y < del 1% en LE cutáneo). Las lesiones se manifiestan como nódulos subcutáneos rojo-azulados, dolorosos que eventualmente pueden ulcerarse² o deprimirse por lipoatrofia.⁷ Se ubican en el rostro, miembros superiores, mamas, tronco, glúteos y muslos.^{2,7,8} No obstante, Dabski y Winkelmann, publicaron seis casos de LE, de los cuales uno sólo era cutáneo con características histológicas de EN.⁹

Las UNs indoloras del tabique nasal fueron el signo que estuvo presente a lo largo del proceso. Su etiología es muy variada, primariamente infecciosa (tuberculosis, lepra, leishmaniasis y hasta hace poco tiempo la sífilis, eran las causas más frecuentes), vasculitis (granulomatosis con poliangiitis; antes granulomatosis de Wagener, la granulomatosis alérgica; antes síndrome de Churg-Strauss), enfermedades autoinmunes (LE sistémico o cutáneo, síndrome antifosfolípídico, crioglobulinemia mixta), traumáticas y las asociadas con cáncer.¹⁰⁻¹² En el curso de días o semanas estas lesiones pueden perforar el tabique nasal. Las enfermedades autoinmunes asociadas a perforación del tabique nasal se vinculan frecuentemente a la presencia del fenómeno de Raynaud.^{12,13}

Si bien es cierto que en el lupus sistémico se han descrito cientos de anticuerpos, son los que

reconocen y se unen al DNA (anticuerpos anti-DNA) los que constituyen el sello serológico de la enfermedad y el biomarcador por excelencia para investigar los mecanismos de autoinmunidad.¹⁴ No existe hoy en día un "estándar de oro" para la evaluación serológica de este anticuerpo por lo que puede ser medido mediante una variedad de formatos de ensayo, con especificidades y sensibilidades diferentes (radioinmunoensayo, inmunofluorescencia indirecta y ELISA), que difieren en la naturaleza de los sustratos de DNA, en las condiciones de unión y de detección de anticuerpos. Cabe destacar que en los criterios del grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), se define la positividad de los anticuerpos anti-dsDNA como un valor por encima del rango de referencia del laboratorio, excepto para la prueba de ELISA, en la que se requiere que éste sea el doble del rango de referencia del laboratorio para ser considerada como positiva.¹⁴ En la paciente, se empleó inicialmente una prueba de baja especificidad (IF indirecta), que resultó positiva, para una paciente con un bajo pre-test para lupus, resultando posteriormente negativa con una prueba de alta especificidad como, la IF por *Crithidia luciliae*.

La lepra fue la primera enfermedad atribuida a una micobacteria, identificada por Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1873. Este hallazgo de gran relevancia histórica ocurrió antes de que Koch descubriese el *Mycobacterium tuberculosis*, pero la imposibilidad para cultivar *M. leprae* in vitro (problema aun no resuelto) permitió que se acreditara a Koch el descubrimiento de esta familia de bacterias.¹⁵

En 1966, Ridley y Jopling¹⁶ diseñaron una escala de clasificación según las características clínicas, bacteriológicas, estado inmunológico y los hallazgos histopatológicos de una muestra de tejido con dos formas polares en los extremos, lepra lepromatosa (LL) en uno y la lepra tuberculoide (TT) en el otro. Tres tipos de lepra limítrofes en el medio: BL (borderline lepromatosa) extremo inmunodeprimido), BB (borderline o dimorfo, en el centro) y BT (borderline tuberculoide, extremo inmunocompetente).^{16,17}

PACIENTE CON DERMATITIS Y ARTRITIS DURANTE SUS EMBARAZOS

En la lepra se describen dos estados reaccionales, tipo 1 y tipo 2 ENL que son reacciones agudas relacionadas a la enfermedad,¹⁸ éstas interrumpen el curso crónico de la enfermedad y son desencadenadas por situaciones que pueden modificar el sistema inmunológico tales como el tratamiento antileproso (inmediatamente después de iniciado o finalizado el mismo), el estrés y el embarazo.¹⁵⁻²⁰ La patología de la paciente quedó ubicada en esta escala como enfermedad de Hansen tipo BB-BL en estado reaccional tipo 2 (ENL).

Otra reacción leprosa considerada por algunos el tercer estado reaccional¹⁹ - el fenómeno de Lucio o eritema necrótico: Es una reacción inusual, potencialmente fatal en casos de lepra multibacilar, no asociada a tratamiento con antibióticos; que predomina en ciertas regiones, como la parte occidental de México y Centro América.¹⁵

La paciente desarrolló madarosis durante su segundo embarazo. Este término se acuñó para denotar la pérdida de pestañas debido a la destrucción de los folículos pilosos; posteriormente se amplió el concepto, abarcando tanto la pérdida de las pestañas como de las cejas.²¹ Tiene su origen en una palabra griega "madao" que significa caerse.^{21,22} El término "milfosis" se refiere a la pérdida exclusiva de las pestañas.^{21,22} La etiología de la madarosis es muy variada, puede observarse en una serie de enfermedades infecciosas como la tuberculosis, la sífilis, VIH, lepra.²²⁻²⁴ La madarosis y la uveítis anterior son las complicaciones oculares más frecuentes de las formas multibacilares de la lepra.²³ La madarosis compromete las cejas y las pestañas en el 59% y 44% de los casos respectivamente. En ocasiones puede ser la única manifestación de la lepra multibacilar.²⁴

Dado que los síntomas músculo-esqueléticos pueden ser la manifestación inicial de la lepra, es importante reconocerlos para un temprano diagnóstico y tratamiento. A veces, los síntomas reumáticos pueden presentarse antes de que se plantee el diagnóstico de lepra, por lo que los pacientes pueden buscar primariamente la atención de médicos reumatólogos. Generalmente, resulta fácil atribuir a la lepra manifestaciones reumáticas en pacientes

portadores de la enfermedad; por el contrario, sospechar y comprobar el diagnóstico de lepra en un paciente con manifestaciones predominantemente reumáticas, no resulta fácil.⁷

Una condición fisiológica como en nuestro caso, el embarazo, puede desencadenar el tipo 2 ENL^{19,20} y aparecer como: episodios agudos únicos, formas recurrentes agudas o de manera crónica y continua. Histológicamente, el ENL es una vasculitis leucocitoclástica; puede cursar con elevación de la VSG, proteína C reactiva y neutrofilia.^{15,18}

El compromiso musculoesquelético es considerado el tercero en frecuencia después del dérmico y el neurológico en la lepra; sin embargo, por lo general es poco reconocido y reportado.²⁵ Recientemente, la lepra, ha resurgido en el mundo desarrollado, especialmente entre aquellos pacientes con tratamientos anti-factor de necrosis tumoral alfa.^{26,27} En la literatura médica, la frecuencia reportada de artritis relacionada con la lepra es muy variable dependiendo del área geográfica y del centro de procedencia de la información y oscila entre el 1% y el 77%, probablemente debido a diferencias metodológicas^{28,29} y en relación con la experticia de la evaluación articular. En uno de los estudios más grandes efectuados en la India, solamente 27 pacientes de 2500 con lepra tenían compromiso articular;²⁹ mientras que otro realizado en Brasil en una cohorte de 1257 pacientes con lepra, reportó 6,3% de molestias articulares.²⁵ Por lo general los pacientes que desarrollan artritis sufren de LL o de formas borderline.

Dado que los síntomas músculo esqueléticos pueden ser la manifestación inicial de lepra, es importante reconocerlos para un temprano diagnóstico y tratamiento. A veces, los síntomas reumáticos pueden presentarse antes de que se plantee el diagnóstico de lepra, por lo que los pacientes pueden buscar primariamente la atención de médicos reumatólogos. Generalmente, resulta fácil atribuir a la lepra las manifestaciones reumáticas en pacientes portadores de la enfermedad; por el contrario, sospechar y comprobar el diagnóstico de lepra en un paciente con manifestaciones predominantemente reumáticas, no resulta fácil.⁷

Durante los estados reaccionales (I y II) de la lepra, los síntomas que destacan son por lo general la fiebre, el recrudecimiento de las lesiones cutáneas y las parestesias. La artritis suele ser poliarticular aguda inflamatoria, simétrica, con afectación de las pequeñas articulaciones de las manos/pies, lo que obliga a considerar como primera posibilidad diagnóstica una AR de inicio reciente,²⁹ pero los síntomas se resuelven usualmente unas semanas más tarde, a diferencia de lo que sucede con la AR.²⁹ Se han descrito otros casos agudos caracterizados por zonas bien delimitadas de edema doloroso en el dorso de las manos hasta la porción media de los antebrazos y pies, acompañado adicionalmente de rigidez acentuada, nódulos a lo largo de los tendones extensores de las manos (tenosinovitis nodular), los cuales fueron denominados Swollen Hands and Feet Syndrome (SHFD).²⁹ La biopsia de estos nódulos era compatible con una reacción granulomatosa con infiltración por el *M. leprae*.³⁰ En 1985, se reportó un hallazgo muy similar al SHFS en 6/32 pacientes, edema circunscrito también a las manos, con extensión hasta los antebrazos, coincidiendo con estados reaccionales.^{31,32} Ese mismo año, McCarty et al,³³ describen inicialmente en adultos mayores, poliartritis simétrica aguda y tenosinovitis asociada con edema blando que dejaba fovea en el dorso manos y antebrazos y ocasionalmente en los pies, catalogados inicialmente como una variante seronegativa de la AR en personas de edad, siendo denominada esta entidad, como, Remitting Sero-negative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE) con el tiempo fueron descritos casos asociadas a otras enfermedades: malignas (linfomas, carcinomas gástricos, endometriales) polimialgia reumática, etc. Debido a la semejanza del RS3PE con los casos de lepra,^{29,30} se ha propuesto que la misma pase a formar parte de este síndrome.³⁴

Se han descrito igualmente casos de curso crónico de poliartritis simétrica, no asociados a estados reaccionales, con cambios articulares no reversibles, sobre todo en manos, idénticos a la AR. Atkin³⁴ publicó en 1987, 31 casos de lepra con hallazgos sugestivos de AR, de los cuales 21 (71%) eran FR (+) mediante la técnica de Waller-Rose, con o sin EN. Un año más tarde, Cossermelli-

Messina³⁵ describen 39 casos con características muy similares. La frecuencia general del FR en pacientes con lepra varía entre 0 y 44% según varios estudios.^{22,23,25} La prueba de hemaglutinación Waller-Rose fue la que alcanzó mayor especificidad (90.8%) en un estudio comparativo para evaluar varias de estas viejas técnicas empleadas para la determinación del FR Ig-M.²⁷ ¿Eran casos de AR en pacientes con lepra?... queda siempre la interrogante. La positividad del FR y los ANA pueden aumentar aún más la confusión en el diagnóstico de la lepra.

Raramente se han reportado casos de sacroileítis.²⁹ Sin embargo, Cossermelli-Messina en su cohorte encontraron 64% de sacroileítis, una incidencia sorprendentemente alta. Encontraron cuadros de oligoartritis semejantes a los de espondiloartropatías en el 16% de su serie; sin embargo, no hacen mención a la presencia o ausencia de sacroileítis.

Las deformidades articulares en la lepra son secundarias a enfermedades de los nervios periféricos. La pérdida de la sensibilidad y el trauma repetido sobre éstas, son responsables de estos cambios degenerativos. Clásicamente, la artropatía de Charcot o artropatía neuropática, ha sido reconocida como la afectación osteoarticular prototipo de la lepra, caracterizada por fracturas patológicas, luxaciones y deformidades que generalmente involucran a las articulaciones que soportan peso (tobillos y rodillas). La incidencia y prevalencia exacta de estas articulaciones neuropáticas secundarias a la lepra se estima en un 10% de los casos.²⁹ Otras complicaciones articulares que pueden observarse en la lepra son las tenosinovitis, abscesos de partes blandas, osteomielitis, artritis sépticas, crioglobulinemias²⁹ y vasculitis, esta última acompañando al síndrome de Lucio.³¹

Algunos estudios han sugerido que los factores genéticos humanos son determinantes en la susceptibilidad y curso clínico de la enfermedad, sin mencionar los inherentes a la entidad nosológica. Así, diferentes formas clínicas de lepra se han asociado con distintos genes, incluyendo algunos relacionados con los toll like receptors: TLR1 (N248S,

I602S), TLR6 (G1083C, C745T), TLR2 (597C> T, 1350> T), otros relacionados al receptor de calcitriol o receptor de vitamina D (VDR), el gen SCL11A1 que codifica la proteína 1 asociada a la resistencia natural del macrófago (NRAMP1 responsable de la resistencia a los patógenos intracelulares), el gen del receptor de manosa C tipo 1 (MRC1), los genes relacionados con la cadena de clase I del MHC (MICA: MHC class I chain-related gene A y MICB: class I chain-related protein B), los genes de los receptores tipo inmunoglobulina de las células asesinas (NK) o citotóxicas (KIR: killer cell immunoglobulin like receptor); los genes de citoquinas y los polimorfismos CD14, entre otros.³⁷

Nuestra paciente no reunió criterios para algún tipo de artritis definida, solo se quejó de artralgiás y probablemente tuvo artritis en tobillos, aparentemente relacionados con su cuadro de lepra lepromatosa borderline (LLB) o dimorfa (LLD) en estado reaccional tipo II con eritema nodoso leproso, que mejoró. La prevalencia de artritis en la lepra es muy variable, la cual se relaciona con áreas geográficas y los mecanismos de su patogénesis no son muy claros hoy en día, se involucran mecanismos reaccionales (reacciones leprosas tipo II, infiltración directa del sinovium y el desarrollo de neuropatía periférica).

Referencias

- Bullock WE. The Clinical Significance of Erythema Nodosum. *Hosp Pract* 1986; 37(2): 102-104.
- Callen JP. Miscellaneous Disorders That Commonly Affect Both Skin and Joints. In Somtheimer RD and Provost TT, editors. *Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases*. 2nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. c2004. p.221-241.
- Ayse O, Pinar IU, Buket S, Basak Y. Data analysis of 287 patients present with erythema nodosum: A closer look at associations. *Our Dermatol Online*. 2018;9(1):1-6. DOI: 10.7241/ourd.20181.1
- Bombardieri S, Di Munno O, Di Punzio C, Pasero G. Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. *Brit Medi J*. 1977;1:1509-15.
- Langer R, Bukovsky I, Lipshitz I, Ariely S and Caspi E. Erythema nodosum associated with pregnancy - Case reports. *Europ J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol*. 1979;9/6:99-401.
- Salvatore MA, Lynch PJ. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Arch Dermatol* 1980;58:557-58.
- Chong BF & Werth VP. Skin Diseases in Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8Th ed. Philadelphia. Elsevier-Saunders c2013. p.319-332.
- Requena L, Sánchez Yus E. Erythema Nodosum. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26: 114-125.
- Dabski K, Winkelmann RK: Histopathology of erythema nodosum in patients with coexisting lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:131-132.
- Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. *Clinics in Dermatology* 2014;32:817- 826.
- Banerjee SS, Lammin K, De Carpentier J. Nasal septal perforation and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *J Laryngology Otol* 2007; 121: 1197-1200.
- Willkens RF, Roth GJ, Novak KA, and Walike JW. Perforation of Nasal Septum in Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatism* 1976;19(1): 119- 21.
- Alcalá H. Alarcón-Segovia D. Ulceration and perforation of the nasal septum in systemic lupus erythematosus. *New Eng J Medicine* 1969;281:722-723.
- Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies - quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatology* 2016;12(2):102-110.
- Renault CA and Ernst JD. *Mycobacterium leprae* (Leprosy). In Benett JE, Dolin R and Blaser MJ, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8Th ed. Philadelphia. Elsevier – Saunders. c2015.p 2819-2831.
- Ridey DS y Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr* 1996;34:255-73.
- Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC y Ocampo-Candiani J. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment. *Actas, Dermo Sifilográficas*. 2013;104(7):554-563.
- James WWD, Berger TG and Elston DM, *Andrews' Diseases Of The Skin Clinical Dermatology*. 11Th ed. Philadelphia. Elsevier-Saunders. 2011.p 334-44.
- Kang-Ling K, Chun-Bing C, Ming-Hui C. Pustular type 2 reaction of lepromatous leprosy with presence of antiphospholipid antibodies: A case report and literature review. *Dermatologica Sinica*. 2017;35:46-47.
- Sarkar R & Pradhan S, Leprosy and women. *Int J Womens Dermatol*. 2016; 25;2 (4):117-121.
- Kumar A & Karthikeyan K. Madarosis: A Marker of Many Maladies. *Int J Trichology*. 2012; 4(1):3-18.
- Khong JJ, Casson RJ, Huilgol SC, Selva D. Madarosis. *Surv Ophthalmol*. 2006; 51(6):550-60.
- Shiels JA & Warning GO. Madrosis (Correspondence). *Arch Ophthalmol* 1973;90:511 32. Mvogo CE, Bella-Hiag AL, Ellon I. Ocular complications of leprosy in Cameroon. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(1):31-3.
- Krishnan A & Kar S. Bilateral Madrosis as the solitary presenting feature of multibacillary leprosy. *Int J Trichology*. 2012; 4(3):179-80.
- Pereira HLA, Ribeiro SLE and Pennini SL and. Sato EI. Leprosy-related joint involvement. *Clin Rheumatol* 2009; 28:79-84. DOI 10.1007/s10067-008-0986-xE.
- Scollard DM, Joyce MP & Gillis TP. Development of Leprosy and Type 1 Leprosy Reactions after Treatment with Infliximab: A Report of 2 Cases – *CID* 2006;43(2):19-22.
- Oberstein EM, Kromo O, and Nozman EC. Type I Reaction of Hansen's Disease With Exposure to Adalimumab: A Case Report, *Arthritis Care & Reserch* 2008;59(7):1040-43.
- Prasad S, Misra R, Aggarwala A, et al. Leprosy revealed in a rheumatology clinic: A case series. *Int J Rheumc Dis* 2013;16:129-133.
- Chauhan S, Wakhlu A and Agarwal V. Arthritis in leprosy. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2237-2242.doi:10.1093/rheumatology/keq264.
- Albert DA, Weisman MH, Kaplan R. The rheumatic manifestations of leprosy [Hansen disease]. *Medicine* 1980;59:442-8.
- Chavez-Legaspi M, Gomez-Vazquez A, Garcia-De La Torre I (1985) Study of rheumatic manifestations and serologic abnormalities in patients with lepromatous leprosy. *J Rheumatol* 12:738-741.

32. Helling CA, Locursio A, Manzur ME, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema in leprosy – Clin Rheumatol 2005.
33. McCarty DJ, O'Duffy D, Pearson L, Hunter JB.(1985) Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis With pitting Edema (RS3PE Syndrome). JAMA 254:2763-67.
34. Atkin SL, Welbury RR, Stanfield E, Beavis D, Iwais B, Dick WC. Clinical and laboratory studies of inflammatory polyarthritis in patients with leprosy in Papua New Guinea. Ann Rheum Dis 1987;46:688-90.
35. Cossermelli-Messina W, Festa Neto C, Cossermelli W. Articular inflammatory manifestations in patients with different forms of leprosy. J Rheumatol 1998;25:111-9.
36. Aupperle KR, Alsalameh S, Stock KP, et al. Comparison of rheumatoid test procedures value and critical interpretation of sensitivity and specificity and their effect on pre-test and post-test probability. Z Rheumatol. 1996;55(3):158-67.
37. Marquez J, Espinoza LR. Mycobacterial, brucellar, fungal and parasitic arthritis In.Hochberg MG, Gravalles EM, Silman AJ, Smollen JS, Weinblatt ME, Weissman MH.Rheumatology. 7Th ed. Philadelphia, Elsevier-Saunders.c2018.p 943-954.