



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento

K. Eichelmann*, S.E. González González, J.C. Salas-Alanis y J. Ocampo-Candiani

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario José Eleuterio González, Monterrey Nuevo León, México

Recibido el 29 de julio de 2011; aceptado el 11 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 26 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Lepra;
paucibacilar;
multibacilar;
multiterapia;
enfermedad
de Hansen;
Mycobacterium.
leprae;
Discapacidad;
Baciloscopia

KEYWORDS

Leprosy;
Paucibacillary;
Multibacillary;
Multidrug therapy;
Hansen disease;
Mycobacteria leprae;
Disability;
Smear test

Resumen La lepra es una enfermedad granulomatosa crónica causada por una micobacteria (*M. leprae*) que presenta predisposición por la piel y los nervios periféricos. La lepra continúa siendo endémica en distintas regiones del mundo. La presentación clínica de la enfermedad depende del estado inmunológico del paciente al adquirirla y de la evolución de la misma. Es una infección que se asocia a discapacidad y marginación.

El diagnóstico de lepra es clínico y se hace al tener uno o más de los signos cardinales establecidos por la OMS: máculas hipopigmentadas o eritematosas con disminución de la sensibilidad, engrosamiento de los nervios periféricos y la demostración de bacilos ácido alcohol resistentes en una baciloscopia o biopsia de piel, con pérdida de anexos en los sitios afectados.

El tratamiento consta de tres fármacos: rifampicina, clofazimina y dapsona. Existen principalmente dos modalidades de tratamiento dependiendo de la presentación clínica del paciente: paucibacilar o multibacilar.

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

Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment

Abstract Leprosy is a chronic granulomatous disease caused by the bacillus *Mycobacterium leprae*. It primarily affects the skin and peripheral nerves and is still endemic in various regions of the world. Clinical presentation depends on the patient's immune status at the time of infection and during the course of the disease. Leprosy is associated with disability and marginalization.

Diagnosis is clinical and is made when the patient has at least 1 of the following cardinal signs specified by the World Health Organization: hypopigmented or erythematous macules with sensory loss; thickened peripheral nerves; or positive acid-fast skin smear or skin biopsy with loss of adnexa at affected sites.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eichelmannk@gmail.com (K. Eichelmann).

Leprosy is treated with a multidrug combination of rifampicin, clofazimine, and dapsone. Two main regimens are used depending on whether the patient has paucibacillary or multibacillary disease.

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

Introducción

La enfermedad de Hansen o lepra es una micobacteriosis clasificada dentro de las enfermedades granulomatosas crónicas que afecta principalmente la piel y los nervios periféricos, causada por un bacilo intracelular obligatorio: *Mycobacterium leprae*. El bacilo fue descubierto en el siglo XIX por el noruego Gerhard Henrik Armauer Hansen¹. Las manifestaciones clínicas e histopatológicas dependen de la capacidad inmunológica del paciente en el momento de la infección o durante el desarrollo de la evolución natural de la misma. El diagnóstico actual se basa en 3 signos cardinales señalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS): lesiones en la piel de tipo parches hipopigmentados o eritematosos con pérdida de sensibilidad, engrosamiento de los nervios periféricos y presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en la baciloscopia o en la biopsia de piel². En la actualidad la multiterapia utilizada, así como los nuevos antibióticos que han demostrado efectividad, han hecho posible cumplir las metas de eliminación propuestas por la OMS, principalmente disminuir la incidencia a un caso por cada 10.000 habitantes en países endémicos para *M. leprae*. Recientemente se ha descrito una nueva micobacteria; *Mycobacterium lepromatosis*, endémica en México y el Caribe³. Estos hallazgos hacen posible contar con nuevas perspectivas para enfrentar un problema que, lejos de estar resuelto, sigue presentado nuevos retos a la Medicina.

Epidemiología

Los programas nacionales de lepra implementados en regiones endémicas han sido exitosos para la estrategia global de la OMS de eliminación de esta enfermedad en los años 2006 a 2010. Durante los últimos meses del año 2010 141 países enviaron a la OMS informes acerca de la situación de la lepra. En el año 2009 se reportaron 244.796 casos nuevos, siendo el Sureste de Asia la región con el mayor número de casos, con un total de 166.115. La prevalencia mundial a principios del año 2010 fue de 211.903 casos⁴. Actualmente hay más de 15 países endémicos para esta micobacteriosis, y el 83% de los casos registrados se concentran en 3 países: India, Brasil y Birmania^{2,4}. India reporta el 64% de todos los casos a nivel mundial. En 2008 se registró una prevalencia de 212.802, mientras que en 2007 se registraron 254.252 nuevos casos. Se observó una disminución de 11.100 casos (4%) en 2007 en comparación con 2006 (fig. 1).

A principios de la década de los 90 la OMS propuso la «Estrategia del empuje final» con la clara idea de eliminar la lepra, definiendo la misma como una prevalencia menor a un caso por cada 10.000 habitantes en los países endémicos⁴. Países como la República del Congo y Mozambique reportaron dichas cifras, sin embargo aún persisten lugares altamente endémicos que no han podido alcanzar la meta. La disminución de la prevalencia no se relaciona con

la reducción en el número de casos nuevos detectados. Este cambio en la prevalencia no se relaciona con la disminución de la transmisión del *M. Leprae*, sino que más bien podría deberse al acortamiento del tratamiento indicado por la OMS o a la exclusión en los registros de los pacientes curados o fallecidos.

Países que han eliminado la lepra, como España, reportan un aumento de casos importados principalmente de países sudamericanos y sudafricanos⁵.

Microbiología e inmunología

M. Leprae es un bacilo ácido alcohol resistente, gram positivo intracelular obligado, que presenta tropismo hacia células del sistema reticuloendotelial y del sistema nervioso periférico, principalmente las células de Schwann (única micobacteria con estas características). Taxonómicamente se clasifica en el orden *Actinomycetales*, familia *Mycobacteriaceae*. Es un bacilo ligeramente curvado que mide 1-8 micras de longitud y 0,3 micras de diámetro. Se divide por medio de fisión binaria, como lo hacen el resto de las micobacterias.

El macrófago es la célula predilecta por el bacilo; en ella se agrega para formar conjuntos bacilares intracelulares denominados globias. No se ha podido cultivar en medios artificiales, pero el bacilo se replica en los cojinetes pedios del armadillo de 9 bandas. La micobacteria tiene un tiempo de duplicación de 11-13 días (comparado con las 20 horas del *Mycobacterium tuberculosis*). El bacilo tiene predisposición por sitios fríos del cuerpo, como la piel, la mucosa nasal y los nervios periféricos, principalmente los

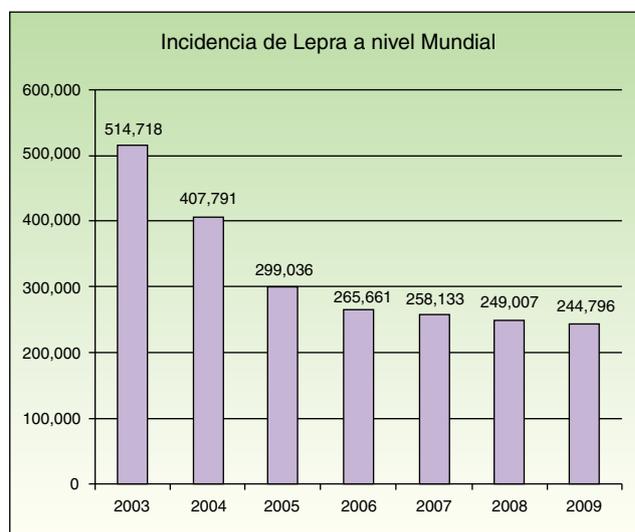


Figura 1 Número de casos nuevos registrados de 2003 a 2009 de 16 países que reportan más de 1.000 casos anuales. Fuente: Global Leprosy Situation 2010⁴.

superficiales, teniendo como preferencia una temperatura entre 27 y 30 °C. La estructura molecular del bacilo, principalmente la cápsula y la pared celular, le confieren ciertas propiedades que explican su efectividad en un nicho ecológico muy limitado⁶.

La cápsula se encuentra formada por una gran cantidad de lípidos, siendo los dos más importantes el dimicocerosato de tiocerol y el glucolípidido fenólico-1, este último blanco de una intensa respuesta humoral mediada por IgM^{2,6,7}. Otro componente importante de la pared celular es el lipoarabinomano, que es el antígeno para el macrófago. Gran parte de los genes funcionales encontrados en otras micobacterias han sido inactivados o convertidos en pseudogenes, inhabilitando funciones como la reproducción extracelular. De esta manera diversas funciones metabólicas y de reproducción de *M. leprae* hacen que sea una bacteria intracelular obligada con un tiempo de replicación prolongado.

Existe una preferencia de *M. leprae* por la célula de Schwann, determinada por la unión del bacilo al dominio G de la cadena alfa2 de la laminina 2, la cual es un componente exclusivo de la lámina basal de los nervios periféricos, explicando la predisposición de *M. leprae* por estas células. Una vez que penetra en la célula el bacilo se replica lentamente hasta que en algún momento las células T reconocen la presencia de antígenos de la micobacteria e inician la reacción inflamatoria crónica⁷.

El desarrollo de la enfermedad y la presentación clínica dependen del estado inmunológico del paciente. Actualmente se habla de susceptibilidad genética asociada al cromosoma 10p13 localizado cerca del gen que codifica los receptores de manosa tipo 1, que funcionan como receptores fagocíticos de los macrófagos⁸. Así mismo, se ha visto relación entre genes de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6 y el tipo de lepra a desarrollar. Los HLA DR2 y HLA DR3 se asocian al desarrollo de lepra tuberculoide (LT), mientras que el HLA DQ1 se presenta más frecuentemente en pacientes con lepra lepromatosa (LL). De esta manera se han asociado muchos otros elementos inmunológicos al tipo de lepra que se desarrolla clínicamente y a la evolución. En el polo tuberculoide hay una intensa respuesta celular organizada y específica, mientras que la ausencia de inmunidad específica se presenta clínicamente como LL. La LT afecta la piel y los nervios periféricos, se caracteriza por lesiones en forma de placa infiltradas, anulares, ovoides bien definidas, primordialmente anestésicas y afectando cualquier región del cuerpo. En la biopsia de piel y localizados alrededor de los filetes neurales, se observan granulomas con abundantes histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos T CD4 secretores de interferón gamma, siendo la ausencia o la poca presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes uno de los hallazgos histológicos más importantes (figs. 2 y 3). En ocasiones pueden ser encontrados escasos bacilos ácido-alcohol resistentes. La LL presenta una situación inmunológica y clínica distinta, en donde no hay una respuesta inmune específica, existe proliferación de los bacilos en los tejidos, se observan macrófagos espumosos y pocos linfocitos CD4 y CD8, característicamente sin formación de granulomas (figs. 4 y 5). En la inmunohistoquímica de la biopsia de piel se observa principalmente expresión de IL 4 y 10².

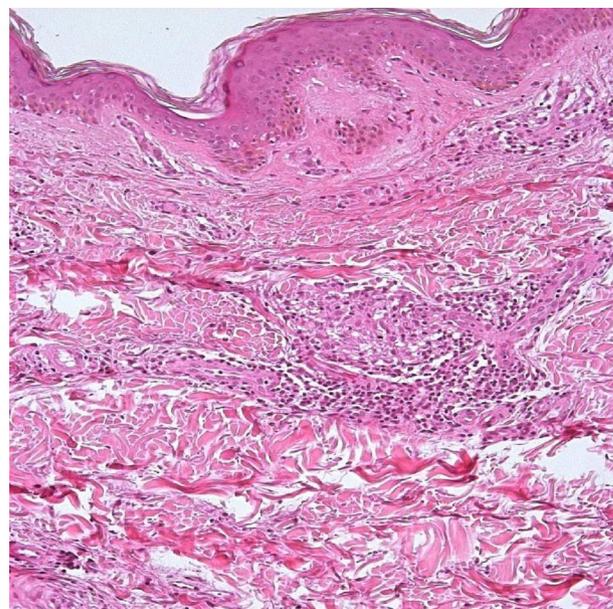


Figura 2 Lepra tuberculoide. En la dermis se encuentra inflamación granulomatosa compuesta por células epitelioides rodeadas de linfocitos (H-E x10).

La respuesta inmunológica hacia *M. leprae* es variable y puede llevar a cambios espontáneos en el estado clínico de la enfermedad, presentando las reacciones lepromatosas tipo 1 y 2. Estas reacciones se desencadenan por situaciones que pueden modificar el sistema inmunológico, como los medicamentos antileproso, el estrés y el embarazo. La reacción reversa o tipo 1 es una reacción de hipersensibilidad tipo IV⁹. Existe un aumento en las citocinas circulantes como interferón gamma, factor de necrosis tumoral (FNT) y mayor reactividad de los linfocitos T CD4. El eritema nodoso o reacción lepromatosa tipo II corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo III por depósito de inmunocomplejos asociada a toxicidad sistémica, aumento en los niveles circulantes de FNT- α , así como infiltración por neutrófilos y depósito de complemento en la piel. Cabe mencionar que

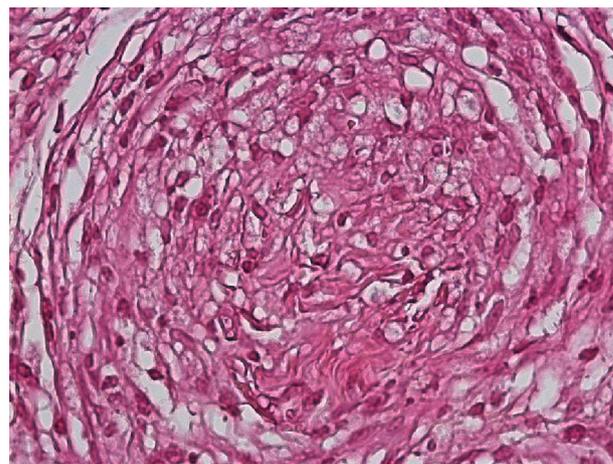


Figura 3 Granuloma en una lepra tuberculoide donde se aprecian histiocitos espumosos en aspecto concéntrico (H-E x40).

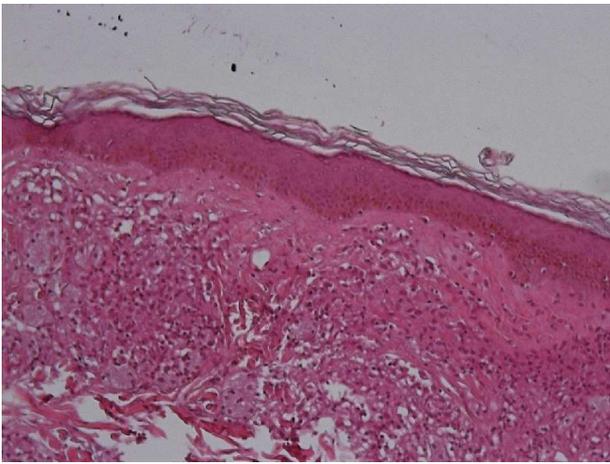


Figura 4 Lepra lepromatosa. Atrofia epidérmica con zona Grenz. Se observan macrófagos y cambios espumosos distribuidos alrededor de los vasos sanguíneos (H-E x10).

se desarrolla principalmente en los casos de lepra dimorfa (LB) y LL.

Contagio

El mecanismo de transmisión no es conocido. Se sabe que *M. leprae* es una micobacteria con un poder de contagio muy pobre. Entre los principales factores de riesgo están el hacinamiento y el contacto prolongado¹⁰. Recientemente se ha estudiado la posibilidad de la vía respiratoria como canal importante de transmisión. Los pacientes con LL son quienes presentan una gran carga bacteriana en los tejidos, describiéndose hasta 7.000 millones de bacilos por gramo de tejido. Se sabe que los casos no lepromatosos tienen una carga bacteriana mucho más pequeña, del orden de un millón de organismos en total. El bacilo se ha encontrado en gran número en la mucosa nasal (100 millones de microorganismos viables por día)¹¹. Si bien se creía que la piel podría ser una superficie de transmisión, esto nunca se ha podido comprobar. Se ha descrito una viabilidad del bacilo que oscila entre 36 horas hasta 9 días fuera

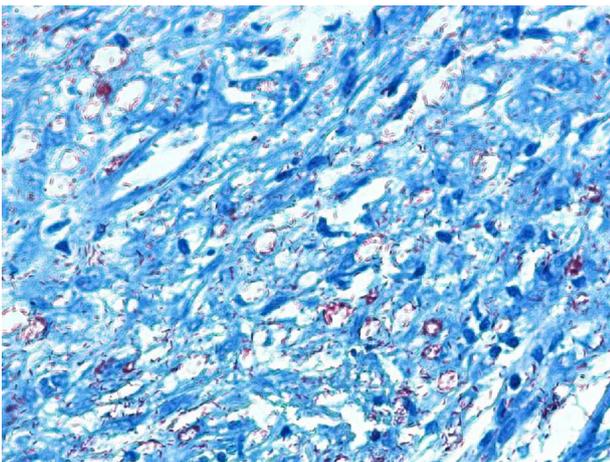


Figura 5 Abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes en una lepra lepromatosa teñidos con la tinción de Fite-Faraco (x40).

del cuerpo humano, siendo así posible la transmisión por fómites. Parece que la vía de entrada podría ser el sistema respiratorio, el cual se ha investigado en ratones inmunocomprometidos siendo posible la inoculación por aerosoles.

Aún no se ha establecido una relación con un vector, pero no se ha podido descartar tal posibilidad. La lepra tiene un poder de contagio bajo, por lo que necesita circunstancias apropiadas para poder infectar al huésped. Se han reportado casos de LT asociados a tatuajes, principalmente en la India¹². La transmisión vertical de madre a hijo se ha reportado, por lo que es imperativo el seguimiento en dichos casos¹³.

Clasificación

La clasificación clínica más utilizada es la de Ridley-Jopling, que se basa en el estado clínico e inmunológico del paciente (fig. 6)¹⁴. La enfermedad se divide en 2 polos y un estadio intermedio; LL, LT y lepra dimorfa (*borderline*). Los casos dimorfos se clasifican según se acerquen al polo L o T antecedentes por la palabra *borderline* (BL, BT y BB). Existe un grupo de casos indeterminados que se consideran la etapa inicial de la lepra. Estos casos se encuentran en un estadio inestable que evoluciona eventualmente a una polaridad y puede ser interrumpido con tratamiento hacia la curación. En este estadio, a pesar de la dificultad del diagnóstico clínico, es donde la lepra puede ser curada fácilmente. Todos los casos dimorfos o indeterminados avanzan hacia un polo, principalmente a LL. En 1998 el Comité Experto en Lepra de la OMS determinó que las baciloscopias no eran esenciales para iniciar tratamiento, creando así, para fines prácticos y homologar criterios a nivel mundial, una clasificación rápida, concisa y que todo médico pudiera utilizar, sin equipo diagnóstico o riesgo laboral de por medio^{2,4,10}. El caso paucibacilar se define como aquel que presenta 5 o menos lesiones en la piel. Aquellos pacientes con 6 o más lesiones en la piel se clasifican como multibacilares¹⁵. Aun así no es una clasificación perfecta, ya que de esta manera hay una cantidad no despreciable de pacientes multibacilares que quedan clasificados como paucibacilares, repercutiendo finalmente en el tratamiento.

Aspectos clínicos

La lepra afecta principalmente la piel, los nervios periféricos superficiales, los ojos y otros órganos como los testículos. Es frecuente que el motivo de consulta de los pacientes con lepra sea la presencia una dermatosis diseminada, aunque también puede ser por parestias, parestesias o manifestaciones sistémicas como fiebre y pérdida de peso. La LL se considera en un espectro dinámico progresivo, sistémico e infectante (fig. 7). El estudio bacteriológico es positivo y la reacción de Mitsuda es negativa (intradermorreacción con lepromina) debido a la ausencia de inmunidad celular específica. La LT es estable, rara vez transmisible y, en ocasiones, autolimitada (fig. 8). En el estudio bacteriológico hay ausencia de bacilos. Existe una reacción de Mitsuda positiva y en la biopsia se observan característicamente granulomas.

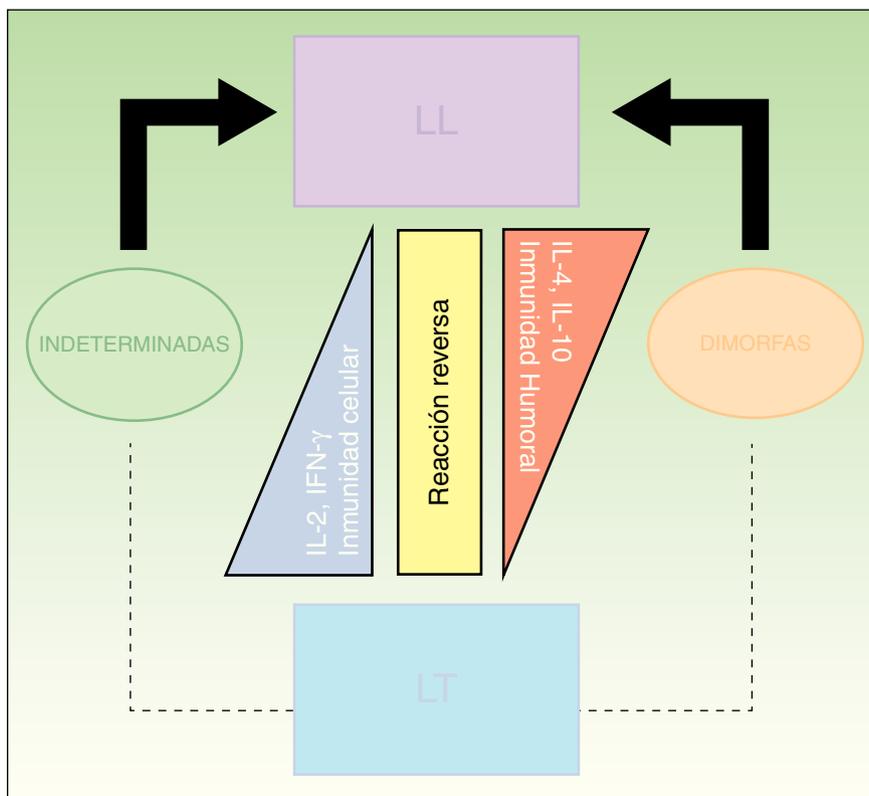


Figura 6 Esquema de clasificación clínica e inmunopatológica de la lepra. IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina 2; LL: lepra lepromatosa; LT: lepra tuberculosa.

Lepra tuberculoide

El espectro tuberculoide (LT y BT) se presenta como escasas máculas hipopigmentadas, hipoestésicas, bien delimitadas



Figura 7 Lepra lepromatosa nodular conformando la típica «facies leonina».

con bordes eritematosos elevados y zonas centrales atróficas. En el rostro es difícil encontrar disminución de la sensibilidad debido a una abundante inervación sensitiva. Se asocia con anhidrosis y pérdida de anejos. Debido a que la LT representa un estado inmunológico competente, no es típico observar lesiones grandes o en gran número. La LT puede presentar resolución espontánea debido al buen sistema inmunológico del huésped.

Lepra lepromatosa

El espectro categórico lepromatoso (LL y BL) se caracteriza por pápulas y nódulos que confluyen, pudiendo originar una marcada infiltración difusa de la piel que da lugar a la denominada facies leonina y a la madarosis. Las lesiones



Figura 8 Lepra tuberculoide con placa única con bordes precisos con disminución de vello característica.



Figura 9 Lepra dimorfa caracterizada por placas infiltradas, eritematoescamosas, anulares con bordes internos netos con datos de atrofia central.

suelen ser simétricas y bilaterales. En etapas tempranas la piel suele tener una apariencia infiltrada y cérea. En esta polaridad suele haber más afectación nerviosa e incapacidad que en la tuberculoide. Existen dos variedades clínicas de la LL, que son la nodular y la difusa.

Casos dimorfos

Los casos dimorfos tienen una presentación clínica aguda o subaguda y provienen de casos indeterminados (fig. 9). Se considera una situación clínica inestable y transitoria en la cual se le debe iniciar el tratamiento oportuno. Casi todos los casos dimorfos evolucionan hacia LL. Clínicamente se presentan como placas eritematoescamosas circulares o anulares con bordes externos difusos e internos bien delimitados. La evolución de la lesión deja atrofia y pérdida de los anejos de la piel. En ocasiones se ha descrito que si los bordes externos de la lesión anular están bien definidos tiende a evolucionar a LT, y si el interno es el más definido entonces evolucionará a LL.

Reacciones agudas

El eritema nodoso leproso (tipo II) se acompaña de síntomas sistémicos como alteración del estado general, astenia, adinamia, fiebre, artralgias y pérdida de peso. Esta reacción leprosa se presenta hasta en un 60% de los pacientes con LL y puede aparecer en varias ocasiones a lo largo de la evolución¹⁵. Hay nódulos dolorosos que aparecen principalmente en las extremidades inferiores y, en ocasiones en el tronco, de evolución subaguda. Una variante de la reacción lepromatosa tipo II es el eritema necrosante o fenómeno de Lucio, en el que hay máculas rojas congestivas que evolucionan a ampollas o escaras, dejando ulceraciones y posteriormente cicatrices atróficas. El mecanismo asociado es el depósito de inmunocomplejos. Actualmente se estudia una relación entre el fenómeno de Lucio y *M. lepromatosis*¹⁶.

La reacción reversa (tipo I) se presenta en casos interpolares y se asocia a cambios hormonales como el puerperio

o a la farmacoterapia, principalmente a los fármacos antileproso¹⁷. Es una reacción antigénica producida por variaciones en el estado inmunológico del paciente debido a un mecanismo de hipersensibilidad mediado por células. Se presenta a los pocos meses de haber iniciado el tratamiento o tras el abandono del mismo. Característicamente hay manchas eritematosas de aspecto congestivo asociadas a ampollas, ulceración y/o necrosis de tejidos. El aspecto más importante a considerar es la neuritis que presentan los pacientes, siendo imperativo la instauración de un tratamiento efectivo y oportuno antes de que el daño sea irreversible.

Manifestaciones clínicas

El sistema nervioso periférico es blanco del bacilo de la lepra y se asocia a una gran variedad de manifestaciones clínicas que caracterizan a esta micobacteriosis¹⁸. Puede haber lesión de nervios periféricos dérmicos, principalmente el tibial posterior, el cubital, el mediano y el peroneo lateral¹⁹. Existe una reacción osteofibrótica superficial perineural haciendo los nervios palpables a la exploración física. El compromiso de estos nervios ocasiona engrosamiento, dolor, pérdidas sensoriales y motoras. La afectación de pequeñas fibras nerviosas dérmicas ocasiona hipoanestesia, anhidrosis y pérdida de la sensibilidad térmica. Existe una variedad de lepra en la que hay afectación neurológica solamente con presentación neurítica asimétrica, que es más frecuente en India y Nepal. Otras enfermedades que se asocian con el engrosamiento de nervios periféricos y que forman parte del diagnóstico diferencial son: la amiloidosis primaria y otras enfermedades hereditarias, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la enfermedad de Dejerine-Sottas y la enfermedad de Refsum²⁰.

La afectación del sistema músculo esquelético se reporta hasta en un 95% de los casos^{21,22}. Las manifestaciones óseas más frecuentes son las inespecíficas debidas a hipoanestesia secundaria a daño neurológico que provoca úlceras, deformidades y fracturas. Es importante mencionar la osteoporosis como la segunda manifestación más frecuente en los pacientes con lepra²³.

En la LL se han reportado casos con compromiso testicular, principalmente atrofia y orquitis aguda asociados a eritema nodoso. El ojo se puede afectar por infiltración directa o por afección del nervio óptico. Hay reportes que apuntan que hasta un 11% de los pacientes multibacilares presentan amaurosis en el momento del diagnóstico¹⁹. Una variante frecuente en México es la LL difusa descrita en 1851 por Lucio y Alvarado. Se caracteriza por una infiltración difusa que da un aspecto mixedematoso y atrófico de la piel, con singular proyección en los pabellones auriculares²⁴. Las manifestaciones oculares principales de la lepra son lagofthalmos, queratitis y entropión.

Diagnóstico

El diagnóstico de la lepra es clínico y se basa en 3 signos cardinales que fueron propuestos por el Comité Experto en Lepra de la OMS en 1997^{2,15}. Se define caso de lepra cuando un individuo no ha completado un curso de tratamiento y tiene uno o más de los siguientes signos cardinales:

Tabla 1 Signos cardinales para diagnóstico y clasificación clínica para tratamiento por la OMS

| Signos Cardinales (cualquiera hace diagnóstico) | Clasificación para tratamiento ^a |
|---|---|
| Parches hipopigmentados o levemente eritematosos con pérdida definitiva de sensibilidad | Paucibacilar (1 a 5 parches en piel) |
| Nervios periféricos engrosados | Multibacilar (6 o más parches en piel) |
| Bacilos ácido-alcohol resistentes en baciloscopia o biopsia de piel | |

Fuente: Britton et al.². Cualquier signo cardinal es diagnóstico y clasificación clínica para tratamiento según la OMS.

^a Según clasificación por número de parches o el tratamiento asignado de 6 o 12 meses.

1. Lesiones dermatológicas hipopigmentadas o eritematosas en la piel con pérdida de la sensibilidad.
2. Engrosamiento de los nervios periféricos.
3. Baciloscopia positiva o bacilos en la biopsia.

Hay reportes que arrojan una sensibilidad de hasta un 97% cuando los tres signos son positivos (tabla 1)¹⁵. Cuando se utiliza la cuantificación de lesiones anestésicas hipopigmentadas en pacientes multibacilares un 30% de los casos pueden ser subdiagnosticados, en comparación con los pacientes paucibacilares en los cuales hasta el 90% de los casos son diagnosticados al observar dichas lesiones.

El engrosamiento de los nervios periféricos normalmente sucede después de la aparición de las máculas anestésicas. La afectación de los nervios periféricos tiene una distribución característica y suele ser más importante en los casos multibacilares.

Baciloscopia

La baciloscopia tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 50%. La baciloscopia se obtiene de la mucosa nasal, lóbulo de la oreja y/o lesiones en piel²⁵⁻²⁷. Se utiliza la tinción de Ziehl-Nielsen para visualizar la micobacteria. El resultado arrojado se interpreta utilizando la escala logarítmica de Ridley o índice bacteriológico, reportado en cruces (dependiendo de si son abundantes o escasas) y equivalente a un número de bacterias por campo. El estándar de oro sigue siendo la histopatología.

Biopsia de piel

La biopsia de piel se obtiene de una lesión cutánea y se tiñe con la técnica de Fite-Faraco. En el polo LT no se observan bacilos, pero se buscan granulomas característicamente con afectación neural. En los casos que tienden a la polaridad lepromatosa, en la histología se observan infiltrados inflamatorios con células de Virchow repletas de bacilos y con ausencia de anejos. En la polaridad LT se observan

granulomas tuberculoides con células epitelioides, células gigantes de Langerhans e infiltrado linfocitario.

Intradermorreacción con lepromina

La prueba de la lepromina proviene de *M. leprae* extraído de lepromas. Se realiza mediante inyección intradérmica 0,1 ml de reactivo de lepromina y se aplica en la superficie flexora del antebrazo. La respuesta se interpreta de dos maneras: una reacción temprana llamada reacción de Fernández y una reacción tardía conocida como reacción de Mitsuda. La reacción de Fernández es sensible, pero puede mostrar reactividad cruzada a otras micobacterias y se interpreta a las 24 o 48 horas. La lectura de la reacción de Mitsuda se realiza a los 21 días e indica resistencia. Es positiva cuando se produce un nódulo > 5 mm. Es importante considerar que estas pruebas no son diagnósticas y su utilidad es más de clasificación y pronóstico. Como parte de la iniciativa global en países endémicos el diagnóstico se hace con la clínica y las baciloscopias, aunque existan herramientas más sofisticadas, como la serología.

Pruebas serológicas

Actualmente existe la determinación de anticuerpos anti-glucolípido fenólico 1 (PGL-1) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La determinación de anticuerpos anti PGL-1 es útil en pacientes con enfermedad multibacilar, pero de poca utilidad en pacientes con presentación paucibacilar²⁸⁻³⁰. La PCR es altamente específica y sensible, pero el coste y la infraestructura necesaria impiden su uso rutinario.

Tratamiento

La eliminación de la lepra como un problema de salud pública es factible, ya que es una de las pocas enfermedades infecciosas que cumplen ciertos criterios estrictos para su eliminación. Entre ellos tenemos que existe una sola fuente de infección (personas infectadas sin tratamiento) y herramientas diagnósticas prácticas y sencillas. Además hay disponibilidad de tratamiento efectivo; es más, por debajo de cierta prevalencia en la población la probabilidad de la enfermedad de resurgir es muy baja y, a diferencia de la tuberculosis, la situación de la lepra no parece afectarse negativamente por la infección por el VIH. En 2003 fueron 117 países los que alcanzaron las metas de eliminación de lepra en el mundo, pero continúa siendo un problema de salud pública en 17 países². La poliquimioterapia fue indicada por la OMS en 1981, siendo los fármacos de primera línea la rifampicina, la clofazimina y la dapsona (diaminodifenilsulfona)³¹. Todo paciente debe recibir terapia combinada con supervisión mensual (tabla 2).

Entre los medicamentos de segunda línea tenemos la minociclina, el ofloxacino y la claritromicina. Las fortalezas que tiene la poliquimioterapia son que previene la resistencia contra la dapsona, disminuye rápidamente la infectividad entre infectados y se asocia a menos recidivas y reacciones³². Aun así, desgraciadamente es una terapia larga, difícil de cumplir y asociada a dificultades de logística.

Tabla 2 Tratamiento asignado por la OMS

| Tipo de presentación | Supervisión mensual | Tratamiento diario | Duración |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|-------------|
| Paucibacilar | Rifampicina 600 mg | Dapsona 100 mg | 6 meses |
| Multibacilar | Rifampicina 600 mg Clofazimina 300 mg | Clofazimina 50 mg Dapsona 100 mg | 12 meses |
| Paucibacilar con lesión única | Rifampicina 600 mg Ofloxacino 400 mg Minociclina 100 mg | | Dosis única |

Fuente: World Health Organization⁴³.

Medicamentos de primera línea

La rifampicina es un derivado del hongo *Streptomyces*, que tiene como mecanismo bactericida la inhibición de la síntesis de ARN. Entre sus principales efectos secundarios están la hepatotoxicidad, las náuseas, los vómitos, el rash cutáneo y la fiebre. La clofazimina tiene una capacidad bactericida baja y se sabe que se une al ADN, pero no se conoce su mecanismo de acción. Se cree que genera radicales superóxido citotóxicos, además de tener propiedades antiinflamatorias, y su uso se asocia a menos casos de eritema nodoso. La clofazimina está contraindicada en la insuficiencia renal y se asocia a cambios en la coloración de la piel. La dapsona se relaciona estructuralmente a las sulfonamidas, siendo bacteriostático por medio de un mecanismo de antagonismo de PABA, inhibiendo la biosíntesis de folatos. Se asocia a hemólisis (principalmente en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), neuropatía periférica y eritema nodoso³³. Se han descrito resistencias a la rifampicina y la dapsona en los genes *rpoB* y *folP1* respectivamente³⁴. Los medicamentos de segunda línea son altamente activos, pero por su coste permanecen como alternativas.

Tratamiento de las reacciones leprosas

La reacción leprosa tipo 1 se presenta con eritema, edema y neuritis, siendo más frecuente durante los primeros 2 meses de haber iniciado el tratamiento. El tratamiento para la neuritis es a base de prednisona 40–60 mg/día, intentando suspenderla a las pocas semanas^{2,35,36}. En el eritema nodoso hay fiebre, nódulos, dolor óseo, neuritis y dactilitis. La presentación es más frecuente entre el primer y segundo año con recaídas intermitentes. El tratamiento de elección es la talidomida y en ocasiones se puede utilizar prednisona y clofazimina. La talidomida se inicia a una dosis de 100 a 200 mg al día, reportándose inicios hasta de 400 mg al día e intentando retirarla a las 3-4 semanas^{37,38}. Si hay recurrencias puede utilizarse un tiempo prolongado, teniendo en cuenta sus efectos secundarios como neuropatía y teratogenicidad. El mecanismo de acción de la talidomida aún no se conoce con exactitud, pero se sabe que inhibe la actividad del factor de necrosis tumoral alfa. La clofazimina es una buena opción por su efecto antiinflamatorio y puede utilizarse a dosis de 300 mg/día en mujeres en edad fértil o en personas intolerantes a la talidomida.

Seguimiento

Se sugiere realizar examen físico completo y baciloscopia cada 6 meses, durante el tratamiento de los pacientes

multibacilares. Al terminar el ciclo del tratamiento se realizará un estudio histopatológico. En los pacientes paucibacilares solo se realiza un estudio histopatológico al haber terminado el tratamiento.

Prevención de discapacidades

La clave del tratamiento es la educación del paciente. Es importante evitar los estigmas sociales y reafirmar que es una enfermedad poco contagiosa. La información hace que el paciente sea más responsable de su tratamiento. Es necesario insistir en que la deformidad es evitable. Un estudio epidemiológico de pacientes con lepra en Etiopía encontró discapacidad hasta en un 61,5%³⁹.

La lepra, así como la diabetes mellitus, presentan neuropatía, motivo por el cual se debe tener un cuidado apropiado para evitar la incapacidad. La prevención de las secuelas es un apartado principal en la agenda del tratamiento del paciente con lepra. Se debe tener un cuidado especial de las extremidades, principalmente de los pies, contra traumatismos y microtraumatismos¹⁵. Se debe revisar al paciente e informarle, de forma intermitente y reiterada, sobre el calzado que debe de utilizar, así como del cuidado especial para sus pies. Las úlceras que se presentan secundarias a la lepra mejoran cuando se elimina la presión sobre ellas. Actualmente la muerte no debe ser parte del escenario de la lepra, pero cuando sucede es secundaria a infecciones (neumonía y tuberculosis), amiloidosis y/o fallo renal⁴⁰.

Vacunas

Existen distintas vacunas probadas, en mayor o menor medida, en países endémicos. El efecto inmunoproláctico se logra mediante el restablecimiento del sistema inmune contra antígenos compartidos con otras micobacterias. Entre las vacunas utilizadas actualmente están la *Mycobacterium* (w) (Talwar 1978), el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) más *M. leprae* inactivada por calor (Convit 1992), *Mycobacterium* ICRC (*M. avium* intracelular), *Micobacterium tufu* (lushm y Kalianina 1995) y *Micobacterium habana* (Singh et al., 1997)⁴¹. Hay reportes que indican una protección con la vacuna BCG contra la lepra de hasta un 50%⁴². En un estudio realizado en la India la vacunación con BCG más *M. leprae* inactivada por calor reportó un éxito del 64%. En regiones donde se usa la vacuna w junto con medicamentos antileprosoos se ha visto que hay una regresión clínica acelerada, así como mejoría en el índice bacteriológico en pacientes multibaciliares con respuesta parcial al tratamiento actual. Hay sitios donde se administra

profilaxis a los familiares en contacto con el paciente mediante la aplicación de BCG a menores de 12 años.

Conclusión

La enfermedad de Hansen es una realidad actualmente. Todo médico debe tener el mínimo conocimiento indispensable sobre ella para poder diagnosticarla, y así evitar la incapacidad y/o el contagio. Entender la inmunopatología de la enfermedad demuestra la complejidad de ciertas enfermedades y sirve de modelo para comprenderlas y tratarlas. El conocimiento que se tiene actualmente hace posible la eliminación de la enfermedad, por lo que se tienen que sumar esfuerzos médicos, sociales, políticos y científicos para evitar la propagación de una infección que ya no debería existir.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Rodrigo Cepeda Valdés por su valiosa colaboración en la revisión del material bibliográfico.

Bibliografía

1. Fitness J, Tosh K, Hill A. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes Immun*. 2002;3:441–53.
2. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *The Lancet*. 2004;363:1209–19.
3. 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.
4. Global leprosy situation. *Weekly epidemiological record*. Switzerland: World Health Organization; 2010. p. 337–48.
5. Contreras-Steyls M, López-Navarro N, Herrera-Acosta E, Castillo R, Ruiz del Portal G, Busch RJ, et al. Lepra importada y su dificultad en el medio actual: a propósito de 7 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:106–13.
6. Gulia A, Fried I, Massone C. New insights in the pathogenesis and genetics of leprosy. *F1000 Medicine Reports*. 2010;27:2.
7. Shimoji Y, Ng V, Matsumura K, Fischetti V, Rambukkana A. A 21-kDa surface protein of *Mycobacterium leprae* binds peripheral nerve laminin-2 and mediates Schwann cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9857–62.
8. Alter A, Grant A, Abel L, Alcáiz A, Schurr E. Leprosy as a genetic disease. *Mamm Genome*. 2011;22:19–31.
9. Balagon M, Gelber R, Abalos R, Cellona R. Reactions following completion of 1 and 2 year multidrug therapy (MDT). *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:637–44.
10. Bakker M, Hatta M, Kwenang A. Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. *Int J Epidemiol*. 2004;33:1329–36.
11. Davey TF, Rees RJ. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev*. 1974;25:121–34.
12. Ghorpade A. Ornamental tattoos and skin lesions. Tattoo inoculation borderline tuberculoid leprosy. *Int J Dermatol*. 2009;48:11–3.
13. Duncan ME, Melsom R, Pearson JM, Menzel S, Barnetson RS. A clinical and immunological study of four babies of mothers with lepromatous leprosy, two of whom developed leprosy in infancy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1983;51:7–17.
14. Ridley D, Jopling W. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966;34:255–73.
15. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:417–26.
16. Vera-Cabrera L, Escalante-Fuentes WG, Gomez-Flores M, Ocampo-Candiani J, Busso P, Singh P, et al. Case of Diffuse Lepromatous Leprosy Associated with *Mycobacterium lepromatosis*. *J Clin Microbiol*. 2011;49:4366–8.
17. Rodríguez-Pazos L, Gómez-Bernal S, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Leprorreacción tipo 1 y embarazo. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:190–1.
18. Garg R, Dehran M. Leprosy: a precipitating factor for complex regional pain syndrome. *Minerva Anestesiol*. 2010;76:758–60.
19. Sehgal V, Sardana K, Dogra S. Management of complications following leprosy: an evolving scenario. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:366–74.
20. Maki DD, Yousem DM, Corcoran C, Galetta SL. MR imaging of Dejerine-Sottas disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:378–80.
21. Faget GH, Mayoral A. Bone changes in leprosy, a clinical and roentgenological study of 505 cases. *Radiology*. 1944;42:1–13.
22. Chhabriya BD, Sharma NC, Bansal NK, Agrawal GR. Bone changes in leprosy. A study of 50 cases. *Indian J Lepr*. 1985;57:632–9.
23. Martínez de Lagrán Z, Arrieta-Egurrola A, González-Pérez R, Soloeta-Arechavala R. Complicaciones óseas en un paciente con lepra lepromatosa. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:615–7.
24. Vargas-Ocampo F. Diffuse leprosy of Lucio and Latapi: a histologic study. *Lepr Rev*. 2007;78:248–60.
25. Hatta M, van Beers S, Madjid B, Djumadi A, de Wit M, Klatser P. Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995;89:381–5.
26. Aggarwal A, Pandey A. Inverse sampling to study disease burden of leprosy. *Indian J Med Res*. 2010;132:438–41.
27. Ramaprasad P, Fernando A, Madhale S, Rao JR, Edward VK, Samson PD, et al. Transmission and protection in leprosy: indications of the role of mucosal immunity. *Lepr Rev*. 1997;68:301–15.
28. Silva E, Iyer A, Ura S, Lauris JR, Naafs B, Das PK, et al. Utility of measuring serum levels of anti-PGL-I antibody, neopterin and C-reactive protein in monitoring leprosy patients during multi-drug treatment and reactions. *Trop Med Int Health*. 2007;12:1450–8.
29. Banerjee S, Sarkar K, Gupta S, Mahapatra PS, Gupta S, Guha S, et al. Multiplex PCR technique could be an alternative approach for early detection of leprosy among close contacts—a pilot study from India. *BMC Infect Dis*. 2010;10:252.
30. da Costa Martins AC, Miranda A, Wan-del-Rey de Oliveira ML, Bühner Sékula S, Martinez A. Nasal mucosa study of leprosy contacts with positive serology for the phenolic glycolipid 1 antigen. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76:579–87.
31. Terencio de las Aguas J. Estado Actual de la Terapéutica de la Lepra. *DCMQ*. 2008;6:118–25.
32. Terencio de las Aguas J. Contagiosidad de la lepra, por Juan de Azúa. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:756–8.
33. Vieira J, Riveira J, Martins AN, da Silva J, Salgado C. Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy. *Braz J Infect Dis*. 2010;14:319–21.
34. Kai M, Matsuoka M, Nakata N, Maeda S, Gidoh M, Maeda Y, et al. Diaminodiphenylsulfone resistance of *Mycobacterium leprae* due to mutations in the dihydropteroate synthase gene. *FEMS Microbiol Lett*. 1999;177:231–5.
35. Britton WJ. The management of leprosy reversal reactions. *Lepr Rev*. 1998;69:225–34.

36. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rev.* 2008;79:372-86.
37. Jakeman P, Smith WC. Thalidomide in leprosy reaction. *Lancet.* 1994;343:432-3.
38. Heriberto V, Roberto A. Talidomida en dermatología. Revisión de sus orígenes, su actual redescubrimiento y sus nuevas aplicaciones. *Dermatología Rev Mex.* 1998;42:252-65.
39. Ramos JM, Reyes F, Lemma D, Belinchón I, Gomez JR. Disability profile in leprosy patients' diagnoses in a rural reference leprosy centre in Ethiopia during 1999-2009. *Trop Doct.* 2011;41: 51-3.
40. Mitsuda K, Ogawa M. A study of one hundred and fifty autopsies on cases of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1937;5:53-60.
41. Azulay DR. Vacinação anti-hansênica. *An Bras Dermatol.* 2002;77:489-94.
42. Pönnighaus JM, Fine PE, Sterne JA, Wilson RJ, Msosa E, Gruer PJ, et al. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *Lancet.* 1992;339:636-9.
43. World Health Organization. WHO recommended MDT regimens. 2012 [consultado 04 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/index.html#>