

ACTAS Derma-Sifiliográficas

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



ORIGINAL

Lepra importada y su dificultad en el medio actual: a propósito de 7 casos

M. Contreras-Steysl*, N. López-Navarro, E. Herrera-Acosta, R. Castillo, G. Ruiz del Portal, R.J. Bosch y E. Herrera

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Recibido el 28 de enero de 2010; aceptado el 9 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Lepra;
Enfermedad de
Hansen;
Actualidad

Resumen

Introducción: aunque los focos históricos de infección leprosa en nuestro país están controlados y son prácticamente inactivos, aún se siguen diagnosticando algunos casos autóctonos aislados. La elevada movilidad poblacional actual ha traído consigo un aumento en la incidencia de casos importados de países endémicos, lo que está motivando un cambio en las características epidemiológicas del paciente afecto de lepra.

Objetivos: el propósito de este artículo es poner de manifiesto las características clínicas, epidemiológicas, dermatopatológicas, microbiológicas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados de lepra en los últimos 5 años en nuestro Servicio.

Material y método: presentamos los casos de lepra importada que hemos valorado en nuestro Servicio desde el año 2004 al 2009.

Resultados: se trata de 7 casos de lepra, 3 varones y 4 mujeres, de edades comprendidas entre los 26 y los 80 años, 2 de tipo tuberculoide, 2 *borderline* tuberculoide y 3 de tipo indeterminada. Todos procedían de países sudamericanos o sudafricanos donde adquirieron la enfermedad, aunque residían en España en ese momento. Sólo uno de los pacientes era natural de Málaga, pero trabajó como misionero en Venezuela durante 25 años. En ningún caso se logró demostrar la existencia de bacilos mediante la técnica de Ziehl-Neelsen, siendo la baciloscopia igualmente negativa.

Conclusiones: queremos destacar los cambios epidemiológicos que hemos observado en los casos de lepra diagnosticados en nuestro Servicio, la mayoría de los cuales son importados. Es importante seguir manteniendo la sospecha clínica de lepra ante dermatitis granulomatosas, especialmente en pacientes de países endémicos.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: torosmar1@hotmail.com (M. Contreras-Steysl).

KEYWORDS

Leprosy;
Hansen disease;
Epidemiologic update

The Current Challenge of Imported Leprosy in Spain: A Study of 7 Cases**Abstract**

Background: although the foci of leprosy once present in Spain are now under control and almost inactive, isolated cases are still occasionally diagnosed. Meanwhile, population migration has brought about an increase in the incidence of cases corresponding to individuals from countries where leprosy is endemic, leading to changes in the epidemiology of this disease.

Objectives: the aim of this paper was to describe the clinical, epidemiologic, dermatologic, microbiologic, and therapeutic characteristics of cases of leprosy in our department in the last 5 years.

Material and methods: we report the cases of imported leprosy seen in our department between 2004 and 2009.

Results: seven patients with leprosy (3 men and 4 women; age range, 26-80 years) were diagnosed; 2 were cases of tuberculoid leprosy, 2 borderline tuberculoid leprosy, and 3 indeterminate. All patients acquired the disease in South American or South African countries, but were residing in Spain at the time of diagnosis. One patient was a Spaniard, from Malaga, who had worked as a missionary in Venezuela for 25 years. The presence of the bacterium by either Ziehl-Neelsen stain or bacilloscopy could not be demonstrated in any of the patients.

Conclusions: we would like to draw attention to the changes we have observed in the characteristics of cases of leprosy seen in our department, the majority of which are imported. It is important to maintain a clinical suspicion of leprosy in cases of granulomatous dermatitis, particularly in patients from countries where the disease is endemic.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica que afecta fundamentalmente a la piel y a los nervios. Está producida por *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen, bacilo grampositivo de crecimiento intracelular obligado¹.

Representa uno de los principales problemas de salud de los países subdesarrollados y en vías de desarrollo. Aunque rara vez es mortal, sigue siendo una enfermedad estigmatizante, deformante e incapacitante^{2,3}. El contagio es exclusivamente humano y necesita de un contacto íntimo y prolongado. Está relacionada con un bajo nivel de vida e higiene deficientes asociados a un clima cálido⁴. La vía de transmisión no está totalmente aclarada, pero se produce fundamentalmente a través de la vía aérea y de la piel. Sólo de un 3 a un 6% de los contactos familiares desarrollan la enfermedad, por lo que la respuesta inmunológica celular por parte del sujeto representa un papel importante. Sin embargo, no se ha demostrado que los pacientes con sida tengan una mayor tasa de infección por *M. leprae*, ni tampoco un comportamiento clínico más grave, a diferencia de lo que ocurre con la tuberculosis⁵. En nuestro medio la prevalencia de la enfermedad es baja, con tasas inferiores a 1 por 10.000, lo que nos sitúa en la media europea⁶. Presentamos 7 casos de lepra importada diagnosticados en nuestro Servicio de dermatología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga.

Material y método

Se han revisado los casos de lepra importada diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Virgen

de la Victoria en un periodo de 5 años (2004-2009). Nuestra población de referencia comprende un total de 457.111 habitantes procedentes tanto de medio urbano (90%) como rural (10%). De cada paciente se recogieron los siguientes parámetros: edad, sexo, procedencia, estancia en España, manifestaciones clínicas, análisis de laboratorio completos (hemograma, coagulación, bioquímica, serologías para VIH y lúes), baciloscopia de moco y linfa, biopsia cutánea, tratamiento y evolución.

Resultados

De un total de 9 casos de lepra diagnosticados en un periodo de 5 años (2004-2009), 2 casos fueron autóctonos y 7 casos importados, cuyos datos se resumen en la [tabla 1](#). Se trataba de 3 varones y 4 mujeres, de edades comprendidas entre los 26 y los 80 años, afectados de lepra, 2 de tipo tuberculoides, 2 *borderline* tuberculoides y 3 de tipo indeterminada. Todos los pacientes procedían de países sudamericanos o subsaharianos donde adquirieron la enfermedad, pero residían en el momento del diagnóstico en nuestro país, salvo uno de ellos que era natural de España, pero había ejercido de misionero en Venezuela durante 25 años.

Las lesiones cutáneas que presentaban los pacientes fueron variadas. En los 3 que fueron diagnosticados de lepra indeterminada se objetivaron principalmente lesiones hipocrómicas/acrómicas más o menos extensas y distribuidas en mayor medida en las extremidades ([fig. 1](#)). En una de las pacientes también se afectó el tronco ([fig. 2](#)).

En casos de lepra tuberculoides y *borderline* tuberculoides la mayoría de las lesiones cutáneas consistieron predominantemente en máculas eritematosas ocasionalmente confluentes, dando lugar a grandes placas ([fig. 3](#)) solo en

Tabla 1 Características de los pacientes con lepra importada incluidos en nuestro estudio.

Caso	Sexo Edad	País procedencia	Clínica	T	Anatomía patológica	Tipo de lepra
1 ¹³	M 28	Brasil	Máculas acrómicas en el brazo derecho	8 m	Inf. linfohistiocitario perivascular, perianexial y perineural	Lepra indeterminada
2	V 33	Mali	Máculas hipocromas en las EE Úlceras traumáticas en los dedos	8 m	Inf. linfocítico en dermis superficial y profunda perivascular y perineural	Lepra indeterminada
3	M 32	Nigeria	Lesiones anulares hipocromas en el tronco	4 a	Leve inf. linfocitario en dermis superficial y profunda	Lepra indeterminada
4	M 31	Paraguay	Máculas eritematosas anulares en EE	3 a	Dermatitis granulomatosa con formación de granulomas	Lepra tuberculoide
5	M 26	Brasil	Máculas eritematosas y descamativas en el muslo izquierdo	1 a	Dermatitis granulomatosa con granulomas confluentes sin necrosis	Lepra tuberculoide
6	V 40	Colombia	Máculas eritematosas simétricas en el tronco y EE	1 a	Dermatitis granulomatosa sin clara formación de granulomas	Lepra <i>borderline</i> tuberculoide
7	V 80	Málaga (misionero Venezuela)	Placas eritematosas e infiltradas en el tronco y EE	6 m	Dermatitis granulomatosa con granulomas sin necrosis	Lepra <i>borderline</i> tuberculoide

a: años; AP: anatomopatológica; EE: extremidades; Inf: infiltrado; m: meses; M: mujer; V: varón.



Figura 1 Caso 2. Diagnosticado de lepra indeterminada. Se observan grandes máculas hipocrómicas y alargadas, de hasta 20 cm, que ocupaban gran parte de la superficie de las extremidades inferiores (A y C). Úlceras traumáticas que cicatrizaban de forma espontánea en los dedos de las manos del mismo paciente (B).

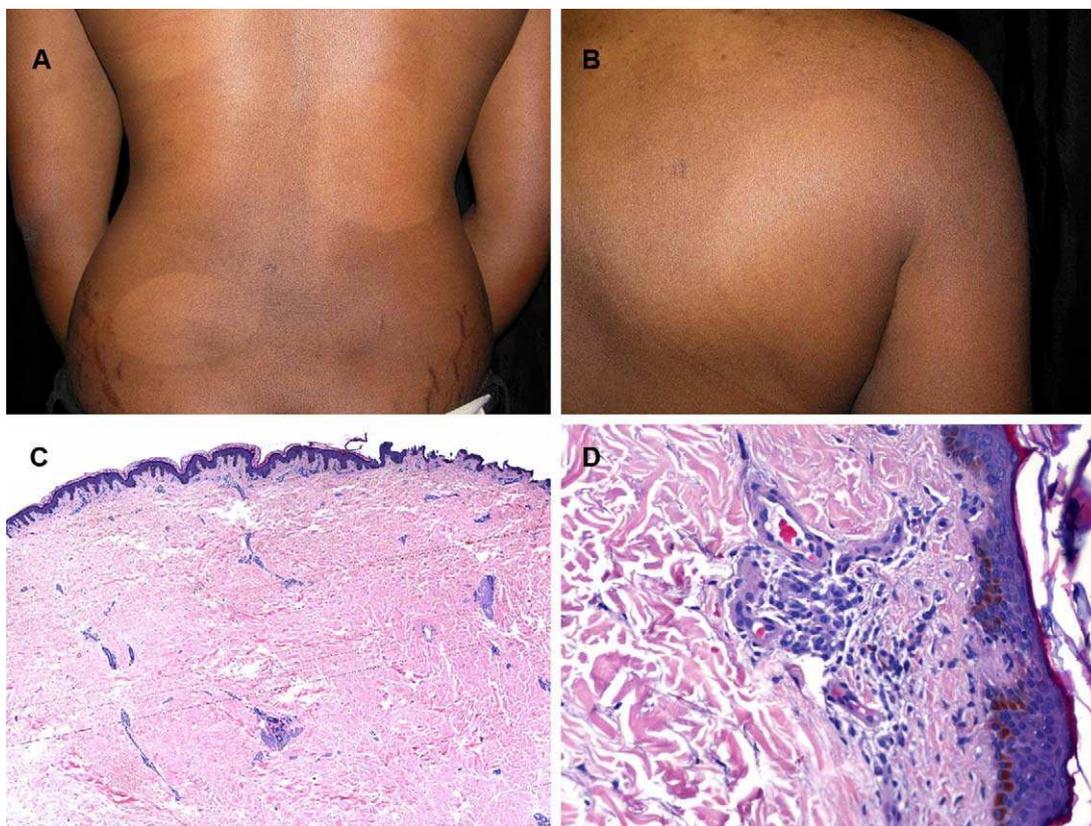


Figura 2 Caso 3. Diagnosticada de lepra indeterminada. Placas anulares hipopigmentadas, serpiginosas, de límites precisos y tamaño variable, algunas confluentes, distribuidas en la espalda y el abdomen. (A y B). En la biopsia cutánea se observó un leve infiltrado linfocitario en la dermis superficial y profunda (hematoxilina-eosina, C x100, D x300) sin observarse bacilos con la técnica de Ziehl-Neelsen.

algunos casos fueron discretamente descamativas e incluso de configuración anular, distribuidas tanto en el tronco como en las extremidades (fig. 4).

En ninguno de los casos se apreciaron engrosamientos neurales, si bien todos los pacientes presentaron una disminución variable de la sensibilidad termoalgésica.

Todos los pacientes se clasificaron como lepra paucibacilar (tuberculoide, *borderline* tuberculoide e indeterminada), al contrario que los casos clásicos y autóctonos que solían ser multibacilares (polo lepromatoso). Las baciloscopias de moco y linfa fueron sistemáticamente negativas y no se encontraron bacilos en el interior de los histiocitos mediante la técnica de Ziehl-Neelsen.

Salvo uno de los pacientes que venía diagnosticado desde otro centro hospitalario (caso 2), la mayoría habían sido inicialmente erróneamente diagnosticados por parte de atención primaria, e incluso había recibido tratamiento con antifúngicos y corticosteroides tópicos y orales.

En todos los casos el diagnóstico se basó en la clínica cutánea, la exploración neurológica, los resultados analíticos y los datos histopatológicos, en un contexto epidemiológico favorable.

Dado que todos los casos presentaban a formas paucibacilares, fueron tratados con sulfona 100 mg/día y rifampicina 600 mg/mes, según el esquema terapéutico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con buena respuesta y tolerabilidad al mismo. La paciente correspondiente al caso 1 presentó un cuadro grave de anemia hemolítica tras la

toma de sulfona debido a un déficit en la concentración de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PDH).

Todos los pacientes fueron controlado trimestralmente cada 3 meses durante los primeros 6 meses de tratamiento, y posteriormente de forma semestral hasta completar los 2 años. Las lesiones cutáneas fueron remitiendo por completo en 5 de los pacientes (casos 1, 2, 3, 4 y 5), mientras que en los otros 2 persiste una discreta hiperpigmentación residual (casos 6 y 7). Actualmente todos ellos se encuentran sin signos de actividad, sin secuelas y bajo vigilancia anual.

Discusión

La presente serie pone de manifiesto una modificación en el perfil epidemiológico y clínico de la lepra en nuestro medio, siendo el origen importado el más habitual en la actualidad.

Aunque la prevalencia de la lepra ha disminuido de forma considerable en las últimas décadas en los países desarrollados o en vías de desarrollo, debido en gran parte a las mejoras sociales e higiénicas, a su diagnóstico adecuado y a su tratamiento eficaz, cada año se diagnostican alrededor de 700.000 nuevos casos. Según los datos de la OMS existen unos 2 millones de personas con lepra en todo el mundo^{7,8}. El uso generalizado del tratamiento a base de poliquimioterapia ha reducido la morbilidad de forma importante. Por lo tanto, y a pesar de tan importantes

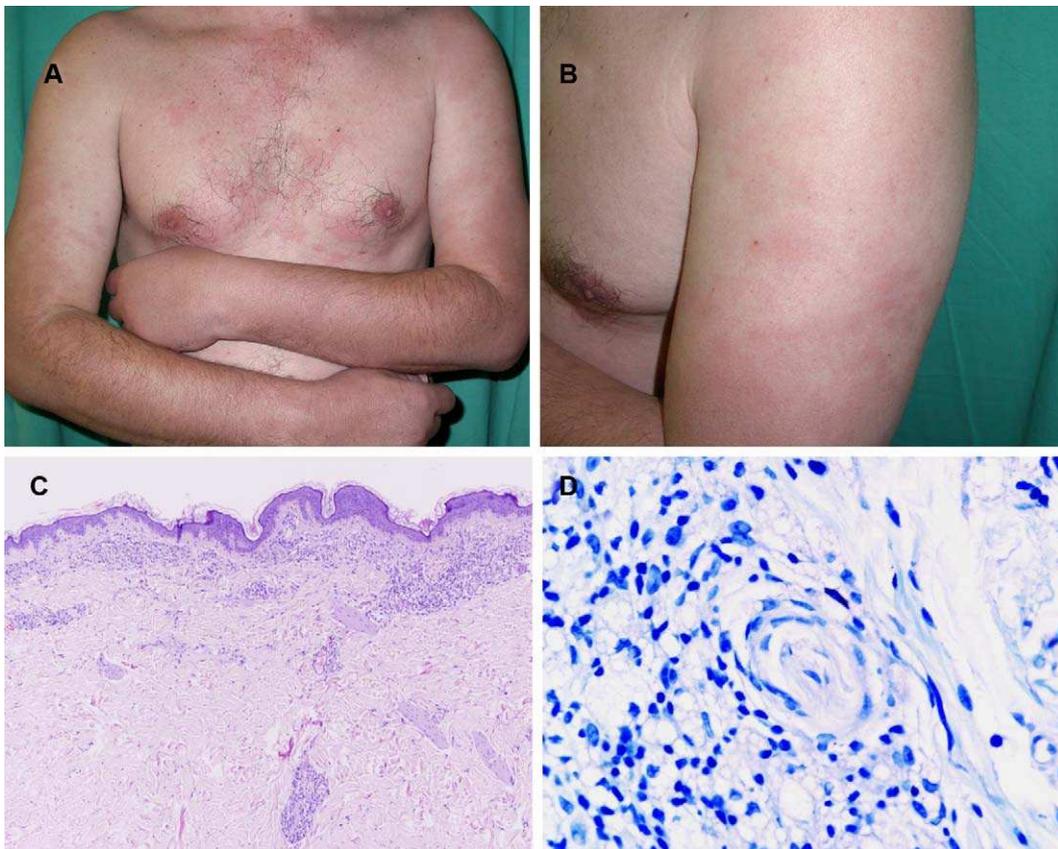


Figura 3 Caso 6. Diagnosticado de lepra *borderline* tuberculoides. Se aprecian máculas eritematosas distribuidas simétricamente en el tronco (A) y las extremidades (B).

En la imagen histopatológica (hematoxilina-eosina, C x100, D x300) se observó un infiltrado difuso en la dermis papilar que se extiende a la dermis reticular y se dispone de forma perivascular, perianexial y perineural. Se observa una banda de dermis superficial respetada (zona Grenz). La tinción Ziehl-Neelsen fue negativa.

logros, no se ha conseguido en absoluto acabar con esta enfermedad⁹.

En España la lepra continúa siendo un problema de salud pública debido en gran parte al incremento de los casos importados. En los últimos 10 años hemos apreciado un cambio en las características clínico-epidemiológicas del paciente afecto de lepra en nuestro medio, que creemos deben ser conocidas por el dermatólogo¹⁰. Clásicamente el paciente afecto de lepra solía ser un varón, con bajo nivel sociocultural y que residía en un ámbito rural. Por el contrario, los nuevos casos de lepra se observan en inmigrantes procedentes de países subdesarrollados de zonas endémicas de América Latina y de África subsahariana¹¹. No existen diferencias en cuanto al sexo. Generalmente son adultos jóvenes que se han contagiado de lepra en los primeros años de vida en sus países de origen y que posteriormente son diagnosticados durante su estancia en nuestro país¹². Además queremos reseñar que la mayoría de los casos de lepra importada que hemos diagnosticado son de tipo paucibacilar (indeterminada, tuberculoides y *borderline* tuberculoides), al contrario de los casos autóctonos clásicos que eran predominantemente multibacilares (*borderline-borderline*, lepromatosa y *borderline* lepromatosa)¹³. Esto puede deberse a que el tiempo medio de consulta para los pacientes que son diagnosticados de lepra tuberculoides oscila alrededor de los 3 años, mientras que para la lepra

lepromatosa es de 8 años. Una posible explicación sería que la debilidad de los nervios se produce de forma más tardía en la lepra lepromatosa y, por lo tanto, el paciente no busca atención médica de forma precoz porque considera que sus síntomas se corresponden con los de una enfermedad banal¹⁴. Precisamente estos pacientes afectados de lepra lepromatosa son los más contagiosos, puesto que el número de bacilos en sus secreciones es abundante, por lo que diagnosticarlos a tiempo es fundamental para evitar el contagio de la enfermedad a la población sana¹⁵.

Desde el punto de vista médico conviene resaltar el reto diagnóstico que supone esta enfermedad por la dificultad que entraña el diagnóstico precoz y su correcta clasificación, especialmente en un medio de baja prevalencia¹⁶. La lepra es una gran simuladora de otras enfermedades dermatológicas, por lo que puede pasar desapercibida^{17,18}. Cabe destacar que 3 de nuestros pacientes (caso 3: pitiriasis versicolor y vitiligo; caso 4: micosis cutánea; y caso 7: eritema anular centrífugo) presentaron un diagnóstico inicial erróneo, lo que hizo que fuesen tratados con medicamentos tópicos y orales (corticoides, antifúngicos) que, si bien no mejoraron el cuadro clínico de los mismos, pudieron modificar las lesiones iniciales haciendo aún más difícil el diagnóstico final. De hecho, consideramos que nuestro paciente del caso 7 en un principio presentó una lepra tipo tuberculoides por la clara formación de granu-

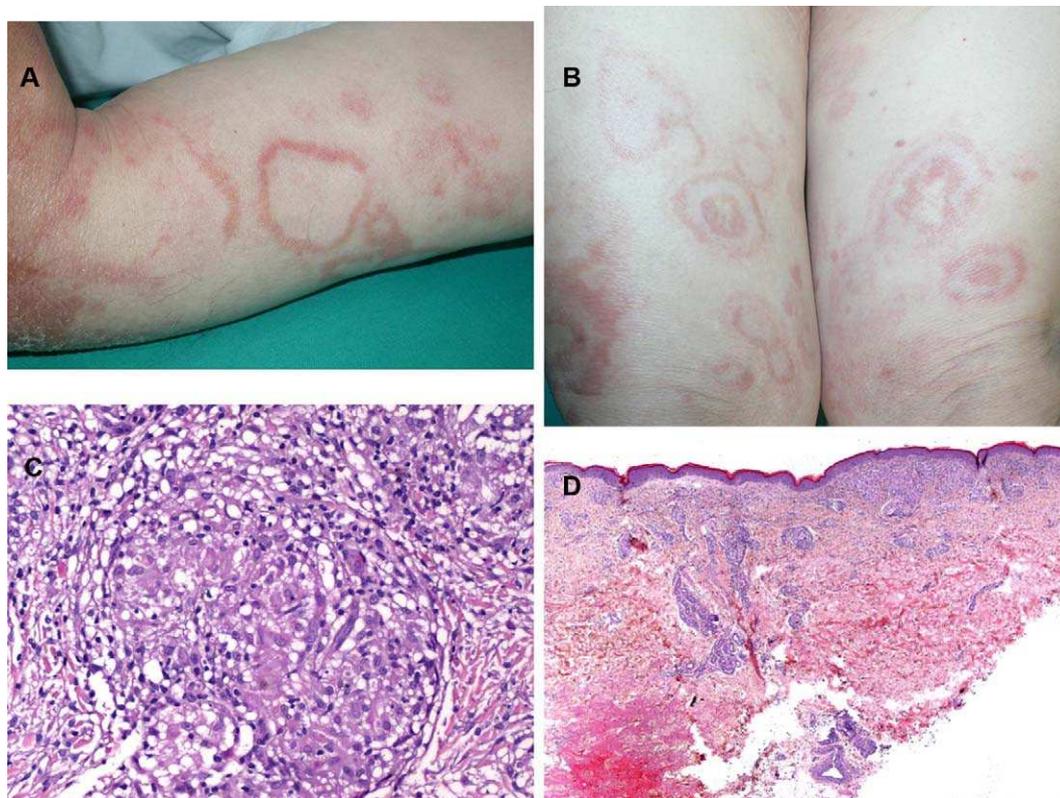


Figura 4 Caso 7. Diagnosticado de lepra *borderline* tuberculoide. Se observan placas anulares de borde eritematoso e infiltrado al tacto y con centro más claro distribuidas en extremidades superiores e inferiores (A y B). La histopatología de la lesión del brazo nos muestra una inflamación granulomatosa con formación de granulomas (C: hematoxilina-eosina, x300). La biopsia del muslo mostró en la dermis papilar un intenso y difuso infiltrado inflamatorio con afectación perivascular, perianaxial y perineural (D: hematoxilina-eosina, x100).

lomas apreciados en la biopsia de la lesión del brazo. Sin embargo, en la biopsia de la lesión de la pierna solo se encontró un infiltrado perivascular, perianaxial y perineural difuso sin clara formación de granulomas, lo que hizo que nos decantásemos por el diagnóstico final de lepra *borderline* tuberculoide. La ausencia de granulomas podría explicarse por la inmunosupresión producida por el tratamiento corticoideo vía oral que el paciente recibió durante aproximadamente un año, evitando la formación de estos en las nuevas lesiones.

A la dificultad en el diagnóstico clínico de la lepra se une la dificultad para demostrar la presencia del bacilo, hecho clave en toda enfermedad infecciosa, que dependerá no sólo de la situación inmunitaria del sujeto, sino también de que el Servicio donde nos encontremos disponga de pruebas sensibles, específicas y económicas¹⁹.

La baciloscopia exige de un personal entrenado que tome correctamente las muestras y que dedique tiempo suficiente antes de darlas por negativas. Dependiendo del tipo de lepra y de la fase clínica puede ser negativa reiteradamente, como en todos nuestros casos.

La prueba de Mitsuda valora el estado de inmunidad del individuo frente al bacilo, por lo que es muy valiosa para clasificar la lepra, pero no para el diagnóstico de la misma (tabla 2). Sin embargo, hoy en día es cada vez más difícil de realizar por la falta de disponibilidad del reactivo. En la actualidad existen nuevas técnicas que determinan cambios

serológicos asociados a la infección, aunque no se encuentran disponibles en todos los centros. Podrían ser de utilidad en los casos de lepra incipientes o subclínicos, pese a que su sensibilidad y especificidad son muy variables^{20,21}.

La histopatología es imprescindible en el estudio de la lepra aunque es difícil detectar bacilos en el interior de los histiocitos, por lo que en muchos casos tenemos que conformarnos con un diagnóstico de compatibilidad²².

Puesto que *M. leprae* no puede cultivarse *in vitro*, recientemente se han desarrollado tests moleculares e inmunológicos para el diagnóstico y pronóstico de la lepra. Entre estas herramientas destacan la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y distintas técnicas serológicas tales como ELISA y sus variantes y el test de flujo lateral (ML-Flow)²³.

Tabla 2 Clasificación de Ridley-Jopling y de la OMS.

Clasificación de Ridley-Jopling	Clasificación OMS
Indeterminada (I)	Paucibacilar (PB)
Tuberculoide (TT)	1 a 5 lesiones cutáneas
<i>Borderline</i> tuberculoide (BT)	
<i>Borderline borderline</i> (BB)	Multibacilar (MB)
<i>Borderline</i> lepromatosa (BL)	Más de 5 lesiones cutáneas
Lepromatosa (LL)	

Tabla 3 Esquema terapéutico de la OMS.

Lepra	Dapsona	Rifampicina	Clofazimina	Duración
Paucibacilar (PB)	100 mg/ d	600 mg/ mes		6 meses
Multibacilar (MB)	100 mg/ d	600 mg/ mes	50 mg/ d + 300 mg/ mes	12 meses

Los test serológicos empleados para detectar la respuesta humoral del sujeto presentan a menudo reacciones cruzadas con otras micobacterias. Este problema puede haber sido superado por el desarrollo de antígenos específicos mediante los cuales obtenemos respuestas especie-específicas. Los antígenos utilizados en el estudio serológico de la lepra han sido múltiples, pero el más específico es el glucolípido fenólico 1 (GLP-1), presente en los tejidos infectados²⁴. Dado que el GLP-1 no es el más adecuado para los trabajos de rutina se han sintetizado glucoconjugados, como el disacárido BSA (D-BSA), con una excelente reproductividad. También se ha desarrollado un método con una sola gota de suero o sangre entera, basado en una inmunocromatografía (ML flow Test) en placa²⁵.

Debido a la dificultad para encontrar bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) a través de los métodos histopatológicos habituales en los estadios precoces de la enfermedad, la técnica de PCR se ha usado satisfactoriamente para detectar pequeñas cantidades de bacilos en diferentes tejidos, tanto de los pacientes como de sus contactos sanos. Las mayores ventajas con respecto a otros métodos diagnósticos están basadas en su rapidez, especificidad y sensibilidad para la identificación de los organismos analizando muestras en fresco sin necesidad de cultivar²⁶. De entre todas las técnicas de amplificación que se han usado para la detección de la lepra la PCR en tiempo real ha mostrado la mayor sensibilidad, y a medida que se amplíe su difusión los equipos y reactivos serán más económicos, permitiendo que cualquier laboratorio de referencia pueda realizarla²⁷.

Para el tratamiento de la lepra se utilizan pautas estandarizadas por la OMS que incluyen tres fármacos para las formas multibacilares (dapsona, rifampicina y clofazimina) y dos para las formas paucibacilares (dapsona y rifampicina)²⁸ (tabla 3). Dada la falta de suministro, la obtención de dapsona para el tratamiento de la lepra es cada vez más difícil en nuestro medio. De hecho, desde el mes de mayo de 2009 sólo puede ser prescrita como medicación extranjera. Debe destacarse la necesidad de solicitar los niveles de la enzima glucosa-6-fostatodeshidrogenasa (G6PDH) antes de iniciar el tratamiento con dapsona, pues en pacientes con déficit de la misma pueden desencadenarse cuadros graves de anemia hemolítica que incluso precisen ingreso hospitalario, como en nuestra paciente del caso 1. En 1997 la OMS propuso un régimen terapéutico alternativo para el tratamiento de lesiones cutáneas solitarias en pacientes con lepra paucibacilar y sin afectación de troncos nerviosos, basado en un ensayo clínico realizado en la India, consistente en administrar una sola dosis de ROM (600 mg rifampicina, 400 mg ofloxacino y 100 mg minociclina)²⁹. Sin embargo, son necesarios más estudios que demuestren su eficacia a largo plazo, por lo que no puede ser considerada como tratamiento de primera línea.

Para concluir, queremos destacar los cambios epidemiológicos que hemos observado en los casos de lepra diagnosticados en nuestro Servicio en los últimos 5 años, en los que los importados suponen el 77,8% de la totalidad. Creemos de especial importancia seguir teniendo presente la lepra ante dermatitis granulomatosas en pacientes procedentes de países endémicos, aun cuando no detectemos bacilos con las técnicas específicas. En este sentido es fundamental el compromiso de las autoridades sanitarias, con el fin de apoyar el desarrollo de técnicas de diagnóstico sensibles y específicas y el mantenimiento de las diferentes formas de tratamiento; de esta forma evitaremos que la lepra se convierta en otra enfermedad emergente más.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lain-Entralgo P, Montiel L, Picazo JJ. Las enfermedades infecciosas y la historia. En: García Rodríguez JA, Picazo JJ, editors. *Microbiología médica*. 2. Madrid: Mosby; 1996. p. 1–10.
2. Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy. *Clin Dermatol*. 2007; 25:165–72.
3. Carrada-Bravo T. Lepra: visión nueva de una enfermedad milenaria. *Piel*. 2004;19:67–73.
4. García Pérez A. Clínica y clasificación de la lepra. *Actas Dermosifiliogr*. 1983;74:339–40.
5. Terencio de las Aguas J. Historia de la lepra en España. *Piel*. 2005;20:485–97.
6. Boletín epidemiológico del Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Archivo de enfermedades de declaración obligatoria. 2002; 10:277–84.
7. Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS en lepra. Informe 847: Quimioterapia de la lepra. Ginebra: OMS; 1994. p. 1–22.
8. Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS en lepra. Informe 874: Séptimo informe. Ginebra: OMS; 1998. p. 1–47.
9. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet*. 2004;363: 1209–19.
10. Urbija JR, García MP, Letón MM, Ruiz R. Epidemiología de la lepra a través del estudio de la frecuentación en el Hospital especializado de Trillo durante el periodo de 1943-1995. *Rev Esp Salud Pública*. 1997;71:463–77.
11. Bernardes IM, Goulart LR. Leprosy: diagnostic and control challenges for a Worldwide disease. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:269–90.
12. Organización Mundial de la Salud. Informe 716: Epidemiología de la lepra en relación con la lucha antileprosa. Ginebra: OMS; 1985. p. 17–29.
13. López N, Bosch RJ, Ruiz del Portal G, Castillo R, Tejera A, Herrera E. Lepra en el tercer milenio. A propósito de cuatro

- casos en Málaga, dos autóctonos y dos importados. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007;35:219–24.
14. Freedman VH, Weinstein DE, Kaplan G. How mycobacterium leprae infects peripheral nerves. *Lepr Rev*. 1999;70:136–9.
 15. Parkash O. Classification of leprosy into multibacillary and paucibacillary groups: an analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;55:1–5.
 16. González CE, Abreu A. Vigilancia de la lepra en situaciones de baja prevalencia. *Rev Panam Salud Pública*. 2001;9:94–101.
 17. Boggild AK, Correia JD, Keystone JS, Kain KC. Leprosy in Toronto: an analysis of 184 imported cases. *Can Med Assoc J*. 2004;170:55–9.
 18. Nery JA, Schreuder PA, De Mattos -PC, De Mendonça LV, Tardi RT, De Mello S, et al. Hansen's disease in a general hospital: uncommon presentations and delay in diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:150–6.
 19. Terencio de las Aguas J. Lepra: aproximación epidemiológica, clínica y terapéutica. *Jano*. 1997;1231:1613–21.
 20. López Anturiano FJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud Pública Mex*. 1998;40:1–10.
 21. Dirmeros Küstner E, Pascual Cruz M, Piñol Dansis, Viñals Iglesia H, Rodríguez de Rivera Campillo ME, López López J. Lepromatous leprosy: A review and case report. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2006;11:474–9.
 22. Terencio de las Aguas J. Estudio actual de la investigación en lepra. *Leprología*. 2000;3:417–8.
 23. Oskam L, Slim E, Bührer-Sekule S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev*. 2004;75:192–3.
 24. Hatta M, Makino M, Yadi RM, Sabir M, Tandirogang N, Rusyati LMM, et al. Detection of serum antibodies to *M. leprae* Major Membrane Protein-II in leprosy patients from Indonesia. *Lepr Rev*. 2009;80:402–9.
 25. Lyon S, Lyon AC, Da Silva RC, De Faria Grossi MA, Lyon SH, Bührer-Sékula S, et al. A comparison of ML Flow serology and slit skin smears to assess the bacterial load in newly diagnosed leprosy patients in Brazil. *Lepr Rev*. 2008;79:162–70.
 26. Martínez AN, Lahiri R, Pittman TL, Scollard D, Truman R, Moraes MO, et al. Molecular determination of *Mycobacterium lepra* viability by use of Real-Time PCR. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2124–30.
 27. Kramme S, Bretzel G, Panning M, Kawuma J, Drosten C. Detection and quantification of *Mycobacterium leprae* in tissue samples by real-time PCR. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193:189–93.
 28. Terencio de las Aguas J. Historia de la terapéutica de la lepra. *Leprología*. 2001;4:117–24.
 29. Sousa AL, Stefani M, Pereira G, Costa MB, Rebello P, Gomes MK, et al. *Mycobacterium leprae* DNA associated with type I reactions in single lesion paucibacillary leprosy treated with single dose rifampin, ofloxacin and minocycline. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:829–33.