

SUMARIO

EDITORIAL

283 Lepra: la verdad escondida. MONTSERRAT PÉREZ PÓPEZ.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 285 Enfermedad de Hansen y VIH: un caso de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS). ROMINA CONTRERAS, ALBA ARMOA, BEATRIZ DI MARTINO ORTIZ, MIRTHA RODRIGUEZ MASI, OILDA KNOPFELMACHER, BOURDES BOLLA DE LEZCANO.
- 293 Lepra infantil: estudio clínico y epidemiológico en dos servicios de dermatología del Paraguay. Período 2005-2011. GABRIELA MARTÍNEZ BRAGA, CAROLINA GUGLIELMONE, BEATRIZ DI MARTINO ORTIZ, LOURDES BOLLA DE LEZCANO, ARNALDO ALDAMA, GLORIA MENDOZA.
- 303 El futuro del laboratorio en la investigación de la lepra. PATRICK J. BRENNAN.
- 309 Perfil de citocinas séricas en la lepra y su correlación con el perfil clínico-histopatológico. NEHA KAWATRA MADAN, KIRAN AGARWAL, RAM CHANDER.

NOTICIAS

- 325 XVI Reunión del Grupo Español de Micobacteriología.
- 327 Cursos Internacionales de Leprología 2012.
- 329 18º Congreso Internacional de Leprología.

FORMACIÓN CONTINUADA

- 331 Actitud en el campo. FÁTIMA MOLL CERVERA.

337 RESÚMENES SELECCIONADOS

Vol. XXVIII Núm. 4 - 2012

revista de LEPROLOGÍA



Colaboran:





ILEP

**Fédération Internationale des Associations contre la Lèpre
International Federation of Anti-Leprosy Associations**

234 Blythe Road
London, W14 0HJ, UK

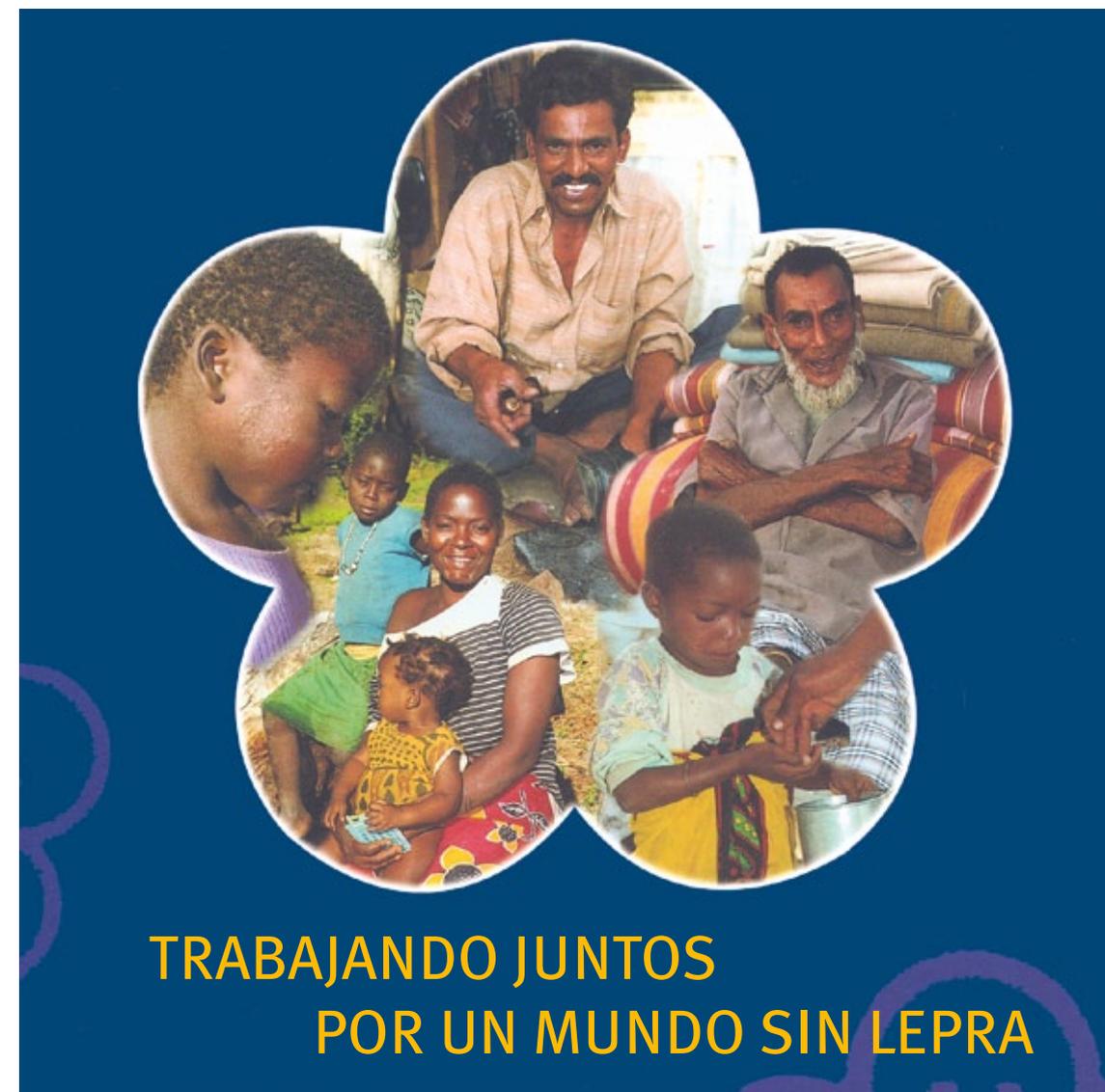
Tel: +44 (0)20 7602 6925
Fax: +44 (0)20 7371 1621
E-mail: ilep@ilep.org.uk
Web site: www.ilep.org.uk



**3 AÑOS JUNTOS
POR NEPAL**

Fontilles 100
POR UN MUNDO SIN LEPROA años

Fontilles 100
POR UN MUNDO SIN LEPROA años



Aide aux Lépreux Emmaüs-Suisse • American Leprosy Missions • Association Française Raoul Follereau • Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau • LEPROA, British Leprosy Relief Association • Fondation du CIOMAL • Damien Foundation Belgium • Deutsche Lepra und Tuberkulosehilfe • Fondation Luxembourgeoise Raoul Follereau • Fontilles Lucha contra la Lepra • Le Secours aux Lépreux, Canada • Netherlands Leprosy Relief • Sasakawa Memorial Health Foundation • The Leprosy Mission International •

Registered Charity No. 280676

revista de **LEPROLOGÍA**

EDITORA

Dra. Montserrat Pérez López

EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres Muñoz

SECRETARIA

Verónica Mas Oliver

COMITÉ EDITORIAL

Bottasso, Óscar (Argentina)	Lorente Moltó, Francisco (Etiopía)
Caballero, Nelson (Nicaragua)	Martínez Morales, Elvia Urania (Nicaragua)
Capó, Virginia (Cuba)	Moll, Fátima (España)
Cuevas, Jesús (España)	Pérez Arroyo, Mariano (España)
Donoghue, Helen (Inglaterra)	Periche, Juan (República Dominicana)
Fafutis Morris, Mary (México)	Rodríguez, Gerzain (Colombia)
Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras)	Rojas-Espinosa, Óscar (México)
Hernández, José M.º (Brasil)	Souza Cunha, Maria da Graça (Brasil)
Lockwood, Diana (Inglaterra)	Stanford, John L. (Inglaterra)

PUBLICACIÓN INCLUIDA EN

IME (Índice Médico Español), IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), CHEMICAL ABSTRACTS, BIOLOGICAL ABSTRACTS, LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

IMPRIME

Federico Domenech, S. A. Valencia

Depósito Legal: V. 420-1958

ISSN: 0367-2743

SECRETARÍA

Biblioteca médica.

03791 Fontilles (Alicante)

España

biblioteca@fontilles.org

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como soporte válido. Ref. SVR N.º 126

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

Revista de LEPROLOGÍA agradece la colaboración científica sobre el campo de la leprología y la dermatología, incluyendo investigaciones científicas, terapéuticas, epidemiológicas y sobre ciencias básicas en conexión con estas especialidades.

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- a) Ser originales y no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista.
- b) Los textos se enviarán, preferiblemente, en soporte informático, bien por correo electrónico o en su defecto, se enviará un disquete, en formato Word, a doble espacio y con margen izquierdo de 2,5 cms. Pueden incluirse las fotografías y los gráficos que el autor crea pertinentes, aunque la dirección de la revista se reserva el derecho a introducir cualquier cambio en este aspecto.
- c) Estarán escritos en castellano y llevarán un resumen (si es posible también traducido al francés y al inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero) que tendrá una extensión mínima aproximada de 100 palabras y máxima de 200 palabras; éste debe ser un artículo en miniatura. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5, para ello se recomienda hacer uso de los términos recogidos en el Índice Médico Español y el MeSH[®] (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.
- d) El texto constará de las siguientes partes: Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Referencias bibliográficas, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por orden de su aparición en el mismo, siguiendo los ***Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas*** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el *Index Medicus-MEDLINE*[®]. Fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.
- e) Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. +34 96 558 33 50 - Fax: +34 96 558 33 76. E-mail: **biblioteca@fontilles.org**
- f) La dirección de la revista se reserva el derecho de no aceptar los originales y el hacer las correcciones de estilo necesarias. Si éstas fueran muy importantes, se hará previa consulta con el autor y preferentemente se indicará a éste la forma en que se debe someter de nuevo el manuscrito para su publicación.
- g) Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo orden riguroso de antigüedad en su recepción.
- h) Después de publicado en *revista de LEPROLOGÍA* podrá ser transcrito total o parcialmente en cualquier revista, siempre que se haga expresa referencia a su procedencia.
- i) La redacción de la revista no acepta la responsabilidad de los conceptos y criterios que publica, la cual es única y exclusivamente de los autores. Los volúmenes de esta revista están formados por 6 números cada uno.

LEPRA: LA VERDAD ESCONDIDA

En un momento en que la India está consiguiendo un hito importante en la erradicación de la poliomielitis, la lepra sigue siendo un reto para la salud pública, ya que la India cuenta con un 55% de los casos de lepra en el mundo. El escenario es alarmante ya que varios informes sugieren que la incidencia de la lepra está aumentando en las zonas urbanas. También se sabe que un gran número de casos no se conocen y muchas personas sufren la lepra en silencio, ya que muchos no se detectan debido a la falta de una estructura de salud pública proactiva que detecte y trate nuevos casos.

Existen problemas en los diferentes niveles del sistema. Hay un sesgo en las políticas y programas de salud respecto a las zonas urbanas y rurales. La razón es que se tiene una idea de la India como país predominantemente rural y la elaboración de estrategias se realiza de acuerdo con esta percepción. Sin embargo, los datos de las últimas tres décadas sugieren que el crecimiento de la población se limita a las zonas urbanas y que este crecimiento proviene, en gran parte, de las migraciones desde las zonas rurales. El *Population and Human Well-being World Resources Institute* calcula que la población urbana está creciendo cuatro veces más rápido que la población rural en todo el mundo (Krishnamurthy M 2005). Esto da lugar a nuevos retos derivados del hecho migratorio, la extrema desigualdad de ingresos y la diversidad cultural.

Todo ello juega un papel importante en la prestación de asistencia sanitaria y la eficacia del Programa Nacional de Erradicación de la Lepra (NLEP), ahora integrado en el sistema general de salud. Esto se evidencia a partir de una encuesta realizada por *Bombay Leprosy Project* (BLP) en Bombay, que muestra que desde julio de 2004 hasta diciembre de 2007 sólo 16 casos de un total de 393 casos detectados se registraron en los centros de salud urbanos. Tampoco se ha realizado una evaluación del funcionamiento del NLEP.

Aún así, existen algunas estrategias claras para abordar la prevención, detección y curación de la lepra de manera eficiente en las zonas urbanas, como en el caso de Bombay. En primer lugar, todas las partes interesadas, entidades gubernamentales y no gubernamentales deben colaborar en la detección de casos y la atención. Los casos se detectan por los médicos de familia, por lo tanto, deben tener una formación adecuada. La idea de que la lepra ha sido erradicada en la India está bastante extendida y esto hace que en algunos casos no se incluya en el diagnóstico. La formación en este ámbito debe ser un proceso continuo y debe hacerse a través de las organizaciones no gubernamentales identificadas. También, los medios de comunicación deben contribuir a generar una conciencia colectiva y a reducir el estigma de la enfermedad. Por último, la rehabilitación se ha de garantizar a las personas afectadas.

Todo esto es posible sólo con una firme voluntad política y el compromiso de todas las partes interesadas para desenterrar los casos no detectados

DRA. MONTSERRAT PÉREZ LÓPEZ

ENFERMEDAD DE HANSEN Y VIH: UN CASO DE SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (IRIS)

Romina Contreras^a, Alba Armoa^b, Beatriz Di Martino Ortiz^c,
Mirtha Rodríguez Masi^d, Oilda Knopfmacher^e, Lourdes Bolla de Lezcano^f

RESUMEN

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) es la expresión aguda sintomática de una infección latente, durante la recuperación del sistema inmune como respuesta a la terapia antirretroviral altamente agresiva (HAART). Muchas infecciones oportunistas pueden desencadenar un IRIS. Existe un número limitado de casos donde se observa la co-infección VIH y *M. leprae*. Se presenta un caso único de IRIS en un paciente co-infectado con el VIH y *M. leprae* que presenta una exacerbación de su enfermedad de Hansen dentro de los 6 meses de haber iniciado terapia HAART.

Palabras clave: IRIS, HAART, HBT, VIH.

SUMMARY

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is an acute symptomatic expression of a latent infection during the recovery of the immune system usually as a response to highly aggressive antiretroviral therapy (HAART). Opportunistic infections can trigger IRIS. There have been a limited number of case reports reporting

a Residente de Dermatología. Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional. Asunción-Paraguay.

b Hematólogo. Servicio de Hematología. Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

c Dermatopatólogo. Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional. Asunción-Paraguay.

d Profesor adjunto de Dermatología. Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional. Asunción-Paraguay.

e Profesor titular de Dermatología. Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional. Asunción-Paraguay.

f Profesor Titular de Dermatología. Jefe de Cátedra. Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional. Asunción-Paraguay.

Correspondencia a: Dra. Beatriz Di Martino Ortiz. Paraguairí 1033 casi Teniente Fariña. C.P.: 1325. Tel y Fax: 59521446991. beatrizdimartino@gmail.com. Asunción-Paraguay.

the presentation of the co-infection of HIV and *M. leprae*. We report a unique case of IRIS in a patient coinfectad with HIV and *M. leprae* that presents an exacerbation of Hansen's disease within 6 months after starting HAART therapy.

Keywords: IRIS, HAART, BT, HIV.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alto impacto (HAART o TARGA) en el manejo del HIV, especialmente en regiones endémicas para la lepra, los pacientes coinfectados están desarrollando también lepra tuberculoide con lesiones activas. La lepra está siendo reportada en forma creciente como parte del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

El IRIS generalmente afecta a individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en estadios avanzados de la enfermedad (recuento de linfocitos T CD4 <200 células/mm³). Los signos clínicos de la inflamación aparecen con la asociación de infecciones oportunistas sobre todo por *M. tuberculosis*, CMV e infecciones herpéticas, cuando la terapia HAART ha logrado la reducción de la carga viral y un incremento en el número de linfocitos CD4¹⁻⁴.

La asociación con enfermedad de Hansen ha sido poco descrita en la literatura mundial. Se ha reportado a la lepra como un ejemplo de infección relacionada con el IRIS, radicando su importancia en el reconocimiento de este síndrome en las áreas endémicas de esta enfermedad.

El curso clínico y la respuesta terapéutica al *M. leprae* en la co-infección con el VIH ha sido objeto de mucho debate¹.

Describimos aquí un caso de IRIS desencadenado por la infección con *M. leprae* tras el inicio de la terapia HAART.

CASO CLÍNICO

Varón, 27 años, empleado, proveniente de medio urbano con diagnóstico de HIV desde hace 6 meses, presentando al momento del mismo lesiones de Sarcoma de Kaposi.

Inicia terapia antirretroviral con CD4 90 y CV 526.305 con Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Lopinavir y Ritonavir tras lo cual las lesiones de Sarcoma de Kaposi se aplanan.

Desde hace un año refiere trastornos de la sensibilidad y manchas rojas en miembros inferiores que posterior al inicio del tratamiento antirretroviral aumentan en número y tamaño, refiriendo también parestesias en miembros, por lo cual lo remiten a nuestro servicio para evaluación y toma de biopsia.

Al examen físico presenta múltiples pápulas y placas eritematosas, infiltradas, bien delimitadas, algunas descamativas, una de ellas presenta configuración en plato invertido, la menor de 0,5 cm y la mayor de aprox. 10 cm en brazo derecho (Figura 1), muslos, piernas y pie derecho (Figura 2). Sensibilidades táctil y térmica abolidas sobre lesiones. No se palpan cordones nerviosos.

Métodos auxiliares del diagnóstico:

Laboratorio: Hemograma: Hb 12.5, Hto. 39, GB: 6.200, N: 36%, L: 58%, Eo: 4%.

Perfilhepático: GOT: 27, GPT: 30, BT: 0.29, BD: 0.05, BI: 0.24, FA: 289.

Bioquímica sanguínea: Ac. Úrico: 6.9, Glicemia: 62, Urea: 31, Creatinina: 0.86.

Serología para VAH, VBH y VCH negativas.

VDRL: no reactiva.

Toxoplasmosis y CMV: negativos.

CD4: 500 células/ μ L, CV: 50.498 copias.

Anatomía Patológica: enfermedad de Hansen borderlinetuberculoide (Figura 3), con Baciloscopía +2 (ZiehlNeelsen) (Figura 4).

Diagnóstico final

- Enfermedad de Hansen BorderlineTuberculoide (HBT).
- Síndrome de reconstitución inmune (IRIS).

Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento con terapia multibacilar (MB-OMS), consistente en:

- Toma supervisada mensual de: rifampicina 600 mg/una vez al mes, clofazimina 300 mg/una vez al mes y dapsona 100 mg/una vez al mes.

Y:

- Toma diaria de: clofazimina 50 mg/día y dapsona 100 mg/día.

El tratamiento deberá mantenerse 24 meses.

Hasta el momento no se han desarrollado leprorreacciones.

DISCUSIÓN

Las zonas tropicales, incluyendo el África Sub-Sahariana, El Caribe, Latinoamérica, India y la parte sur de Asia, dan cuenta de más del 80% de las infecciones mundiales causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La intersección entre la pandemia del HIV y las enfermedades infecciosas es inevitable¹.

El Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), es un fenómeno bastante bien documentado pero poco entendido. El IRIS ocurre en el contexto de la restauración del sistema inmunológico debido al inicio de la terapia antirretroviral de alto impacto y se describe como una respuesta inmunológica alterada a un patógeno o antígeno previamente existente, que causa enfermedad clínica nueva o empeoramiento clínico de una enfermedad preexistente¹. Los primeros casos reportados de IRIS incluían reacciones a infecciones causadas por el complejo *Mycobacterium avium* sp. Otras infecciones asociadas al IRIS incluyen virus (virus del herpes, virus de la hepatitis, virus del papiloma humano), hongos (*Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*) y protozoarios (*Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, *Leishmania donovani*). Este síndrome puede verse también con enfermedades no infecciosas como sarcoidosis, enfermedades autoinmunes y neoplasias².

La emergencia de la pandemia del VIH/SIDA en los países tropicales en vías de desarrollo y la consecuente implementación de la terapia HAART en estas regiones ha llevado a numerosos reportes de IRIS que ocurren asociados a infecciones tropicales¹.

En el año 2003 se reportó el primer caso de IRIS asociado a la lepra y desde entonces se han reportado 23 casos de esta asociación. La prevalencia del IRIS en estudios de cohorte en pacientes HIV positivos varía entre el 3 a más del 50%.^{3,4,7} Al principio de la epidemia del HIV, se especuló que este llevaría a un aumento significativo en la prevalencia de la lepra en las regiones endémicas. Aunque la coinfección con HIV y *Mycobacterium leprae* se ha reportado en forma frecuente en regiones tropicales, la mayoría en Brasil y el África Sub-Sahariana, la epidemia del HIV parece no haber alterado substancialmente la epidemiología de la lepra en estas regiones. La infección por el HIV parece no aumentar en forma significativa el riesgo de infectarse con *M. leprae*, y la coinfección no predice un peor resultado.^{1,3,5} La presentación clínica de la enfermedad de Hansen depende de la respuesta del huésped, donde las lesiones cutáneas y neuropatía son comunes. Los que tienen una mejor inmunidad celular tienden a presentar lesiones en la piel más asimétricas y pocos o ningún bacilo en el frotis de tejido. Esto ha sido referido como lepra tuberculoide. Por el contrario, la lepra lepromatosa se manifiesta típicamente como lesiones de piel generalizadas entre nódulos y placas con participación nerviosa más severa y se atribuye a aquellos con una menor respuesta inmune celular.³ Todas las formas de lepra pueden ocurrir en los pacientes coinfectados, de cualquier manera desde la introducción de la terapia con TARGA la forma borderline tuberculoide es la forma predominante, como lo reportan estudios realizados en Brasil.^{3,8,9}

Varios estudios también han documentado que no existe alteración significativa en la proporción lepromatosa/tuberculoide de la enfermedad en pacientes seropositivos frente a los negativos. Varios posibles mecanismos subyacentes del IRIS y Hansen han sido propuestos por Ustianowski, *et al.*, proponen que el inicio del TARGA permite la recuperación de la inmunidad celular, aumentando la producción y redistribución de linfocitos CD4+ y mejora la inmunidad patógeno-específica tanto para el HIV como para otros patógenos. Mientras que la mejoría en la inmunidad para el HIV es un efecto deseado del tratamiento TARGA, la mejoría en la inmunidad ante otros patógenos o el desarrollo de autoinmunidad pueden resultar en el desarrollo del IRIS. Los factores de riesgo para el desarrollo del IRIS son: enfermedad HIV avanzada con conteo bajo de células CD4+, infección oportunista no reconocida, alta carga microbiana y el número y presencia de infección oportunista previa. El IRIS también podría servir como un disparador para una forma más agresiva de reacción tipo 1.^{3,6,10}

Para facilitar el reconocimiento y clasificación del IRIS asociado a lepra se ha sugerido la siguiente definición de caso:

1) Lepra o reacción leprosa dentro de los 6 meses de inicio de la terapia TARGA; 2) Infección HIV avanzada; 3) Bajo conteo de linfocitos CD4+ antes del inicio del TARGA; 4) Aumento en el conteo de linfocitos CD4+ luego del inicio de la terapia TARGA.^{1,3}

El tratamiento para pacientes con coinfección con VIH y lepra no difiere de aquellos pacientes seronegativos con lepra: poliquimioterapia estándar según la OMS, asociado a la terapia TARGA si el recuento de linfocitos CD4 es bajo. El tratamiento de las reacciones puede manejarse con corticoides y talidomida según sea el caso.³ Existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones tipo 1 en este grupo de pacientes así como también una mayor tasa de recurrencias.^{3,8}

Como conclusión, en cualquier paciente infectado por el HIV en tratamiento con TARGA que desarrolla placas eritematosas y trastornos de la sensibilidad, la lepra debe descartarse en primer lugar, sobre todo en área endémicas como nuestro país, por lo que los médicos deben estar conscientes de esta posibilidad.

Figura 1: *Clínica.*
Placa infiltrada
ertitematodescamativa,
de bordes mal definidos
en brazo derecho.



Figura 2: *Clínica.*
Placa infiltrada "en plato
invertido", con bordes
papulosos eritematosos
y centro color piel,
en dorso y cara lateral
del pie derecho.

Figura 3: Histopatología. Infiltrado inflamatorio pandérmico, granulomatoso, no supurativo ni necrotizante, con células gigantes escasas, de disposición perivascular, perianexial y perineural (HE 4x).

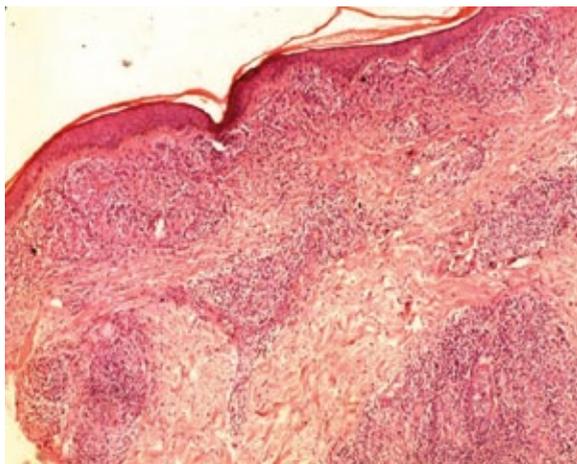
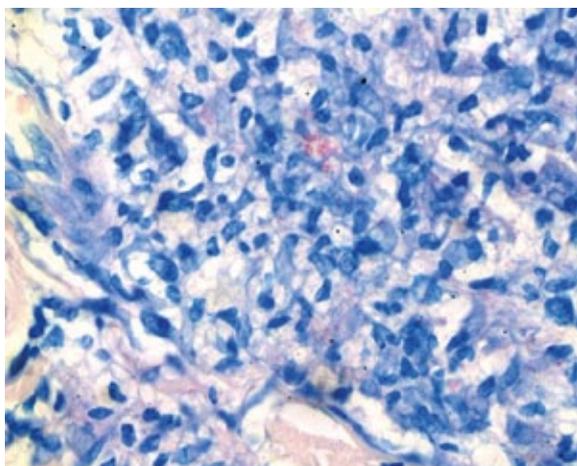


Figura 4: Histopatología. Coloración de Ziehl Neelsen POSITIVA para BAAR (2+) (ZN 20X).



REFERENCIAS

1. Amerson EH, Maurer TA. Immune reconstitution inflammatory syndrome and tropical dermatoses. *Dermatol Clin* 2011; 29: 39–43.
2. Kharkar V, Bhor UH, Mahajan S, Khopkar U. Type I lepra reaction presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 253-6.
3. Lockwood D, Lambert S. Human Immunodeficiency Virus and Leprosy: An Update. *Dermatol Clin* 2011; 29: 125–128.
4. Lawn S, Wood C, Lockwood D. Borderline Tuberculoid Leprosy: An Immune Reconstitution Phenomenon in a Human Immunodeficiency Virus–Infected Person. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1): e5-e6. doi: 10.1086/344446.
5. Couppie P, Abel S, Voinchet H, Roussel M, Helenon R, Huerre M, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 997-1000.

6. Visco-Comandini U, Longo B, Cuzzi T, Paglia MG, Antonucci G. Tuberculoid leprosy in a patient with AIDS: A manifestation of immune restoration syndrome. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 881-3.
7. Pignataro P, Rocha Ada S, Nery JA, Miranda A, Sales AM, Ferreria H, *et al.* Leprosy and AIDS: Two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 408-11.
8. Talhari C, Mira MT, Massone C, *et al.* Leprosy and HIV: a clinical, pathological, immunological and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral centre and infectious diseases. *J Infect Dis* 2010; 202 (3): 345-54.
9. Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA, *et al.* HIV-*M. leprae* interaction: can HAART modify the course of leprosy? *Public Health Rep* 2008; 123: 206-212.
10. Lockwood DN, Lambert S. HIV and leprosy: where are we at? *Lepr Rev* 2010; 81(3): 228-75.

LEPRA INFANTIL: ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO EN DOS SERVICIOS DE DERMATOLOGIA DEL PARAGUAY. PERIODO 2005-2011

Gabriela Martínez Braga*, Carolina Guglielmone**, Beatriz Di Martino Ortiz*, Lourdes Bolla de Lezcano*, Arnaldo Aldama* y **, Gloria Mendoza**

RESUMEN

Introducción: La lepra en niños es más frecuente de lo que se solía pensarse, sobre todo en países tropicales y subtropicales, como el Paraguay. Pediatras y dermatólogos deberían pensar en esta enfermedad para realizar de esta manera un diagnóstico precoz con el tratamiento específico.

Objetivos: Generales: Conocer las características epidemiológicas y clínicas de la lepra infantil en dos Servicios de Dermatología del Paraguay. *Específicos:* Establecer las características epidemiológicas de la población en estudio. Determinar la frecuencia, tipo, características clínicas y estados reaccionales relacionando con el índice bacilar. Describir el manejo terapéutico que recibieron estos pacientes y su evolución.

Material y Método: Diseño del estudio: Retrospectivo, observacional de corte transversal. El estudio se lleva a cabo en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción y en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Itauguá, ambos de Paraguay. *Población de estudio:* Pacientes de ambos sexos dentro de la definición de edad pediátrica de la OMS (0-18 años) con diagnóstico confirmado de Lepra, durante el periodo de enero de 2005 a octubre de 2011. *Criterios de inclusión:* Todos los pacientes en edad pediátrica diagnosticados clínicamente y con confirmación anatomopatológica. *Criterios de exclusión:* Pacientes lepra que no estén comprendidos en la edad pediátrica en el momento del diagnóstico y que no tengan confirmación anatomopatológica. *Fuentes de información:* Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de lepra.

Resultados: Total de pacientes con lepra en ambos servicios fue de 416, y de éstos 9 estaban en edad pediátrica (2.2%). Predominio de pacientes de sexo masculino; la franja estaría más afectada es la de los escolares con 5 casos (56%).

* *Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción-Paraguay.*

** *Servicio de Dermatología. Hospital Nacional de Itauguá-Paraguay.*

Correspondencia a: Dra. Beatriz Di Martino Ortiz. Dermatopatología. Calle Paraguairí 1033. C.P.: 1325. Tel y fax: 595 21 446 991. E-mail: beatrizdimartino@gmail.com. Asunción-Paraguay.

El IB osciló entre negativo a 3+. Seis de los nueve casos presentaron formas multibacilares, siendo la lepra lepromatosa la forma más frecuente. La evolución fue buena en todos los casos y tres desarrollaron leproreacciones. Fue predominante la localización facial de las lesiones.

Conclusiones: Los niños con lepra constituyen un grupo significativo de enfermos donde los contactos familiares probablemente representen un rol importante en su desarrollo. Las publicaciones actuales muestran un aumento de la incidencia de la lepra en niños.

Palabras clave: enfermedad de Hansen, lepra, lepra infantil.

SUMMARY

Background: Leprosy among children is more common than usually thought, especially in tropical and subtropical countries like ours. Pediatricians and dermatologists should consider this disease for so early diagnosis with specific treatment.

Objectives: General: To determine the epidemiological and clinical characteristics of Hansen's disease in children in two Dermatology Services of Paraguay. *Specific:* To establish the epidemiological characteristics of the study population. Describe the frequency, type and clinical characteristics of Hansen's disease. Relate the bacillary index with the type of reactions. Describe the therapeutic management of these patients.

Material and Methods: Study design: Retrospective, observational cross-sectional. The study was conducted at the Department of Dermatology, Hospital de Clinicas, Faculty of Medical Sciences, National University of Asuncion and the Dermatology Service of the National Hospital Itauguá, both of Paraguay. *Study population:* Patients of both sexes within the definition of pediatric by the WHO (0-18 years) with confirmed diagnosis of leprosy during the period January 2005 to October 2011. *Inclusion criteria:* All pediatric patients clinically diagnosed with Hansen's disease and pathologic confirmation. *Exclusion Criteria:* Patients with Hansen's disease not included in the pediatric age at the diagnosis and who have no pathological confirmation. *Information sources:* Clinical records of pediatric patients with clinical diagnosis of Hansen's disease, confirmed by smear and pathology.

Results: Total patients with leprosy in both services was 416, and of these 9 children had Hansen's disease (2.2%). Predominance of male patients, the most affected age group is school children with 5 cases (56%). The IB ranged from negative to 3+. Six of the nine cases had multibacillary forms (MB), the diagnosis of HL being the most frequent. The evolution was good in all cases and only three developed reactions. Facial location of the lesions was predominant.

Conclusions: Children with leprosy are a significant group of patients where family contacts are likely to represent an important role in its development. The existing literature shows an increased incidence of childhood leprosy.

Keywords: Hansen's disease, leprosy, childhood leprosy.

INTRODUCCIÓN

La lepra o enfermedad de Hansen es una infección por *Mycobacterium leprae* de baja infectividad, de largo periodo de incubación y en países en desarrollo donde la lepra constituye un problema de Salud Pública, los niños son un grupo especial, porque si bien las manifestaciones clínicas no son frecuentes, en esta etapa frecuentemente se adquiere la bacteria.¹

Alrededor del 12% de todos los casos de lepra son en niños por debajo de los 14 años.²

Muchos estudios sugieren que la presencia de contactos intradomiciliarios de pacientes leprosos aumenta el riesgo de infección y el desarrollo de la enfermedad.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

Van Beers *et al.*³ demuestran que el riesgo de que un niño desarrolle lepra es 4 veces mayor en contacto con personas próximas y 9 veces mayor en los contactos intradomiciliarios. El máximo riesgo se observa cuando el contacto es multibacilar (MB) e intradomiciliario.

El riesgo de desarrollar lepra es similar con un contacto paucibacilar (PB) intradomiciliario que MB próximo.⁴ Esto demuestra la importancia no solo del tipo de lepra sino de la distancia como factor contribuyente importante en el desarrollo de la misma.

La alta incidencia de reacciones y daños nerviosos en niños enfatiza la importancia de una detección temprana y tratamiento.⁴

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer las características epidemiológicas y clínicas de la lepra infantil en dos Servicios de Dermatología del Paraguay.

ESPECÍFICOS

- Establecer las características epidemiológicas de la población en estudio.
- Determinar la frecuencia, tipo, características clínicas y estados reaccionales relacionándolos con el índice bacilar (IB).
- Describir el manejo terapéutico que recibieron estos pacientes y su evolución.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, observacional de corte transversal. El estudio se realizó en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas (HC), Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA) y en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional (HN) de Itauguá, ambos de Paraguay.

POBLACIÓN DE REFERENCIAS

Asunción es la capital de la República del Paraguay y está situada en el margen derecho del Río Paraguay (que divide al país en dos regiones) situándose en la Región Oriental. Su área metropolitana denominada Gran Asunción presenta una población de 2.870.000 habitantes. Su superficie es de 118 km² y la densidad poblacional es de 4411 hab/km².

Itauguá es una ciudad del Departamento Central del Paraguay, situada también en la Región Oriental del país. Cuenta con 89.499 habitantes, 122 km² de superficie y tiene una densidad poblacional de 374 hab/km². El Hospital Nacional es un centro de referencia de todo el país.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de ambos sexos comprendidos en la definición de edad pediátrica de la OMS (infantes: 0 a 2 años; pre-escolares: 3 a 5 años, escolares: 6 a 12 años y adolescentes: 13 años o más) con diagnóstico confirmado de Lepra en el trascurso de su evolución, durante el periodo de enero de 2005 a octubre de 2011.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes pediátricos diagnosticados clínicamente de enfermedad de Hansen, con confirmación anatomopatológica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con enfermedad de Hansen que no estén comprendidos en la edad pediátrica en el momento del diagnóstico y que no presenten confirmación anatomopatológica.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico clínico de lepra.

RESULTADOS

El número total de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hansen fue de 416 (280 en el HC y 136 en el HN) en los años que duró el estudio. De éstos, 9 (6 del HC y 3 del HN) presentaron lepra infantil al momento del diagnóstico (2.2%) (Gráfico 1).

El diagnóstico fue más frecuente en varones (7 casos/78%). La franja etaria más afectada fue la de los escolares comprendida entre los 6 y 12 años (5 casos/56%), y luego la de los adolescentes de 13 o más años (4 casos/44%). Hacemos constar que en nuestro estudio no se presentaron casos en menores de 10 años.

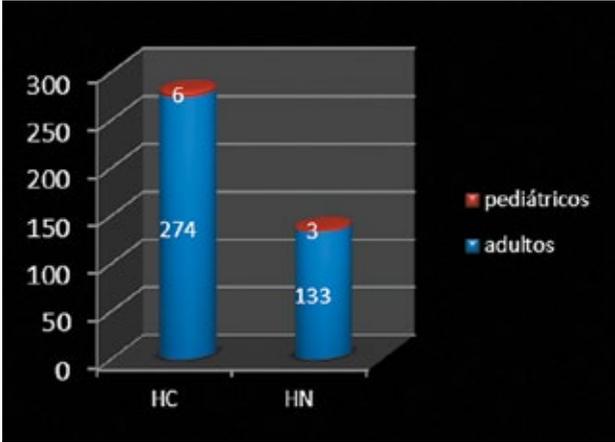


Gráfico 1: *Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hansen infantil entre los años 2005 y 2011. n total=416. n lepra Infantil=9.*

La baciloscopia fue positiva en 5 casos, siendo el IB de 2-3+ correspondiente a los casos de lepra lepromatosa (LL) y dimorfa lepromatosa (LDL).

Las formas clínicas se presentan en el gráfico 2 siendo más frecuente la LL (4 casos/44%), seguida de LT (3 casos/33%).

La lesión más frecuentemente encontrada fue la mácula, eritematosa o hipocrómica (7 casos/78%).

En los 3 casos que presentaron leporreacciones, el diagnóstico era de LL y LDL y las reacciones fueron de tipo 1 y 2 (combinadas) en dos casos y de tipo 2 solamente en un caso.

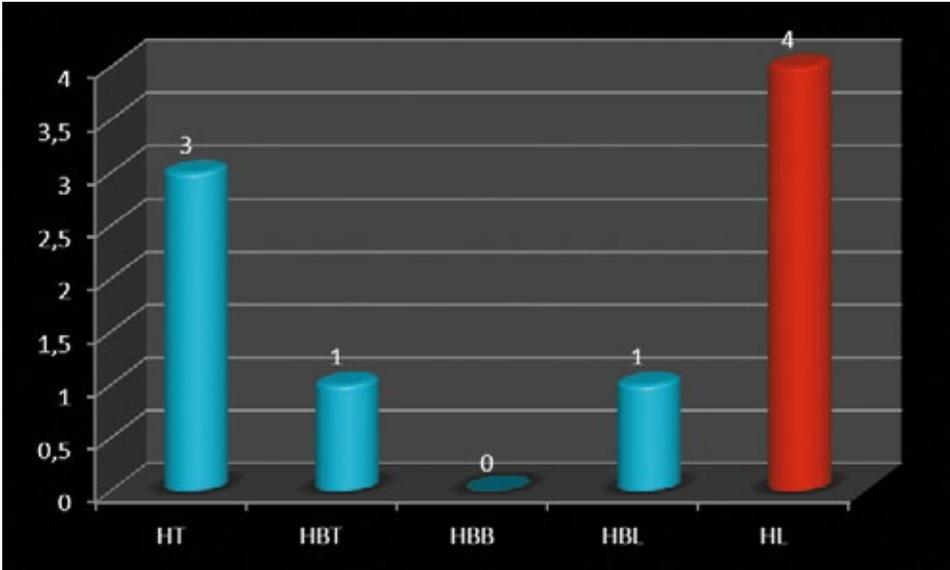


Gráfico 2: *Diagnósticos de formas clínico-patológicas de la enfermedad de Hansen infantil entre los años 2005 y 2011. n lepra Infantil=9.*

En 4 casos (44%) los pacientes contaban con el antecedente de contacto intradomiciliario positivo.

La mayoría de los pacientes presentaron lesiones en rostro (7 casos/78%), uno en tronco y otro lesiones diseminadas.

Todos recibieron tratamiento específico según esquema de la OMS con buena evolución.

El resumen general de hallazgos clínico-patológicos se expone en la tabla 1.

COMENTARIOS

La Lepra es una enfermedad de desarrollo lento con un amplio espectro clínico, histopatológico e inmunológico. La interacción *M. leprae*-estado inmunitario del huésped es fundamental para el desarrollo y evolución de la misma.¹

Toda la clínica leproológica del adulto puede ser hallada en la edad pediátrica, con algunos aspectos peculiares y en grandes series predominan las formas no contagiantes (indeterminada y tuberculoide).² En una serie nacional de 88 casos de lepra infantil se registra que el número de niños afectados con formas no contagiantes es de casi el 60%.¹⁰ Sin embargo, en otra serie de 243 casos, son las formas MB las predominantes, como en este trabajo aquí presentado.¹¹

La aparición antes del año de edad es excepcional y es rara antes de los 3 años.⁵ En la mayoría de los casos las lesiones se sitúan en áreas expuestas y de contacto con el familiar bacilífero. Así se los encuentra en mayor proporción en: cara, nalgas, MMSS, etc.⁵

Un reciente estudio epidemiológico nacional sobre lepra infantil concluye que ésta es más frecuente en edades entre los 10-14 años y solo el 4.5% de los casos se presentan en menores de 5 años, indicando que esta enfermedad requiere de mayor tiempo de incubación antes de manifestarse,¹⁰ lo cual es coincidente con los resultados de este estudio.

En cuanto al sexo observamos un predominio masculino, mientras que otros estudios señalan igual distribución para ambos sexos.³

La lesión más frecuentemente encontrada fue la mácula eritematosa o hipopigmentada asociada a la alteración de la sensibilidad, como en otras series.¹⁰

La forma clínica predominante fue la lepromatosa (LL), seguido por las formas tuberculoides y dimorfas (LT, LDT y LDB), situación que no coincide con otros estudios, donde las formas paucibacilares se describen como más frecuentes.^{2,5,10}

Los estudios baciloscópicos en las secreciones o en los tejidos son positivos en más de la mitad de los casos, lo que contrasta con muchas publicaciones donde se describen positividad de menos del 2%.

Las publicaciones actuales muestran un aumento de la incidencia de la lepra en niños.^{6,7,8,10,11}

En tres de nuestros pacientes se observaron episodios reaccionales de tipo 1 y 2, incluso coincidentes en dos casos, coincidiendo con lo observado en adultos.^{9,12}

En conclusión, los niños con lepra constituyen un grupo significativo de enfermos donde los contactos familiares probablemente representen un rol importante en su desarrollo.^{8,9}

Tabla 1: Resumen general de hallazgos clínico-patológicos. *n* lepra infantil=9.

Caso	Sex	Ed	Proc	APF	MC	Localización	T evol	Dg AP	IB	TTO	Tiempo tto	Labo	Reacciones
1	V	13	urbano	negativo	máculas eritematosas	rostro y brazos	2 años	LT	negativo	PB	6 meses (aún no completó)	normal	no
2	V	13	urbano	negativo	nódulos y placas	rostro y brazos	3 semanas	LL	3+	MB	12 meses (completó)	normal	múltiples tipo 1 y 2
3	V	12	rural	positivos	máculas hipocrómicas	tronco, rostro y MMSS	1 año	LL	3+	MB	7 meses (aún no completó)	normal	tipo 1 y 2 (una vez cada una)
4	V	11	urbano	negativo	mácula eritematosa	rostro	1 año	LT	negativo	PB	6 meses (completó)	normal	no
5	V	12	urbano	negativo	mácula eritematosa	tronco	3 años	LL	2+	MB	desconocido	no tiene	desconocido
6	M	10	urbano	positivos	máculas hiperocrómicas y placas	rostro, brazos, MMII	2 años	LDT	negativo	MB	18 meses (completó)	anemia	no
7	M	14	urbano	negativo	placa	rostro	1 año	LT	negativo	PB	6 meses (completó)	normal	no
8	V	11	rural	positivos	mácula eritematosa	rostro	5 meses	LL	2+	MB	1 mes (aún no completó)	anemia	no
9	V	14	urbano	positivos	nódulos y placas	diseminadas	1 mes	LDL	2+	MB	1 mes (aún no completó)	anemia	Tipo 1 y tipo 2 (una vez cada una)

Figura 1: Caso 6.
Niña de 10 años.
Placas en plato invertido en MMSS derecho. Pequeños nódulos violáceos (LDT).



Figura 2.: Caso 2.
Niño de 13 años. *Placas eritematedematosas de centro claro, infiltradas, bordes irregulares, límites netos, bien delimitadas, en cara. Infiltración de lóbulos de las orejas (LL).*



REFERENCIAS

1. Aldama A., Rivelli V. Dermatología 1ª ed. Asunción: Efacim; 2009.
2. Mata Jiménez O, Aguilar Aguilar N, Miranda A, Freitas de Souza M, Azulay R, da Costa Nery J. Lepra en la infancia: caracterización de parámetros clínicos en los estados reaccionales. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34(6): 263-269.
3. Terencio de las Aguas J. *Situación de la lepra en el mundo*. *Med Cután Iber Lat Am* 2005; 33: 191-192.
4. Gómez Echeverría JR, Hernández Ramos JM. *Leprorreacciones*. *Rev Leprol Fontilles* 2001; 23 (3): 223-229.
5. Saúl A. Lepra. En: Ruiz Maldonado R. Parish L, beare J. Tratado de Dermatología Pediátrica. México Interamericana. McGrawHill, 1992; 452-461.
6. Lezcano L, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. *Eritema multiforme reaccional. Descripción de tres casos clínicos*. *Rev Leprol Fontilles* 2008; 26: 311-318.
7. Rivelli V, Aldama A, Correa E, Mendoza G. *Aspectos de la enfermedad de Hansen en pacientes internados en un hospital general*. *Rev Leprol Fontilles* 1998; 21 (6): 665-675.
8. Di Martino B, Ibañez ME, Lezcano L, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla L. *Hansen lepromatoso reaccional en un paciente pediátrico*. *Fontilles Rev Leprol* 2008; 26 (6): 499-506.
9. Beatriz Di Martino Ortiz, Mirtha Rodriguez Masi, Oilda Knopfmacher, Lourdes Bolla de Lezcano. *Childhood leprosy: Report of a case*. *Dermatology Online Journal* 2011; 17 (1): 13.
10. Samaniego G, Moreno LM, Wiens C. *Características de la lepra infantil en el hospital Menonita Km 81*. *Pediatría (Asunción)* 2006; 33(2).
11. Bagase Rejón V, Gómez Echevarría JR. *Estudio descriptivo de las principales características de los niños enfermos de lepra menores de 14 años diagnosticados en el sanatorio de Fontilles desde su inicio*. *Fontilles, Rev Leprol* 2008; 26(4): 293-309.
12. Ramos L, Aldama O, Di Martino B, Bolla L, Aldama A, Mendoza G. *Estudio clínico epidemiológico de las leprorreacciones en dos servicios de dermatología del Paraguay*. *Fontilles, Rev leprol* 2010; 27(5): 451-458.

EL FUTURO DEL LABORATORIO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA LEPROA

Patrick J. Brennan

“¿Qué nos falta conocer todavía sobre la lepra?” y “¿Por qué todavía necesitamos que el laboratorio siga investigando?”, estas cuestiones propuestas por el editor de *Leprosy Review* han sido una constante en la investigación de la lepra desde la introducción de la actual Biología Molecular e inmunología en esta afectación al final de la década de 1970. El motivo fue el enfoque sobre las campañas de eliminación de la lepra desde principios de la década de 1980, el éxito de estas iniciativas y la consiguiente demanda de un mayor control. Pero la investigación considerada de tipo fundamental no está cuestionada en otras enfermedades infecciosas; se admite que la investigación a largo plazo tiene efectos beneficiosos para el paciente; en el caso de la lepra lo que aprendemos sobre la inmunopatogénesis de la enfermedad, la fisiología del organismo, no necesariamente como puede la investigación contribuir al control de lepra, debe poder hablar por sí solo.

La investigación microbiana, molecular o inmunológica fundamental en la lepra es comparable a la de otras infecciones bacterianas, sobre todo teniendo en cuenta que se considera “eliminada”, que sólo hay unos 30 laboratorios activos de investigación a nivel mundial y que debido a un genoma muy degradado el bacilo no resulta cultivable. Desde mediados de 1970 hasta la actualidad, la investigación ha aportado muy pocos progresos tanto considerables como espectaculares. Entre los más significativos de los últimos 50 años, está el hecho de haber descubierto que el *M. leprae* puede obtenerse en grandes cantidades de un huésped mamífero, el armadillo de nueve bandas.¹ Este descubrimiento permitió que por primera vez se pudiera disponer de bacilos en cantidad suficiente para el estudio de actividades lipídicas, proteómicas, genómicas y metabólicas que eventualmente ha proporcionado avances en la comprensión de la biología básica de este patógeno humano. Por ejemplo, en la era del hibridoma y los antígenos monoclonales y clones de células T murinas en los años 1980, se definieron los principales antígenos de células B y T,² complementado por la definición del proteoma del *M. leprae* con grandes avances en la química analítica como espectrometría de masas, NMR, etc.³ Asimismo, la identificación del lipidoma *M. leprae* resultó en el reconocimiento del papel del PGL-I y PDIM en la serodiagnos (PGL-I) o inmunopatogénesis de la lepra. La disponibilidad de DNA *M. leprae* derivado del armadillo permitió la secuenciación del primer genoma *M. leprae* (cepa Tamil Nadu).⁴ Su análisis reveló una inactividad génica masiva, con la consiguiente pérdida de funciones y la posible

Correspondencia a: Patrick J. Brennan. Colorado State University, Fort Collins, Colorado 80523, U.S.A. (Tel: +1 970 491 6700; e-mail: patrick.brennan@colostate.edu)

Este artículo es una reproducción de Lepr Rev 2011; 82(4): 330-333.

explicación de su obligada intracelularidad. Con la revolución en la tecnología de secuenciación de DNA, ya se han secuenciado muchas muestras de *M. leprae* y se han detectado polimorfismos genómicos, particularmente de tipo nucleótido único (SNP) y repeticiones variables en tándem (VNTR); esto ha permitido identificar y trazar DNA *M. leprae* de innumerables biopsias de pacientes a través de distintas regiones geográficas mundiales. Se pueden atribuir regiones SNP y VNTR de *M. leprae* a distintos continentes, países, regiones, aldeas, incluso reservorios zoonóticos del organismo, y de ese modo poder afirmar con certeza sobre su evolución y diseminación *M. leprae*/lepra en tiempos históricos y transmisión a tiempo real en las comunidades.^{5,6}

La revolución de la inmunología durante los 25 años ha tenido un impacto muy profundo sobre nuestra comprensión de la lepra como enfermedad: la lepra siempre ha sido reconocida como una aberración inmunológica y neurológica. Los signos distintivos de la lepra tuberculoide –pocas lesiones, pocos bacilos, crecimiento restringido del patógeno– correlacionado con las células tipo CD4⁺T en las lesiones tuberculoideas y el tipo 1 o patrón Th1 que producen sobre todo IFN- γ , TNF, IL-2, IL-6, IL-12.^{7,8} La lepra lepromatosa presenta una respuesta humoral significativa, antigenemia, macrófagos espumosos, replicación bacilar y células CD8⁺T que producen patrones citocínicos de tipo 2 o Th2, incluyendo IL-4 e IL-10.⁸ Por tanto, en los extremos polares de la enfermedad ya tenemos una definición molecular de la esencia de la inmunidad adaptativa protectora versus una anergia inmunológica. La naturaleza de la respuesta de células T adaptativas está muy relacionada con la respuesta inmune innata. Sabemos cómo el sistema inmune interacciona con la inmunidad adaptativa y determina como resultado final la enfermedad. En particular, el descubrimiento de que las lipoproteínas microbianas triaciladas activan los heterodímeros TLR2/1, mientras que las lipoproteínas diaciladas activan los heterodímeros TLR2/6, se consiguió a partir del trabajo con la lipoproteína 33kDa *M. leprae* y la proteína de membrana (MMP-II),⁹ identificadas mediante estudios proteómicos y la disponibilidad de los bancos de anticuerpos monoclonales del Programa WHO IMMLEP de 1970-1980.

Sin embargo, este progreso en la identificación y exploración del genoma y fenotipo del *M. leprae*, así como la respuesta inmunológica frente a los antígenos, ha tenido que enfrentarse a la pregunta: “¿Cómo se ha beneficiado el afectado de lepra de estas investigaciones?”

La investigación actual de la lepra se originó en el Banco Mundial/Programa Especial para la Investigación y Formación en Enfermedades Tropicales (TDR) UNPD, especialmente en los programas IMMLEP y THELEP ramas del TDR. La MDT salió de la investigación dirigida por el Comité Dirigente de THELEP después de evaluar la frecuencia de resistencia a la dapsona y de organizar estudios en humanos y almechillas plantares de ratón en Mamako, Chingleput, Karigiri, Cebu, con multiterapia combinando rifampicina. Por tanto, la recomendación del THELEP SWG de MDT basada sobre todo en la administración de pautas intermitentes de rifampicina surgió del tipo de investigación básico que todavía sigue siendo necesario. Ante precedentes de este tipo y la aparición actual de resistencias en el tratamiento TB, resulta extraño

que hasta los modestos talleres de la OMS sobre Vigilancia de Resistencias en la Lepra sean cuestionados: modestos en el sentido de que están geográficamente limitados, dependen enteramente del análisis DNA de genes resistentes después de 30 años de MDT, particularmente en casos de recidivas. Del mismo modo, la búsqueda de tratamientos farmacológicos alternativos, particularmente los más modestos basados en la investigación anterior, en el mundo de la TB son cuestionados, como los ensayos clínicos y en almohadilla plantar de ratón con moxifloxacino.¹⁰

La primera prioridad del grupo IMMLEP en los años 1970-1980 fue el desarrollo de una vacuna de primera generación basada en *M. leprae* inactivada, y abrió las puertas a los subsiguientes estudios con vacunas de segunda generación a través del estudio de los principales antígenos protectores por técnicas recombinantes, definición de los parámetros inmunológicos de protección y desarrollo de la eficacia de a vacuna. A pesar de algunos logros, IMMLEP nunca pudo desarrollar su aspiración de implementar una vacuna de primera generación con *M. leprae*, y la idea de una vacuna de segunda generación perdió fuerza ante el éxito de la MDT. Los escépticos alegan falta de seguimiento de las iniciativas originadas hace 30 años y los pocos beneficios que obtendrían los pacientes ante tal inversión. Sin embargo, los conocimientos actuales sobre la lepra, en cuanto a perspectiva bacteriológica, sobre todo la definición genoma-fenotipo, respuesta del huésped, particularmente la identificación de los aspectos inmunológicos de las formas polares, la definición de la naturaleza del tipo de inmunidad innata y adaptativa, y la base genética de la susceptibilidad del huésped y resistencia a la lepra, tuvieron su génesis en los inicios de IMMLEP para generar una vacuna para la lepra.

Con el fin del programa de investigación para la lepra WHO-TDR al principio del año 2000, la comunidad científica residual junto a personal del WHO/TDR se reunieron en noviembre del 2003 en Ámsterdam para definir nuevas perspectivas para la investigación orientada hacia el control de la lepra, pero fundamentalmente sobre los estudios realizados en las décadas anteriores “para estimular y sostener el potencial de toda investigación básica multidisciplinaria y aplicada y los avances actuales en la ciencia para el control de la lepra.” De esta iniciativa, nació IDEAL (Iniciativa para Técnicas Diagnósticas y Epidemiológicas para la Lepra). Como engloba los 30 laboratorios que contaron con la investigación fundamental en la lepra en el contexto de que “los conocimientos básicos lleguen a ser aplicados”, la agenda de IDEAL es una agenda global basada en el principio del conocimiento del genoma del *M. leprae* para desarrollar herramientas diagnósticas y epidemiológicas para evaluar la verdadera diseminación de la infección por lepra en las comunidades, y los orígenes de los nuevos casos después de >30 años de implantación de la MDT. En segundo lugar, la agenda propone la evaluación de marcadores polimórficos en los genomas de *M. leprae* para estudiar las cadenas de transmisión de la lepra. Ya se han descrito los logros obtenidos en esta segunda meta. Mediante la comparación de ORF (marcos abiertos de lectura) de los genomas de *M. leprae* comparado con los observados en otras micobacterias y bacterias en general, muchas veces combinadas con búsquedas de epítopes reactivos de células T, dirigidas a las metas sobre un grupo reducido de proteínas específicas *M. leprae* y epítopes que, con éxito, se

han aplicado a técnicas de liberación IFN- γ -CMI en sangre entera, conjuntamente con las técnicas Quantiferon que se aplican en las campañas de control de TB. La aplicación de estas técnicas en diversos puntos de Ceará, Brasil, ha establecido la extensión de la exposición a la lepra de diferentes poblaciones sin enfermedad manifiesta. Es determinante que dichas actividades continuaron, sobre todo, perfeccionando las técnicas mediante el uso de los antígenos y epítopes más apropiados y la consiguiente liberación de citocinas, indicativos de infección y propensión hacia la enfermedad, y su aplicación más epidemiológica que diagnóstica. Así mismo, referente al otro punto principal de la agenda de IDEAL, el reconocimiento de polimorfismos a distintos niveles –SNP y VNTR en particular– en el DNA *M. leprae* de biopsias de pacientes, es imperativo continuar la identificación y clasificación de los genotipos locales y correlacionar en concordancia con los parámetros GPS y modelos epidemiológicos clásicos para identificar cadenas de transmisión y fuentes de infección. A pesar de la aparente gravedad de la patología relacionada con la afectación neural, las bases celulares e inmunológicas o iniciadas bacterias de la afectación neural son temas de investigación complicados y poco comprendidos.¹¹

En esta editorial, se han presentado nuestras perspectivas de 30 años sobre la importancia de disponer de una agenda robusta para la investigación en el contexto actual de la enfermedad. Debe basarse, sobre todo, en el control de la enfermedad. La lepra es una enfermedad muy particular en sus polaridades, que se corresponde con un espectro inmunológico que va desde una respuesta CMI robusta con patología muy modesta hasta otro tipo con una respuesta humoral muy vigorosa pero una anergia selectiva CMI y gran replicación bacilar. Todos estos fenómenos van unidos a afectación neural y leproreacciones, sin olvidar las recidivas y las resistencias farmacológicas. Estas dicotomías exigen una explicación; las explicaciones son esenciales para el espíritu humano; es una llamada a los investigadores para que busquen las respuestas mientras que, al mismo tiempo, ayudan al que sufre. Nosotros somos de esta generación y esta es nuestra llamada.

REFERENCIAS

1. Rees RJ. Leprosy-like disease occurring naturally in armadillos. *editorial. Lepr Rev*, 1976; 47: 167–169.
2. Ottenhoff TH, Klatser PR, Ivanyi J *et al.* *Mycobacterium leprae*-specific protein antigens defined by cloned human helper T cells. *Nature*, 1986; 319: 66–68.
3. Neves-Ferreira AGC, Marques MAM, da Silveira X *et al.* The proteome of *Mycobacterium leprae*. *Molecular and Cellular Proteomics*, 2005; 4(suppl. 1): S243.
4. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, 2001; 409: 1007–1011.
5. Monot M, Honore N, Garnier T *et al.* Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet*, 2009; 41: 1282–1289.
6. Sakamuri RM, Harrison J, Gelber R *et al.* A continuation: study and characterization of *Mycobacterium leprae* short tandem repeat genotype and transmission of leprosy in Cebu, Philippines. *Lepr Rev*, 2009; 80: 272–279.

7. Kaplan G. Cytokine regulation of disease progression in leprosy and tuberculosis. *Immunobiology*, 1994; 191: 564–568.
8. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M *et al.* Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy. *J Immunol*, 1993; 150: 5501–5510.
9. Hunter SW, Mehra V, Bloom B, Brennan PJ. The major native proteins of the leprosy bacillus. *J Biol Chem*, 1990; 265: 14065–14068.
10. Pardillo FEF, Burgos J, Fajardo TT *et al.* Powerful bactericidal activity of moxifloxacin in human leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008; 52: 3113–3117.
11. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP *et al.* The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*, 2006; 19: 338–381.

PERFIL DE CITOCINAS SÉRICAS EN LA LEPRO Y SU CORRELACIÓN CON EL PERFIL CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO

Neha Kawatra Madan, Kiran Agarwal y Ram Chander

RESUMEN

Objetivos: Analizar las citocinas y sus niveles séricos en los pacientes de lepra para correlacionarlo con el perfil clínico-histopatológico y evaluar el efecto de la multiterapia estándar sobre el perfil citocínico sérico.

Metodología: Se realizaron inmunoensayos (ELISA) séricos para determinar la TNF- α , IFN- γ , IL-1 β e IL-10 en 61 nuevos casos de lepra antes de iniciar la terapia y durante los episodios reaccionales. De ellos, los ensayos para citocinas pudieron completarse en 17 casos al finalizar la multiterapia.

Resultados: Los niveles de todas las citocinas analizadas estaban significativamente elevadas en los casos comparados con controles ($P < 0.05$). Los niveles de TNF- α e IFN- γ estaban significativamente elevados en los paucibacilares, mientras que todas las citocinas analizadas lo estaban en los casos multibacilares con los incrementos en IL-1 β e IL-10 siendo incluso estadísticamente significativos ($P < 0.001$). No se detectaron diferencias significativas entre los tipos TT y BT y los BB, BL y LL. Todas las citocinas estudiadas estaban incrementadas en las fases reaccionales en comparación con las no reaccionales. Al comparar la reacción Tipo 2 (T2R) y la reacción Tipo 1 (T1R), los niveles de IFN- γ , IL-1 β e IL-10 eran más elevadas en casos T2R, pero solo en el caso de IL-10 era estadísticamente significativa ($P = 0.05$), mientras que la TNF- α era mayor en los casos T1R. Los niveles séricos post-tratamiento de las citocinas era significativamente menor ($P < 0.05$) que los niveles pretratamiento y resultó comparable a los valores de los controles. Entre los casos paucibacilares, todas las citocinas disminuyeron a los 6 meses de tratamiento con la multiterapia estándar. En los multibacilares, los niveles promedio de las citocinas disminuyeron al año de finalizar la multiterapia, excepto IFN- γ .

Conclusión: el análisis de las citocinas séricas puede desempeñar un papel significativo en la clasificación de las distintas formas de lepra y puede utilizarse para controlar la multiterapia.

SUMMARY

Objectives: To analyse the serum levels of cytokines in leprosy patients, to correlate them with clinico-histopathological profile, and to study the effect of standard multidrug therapy on serum cytokine levels.

Correspondencia a: Neha Kawatra Madan, Department of Pathology, Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India (Tel: +91-9953236682; +91-124-2320532; e-mail: nehakawatramadan@gmail.com)

Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2011; 82(4): 371-382.

Design: Serum immunoassays of TNF- α , IFN- γ , IL-1 β and IL-10 were performed by ELISA in 61 newly diagnosed cases of leprosy before starting therapy and during reactional episodes. Of these, cytokine assays could be performed in 17 cases after completion of therapy.

Results: Levels of all the studied cytokines were significantly raised in cases compared to controls ($P < 0.05$). Levels of TNF- α and IFN- γ were significantly raised in paucibacillary cases whereas all the studied cytokines were raised in multibacillary cases with rise in IL-1 β and IL-10 being statistically significant ($P < 0.001$). No significant difference was however noted between TT and BT type; and BB, BL and LL types. All the studied cytokines were raised in reactional cases as compared to non-reactional cases. Comparing Type 2 reaction (T2R) and Type 1 reaction (T1R) cases, levels of IFN- γ , IL-1 β and IL-10 were higher in T2R cases but only IL-10 was found to be statistically significant ($P = 0.05$) while TNF- α was higher in T1R cases. Post therapy serum levels of all the studied cytokines were significantly lower than pretherapy levels ($P = 0.05$) and were comparable to controls. Among the paucibacillary cases, levels of all the cytokines were seen to decrease after 6 months of standard multidrug therapy. In the multibacillary cases, mean levels of the cytokines were found to decrease after 1 year of therapy except IFN- γ .

Conclusion: Serum cytokine estimation may have a significant role in classifying various forms of leprosy and can be used to monitor therapy.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad granulomatosa infecciosa crónica causada por *M. leprae* que es un patógeno intracelular obligado.¹ Los casos de lepra se concentran en diez países: India, Brasil, Myanmar, Nepal, Mozambique, Madagascar, Angola, República Central Africana, República Democrática del Congo y República Unida de Tanzania. India sola presenta el 64% de prevalencia y el 78% de los nuevos casos en todo el mundo.²

La lepra se clasifica de acuerdo al grado y tipo de la respuesta inmunológica del huésped. Los pacientes con lepra tuberculoide presentan una fuerte respuesta inmune mediada por células (CMI) frente al *M. leprae*, manifestado por reacciones intradérmicas positivas (reacción de Mitsuda) y significativa proliferación linfocítica frente al *M. leprae in vitro*. En contraste, los pacientes con lepra lepromatosa presentan una respuesta CMI menor al *M. leprae*, caracterizado por respuestas intradérmicas negativas y ausencia o disminución de la proliferación linfocítica.³ Los grupos polares (tuberculoide (TT) y lepromatoso (LL) son estables, pero los grupos intermedios (borderline tuberculoide (BT), borderline borderline (BB), borderline lepromatoso (BL), con decremento hacia el polo lepromatoso y un incremento (reacción de reversión) hacia el polo tuberculoide. Los episodios reaccionales se caracterizan por un incremento de la CMI y clínicamente porque las lesiones de lepra se inflaman y se vuelven eritematosas con inflamación y destrucción de los nervios periféricos.^{4,5}

Las citocinas son glicoproteínas de bajo peso molecular producidas por células inmunológicas o no que actúan como señales moleculares para la comunicación

entre células del sistema inmune.⁶ Los déficits en la producción de citocinas o su expresión en los puntos diana tisulares, se asocian con estados patológicos, por tanto la interacción con una citocina exógena puede conllevar beneficios clínicos.

Aunque se han producido nuevos avances en el campo de la inmunología todavía hay muchos interrogantes relacionados con la inmunopatología de la lepra. Hay muy poca documentación sobre el estudio de la evaluación de citocinas séricas en pacientes de lepra por ELISA que es accesible especialmente en países en vías de desarrollo con una aceptable sensibilidad y especificidad. La literatura revela resultados controvertidos sobre los resultados obtenidos al evaluar los niveles de citocinas séricas en las distintas formas de lepra. Además, el efecto de la multiterapia sobre los niveles de citocinas no queda muy bien definido en estudios anteriores. Con estos antecedentes, el objetivo de este estudio era analizar los perfiles de las citocinas séricas en pacientes de lepra sin tratar, compararlos con los controles sanos, correlacionar los patrones con el cuadro clínico-histopatológico y observar el efecto de la multiterapia (MDT) sobre los niveles de citocinas séricas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se registraron en el estudio un total de 61 casos de lepra no tratados y atendidos en el Departamento de Dermatología Ambulatoria (DDA) del Smt. Sucheta Kriplani Hospital. Después de obtener el consentimiento escrito y de realizar un examen clínico. Se clasificaron los pacientes de acuerdo a la escala Ridley-Jopling en cinco subgrupos (TT, BT, BB, BL, LL)⁷ y un sexto subgrupo de lepra Neurítica Pura (PN) descrita por la Clasificación de Consenso de la Asociación India de Leprólogos (1982).⁸ Se obtuvieron frotis y biopsias cutáneas en todos los casos, excepto la Neurítica Pura.

Los casos fueron 38 paucibacilares (5 TT, 26 BT, 7 PN) y 13 multibacilares (1 BB, 6 BL, 6 LL); 10 pacientes presentaron reacciones (seis de tipo 1 y cuatro de tipo 2) y dos pacientes LL desarrollaron reacción de tipo 2 durante el transcurso del estudio.

Todos los pacientes recibieron la pauta estándar MDT-OMS para la lepra [Rifampicina y dapsona 6 meses en lepra paucibacilar; rifampicina, dapsona y clofazimina durante 12 meses (IB \geq 4)/24 meses (IB \geq 5) en multibacilar] y los pacientes fueron seguidos para evaluar un posible inicio de leproreacción y para determinar los efectos de la terapia.

Se excluyeron del estudio los pacientes ya en tratamiento con la multiterapia o esteroides o con cualquier otra afectación sistémica. También se incluyeron treinta controles sanos emparejados en edad y sexo. Se obtuvo sangre, que fue centrifugada y guardada como suero a -70 °C. Se eligió al menos una citocina de los subgrupos Th1, Th2 y macrófagos en los 17 casos antes de completar una semana de tratamiento [11 PB (después de 6 meses) y 6 MB (después de 12 meses)]. De los 17 casos seguidos, se pudieron obtener biopsias cutáneas después de completar el tratamiento en diez de ellos (todos PB).

Para analizar los datos estadísticamente se empleó la concentración obtenida de las citocinas individuales en pg/ml de cada paciente. Para comparar los dos

grupos se utilizó la prueba *t* de Student y el chi cuadrado. Los valores $P \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se aplicó el coeficiente de correlación (*r*) entre los niveles séricos de citocinas.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Revisión de la Universidad y la adquisición de los kits fue facilitada por el Departamento de Patología, Lady Hardinge Medical College.

RESULTADOS

La mayoría de casos (52.45%) estaba en el grupo de edad de 20-40 años con una proporción varón a hembra de 3:1. La edad media de inicio de la enfermedad fue de 30 años. La forma de lepra mayoritaria fue la BT con 26 (42.6%) casos. Se detectó compromiso neural en forma de nervios engrosados/neuritis en 58 (95.1%) casos en el momento de obtener el suero. Diez pacientes (14.4%) presentaron facies anormal (madarosis, infiltración o lagofthalmos) de los que dos pacientes (6.6%) tenían deformidades (manos en garra, atrofia tenar o pie caído).

CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA

La mayoría de casos eran de tipo Borderline Tuberculoide (42.6%). Sólo dos casos de 61 (3.3%) presentaron discordancias en sus hallazgos clínicos e histopatológicos; el 100% de los pacientes paucibacilares presentaron IB entre 0 y 2+ y el 70% de los pacientes multibacilares presentaron IB entre 3+ y 6+. El resto (30%) de los pacientes presentaron un IB de entre 0-2, pero presentaron más de 6 lesiones y se clasificaron como multibacilares.

Tabla 1: Comparación del nivel de citocinas de los casos y controles.

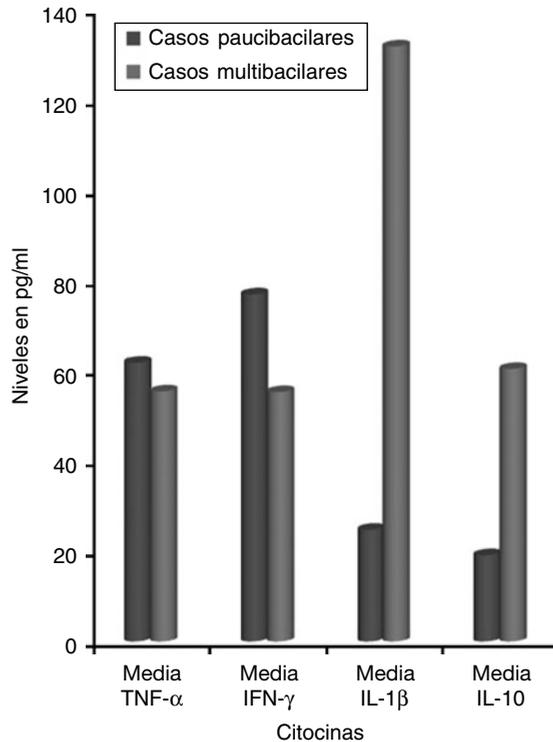
CITOCINAS	CASOS (N = 61)		CONTROLES (N = 30)		Valor <i>P</i> (<i>t</i> -test de Student)
	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	
TNF- α	70.17	50.84	19.46	6.70	0.03
IFN- γ	100.01	107.45	25.79	11.90	<0.001
IL-1 β	93.97	80.98	15.76	6.11	<0.001
IL-10	63.08	59.48	15.90	2.30	0.1

ANÁLISIS DE LAS CITOCINAS

Los niveles de todas las citocinas estudiadas estaban significativamente elevados en los casos en comparación con los controles ($P < 0.05$) (Tabla 1).

En el grupo de pacientes (incluyendo los subtipos) los niveles séricos medios de TNF- α , IFN- γ , IL-1 β e IL-10 eran de 70.17 ± 50.84 pg/ml, 100.01 ± 107.45 pg/ml, 93.97 ± 80.98 pg/ml y 63.08 ± 59.48 pg/ml respectivamente.

Figura 1: Comparación del nivel de citocinas en casos paucibacilares y multibacilares.



Entre los grupos paucibacilares (PB) y multibacilares (MB), se hallaron mayores niveles de TNF- α e IFN- γ en pacientes PB mientras que había niveles mayores de IL-1 β e IL-10 en casos MB ($P < 0.05$) (Figura 1).

No había diferencias significativas entre los niveles de citocinas entre los casos TT y BT o entre los casos BL y LL.

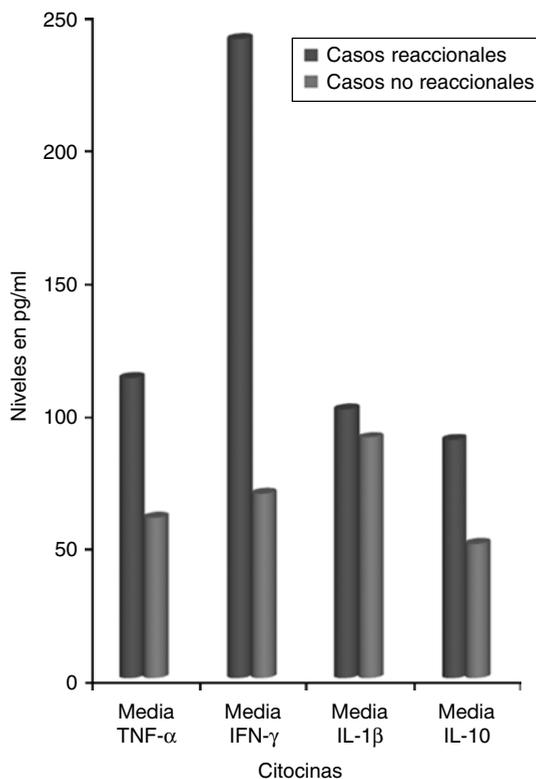
Todas las citocinas estudiadas estaban incrementadas en los casos reaccionales comparados con los no reaccionales (Figura 2).

Cuando los casos con T1R se compararon con los casos PB no reaccionales, se observó que los niveles de TNF- α e IL-1 β eran significativamente mayores en T1R que en los casos PB sin reacción ($P < 0.001$). El IFN- γ estaba incrementado en los casos PB, pero no resultó ser estadísticamente significativo (Tabla 2).

Cuando los casos T2R se compararon con los multibacilares no-reaccionales, se detectó que todas las citocinas estudiadas estaban incrementadas en los T2R en comparación a los casos multibacilares no-reaccionales, pero sólo los niveles de la IFN- γ eran estadísticamente significativos ($P < 0.05$) (Tabla 3).

Entre los pacientes T2R y T1R, los niveles de IFN- γ , IL-1 β e IL-10 eran mayores en T2R que en los casos T1R, pero sólo IL-10 era estadísticamente significativamente ($P = 0.05$), mientras que TNF- α era mayor en los casos T1R (Tabla 4).

Figura 2: Niveles de citocinas en casos reaccionales frente a no-reaccionales.



La carga bacilar (IB) revela una correlación positiva entre los niveles de TNF- α e IFN- γ y una correlación negativa con niveles de IL-1 β e IL10 (Figura 3).

Se detectó una correlación positiva entre los niveles TNF- α e IFN- γ y entre IL-1 β e IL-10 (Figura 4A y 4B).

EFFECTO DE LA MULTITERAPIA SOBRE LOS NIVELES DE CITOCINAS

Los niveles post-terapia séricos de todas las citocinas estudiadas en el grupo paucibacilar eran significativamente menores que en los niveles pre-multiterapia ($P < 0.05$) y comparables a los controles (6 meses post-terapia) (Figura 5).

La diferencia en los valores medios de TNF- α e IFN- γ antes y después de la MDT resultaron ser significativos ($P < 0.01$).

En los casos multibacilares, los niveles medios de TNF- α , IL-1 β e IL-10 disminuyeron después de un año de tratamiento pero no hasta niveles del grupo control. Sin embargo, dos casos multibacilares presentaron incremento de los niveles IFN- γ (estos dos casos presentaron T2R durante el periodo de estudio).

Tabla 2: Nivel de citocinas en casos paucibacilares comparado con casos con reacción tipo 1.

CITOCINAS	PB (N = 31)		PB con T1R (N = 6)		Valor P (t-test de Student)
	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	
TNF- α	61·66	28·55	118·23	54·86	0·001
IFN- γ	77·07	60·90	166·61	137·29	0·1
IL-1 β	24·71	19·68	78·49	34·02	0·003
IL-10	19·09	14·87	21·96	6·89	0·07

HISTOPATOLOGÍA POST-TERAPIA

Las biopsias cutáneas post-multiterapia de los 10 casos PB analizados antes de cumplirse un mes de tratamiento resultaron ser normales y con la desaparición de los granulomas inflamados.

DISCUSIÓN

La lepra proporciona un excelente modelo para determinar el papel de los subgrupos de células T en las infecciones humanas.⁹ Las citocinas desempeñan un papel muy importante en la protección e inmunopatología frente a la lepra y también son elementos importantes de las leprorreacciones. El *M. leprae* no es tóxico para las células del huésped y sus aspectos patológicos reflejan la respuesta inmune del paciente frente a estos organismos. En el polo tuberculoide, los pacientes exhiben una fuerte respuesta inmune CMI frente a *M. leprae* que conlleva al control de la replicación bacilar. En el polo lepromatoso, los pacientes exhiben una respuesta CMI deficiente frente al *M. leprae* que determina una elevada carga bacilar.

En el presente estudio, los niveles séricos de TNF- α , IFN- γ , IL-1 β e IL-10 estaban incrementados en todos los casos de lepra, tanto multibacilares como paucibaci-

Tabla 3: Nivel de citocinas en casos multibacilares comparado con casos con reacción tipo 2.

CITOCINAS	MB (N = 13)		MB con T2R (N = 4)		Valor P (t-test de Student)
	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	
TNF- α	55·32	76·78	105·45	56·78	0·2
IFN- γ	55·17	62·42	352·31	140·20	0·02
IL-1 β	131·95	98·73	135·78	63·42	0·9
IL-10	60·30	29·96	157·26	88·06	0·1

Tabla 4: Nivel de citocinas en los casos reaccionales tipo 1 versus tipo 2.

CITOCINAS	T1R (N = 6)		T2R (N = 6)		Valor P (t-test de Student)
	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	MEDIA (pg/ml)	STD DEV (pg/ml)	
TNF- α	118·23	54·86	105·45	56·78	0·7
IFN- γ	166·61	137·29	352·31	140·20	0·07
IL-1 β	78·49	34·02	135·78	63·42	0·09
IL-10	21·96	6·89	157·26	88·06	0·05

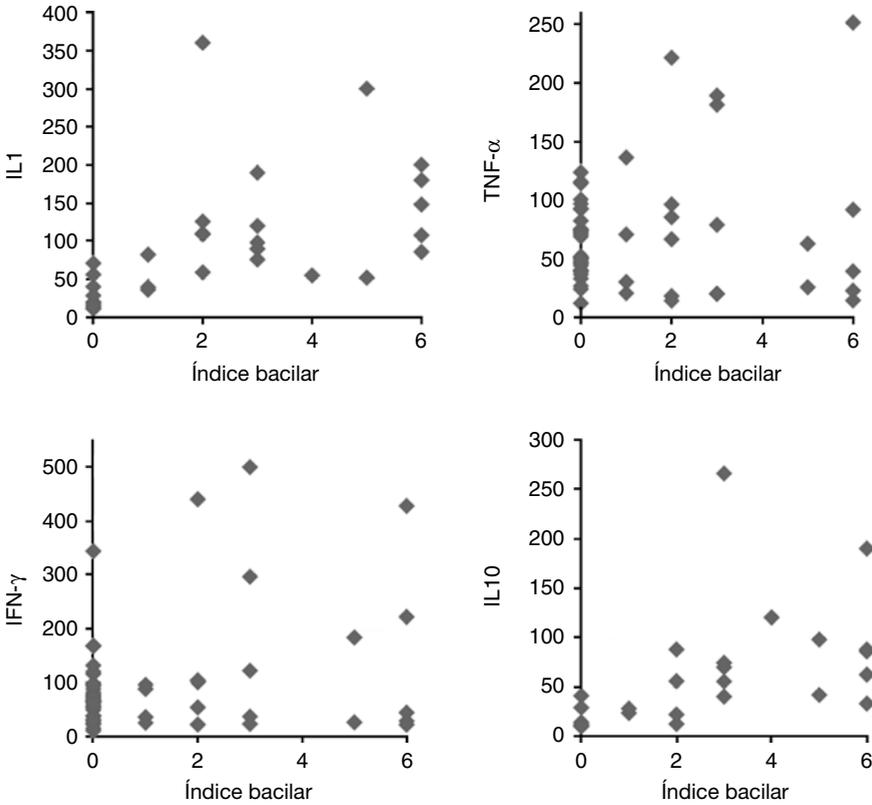
lares, TNF- α e IFN- γ estaban incrementados en la lepra paucibacilar mientras que las otras citocinas estudiadas estaban incrementadas en la lepra multibacilar con incrementos de IL-1 β e IL-10 estadísticamente significativos ($P < 0\cdot05$).

Se cree que IFN- γ y TNF- α desempeñan un papel inmunoprotector y también inmunopatogénico, mientras que IL-10 e IL-1 β son inmunosupresores.¹⁰⁻¹² Nuestros resultados son consistentes con esta hipótesis. La IFN- γ activa los mecanismos antimicrobianos en los macrófagos al inducir el óxido nítrico sintetasa, con la consiguiente producción de óxido nítrico, una molécula muy microbicida.^{6,13} La TNF- α es necesaria para la formación de granulomas con macrófagos bactericidas que tienen un papel fundamental en la prevención de la extensión y diseminación de la infección micobacteriana.^{6,14-16} La IL-10 es un potente inhibidor de la producción de IFN- γ ^{17,18} e incluso también para TNF- α que actúa suprimiendo la destrucción mediada por macrófagos patógenos intracelulares con el resultado de un aumento en la carga bacteriana.¹⁹ Los niveles incrementados de IL-1 β en pacientes LL se cree es originada por una respuesta celular incrementada y la producción de anticuerpos en los pacientes LL.²⁰

Los resultados de este estudio son similares a los presentados por Moubasher *et al.*¹² Belgaumkar *et al.*²¹ que presentaron niveles incrementados de IFN- γ en la lepra tuberculoide, mientras Sarno *et al.*²² demostraron niveles incrementados de TNF- α . Por el contrario, Parida *et al.*²³ determinó que la lepra lepromatosa está asociada con un incremento de TNF- α e IL-1 β mientras que la lepra tuberculoide se asocia con un nivel sérico bajo de TNF- α e IL-1 β . Del mismo modo, se detectó un incremento de TNF- α en la lepra lepromatosa por el trabajo de Pisa *et al.*²⁴ Watson *et al.*²⁵ y Jayapal *et al.*²⁶ observaron que la cantidad de IL-1 β producido por pacientes LL/BL antes de iniciar multiterapia era significativamente menor al de los controles sanos.

Las leprorreacciones son causas importantes de hospitalización y discapacidad en pacientes con lepra. Las reacciones de tipo 1 o de reversión que se presentan en pacientes con formas borderline son reacciones de hipersensibilidad retardada con reactividad inmunológica mediada por células frente a antígenos de *M. leprae* que rápidamente puede producir afectación neural. Se asocia con la infiltración de linfocitos CD4 que secretan citocinas en lesiones cutáneas y nervios con el resultado final de edema o inflamación dolorosa. Los niveles elevados de citocinas

Figura 3: Diagramas de dispersión presentando la correlación entre citocinas séricas e índice bacilar.



ponen de manifiesto que esta reacción representa un estado de hipersensibilidad inmunológica y respuesta CMI exagerada que puede producir aclaramiento de bacilos y daño tisular.²⁷

La reacción tipo 2 es una respuesta inflamatoria sistémica con depósito de inmuno complejos responsables de la vasculitis, artritis, paniculitis y afectación neural. La producción temporal de IFN- γ por células Th2 está operativa en la ENL contrario a la producción más estable de IFN- γ por clones Th1 en la reacción de reversión.²⁸ Además, TNF- α e IL-1 β son citocinas proinflamatorias que desempeñan un papel en patologías inflamatorias crónicas.²⁹⁻³¹ Estas dos citocinas son responsables de las lesiones por vasculíticas características de las leproreacciones.

En este estudio se halló que las citocinas estudiadas estaban incrementadas en casos reaccionales en comparación con la lepra no reaccional como demostraron Moubasher *et al.*¹² Iyer *et al.*,³² Battacharya *et al.*,³³ Parida *et al.*,²³ y Esquenazi *et al.*³⁴ han puesto de manifiesto incrementos en los niveles de IFN- γ y TNF- α en lepra reaccional. Al comparar T2R y T1R se detectó que el nivel de TNF- α era mayor en T1R, mientras que los niveles mas elevados de IFN- γ , IL-1 β e IL-10 estaban en los

Figura 4:

(A) Diagramas de dispersión mostrando la correlación entre las citocinas séricas.

(B) Diagramas de dispersión presentando la correlación entre las citocinas séricas.

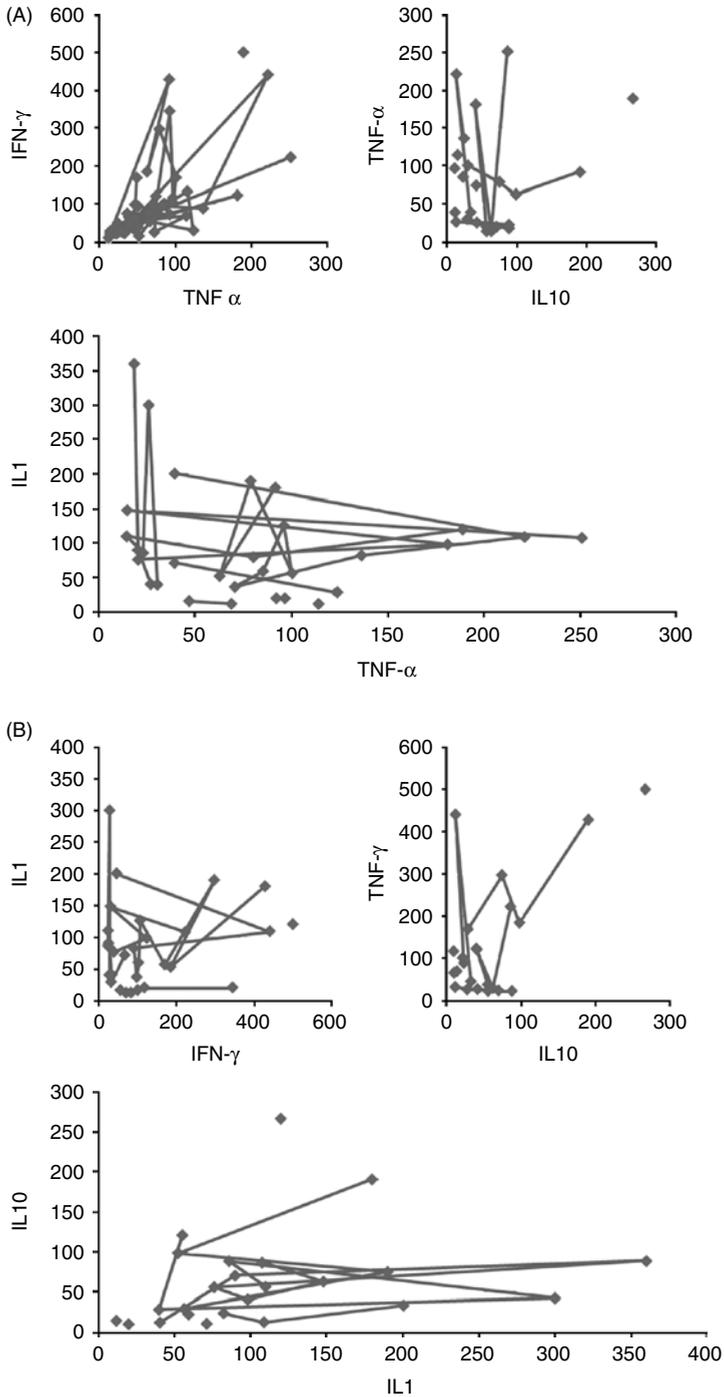
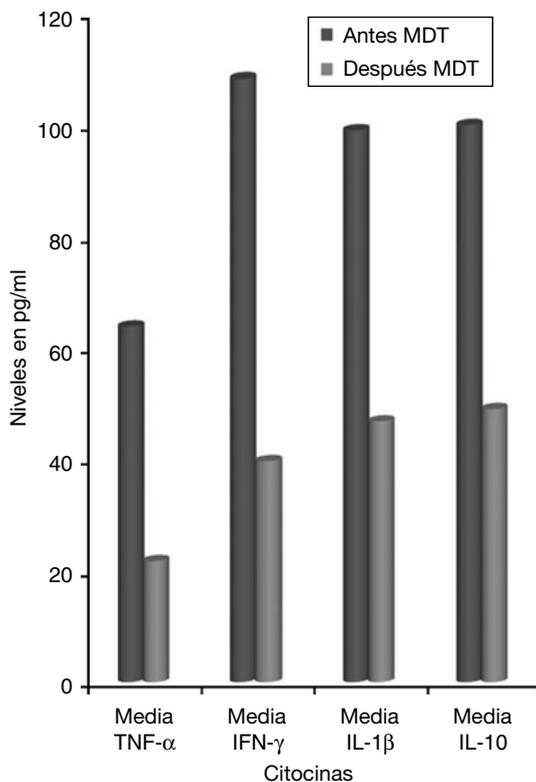


Figura 5: Nivel de citocinas antes y después de la MDT en casos paucibacilares.



casos T2R y el aumento en IL-10 era significativo. Esto contrasta con los resultados de Sarno *et al.*²² y Barnes *et al.*³⁵ que informaron de valores TNF mayores en T2R en comparación a T1R. Durante este estudio, los dos pacientes con T2R presentaban valores iniciales de TNF- α , IL-1 β e IL-10 > 100 pg/ml.

Los niveles elevados de TNF- α en la T1R indican un incremento del nivel del sistema inmunitario y desempeñan un papel importante en los granulomas que se convierten en tipos más epitelioides y activados, con el consiguiente daño tisular. La IL-10 desempeña un papel en la patogénesis de la T2R. Su elevado nivel incrementa las respuestas celulares B y la formación de anticuerpos potenciando los inmunocomplejos. Los resultados del estudio actual revelan un incremento significativo de TNF- α e IL-10 pudiendo predecir la aparición de T1R y T2R respectivamente, mientras que un incremento en IL-1 β e IFN- γ puede predecir tanto T1R como T2R. Por tanto, la evaluación seriada de la expresión citocínica sérica puede ayudar a predecir la aparición y evolución de la inflamación reaccional en la lepra. Se necesitarán más estudios para poder afirmar esto.

El efecto de la multiterapia de la lepra sobre el nivel de citocinas séricas no ha sido muy reportado en estudios anteriores. La mayoría de los investigadores han evaluado el efecto del tratamiento con esteroides sólo en los casos de lepra reaccional.³⁶⁻³⁸ En este estudio, hallamos que los niveles séricos de todas las citocinas

estudiadas en los casos paucibacilares disminuyeron significativamente después de 6 meses de MDT y eran comparables con el nivel de los controles. En los casos multibacilares, los niveles séricos promedio de todas las citocinas disminuyeron después de un año de MDT, excepto la IFN- γ . Dos casos multibacilares presentaron incremento de IFN- γ después del tratamiento sugiriendo el paso a un estado inmunitario más activado. En el estudio de Moubasher *et al.*³⁹ los niveles séricos de las citocinas estudiadas eran significativamente menores después de 1 año de tratamiento en la lepra paucibacilar. Al haber completado un año de MDT (pero no a los 6 meses), los pacientes paucibacilares presentaron una reducción significativa en todas las citocinas séricas hasta niveles comparables con los controles sanos. Los pacientes multibacilares también presentaron una reducción significativa en todas las citocinas séricas estudiadas, pero los niveles eran mayores que los de los controles sanos después de un año de multiterapia. Por otro lado, Jayapal *et al.*²⁹ no detectaron cambios en la cantidad de IL-1 β producida por los pacientes LL/BL a los 6 meses de MDT.

Las citocinas se originan en respuesta a la estimulación antigénica del sistema inmunológico. Si se eliminaran estos antígenos habría una disminución en los niveles de dichas citocinas.⁴⁰ La multiterapia disminuye la carga bacteriana en los pacientes de lepra y la menor estimulación antigénica del sistema inmune causa reducción en los niveles séricos de citocinas. Además, la dapsona y clofazimina tienen efectos anti-inflamatorios que pueden explicar la reducción en los niveles de citocinas particularmente las citocinas pro-inflamatorias tipo TNF- α e IL-1 β .

CONCLUSIONES

Este estudio revela que la estimación sérica de citocinas puede desempeñar un papel significativo en la clasificación de las distintas formas de lepra. Puede predecir la evolución de la infección y controlar la terapia. Además, el incremento de las citocinas sugiere que pueden representar una diana potencial para la modulación inmunológica mediante la administración de nuevas terapias farmacológicas. Estudios futuros podrán determinar la sensibilidad y especificidad de estas citocinas como marcadores de la enfermedad.

La evaluación de citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β e IL-10 puede ayudar a predecir el desarrollo de estados reaccionales en la lepra. Se requiere más investigación para la determinación de los patrones de las citocinas durante las reacciones y que pueden conllevar en el futuro al desarrollo de inmunoterapia específica para poder prevenir estos episodios y preservar así al paciente del trauma físico y psicológico al que muchas veces conlleva la lepra.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los pacientes y personal de la Leprosy Clinic, Lady Hardinge Medical College y el Smt. Sucheta Kriplani Hospital, Nueva Delhi, India por su cooperación.

REFERENCIAS

1. Harboe M. Overview of host-parasite relation. In: Hastings RC, Opromolla DVA (eds). *Leprosy*. 2nd edn., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994.
2. WHO. Global leprosy situation, 2010. *Weekly Epidemiological Record*, 2010; 35: 338 – 341.
3. Ramos T, Quintana IZ, Appelberg R *et al*. T-helper cell subpopulations and the immune spectrum of leprosy. *Int J Lepr*, 1989; 57: 73 – 81.
4. Ridley DS, Job CK. The pathology of leprosy. In: Hastings RC, Opromolla DVA (eds). *Leprosy*. 2nd edn., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994.
5. Yamamura M, Wang XH, Ohmen JD *et al*. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol*, 1992; 149: 1471 – 1475.
6. *Diseases of Immunity*. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th edn., Saunders, Philadelphia, 2010.
7. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr*, 1966; 34: 255 – 273.
8. Indian Association of Leprologists approved classification. *Lepr India*. 1982; 54: 22 – 32.
9. Nath I, Murtuza A, Singh S. The role of cytokines in leprosy. In: *T cell subsets and cytokines interplay in infectious diseases*. Basel, Karger. 1996: 189 – 200.
10. Arnoldi J, Gerdes J, Flad HD. Immunohistologic assessment of cytokine production of infiltrating cells in various forms of leprosy. *Am J Pathol*, 1990; 137: 749 – 753.
11. Silva CL, Foss NT. Tumor necrosis factor in leprosy patients. *J Infect Dis*, 1989; 159: 787 – 790.
12. Moubasher AD, Kamel NA, Zedan H, Raheem DA. Cytokines in leprosy. I. Serum cytokine profile in leprosy. *Int J Dermatol*, 1998; 37: 733 – 740.
13. Wilson CB, Westall J. Activation of neonatal and adult human macrophages by alpha, beta, and gamma interferons. *Infect Immun*, 1985; 49: 351 – 356.
14. Kindler V, Sappino AP, Grau GE *et al*. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell*, 1989; 56: 731 – 740.
15. Britton WJ, Meadows N, Rathjen DA *et al*. A tumor necrosis factor mimetic peptide activates a murine macrophage cell line to inhibit mycobacterial growth in a nitric oxide-dependent fashion. *Infect Immun*, 1998; 66: 2122 – 2127.
16. Saunders BM, Cooper AM. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol Cell Biol*, 2000; 78: 334 – 341.
17. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-g and its receptor. *Ann Rev Immunol*, 1993; 11: 571 – 611.
18. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*, 1989; 170: 2081 – 2095.
19. deWaal Malefyt R, Abrams J, Bennett B *et al*. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*, 1991; 174: 1209 – 1220.

20. Dhar S, Kanwar AJ, Kaur S. Autoaggressive lepromatous leprosy. *Int J Lepr*, 1993; 61: 467 – 468.
21. Belgaumkar VA, Gokhale NR, Mahajan PM *et al.* Circulating cytokine profiles in leprosy patients. *Lepr Rev*, 2007; 78: 223 – 230.
22. Sarno EN, Grau GE, Vieira LMM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1b during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol*, 1991; 84: 103 – 108.
23. Parida SK, Grau GE, Zaheer SA, Mukherjee R. Serum Tumor Necrosis Factor and Interleukin 1 in Leprosy and during Lepra Reactions. *Clin Immunol Immunopath*, 1992; 63: 23 – 27.
24. Pisa P, Gennene M, Söder O *et al.* Serum tumor necrosis factor levels and disease dissemination in leprosy and leishmaniasis. *J Infect Dis*, 1990; 161: 988 – 991.
25. Watson S, Bullock W, Nelson K. Interleukin 1 production by peripheral blood mononuclear cells from leprosy patients. *Infect Immun*, 1984; 45: 787 – 789.
26. Jayapal V, Selvi Bai G. Interleukin-1b Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Leprosy Patients. *Int J Lep*, 1993; 61: 462 – 464.
27. Verhagen CE, Wierenga EA, Buffing AAM *et al.* Reversal reaction in borderline leprosy is associated with a polarized shift to type1-like *Mycobacterium leprae* T cell reactivity in the lesional skin: a follow up study. *J Immunol*, 1997; 159: 4474 – 4483.
28. Verhagen CE, Van der Pouw Kraan TCTM, Buffing AAM *et al.* Type-1- and Type-2-like lesional skin-derived *Mycobacterium leprae*-responsive T cell clones are characterized by co-expression of IFN-g/TNF-a and IL-4/IL-5/IL-13 respectively. *J Immunol*, 1998; 160: 2380 – 2387.
29. Kaplan G, Cohn ZA. Leprosy and cell-mediated immunity. *Curr Opin Immunol*, 1991; 3: 91 – 96.
30. Dahl MV. Interleukins and other cytokines. *Clinical Immunodermatology*. 3rd edn., Mosby Year Book Inc, London, 1996; pp. 87 – 97.
31. Lipsky PE, Thompson PA, Rosenwasser LJ *et al.* The role of interleukin 1 in human B cell activation: inhibition of B cell proliferation and the generation of immunoglobulin-secreting cells by an antibody against human leukocytic pyrogen. *J Immunol*, 1983; 130: 2708 – 2714.
32. Iyer A, Hatta M, Usman R *et al.* Serum levels of interferon-gamma, tumour necrosis factor-alpha, soluble interleukin-6R and soluble cell activation markers for monitoring response to treatment of leprosy reactions. *Clin Exp Immunol*, 2007; 150: 210 – 216.
33. Bhattacharya SN, Chattopadhyaya D, Saha K. Tumor necrosis factor: status in reactions in leprosy before and after treatment. *Int J Dermatol*, 1993; 32: 436 – 439.
34. Esquenazi D, Moreira AL, Miranda A *et al.* Clinical, immunological and histological aspects of an uncommon type II reaction in patients with lepromatous leprosy. *Clin Exp Dermatol*, 2008; 33: 294 – 297.
35. Barnes PF, Chatterjee D, Brennan PJ *et al.* Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. *Infect Immun*, 1992; 60: 1441 – 1446.

36. Sreenivasan P, Misra RS, Wilfred D, Nath I. Lepromatous leprosy patients show T helper1-like cytokine profile with differential expression of interleukin-10 during type 1 and 2 reactions. *Immunol*, 1998; 95: 529 – 536.
37. Manandhar R, Shrestha N, Butlin CR, Roche PW. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type1 reactions in leprosy. *Clin Exp Immunol*, 2002; 128: 333 – 338.
38. Andersson AK, Chaduvula MV, Atkinson SE et al. Effects of Prednisolone Treatment on Cytokine Expression in Patients with Leprosy Type 1 Reactions. *Infect Immun*, 2005; 73: 3725 – 3733.
39. Moubasher AD, Kamel NA, Zedan H, Raheem DA. Cytokines in leprosy, II. Effect of treatment on serum cytokines in leprosy. *Int J Dermatol*, 1998; 37: 741 – 746.
40. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A *et al*. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestations of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis*, 1993; 168: 408 – 414.

XVI REUNIÓN DEL GRUPO ESPAÑOL DE MICOBACTERIOLOGÍA

Entre el 22 y el 24 de marzo, se celebró la XVI Reunión Anual del Grupo Español de Micobacteriología organizada por el Dr. Manuel Casal, jefe del Centro de Referencia de Micobacterias del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Se presentaron ponencias y comunicaciones orales y pósters, tanto de autores nacionales como extranjeros. Como en ediciones anteriores, predominó, sobre todo, la información y trabajos sobre la tuberculosis, de la que en el año 2011 se detectaron en España 7000 nuevos casos. Las mayores preocupaciones en la tuberculosis prácticamente con los de la lepra, como son la infección latente, el estudio genómico para identificar polimorfismos que nos revelan el origen y modo de transmisión de los bacilos causantes de esta enfermedad, el estudio de resistencias a la actual multiterapia farmacológica y la necesidad de desarrollar una inmunoprofilaxis o vacuna frente a la enfermedad. Hay que destacar los grandes avances tecnológicos para el diagnóstico rápido y certero de la enfermedad y la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de la cepa analizada.

En cuanto a la lepra, destaca el trabajo del Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas de México D.F., presentado por Inés Estrada. Han conseguido identificar antígenos de reactividad cruzada entre *M. habana* y *M. leprae*, como el Ag 28kDa que mediante Western Blot y geles SDS-PAGE quedó caracterizado en dos proteínas: la enil-CoA reductasa y el Ag85B, y que pueden ser consideradas candidatos para desarrollar pautas serológicas para la lepra mediante su evaluación en ensayos apropiados.

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2012

Edición Médicos

49º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

49 *curso*
internacional de
LEPROLOGÍA

del 26 al 30 de noviembre 2012
EDICIÓN MÉDICOS

 **Fontilles 100**
POR UN MUNDO SIN LEPROA años



www.fontilles.org

Del 26 al 30 de noviembre 2012

Sanatorio San Francisco de Borja
Aula "Dr. González Castellano"
03791 Fontilles, Alicante (España)

MÁS INFORMACIÓN

Tel. 00 34 96 558 33 50

Fax. 00 34 96 558 33 76

E-mail: rosana@fontilles.org

Edición Personal Sanitario

55° CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

55 *curso*
internacional de
LEPROLOGÍA

del 1 al 5 de octubre 2012
EDICIÓN PERSONAL SANITARIO

 Fontilles 100 años
POR UN MUNDO SIN LEPROA



www.fontilles.org

Del 1 al 5 de octubre 2012

Sanatorio San Francisco de Borja
Aula "Dr. González Castellano"
03791 Fontilles, Alicante (España)

MÁS INFORMACIÓN

Tel. 00 34 96 558 33 50
Fax. 00 34 96 558 33 76
E-mail: rosana@fontilles.org

Nota: *Fontilles, revista de Leprología* ha optado por no traducir el siguiente anuncio, puesto que el idioma oficial del Congreso Internacional será el inglés.

La *INTERNATIONAL LEPROSY ASSOCIATION* comunica:

18th INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS

First Announcement

General Information

Date: September 16-20, 2013

Congress Language: English

Location: Brussels, Belgium

Dear Friends and Colleagues,

On behalf of the organizing and scientific committees we are very pleased to extend you a warm invitation to attend the 18th International Leprosy Congress in Brussels, Belgium from 16 to 20 September 2013.

We are aiming to organize a congress programme that will reflect the multi-disciplinary character of Leprosy and attract scientists and health personnel from a variety of scientific and medical backgrounds.

The core of the scientific program is decided by the Scientific Committee appointed by the International Leprosy Association (ILA). A variety of topics will be covered and a preliminary list can be seen below:

History of leprosy

Microbiology – including genomics, strain typing

Genetics – immunogenetics

Immunology – assessment of exposure, early diagnosis

Pathology – pathogenesis of disease

Epidemiology of leprosy – distribution and determinants

Chemotherapy – new drugs, drug resistance

Leprosy Control – global strategy, low endemic settings

Role of people affected by leprosy

Prevention – vaccines and chemoprophylaxis

Nerve function and injury

Reactions – type 1 and ENL

Leprosy and Neglected Tropical Diseases

Leprosy and other mycobacterial diseases – Buruli ulcer

Prevention of disability

Leprosy Surgery

The eye and leprosy

Tropical dermatology

Psychological and social aspect
Training – capacity strengthening and retaining leprosy expertise
The morbidity residual
Rehabilitation
Stigma – intervention to reduce stigma
Human rights and advocacy

For information on registration, submission of abstracts and other details, please wait for the Second Announcement (expected to be available by November/December 2012 at the ILA website and Leprosy Mailing List of Salvatore Noto (LML).

Organizing Committee
Chair -Marcos Virmond – ILA president

Scientific Committee
Chair -Prof. W. Cairns S Smith – School of Medicine and Dentistry, University of Aberdeen, Scotland, UK

Local Organizing Committee
Chair - Rigo Peeters – General Secretary Damien Foundation

ILA website: <http://www.leprosy-ila.org/do.php/Home>

LML: <http://www.aifo.it/english/resources/online/lml-archives/index.htm>



ACTITUD EN EL CAMPO

Fátima Moll Cervera*

Actualmente la lepra es una enfermedad que afecta a los países más pobres del mundo. En estos países uno de los problemas más importantes es el difícil acceso de los usuarios a los servicios de salud, así como el escaso número de médicos/enfermeros existente. Es por ello que, en muchas zonas aisladas es el personal paramédico, voluntarios sanitarios o agentes de salud, los que se responsabilizan del diagnóstico y control de algunas enfermedades, la lepra entre ellas. Será muy importante por lo tanto, una buena capacitación de este personal y un asesoramiento y seguimiento continuado, de manera que, ante la mínima duda o problema, los agentes de salud puedan referir al paciente para cuidados más especializados.

La lepra es una de las enfermedades controlada, la mayoría de las veces por promotores de salud. En este sentido jugamos con la ventaja de un diagnóstico en la mayoría de las ocasiones fácil, que no necesita de pruebas complementarias caras e inaccesibles para la comunidad y además que tiene un tratamiento barato y sencillo de administrar, ya que actualmente utilizamos la metodología de tratamiento supervisado auto-administrado.

El diagnóstico de la lepra en trabajo de campo se basa en tres puntos cardinales: la exploración cutánea, la exploración neurológica y el test de laboratorio. Pasamos a explicar brevemente cada uno de ellos:

EXPLORACIÓN CUTÁNEA

Empezaremos con una exploración visual de toda la superficie corporal del paciente. Para ello, se precisan unas condiciones adecuadas de trabajo, con el paciente cómodo y relajado, buena iluminación, a ser posible natural, y adecuada temperatura ambiente. Contar también con el estado anímico del paciente, que puede estar ansioso, o puede intentar engañarnos con sus respuestas para no ser “marcado” como enfermo.

En el caso de que las manchas no sean bien visibles, le pediremos al paciente que se desnude y que él mismo sea quien marque la zona a explorar, aquella que nota “dormida”. No olvidemos que hay regiones de nuestro cuerpo con menor

**Técnica Sanitaria de Proyectos, Asociación Fontilles.*

sensibilidad; cuando dudemos es necesario comparar con regiones simétricas en la otra mitad del cuerpo. Tendremos en cuenta que las posturas forzadas en las extremidades a explorar pueden invalidar las pruebas de sensibilidad de las lesiones dermatológicas.

Al explorar la sensibilidad de las lesiones cutáneas debemos recordar que la afectación normalmente comienza por la sensibilidad térmica, posteriormente será alcanzada la dolorosa y luego la táctil. Ese es el orden que vamos a seguir en nuestra exploración. Siempre es conveniente explicarle bien al paciente lo que vamos a hacer, incluso demostrárselo sobre zonas de su cuerpo donde no exista alteración de la sensibilidad. Con ello intentamos que el paciente entienda el sentido de la prueba y que disminuya su ansiedad. Luego le pediremos que cierre los ojos para explorar las distintas áreas afectadas.

EXPLORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD TÉRMICA

Es muy simple, utilizando un tubo con agua caliente y otro con agua fría; y él nos debe responder “caliente” o “frío” mientras vamos aplicando los tubos. En ocasiones comparamos regiones adyacentes con y sin mancha; o comparamos regiones simétricas. Todo siempre con mucha paciencia y calma.

EXPLORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DOLOROSA

Se realiza utilizando una aguja estéril, apoyando indistintamente la punta o la cabeza. El paciente responderá “punta” o “cabeza”.

EXPLORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD TÁCTIL

Se realiza con una mecha de algodón, acariciando a lo largo o a lo ancho de la mancha. El paciente nos informará de lo que está sintiendo.

Importante:

Recordemos que en un principio las lesiones multibacilares pueden no presentar una alteración muy manifiesta de su sensibilidad; de igual modo las lesiones indeterminadas pueden inicialmente tener alterada la sensibilidad térmica pero no la dolorosa.

Por ello es conveniente hacer siempre la exploración completa. Es también mejor explorar las lesiones de última aparición, donde la actividad del bacilo será probablemente mayor. En algunos casos se utilizan métodos auxiliares para demostrar la existencia de estas alteraciones en los ramos nerviosos más finos. Concretamente alteraciones en la sudoración y en los fenómenos de dilatación. La prueba de la Pilocarpina consiste en pincelar la zona sospechosa y otra sana con yodo e inyectar

una pequeña cantidad de pilocarpina, espolvoreando almidón por toda la superficie. Si existe sudor se mezclará con el almidón y el yodo, dando una tonalidad azul a la piel; y si no es así (por lesión nerviosa) no veremos cambios. En otras ocasiones inyectamos histamina intradérmica para así ver que aparece un enrojecimiento muy limitado y a continuación otro más difuso y extenso, seguidos de una pequeña elevación. Pero si los nervios están afectados, el segundo enrojecimiento no aparecerá.

Tras la exploración de las máculas todo el cuerpo (pocas y bien marcadas, asimétricas... o muchas, mal definidas, con nódulos, simétricas...) y tras comprobar la sensibilidad de las mismas, tenemos una alta sospecha de si está o no la lepra ante nuestros ojos. Hemos terminado con la exploración cutánea.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Otro de los puntos importantes para el diagnóstico de la lepra es la afectación de troncos nerviosos periféricos. Tras la sospecha inicial de la enfermedad por la aparición de manchas en la piel, pasamos a realizar una exploración neurológica simplificada. Al igual que el examen cutáneo, la exploración neurológica será realizada también por personal sanitario de campo formado para ello, de manera que el examen deberá ser sencillo, sistemático y basado en los nervios que con mayor frecuencia se ven afectados en lepra. Buscaremos engrosamiento en los lugares “fríos” preferidos por *M. leprae*, es decir:

- En el codo, palpando el nervio cubital.
- En la cara anterior de la muñeca, palpando el nervio mediano.
- En la cara posterior y lateral de la cabeza del peroné, buscando el nervio ciático-poplíteo externo.
- En la cara posterior del maleolo interno, buscando el nervio tibial posterior.
- En la superficie lateral del cuello, palpando el nervio auricular posterior.
- En la cara lateral del brazo o en la “tabaquera anatómica” buscando el nervio radial.

En todos estos casos, buscamos engrosamientos, nódulos o la aparición de “calambrazos” o dolor, que pueden darse con nuestras manipulaciones o de una forma espontánea.

Con esta palpación nos daremos cuenta de la existencia de una alteración anatómica –el engrosamiento– pero debemos explorar además una posible alteración funcional. Como los nervios tienen dos funciones –sensitiva y motora– vamos a utilizar los tubos con agua caliente-fría, la aguja y el algodón en los territorios sensitivos correspondientes a los nervios antes citados. (Hay que tener en cuenta que en ocasiones no vemos manchas y la queja del paciente es una región que nota adormecida, o un fuerte dolor en un territorio nervioso. Dependiendo de la zona afectada podremos imaginarnos a qué nivel hemos de buscar las alteraciones).

Y para demostrar la existencia de alteraciones motoras utilizaremos diferentes movimientos para cada uno de los nervios a explorar:

- Separar y juntar los dedos, también contra resistencia. Sujetar con fuerza una hoja de papel entre el anular y el meñique. Mantener estos dos dedos en la posición “intrínseca”. Contar dedos usando el dedo pulgar. Mantener unidos pulgar y meñique contra resistencia. Hemos explorado el cubital.
- Flexionar la muñeca contra resistencia. Mantener índice y corazón en posición “intrínseca”. Hemos explorado el mediano.
- Flexión dorsal de la mano. Explora el radial.
- Flexión dorsal de todo el pie. Flexión dorsal primero del dedo gordo y luego del resto de los dedos. Empujar lateralmente con el pie. Con ello exploramos el ciático-poplíteo externo.
- Cerrar fuertemente los ojos, levantar las cejas, hinchar los carrillos... pone en evidencia alteraciones en el nervio facial.

Hasta ahora podríamos ya hacer una clasificación del enfermo como multibacilar o como paucibacilar. Básicamente los PB tienen 5 o menos manchas y no se afecta más de un tronco nervioso. Por el contrario los MB tienen más de 5 manchas (y tendencia a la simetría en su distribución) con una afectación más amplia a nivel neural.

Pero aún pueden quedarnos dudas y para ello podemos recurrir a métodos de ayuda como son la baciloscopia, la prueba de Mitsuda y la biopsia.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

BACILOSCOPIA

Limpiaremos previamente la zona con éter-alcohol. Con nuestros dedos o bien ayudándonos de una pinza pellizcamos la porción de piel que nos interesa para provocar isquemia y con la otra mano hacemos el corte con el bisturí, superficial y de unos 5 mm. Con la parte roma tomamos la gota de linfa y la extendemos en círculos sobre el porta-objetos. Fijamos la muestra con la llama y la pasamos al laboratorio o la envolvemos en papel higiénico para protegerla del polvo hasta su envío. La toma de la muestra se hará de:

- Si no presenta manchas tomamos en ambos lóbulos de las orejas, codos, rodillas (6 lugares en total).
- Si tienen una mancha tomamos en lóbulos auriculares, codos y en dos lugares de la mancha; se prefieren los bordes por ser el lugar donde existe la mayor actividad.
- Si son varias manchas escogemos las más recientes. Podemos hacer tomas en dos manchas diferentes.
- Si se trata de nódulos realizamos la toma de linfa en el medio, no en bordes.

Hay que tener en cuenta que estas normas varían en los diferentes países dependiendo de las normas nacionales de programas de lucha contra la lepra. En lugares con elevada incidencia de VIH se limita el número de muestras, por ejemplo.

Posteriormente se realiza la tinción con la técnica de Ziehl-Nielsen bien en caliente o en frío. Nos interesa saber los índices bacilosκόpico y morfológico.

A nivel práctico lo que queremos saber es si en la muestra existen o no bacilos. Si no encontramos nada: es un enfermo paucibacilar. Si tiene bacilos, aunque sea sólo uno: es un enfermo multibacilar.

Cuando hacemos la baciloscopia ya sabemos que estamos tratando con un enfermo de lepra, basándonos en lo que hemos encontrado durante la exploración de la piel y los nervios. Incluso ya sabemos también si es un PB o un MB (por número y distribución de las lesiones). La baciloscopia nos ayuda a:

- Descartar lepra: por ejemplo en el caso de un paciente que presente muchas lesiones que podrían ser lepra, pero que en la exploración no vemos una afectación neural muy clara. Puede tratarse de otra enfermedad. Si se trata de lepra multibacilar, las lesiones estarán llenas de bacilos.
- Clasificar con mayor seguridad en MB o PB. Por eso, aún con una sola mancha conviene, si se dispone de material, hacer la baciloscopia; así nunca trataremos un enfermo MB como PB, pues en la lesión aparecerán bacilos.

PRUEBA DE MITSUDA

Consiste básicamente en la aplicación inyectada de porciones del bacilo de la lepra para observar la respuesta del individuo. Si se dispone de defensas adecuadas ante la enfermedad aparecerá un nódulo inflamatorio en el lugar de aplicación – MITSUDA POSITIVO. Si no existen tales defensas, no vemos reacción alguna –MITSUDA NEGATIVO.

Así, los PB tienen un M + y los MB tienen un M -. Ello no quiere decir que el paciente tenga el bacilo, sólo habla de sus defensas. Nos ayuda a clasificar una forma dudosa en MB o PB.

Actualmente es una prueba que no se suele aplicar, pues no resulta fácil disponer de lepromina necesaria para la prueba.

BIOPSIA

Consiste en la retirada de un pedazo de piel para su envío a estudio más especializado. No suele disponerse de este medio complementario, que es realmente de tremenda ayuda, al ver no sólo la existencia de bacilos, sino además de las lesiones que ellos provocan en los nervios.

Después de la realización de todas estas pruebas, es importante saber que, ante la duda, es mejor considerar un caso dudoso como multibacilar. Así pues pautaremos el tratamiento como tal.

En la práctica habitual la mecánica a seguir es:

- a. Explorar lesiones dérmicas. (Número, distribución...)

- b. Explorar los nervios. (Engrosamiento, alteraciones de los territorios sensitivos, alteraciones motoras...)
- c. Con pocas manchas exploramos sobre todo su sensibilidad, dado que casi con seguridad la baciloscopia será negativa al tratarse de un PB.
- d. Con muchas manchas se tratará posiblemente de MB, pudiendo ser normal la exploración de la sensibilidad de las manchas. Hay que estudiar sobre todo los nervios y la baciloscopia.
- e. Si disponemos de ellos, usamos como ayuda los complementarios: pilocarpina, histamina, Mitsuda, biopsia...

Paucibacilares: de una a cinco lesiones, sensibilidad alterada en las mismas; no más de un tronco nervioso afectado; baciloscopia negativa.

Multibacilares: mas de cinco lesiones, la sensibilidad puede ser normal en las mismas; afectación de dos o más troncos nerviosos; baciloscopia siempre positiva.

Clínica y Diagnóstico

Boulton AJ. Pie diabético, ¿qué podemos aprender de la lepra? Legado del Dr. Paul W. Brand. [*Diabetic foot – what can we learn from leprosy? Legacy of Dr Paul W. Brand*] Diabetes Metab Res Rev [en línea] 2012; 28 (Suppl 1):3-7. [Citado el 6 de febrero de 2012]. Disponible en Internet: <doi: 10.1002/dmrr.2230>.

Resumen:

La lepra y la diabetes, aunque se trata de dos condiciones muy distintas, pueden acabar con una pérdida severa de la sensibilidad en los pies, y que conlleva gran riesgo de heridas indoloras y ulceración. Las observaciones elementales del Dr. Paul W. Brand, cirujano que trabajaba con los pacientes de lepra en el sur de la India a mediados del siglo xx, dieron como resultado el desarrollo de tratamientos para controlar las úlceras de los pies insensibles que aún hoy día son válidas para pacientes con diabetes. Como consecuencia de esta investigación, el reconocimiento de la relación entre insensibilidad, presión repetitiva y deterioro cutáneo ha ayudado a entender la etiopatogénesis de las lesiones del pie neuropático en la diabetes: el desarrollo del yeso total y otros modelos de moldes/escayolas para tratar lesiones de pie diabético mediante instrumentos que descarguen el pie muy empleados en el siglo xxi en las clínicas para el pie diabético de todo el mundo. Además, las observaciones de Brand de que el pie “se calienta antes de su rotura”, dio como resultado más investigación revelando que el control de la temperatura de la piel puede reducir la incidencia de las úlceras en el pie neuropático de la diabetes. En resumen, la comprensión de Brand sobre “el regalo del dolor” que al perderse puede resultar en complicaciones tardías de la neuropatía diabética ha guiado el diagnóstico y el control de los problemas del pie diabético en el siglo xxi.

Brandão MLFB, Lima CMO, Piñeiro-Maceira J, Miranda A, Oliveira MLW de. Diagnóstico precoz de recidivas en lepra borderline: informe de dos casos. [*Early diagnosis of relapse in borderline leprosy: two case reports*]. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 2011; 53(6): 341-343.

Resumen:

Se describen dos casos de recidivas de lepra borderline. A pesar de las características de las reacciones de reversión, la sospecha de recidivas en ambos casos se basó en lesiones cutáneas persistentes y de muy lento desarrollo y la ausencia de neuritis aguda o reacción durante un año de seguimiento. Los autores han considerado esta posibilidad en pacientes borderline lepromatosos tratados después de que se restaurara su sistema inmune mediado por células, y creen que no todas las reacciones de tipo 1

pueden constituir una respuesta inflamatoria frente a *M. leprae* persistente. Por tanto, se podría diagnosticar como recidivas y administrar un año de multiterapia (MDT) ya que presenta menos efectos adversos que un año de corticosteroides.

Levis WR, Parakevas LR, Jacobson M, Spencer J, Spencer T, Martiniuk F. Lepra endémica en la ciudad de Nueva York. [*Endemic leprosy in New York City*]. Arch Dermatol [en línea] 2011; 147(5): 624-626. [Citado el 6 de febrero de 2012]. Disponible en Internet: <doi: 10.1001/archdermatol.2011.107>.

Resumen:

Recientemente, los dermatólogos de la NYU han identificado dos casos de lepra en la ciudad de Nueva York que nunca han vivido o viajado fuera de los Estados Unidos. El primer caso era el de un farmacéutico caucasiano de Queens, NY, en el año 2000.¹ Un caso más reciente fue el de un varón de raza negra del Bronx, NY, en 2008.² Aquí se informa del tercer caso ya demostrado de lepra donde el afectado nunca ha viajado fuera de los Estados Unidos.

El paciente es una mujer de raza negra de 48 años con problemas de despigmentación de la cara, manos y piernas durante un año. Durante el examen se observó que no padecía ningún distrés agudo; los ojos y las membranas de la mucosa ocular estaban normales. En la zona posterior de ambos gemelos había dos placas liquenificadas y alrededor una zona de hipopigmentación e hipoanestesia. La biopsia era compatible con BL. Es importante realizar una tinción Fite Faraco cuando se sospecha lepra ya que la tinción Zielh-Neelsen normalmente es débil, como en este caso, y frecuentemente negativa. Sus resultados de laboratorio eran bastante normales. El ELISA fue comprobado frente al *M. leprae* Ag85B (ML2028), ND-O-HSA (PGL-I) y LepLAM y se comparó con tres sueros de pacientes LL (LL8, LL27 y LL32) que presentaban una gran reactividad frente a los tres antígenos por ELISA y Western blot. El título para el suero del paciente es consistente con BL/LL.

Narasimha Rao P, Suneetha S, Pratap DVS. Cambios en el tamaño y número de lesiones cutáneas en la lepra PB durante el tratamiento y posterior seguimiento. [*Changes in the size and number of skin lesions in PB leprosy on treatment and follow-up*]. Lepr Rev 2011; 82(4): 244-252.

Resumen:

Antecedentes: El incremento en el tamaño de las lesiones cutáneas existentes y la aparición de nuevas lesiones son consideradas importantes signos de actividad clínica tanto en casos de lepra tratados como sin tratar. Para confirmar esta actividad hay que registrar el número y tamaño de las lesiones. Para confirmar esta actividad hay que registrar y anotar las lesiones metódicamente antes de la terapia y durante el seguimiento especialmente en la lepra PB donde los síntomas clásicos solos son

los que definen la reactivación de la enfermedad. Sin embargo, no hay ningún seguimiento sistemático disponible de los cambios en tamaño y número de lesiones cutáneas en lepra PB antes y después del tratamiento.

Objetivos: Para evaluar los cambios en el número y tamaño de las lesiones cutáneas en lepra PB antes de iniciar MDT PB y a los 18 meses de seguimiento para evaluar su importancia en la valoración de la posible mejoría clínica e identificar posibles recidivas.

Metodología: Se anotaron las lesiones cutáneas en diagramas corporales junto a sus tamaños en 32 pacientes de lepra sin tratar y con 1-5 lesiones, de esta forma se determina el área total comprometida de cada paciente antes de iniciar la MDT PB y a los 18 meses. En el momento de su ingreso en el estudio se efectuaron frotis cutáneos y biopsias.

Resultados: Veintitrés pacientes presentaron una única lesión cutánea (SSL), seguidas por tres casos con dos, dos con cuatro y uno con tres lesiones cutáneas. El área comprometida variaba desde los seis a los 1686 cm cuadrados. Pocos pacientes con SSL presentaron áreas mayores que los que presentan lesiones múltiples. Durante el seguimiento de los 18 meses, en 14 (44%) pacientes no se pudo evaluar sus lesiones, mientras que en 18 (56%) resultó factible su medición, ocho casos (25%) no mostraron cambios, tres (9%) presentaron decremento y 7 (22%) un incremento en el área implicada. De los siete pacientes con incremento, en tres se debe a la disminución de las lesiones existentes y la aparición de nuevas lesiones. Las nuevas lesiones cutáneas eran múltiples (>3) en dos pacientes. El T1R se detectó en tres de cuatro pacientes con nuevas lesiones y esto persistió a los 18 meses en un paciente. Cuando se comprobó la histopatología al inicio y a los 18 meses, en un paciente con T1R se presentaban múltiples nuevas lesiones cutáneas, y un incremento en GF desde 10 a 40% en características histopatológicas de T1R y un IB de 1+ en el granuloma.

Conclusiones: A los 18 meses de seguimiento, en 32 pacientes tratados de lepra PB se evaluaron los tamaños y número de lesiones en relación al momento de su diagnóstico, seis pacientes mostraron incremento del área implicada de las lesiones existentes, tres (50%) desarrollaron nuevas lesiones, revelando persistencia activa de la enfermedad. Las nuevas lesiones asociadas a T1R incrementaron el número total de lesiones de >5 en dos casos que requieren un cambio de MDT de PB a MB, y en uno de ellos se cumplen todos los criterios de recidivas. Así, aunque es conocida la existencia de nuevas lesiones en T1R de pacientes PB, son eventos de gran significado que requieren ser evaluados de manera metódica para definir su influencia sobre la clasificación y terapia de la lepra.

Epidemiología y Prevención

Graça Carvalho Frazão Corrêa R da, Cardoso de Aquino DM, Mendes Caldas A de J. Carneiro Rêgo Amaral DK, Silva França F, Rêgo Barros Pires-Leal Mesquita ER. Aspectos epidemiológicos, clínicos y operacionales de los pacientes de lepra atendidos em un servicio

de referencia del estado de Maranhão, Brasil. [*Epidemiological, clinical, and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral service in the State of Maranhão, Brazil*]. Rev Soc Bras Med Trop 45(1): 89-94.

Resumen:

Introducción: La lepra es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium leprae*. El objetivo de este estudio es describir los aspectos epidemiológicos, clínicos y operativos de los pacientes de lepra.

Métodos: Se efectuó un estudio cruzado de los pacientes de lepra asistidos en São Luis, MA.

Resultados: De los 85 casos analizados, el 51.7% eran varones y el 60 % de color. El 54.8% de las mujeres tenía entre 35-49 años y el 57.6% de los varones entre 20 y 34 años. Se detectó lepra lepromatosa en el 42.3% de los casos, y el tipo multibacilar se dio en el 72.4%. La baciloscopia resultó positiva en el 42.3%. La presencia de reacciones se detectó en el 43.5% de los casos y el 83.5% no presentaba cicatriz de vacunación Calmette-Guérin. La lepra familiar estaba presente en el 44.7% de los pacientes. La mayoría de los individuos (96.4%) habitaba en casas de ladrillo con más de tres habitaciones (72.6%) y con dos personas por habitación (65.1%). Referente al nivel educativo, el 41.4% de las mujeres y el 34.1% de los hombres tenían entre 1-3 años de escolarización. El grupo de edad más evaluado al inicio del tratamiento era el de 35-49 años con un Grado 0 de discapacidad (64.5%) y que al final fue el grupo de 30-34 (29.9%) con Grado 0, 30.7% con Grado 1 y el 11.5% con Grado 2.

Conclusiones: La frecuencia de las formas multibacilares detectadas en este estudio y los casos de varios miembros familiares señalan un evidente retraso en el diagnóstico. Por tanto, la detección precoz y un adecuado tratamiento son importantes en la disminución de las incapacidades.

Guedes Salgado C, Gonçalves Barreto J. La transmisión de la lepra: todavía un desafío.

[Leprosy transmission: still a challenge]. Acta Derm Venereol [en línea] 2012; [Epub ahead of print]. [Citado el 6 de febrero de 2012]. Disponible en Internet: <doi: 10.2340/00015555-1278>.

Resumen:

La lepra es una enfermedad crónica infecciosa causada por el *Mycobacterium leprae* y que está controlada en los países desarrollados; sin embargo en el año 2009 todavía se detectaron 244,796 nuevos casos en todo el mundo. Brasil, con 37,610 nuevos casos, tiene el índice de prevalencia más elevado del mundo (2.19/10,000 población) y no ha eliminado la lepra como problema de salud pública.

Levis *et al.*² presentaron un caso de lepra endémica en la ciudad de Nueva York, Estados Unidos. Recientemente hemos detectado un caso de lepra en un área hiperendémica del Amazonas brasileño que ayuda a elucidar este fenómeno.

Estudios Experimentales

Lahiri R, Randhawa B, Franken KLMC, Duthie MS, Spencer JS, Geluk A, Krahenbuhl JL. Desarrollo de un modelo murino de almohadilla plantar para la detección de lepra subclínica. [*Development of a mouse food pad model for detection of sub clinical leprosy*]. Lepr Rev 2001; 82(4): 432-444.

Resumen:

La detección precoz de la lepra y la pauta farmacológica de multiterapia (MDT) impiden la presentación de afectación neural, discapacidades y deformidades que son los signos principales de esta enfermedad crónica. Sin embargo, el diagnóstico de la lepra se basa en el reconocimiento de los signos y síntomas clínicos y requiere tener una cierta experiencia. Estos informes influyen en que a nivel mundial haya un menor índice de prevalencia e incidencia. Se necesita una técnica de laboratorio objetiva para la detección de la lepra precoz. Como la carga antigénica del *M. leprae* puede pasar prácticamente sin ser detectada en la lepra clínica precoz, las respuestas inmunológicas mediadas por células y anticuerpos serán poco significativas. De tal forma que la sensibilidad de los nuevos tests diagnósticos es igual de importante que su especificidad. Se están empleando antígenos *M. leprae* recombinantes y péptidos sintéticos para desarrollar técnicas diagnósticas para la infección precoz, mediante la reactividad de células T *in vitro* o pruebas serológicas. En este trabajo hemos utilizado en la fase inicial la almohadilla plantar murina como modelo "precoz" para la infección por lepra para cribar respuestas de células T frente a antígenos *M. leprae* específicos y péptidos sintéticos. A diferencia de las infecciones en humanos, en modelos animales podemos controlar el progreso de la infección y controlar el crecimiento relativo bacilar con el tiempo de desarrollo de una respuesta de células T a antígenos *M. leprae* específicos. Se utilizaron células T del bazo en lugar de células T de nódulo linfático como modelo de la respuesta sistémica en contraposición a una local. Se determinó que 10^5 *M. leprae* activados es la dosis mínima para obtener cualquier respuesta *in vitro* IFN- γ del bazo frente a antígenos *M. leprae* tres meses después de la inoculación. Con este modelo se observa que varias proteínas recombinantes *M. leprae*, ML0840, ML2028, ML2307, ML2346, ML2478 y ML2532, indujeron niveles significativos de secreción de IFN- γ . Al controlar las variables que pueden confundir la sensibilidad de las determinaciones en humanos, este modelo murino proporciona una interrelación entre antígenos con capacidad diagnóstica de *M. leprae* y el cribaje de estos antígenos en humanos en condiciones de trabajo en el campo.

General e Historia

Azizi MH, Bahadori M. Historia de la lepra en Irán durante los siglos XIX y XX. [*A history of leprosy in Iran during the 19th and 20th centuries*]. Arch Iran Med [en línea]

2011; 14(6):425-30. [Citado el 8 de febrero de 2012]. Disponible en Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039850?dopt=Abstract>>.

Resumen:

Desde tiempos antiguos se ha considerado la lepra como una enfermedad terrible y estigmatizante, sin embargo su origen permaneció sin identificar hasta finales del siglo XIX. Durante siglos y en todo el mundo, numerosas víctimas han padecido su morbilidad y fueron socialmente aislados. Se segregaba a los individuos afectados porque se les consideraba “impuros” y tenían que vivir en colonias para leprosos, generalmente en precarias condiciones. Los médicos creían que la lepra era incurable, muy contagiosa, y hereditaria. En 1873, el médico noruego Gerhard Armauer Hansen (1841-1912), acabó con el mito de la lepra y descubrió el agente causal conocido como *Mycobacterium leprae*. Este descubrimiento significó un gran triunfo en la lucha contra la lepra. En la década de 1930 se utilizó el primer fármaco activo frente a la lepra, la dapsona, y en los años 1980 se administró a nivel mundial la multiterapia por su elevada eficacia en los casos resistentes. Se presenta una breve visión de la historia de la lepra en el mundo con especial énfasis en su evolución en Irán, durante los siglos XIX y XX.

Stanford J, Stanford C. Las micobacterias y su mundo. [*Mycobacteria and their world*]. Int J Mycobacteriol [en línea] 2012; 1(1): 3-12. [Citado el 5 de abril de 2012]. Disponible en Internet: <[doi:10.1016/j.ijmyco.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2012.01.001)>.

Resumen:

Las micobacterias están presentes en todo el mundo, quizás con excepción de las regiones polares. En los desiertos están debajo de las rocas y entre las raíces secas de la vegetación. Su hábitat preferido en el medioambiente es estar cerca del agua, tanto en movimiento como estancada. Algunas de las más de cien especies conocidas son patógenos obligados y algunos son patógenos oportunistas que normalmente habitan en el medioambiente, pero que pueden invadir en un momento dado el tejido animal. Por tanto, las micobacterias tienen dos mundos: uno en el medioambiente externo y otro en los tejidos animales, donde cohabitan en condiciones muy complicadas con el sistema inmunológico. Las cepas que causan la lepra, la tuberculosis y la úlcera de Buruli son las que han dado la notoriedad al género. Las especies medioambientales, que rara vez causan enfermedad, presentan muchos efectos sobre la mayoría de la población sana. Son parte de las causas que conllevan al desarrollo de una inmunidad mediada por células durante la evolución en todos los animales. El contacto medioambiental regula la susceptibilidad en otras muchas condiciones aparte de las de etiología micobacteriana y ofrece un medio de protección de muchos de ellos y un tratamiento para otras enfermedades muy importantes. Sus posibles efectos beneficiosos también son ejercidos por otros géneros aeróbicos de las Actinomicetales, la orden a la que pertenecen las micobacterias.

Inmunopatología

Bobosha K, Van der Ploeg-Van Schip JJ, Zewdie M, Saptoka BR, Hagge DA, Franken KLMC, Inbiale W, Aseffa A, Ottenhoff THM, Geluk A. Inmunogenicidad de los antígenos específicos del *Mycobacterium leprae* en las poblaciones endémicas de lepra de Asia y África. [*Immunogenicity of Mycobacterium leprae unique antigens in leprosy endemic populations in Asia and Africa*]. Lepr Rev 2011; 82(4): 445-458.

Resumen:

Es evidente que se mantiene activa la transmisión de la lepra al observar como la incidencia permanece estable en áreas muy endémicas. Para disminuir esta transmisión se requieren urgentemente técnicas para la detección precoz de la infección por *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) particularmente en los individuos infectados subclínicamente. Posteriormente a la secuenciación del genoma de *M. leprae*, se han identificado muchas proteínas candidatas específicas de *M. leprae*, y varias se han evaluado para la inducción de respuestas de células T *M. leprae* específicas en distintas áreas endémicas. En este estudio, se evaluaron 21 proteínas específicas *M. leprae* y 10 pools peptídicos que abarcaban la secuencia completa de cinco proteínas específicas *M. leprae* (ML0576, ML1989, ML1990, ML2283, y ML2567), en 160 individuos de Nepal y Etiopía. Se incluyeron: pacientes tuberculoides y borderline tuberculoides (TT/BT), borderline-borderline y borderline lepromatosos (BB/BL), convivientes sanos (HHC), tuberculosos (TB) y controles endémicos (EC). La inmunogenicidad de los pacientes se evaluó vía la secreción de IFN- γ mediante estimulación de PBMC en 6 días de estimulación linfocítica (LST) o en técnicas de sangre entera (WBA). En las LST, los pacientes BB/BL (40%) respondieron al ML0573 y ML1601, mientras que el ML 1604 fue el más inmunogénico en TT/BT (35%) y HHC (36%). Además, una cantidad significativa de EC presentó producción de IFN- γ en respuesta a ML0573 (54%), ML1601 (50%) y ML1604 (54%). Por otro lado, los pacientes TB prácticamente no respondieron a ninguna de las proteínas, excepto a ML1989. La comparación de la respuesta IFN- γ al ML0121, ML0141 y ML0188 para pacientes TT/BT presentó un incremento específico en WBA diluido a los 6 días comparado con el no diluido de 24 horas, mientras que EC presentó una respuesta reducida al WBA diluido, que puede ser indicativo de respuesta específica de infección en la WBA de 6 días. En resumen, la identificación de varias proteínas *M. leprae* específico en grupos con elevado riesgo de desarrollar lepra puede contribuir a mejorar la detección precoz de la infección por *M. leprae*.

Lobato J, Costa MP, Melo Reis, E de, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ, Goulart LR, Bernardes Goulart IM. Comparación de tres técnicas inmunológicas para el diagnóstico de la lepra y la detección de infección subclínica. [*Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection*]. Lepr Rev 2011; 82(4): 389-401.

Resumen:

Objetivo: Se comparan tres técnicas serológicas en pacientes de lepra y convivientes empleando dos ELISA cuantitativos con PGL-I (PGL-I ELISA) natural, ND-O-BSA sintético (ND-O-BSA ELISA), y el test inmunocromatográfico semi cuantitativo ML Flow.

Métodos: Las tres técnicas inmunológicas, PGL-I ELISA, ND-O-BSA ELISA y ML Flow, se compararon en 154 pacientes de lepra, 191 convivientes y 52 individuos sanos.

Resultados: La sensibilidad de las técnicas PGL-I, ND-O-BSA y ML Flow fueron 68·83%, 63·84%, y 60·65%, respectivamente, con una especificidad del 98% para los dos de ELISA. El PGL-I ELISA nativo y sintético detectó anticuerpos en el 22·70% y el 31·82% de los paucibacilares (PB), respectivamente y el test ML Flow no detectó anticuerpos en este grupo. El test ML Flow pudo discriminar entre pacientes PB o MB, mientras que el PGL-I nativo y ND-O-BSA se correlacionó con la carga bacilar y las formas clínicas de Ridley-Jopling. En los convivientes, el PGL-I natural, el ND-O-BSA, y el ML Flow detectaron seropositividad del 25%, 17% y 10%, respectivamente.

Conclusiones: El uso de ELISA y ML Flow está recomendado como técnicas complementarias para el diagnóstico y clasificación de las formas clínicas, facilitando la administración de la multiterapia correcta para prevenir la posible afectación neural y la discapacidad, además de que el PGL-I ELISA puede emplearse para detectar la infección subclínica.

Molecular y Genética

Spencer JS, Brennan PJ. Papel del glicolípido fenólico I (PGL-I) del *Mycobacterium leprae* en el serodiagnóstico y la patogénesis de la lepra. [*The role of Mycobacterium leprae phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy*]. Lepr Rev 2011; 82(4): 344-357.

Resumen:

El PGL-I se descubrió a principios de 1980 por un lado como parte de un esfuerzo para definir los antígenos para la tipificación del *Mycobacterium leprae ssp.*, y también de la caracterización de lípidos de las biopsias cutáneas de pacientes lepromatosos muy bacilíferos. A pesar de su lipofilia extrema por su componente dimicocerosil fitiocerol es muy antigénico, elicitando una respuesta de anticuerpos IgM muy elevada debido al 3,6-di-O-metil- β -D-glucosil en el extremo terminal no reductor del trisacárido. El PGL-I por sí mismo o en forma de neoglicoproteína semisintética que contenga el disacárido terminal sintético o el trisacárido completo conjugado con albúmina sérica humana o bovina, ha resultado útil para el diagnóstico serológico, la confirmación y el control de la lepra lepromatosa. El PGL-I también está comprometido en el tropismo del *M. leprae* por las células Schwann, a través de una unión específica a la laminina, y desempeña un papel muy importante en la disminución de la respuesta inmunológica inflamatoria y la inhibición de la maduración y activación de las células dendríticas, facilitando así la persistencia del *M. leprae*/lepra.

Rehabilitación

De Brier G, Jouvion A, Mercier J, Trappier T, Urseau I, Thefenne L. Cuidados de rehabilitación para enfermos con lepra. [*Prise en charge de la lèpre en Médecine physique et réadaptation*] Med Trop 2011; 71:550-553.

Resumen:

Mientras que el objetivo de la eliminación de la lepra (< de 1 caso por 10.000 habitantes) tiende a conseguirse en la gran mayoría de los países, el número de personas con discapacidades asociadas a esta enfermedad es todavía elevado y la necesidad de rehabilitación desde el inicio de los síntomas es fundamental. Debemos evitar las lesiones neurológicas y osteoarticulares, puesto que éstas serán causa de limitaciones en diversas actividades y en la participación social y comunitaria del paciente. La rehabilitación ayudará de manera global y multidisciplinar a la persona con discapacidad. Como en todas las enfermedades crónicas invalidantes cabe resaltar la importancia de la educación terapéutica y la reinserción social del enfermo de lepra.

Raju MS, Rao PS. Preocupaciones médico-sociales de la lepra ya curada después de la integración en la India. [*Medical and social concerns of leprosy cured after integration in India*]. Indian J Lepr 2011; 83(3): 145-155.

Resumen:

Para entender la naturaleza de los problemas médicos y sociales relacionados con los individuos curados y dados de alta de la enfermedad, procedentes de diversos grupos socio-culturales, y facilitar que desarrollan un sistema apropiado para afrontar las necesidades de los afectados una vez curados, se ha obtenido información de los mismos, empleando métodos cualitativos como los FGDs, entrevistas abiertas y observación de los participantes, además de un método cuantitativo. Los resultados demuestran que no ha habido mucho cambio en la situación socio-cultural y económica de la lepra, especialmente en los casos discapacitados, excepto el reconocimiento por el sistema sanitario nacional de que han completado su tratamiento. Actualmente, en el sistema sanitario integrado se espera que los pacientes de lepra busquen su propio cuidado sanitario junto al público general, algo que no ocurre todavía porque a los afectados de lepra no se les considera curados por el resto de la comunidad. Aunque algunos de los problemas de la lepra curada pueden estar relacionados con la pobreza, el análisis cualitativo revela un vacío entre el problema de pobreza de los afectados por lepra y los no afectados. Hay que estrechar las diferencias entre estos dos grupos, PHC y personas no afectadas, y las nuevas instituciones tipo ASHA en el National Rural Health Mission (NRHM) y otros similares, podrían ser de gran utilidad para curarles totalmente.

Otras enfermedades

Converse PJ, Nuernberger EL, Almeida DV, Grosset JH. Tratando la infección por *Mycobacterium ulcerans* (úlceras de Buruli): desde la cirugía a los antibióticos, ¿es más potente la píldora que la navaja? [*Treating Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer): from surgery to antibiotics, is the pill mightier than the knife?*]. *Future Microbiol* [en línea] 2011; 6(10):1185-98. [Citado el 8 de febrero de 2012]. Disponible en Internet: <doi:10.2217/fmb.11.101>.

Resumen:

Hasta 2004, la enfermedad cutánea conocida como úlcera de Buruli, causada por *Mycobacterium ulcerans*, sólo se podía tratar con cirugía y trasplante cutáneo. Aunque esto consiguió bastantes buenos resultados en lesiones precoces típicas de los pacientes de Australia, la estrategia no era posible en lesiones grandes resultantes de un retraso en el diagnóstico en pacientes rurales del oeste de África. Basados en ensayos preclínicos prometedores, en el oeste de África se ha observado que un tratamiento de 8 semanas puede inactivar *M. ulcerans* y facilitar la curación sin recidivas o reducir la extensión de la escisión quirúrgica. Han mejorado sustancialmente las perspectivas desde que la OMS inició su Iniciativa Global para la Úlcera de Buruli en 1998 con mejoras alternativas de tratamiento y más énfasis en la investigación.

Dassoni F, Abebe Z, Naafs B, Morrone A. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea similar a lepra borderline-tuberculoide: ¿Una nueva presentación clínica? [*Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis resembling borderline-tuberculoid leprosy: A new clinical presentation?*] *Acta Derm Venereol* [en línea] 2012; [citado el 5 de abril de 2012] Disponible en Internet: <DOI: 10.2340/00015555-1338>.

Resumen:

En el norte de Etiopía son frecuentes tanto la leishmaniasis cutánea como la mucocutánea. Las distintas formas clínicas dependen tanto del agente responsable como de la respuesta inmune del huésped. La leishmania cutánea localizada es la más frecuente. La leishmania cutánea difusa es relativamente rara y normalmente asociada con compromisos de la membrana mucosa. La leishmania cutánea difusa con múltiples lesiones puede resultar difícil de diagnosticar y responder menos favorablemente al tratamiento. Se informa aquí de los casos con presentación inusual de leishmaniasis cutánea difusa con grandes lesiones cutáneas hipopigmentadas que enmascaran una lepra borderline-tuberculoide. No conocemos descripciones anteriores de esta condición clínica y puede dificultar para un diagnóstico definitivo en zonas donde son endémicas, tanto la lepra como la leishmaniasis cutánea difusa son confundidas generalmente, sobre todo cuando los frotis no presentan bacilos ácido-alcohol resistentes o cuerpos de Leishmania-Donovan.

Deseamos y agradecemos el envío regular de Revistas dedicadas a Medicina
Con gusto aceptamos el canje con las que lo deseen. Los envíos han de dirigirse a:
revista de LEPROLOGÍA. – Biblioteca Médica. Sanatorio San Francisco de Borja.
03791, Fontilles (Alicante) España

Recibimos ya las siguientes publicaciones que recomendamos a nuestros lectores

ESPAÑA

- 1.—Actualidad dermatológica — Barcelona
- 2.—Anales de la Real Academia Nacional de Medicina — Madrid
- 3.—Anales del Instituto Barraquer — Barcelona
- 4.—Anàlisi Epidemiològica Setmanal — Valencia
- 5.—Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza — Zaragoza
- 6.—Atención Farmacéutica. *Revista Europea de Farmacia Clínica*..... — Barcelona
- 7.—Boletín Epidemiológico Semanal..... — Madrid
- 8.—Boletín Informativo de la Fundación “Juan March” — Madrid
- 9.—Ciencia Forense — Zaragoza
- 10.—Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica — Barcelona
- 11.—Farmacéutico, El — Barcelona
- 12.—Gaceta Médica de Bilbao — Bilbao
- 13.—Inmunología..... — Barcelona
- 14.—Investigación Clínica..... — Granada
- 15.—Labor Hospitalaria..... — Barcelona
- 16.—Medicina Clínica..... — Barcelona
- 17.—Microbiología Clínica — Madrid
- 18.—Noticias Médicas — Madrid
- 19.—Obstetricia Ginecológica — Barcelona
- 20.—Panorama Actual del Medicamento — Madrid
- 21.—Revista de la Universidad de Navarra..... — Pamplona
- 22.—Revista Española de Medicina, Educación Física y Deporte..... — Madrid
- 23.—Revista Española de Neurología — Madrid
- 24.—Revista Española de Salud Pública — Madrid
- 25.—Siete Días Médicos..... — Madrid
- 26.—Tiempos Médicos..... — Madrid

EXTRANJERO

1.—American Leprosy Missions.....	— New York (USA)
2.—Amici dei Lebbrosi.....	— Bologna (Italia)
3.—Archivos Argentinos de Dermatología.....	— Buenos Aires (Argentina)
4.—Biomédica.....	— Bogotá (Colombia)
5.—Bulletin de l'Academie Nationale de Médecine.....	— París (Francia)
6.—Bulletin de l'ALLF.....	— Bordeaux (Francia)
7.—Bulletin of the World Health Organization.....	— Geneve (Suiza)
8.—Chinese Journal of Dermatology.....	— Nanking, Jiangsu (China)
9.—Dermatología e Venereología.....	— Torino (Italia)
10.—Indian Journal of Leprosy.....	— New Delhi (India)
11.—Lepra Mecmuasi.....	— Cebici-Ankara (Turquía)
12.—Leprosy Review.....	— London (UK)
13.—Medecine Tropicale.....	— Marseille (Francia)
14.—Miteinander.....	— Würzburg (Alemania)
15.—Revista Argentina de Dermatología.....	— Buenos Aires (Argentina)
16.—Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.....	— Sao Paulo (Brasil)
17.—Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo.....	— Sao Paulo (Brasil)
18.—The Star.....	— Carville (USA)
19.—Tuberculosis.....	— Amsterdam (Holanda)

A LOS SEÑORES EDITORES

Se publicará en esta revista médica una nota bibliográfica de todas las obras que se nos remitan ejemplares

Respuesta comercial
Autorización núm. 13654
B.O. de correos
(fecha: 04-11-94)

No
necesita
sello



Apartado 112 FD- 46080 Valencia



**Biblioteca Médica del Sanatorio San Fco. de Borja
03791 Fontilles (Alicante)
España**

**Tel. 965 58 33 50
Fax. 965 58 33 76
biblioteca@fontilles.org**

Nombre/ Name

Apellidos/ Surname

Dirección/ Address

Población/ City C.P/ P.O.Box

País/ Country

e.mail: Teléfono/ Phone

N.I.F/ Passport number

- Suscripción anual a la Revista Leprología**
- España 30 €/año Extranjero vía ordinaria 42 €/año
 vía aérea 60 €/año
- Solicitud del n.º atrasado**
- España 8 € Extranjero 16 €

Forma de Pago

- Contrareembolso
 Cheque bancario a nombre de Fontilles
 Transferencia bancaria

0812 594143 0012200013
Banco Bilbao Vizcaya Argentaria

fecha y firma

