

Lepra

Leprosy.

Ana María Rivas,¹ Luz Marina Gómez.²

1. RI Dermatología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

2. Dermatóloga. Profesora titular, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Ana María Rivas

Email: anirivas@hotmail.com

Recibido: Junio 05 de 2008.

Aceptado: Agosto 12 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La lepra es una enfermedad granulomatosa crónica de carácter sistémico causada por el *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen). Se transmite de persona a persona y tiene un período largo de incubación (entre dos y seis años). Existen dos formas clínicas polares: lepra lepromatosa (multibacilar) y lepra tuberculoide (paucibacilar), con otras formas intermedias de características híbridas. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se completa con el examen bacteriológico e histopatológico. La prueba de Mitsuda (intradermorreacción que suele ser negativa en la forma lepromatosa y positiva en la tuberculoide) es útil para determinar el estado inmunológico del paciente. Los fármacos más utilizados para tratar esta enfermedad son la dapsona, la rifampicina y la clofazimina. El diagnóstico temprano, la terapia apropiada y el manejo multidisciplinario mejoran el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *Mycobacterium leprae*, lepra, piel.

Summary

Leprosy is a systemic granulomatous disease caused by *Mycobacterium leprae* (Hansen's bacillus). It is transmitted from person to person and has a long incubation period (between two and six years). The disease presents polar clinical forms (the "multibacillary" lepromatous leprosy and the "paucibacillary" tuberculoid leprosy), as well as other intermediate forms with hybrid characteristics. The diagnosis, based on clinical suspicion, is confirmed through bacteriological and histopathological analyses. The Mitsuda test (intradermal reaction that is usually negative in lepromatous leprosy form and positive in the tuberculoid form) is useful to determine the patient's immunological state. The most commonly used drugs to treat this disease are dapsone, rifampicin and clofazimine. Early diagnosis, appropriate therapy and multidisciplinary management prevent disability and improve prognosis and quality of life in patients with Hansen disease.

KEY WORDS: *Mycobacterium leprae*, leprosy, piel.

Introducción

Aunque es indudable que la prevalencia de la lepra ha disminuido notoriamente desde 1982 con la introducción de la terapia multidrog (TMD) por la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad sigue

suponiendo una importante limitación física, síquica y social para muchos enfermos. El objetivo de este artículo es reforzar los conocimientos sobre esta patología para que siempre sea tenida en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de los pacientes sintomáticos de la piel y el sistema nervioso periférico, logrando así un diagnóstico

oportuno y una terapia precoz que limite la discapacidad y la estigmatización ocasionadas por esta enfermedad.

Definición

La lepra es una infección granulomatosa crónica de carácter sistémico causada por el *M. leprae* que afecta principalmente la piel y el sistema nervioso periférico.

Se contagia por contacto directo y prolongado con personas bacilíferas, y las manifestaciones clínicas dependen de la respuesta inmunológica del huésped, que parece estar determinada por factores genéticos.^{1,2}

Historia

La lepra es una enfermedad milenaria cuyo origen se registra en escritos sagrados de la India del siglo VI antes de Cristo. Se cree que inició en la India de donde se expandió hacia el oeste a través de Egipto y hacia el este a través de la China hasta llegar a Asia y Japón. Luego fue introducida a Europa por las tropas de Alejandro Magno en el año 327 antes de Cristo después de regresar de las campañas de la India.³

Por la gravedad de sus manifestaciones, en el Viejo Testamento la lepra se explicó como un terrible castigo enviado por Dios. Las medidas preventivas adoptadas por el pueblo judío con los enfermos y su retiro de la sociedad, permiten suponer que la consideraban contagiosa y posiblemente el aislamiento de los leprosos fue una de las primeras medidas de salud pública que persistieron hasta mediados del siglo XX.⁴

Fue introducida a Colombia a mediados del siglo XVI por los inmigrantes europeos y después por los esclavos africanos. Se dice que Gonzalo Jiménez de Quesada fue uno de los primeros conquistadores en traer la lepra al Nuevo Continente. El primer lazareto en Colombia fue fundado en 1608 en Cartagena, de donde luego se trasladó a Caño de Loro en la isla de Tierra Bomba, cercana a la ciudad. Los tres leprosarios más importantes de Colombia fueron: Caño de Loro, en el departamento de Bolívar, Contratación, en el departamento de Santander y Agua de Dios en Cundinamarca.⁵

Por el temor a lo contagioso de la enfermedad, a través de la ley 104 de 1890 se decretó el aislamiento de los enfermos con lepra en Colombia. Pasaron algo más de 70 años para que las autoridades se percataran de que la lepra no era hereditaria y de que no era tan contagiosa como se pensó en un principio. La ley 148 de 1961 decretó la abolición del aislamiento para los leprosos.⁵

La lepra fue la primera enfermedad infecciosa cuyo germen se aisló en el hombre, en 1873, por Gerhard A. Hansen. En 1961 se logró el crecimiento luego de inocular el bacilo de Hansen en el cojinete plantar del ratón

y diez años después se logró la multiplicación del bacilo en armadillos de nueve bandas en Louisiana. Este adelanto permitió obtener grandes cantidades de *M. leprae* que contribuyeron a realizar el descubrimiento completo del genoma del bacilo en el año 2001.¹

Epidemiología

La lepra es una enfermedad endémica en todos los continentes. En el 2006, 115 países reportaron casos de lepra a la OMS. Sin embargo, esta patología es prevalente en zonas tropicales y subtropicales, y son India y Brasil los países que aportan el 80% de la carga mundial de lepra.

La prevalencia de la lepra ha disminuido notoriamente desde 1982 con la introducción de la terapia multidroga (TMD) por la OMS, con la cual se han curado más de 14 millones de personas en el mundo. En 1985 la lepra era un problema de salud pública para más de 122 países considerados endémicos (más de un caso por 10.000 habitantes). Actualmente, con el objetivo de la estrategia de la eliminación propuesto en 1991 por la OMS, la prevalencia de la lepra ha caído vertiginosamente, y ahora solo faltan seis países en el mundo para lograr la eliminación (menos de un caso por 10.000 habitantes).^{2,6}

Aunque con la implementación de la TMD inicialmente hubo un estancamiento en el descenso de la incidencia con respecto a la prevalencia, desde el 2001 se ha observado una tendencia a la disminución de reportes de casos nuevos de lepra. En el año 2001 se reportaron 763.262 casos nuevos, con respecto a los 298.626 casos reportados en el 2005. La mayoría de casos nuevos se presentan en Brasil y en la India y corresponden a lepras multibacilares.⁶

Las últimas estadísticas enviadas por Colombia a la Organización Panamericana de la Salud a principios del 2005 reportaron una prevalencia de 1208 casos (0,3/10.000 habitantes) con 540 casos nuevos, de los cuales 388 eran multibacilares.⁷

Etiología

La lepra es causada por el *Mycobacterium leprae*, bacilo pleomorfo, intracelular obligado, que nunca ha podido ser cultivado *in vitro*. Este bacilo se reproduce a gran escala en el cojinete plantar del ratón y en armadillos de nueve bandas. Mide aproximadamente 0.3-0.5 x 4.0-7.0 micras y se multiplica muy lentamente, cada 12 a 14 días. Habita principalmente en los macrófagos y las células de Schwann en donde se agrupa en globias. Su genoma está compuesto por 3.7 megabases que lo convierten en la micobacteria más pequeña del género. Su temperatura óptima de crecimiento son los 30 °C, lo que explica su predilección por las zonas más frías del cuerpo como la piel de los lóbulos auriculares,

los pómulos, la nariz, las zonas acrales, los glúteos, la mucosa nasal, los nervios periféricos y el polo anterior del ojo.^{1,3,8}

La membrana plasmática del *M. leprae* está constituida por proteínas, glicolípido fenólico, arabinoglicanos, peptidoglicanos y ácidos micólicos. Estos últimos son los responsables de su ácido alcohol resistencia.⁸

De todos sus componentes tienen gran importancia inmunológica el lipoarabinomanano y el glicolípido fenólico I puesto que ambos inducen supresión del linfocito T e inhiben la capacidad bactericida del macrófago.

El lipoarabinomanano es el principal componente de la pared de la micobacteria. No es específico del *M. leprae* e induce anticuerpos que generan reacción cruzada con la *M. tuberculosis*. Por el contrario, el glicolípido fenólico I tiene un trisacárido terminal conformado por dos ramosas y una glucosa que le confieren especificidad y estimulan la producción de anticuerpos IgM. Este glicolípido favorece la entrada de la micobacteria a los nervios al unirse con la laminina 2 de la lámina basal de la célula de Schwann.³

Los anticuerpos contra el glicolípido fenólico 1 se correlacionan con la carga de micobacterias y son mayores en la lepra lepromatosa que en la tuberculoide. Pueden ser útiles para monitorear la quimioterapia ya que sus títulos se correlacionan con el índice bacilar al terminar el tratamiento. Sin embargo, no son muy utilizados para el diagnóstico porque están más presentes en los casos multibacilares, donde es más factible la demostración misma de la micobacteria. Además, en áreas endémicas están presentes en personas sanas que a pesar de que han entrado en contacto con el bacilo nunca han desarrollado la enfermedad.⁹

Inmunología

Las manifestaciones clínicas de la lepra dependen de la respuesta inmunológica montada por el huésped. El polo real de la inmunidad está dado por el 90-95% de personas que se infectan pero que nunca desarrollan la enfermedad. El polo tuberculoso es el resultado de una alta inmunidad celular con predominio de respuesta inmunológica TH1 en el que predominan la Interleuquina (IL) 2 y el interferón (IFN) gama. En contraparte, el polo lepromatoso se caracteriza por una baja inmunidad celular con una respuesta inmunológica humoral tipo TH2 en la que predominan la IL4, IL5 e IL10.

En la enfermedad tuberculoide, el IFN, la IL-2 y la linfotóxina son secretados en las lesiones y esto genera una actividad fagocítica intensa. Los macrófagos bajo la influencia de citoquinas, particularmente el factor de necrosis tumoral (FNT) y los linfocitos, forman granulomas. Los linfocitos CD4+ se localizan en el centro del granuloma, mientras que los linfocitos CD8+ se

localizan en la periferia de estos. La enfermedad lepromatosa se caracteriza por la pobre capacidad para formar granulomas. En este polo de la enfermedad predomina la producción de IL-4, IL-5 e IL10. Esto se asocia con un predominio de linfocitos CD8 en las lesiones lepromatosas.

La región dimorfa del espectro es inmunológicamente dinámica, y se mueve entre los dos polos ya descritos.¹⁰

El estado inmunológico de los pacientes con lepra puede ser determinado a través de la prueba de Mitsuda que consiste en la inoculación intradérmica de bacilos de la lepra inactivados con fenol. Se lee a las tres semanas, y se considera positiva si se presenta una induración mayor de 3 mm. Esta prueba es positiva en los casos de lepra tuberculoide y negativa en los casos de lepra lepromatosa. Sin embargo, como puede haber resultados positivos en personas que han estado en contacto con el bacilo, pero que no tienen la enfermedad, no es útil para hacer el diagnóstico.¹¹

Fisiopatología de la lesión neural

La afección neural clínica o microscópica es una de las principales características de la lepra. Ocurre tempranamente en todos los tipos de enfermedad, con compromiso cutáneo o sin el y está mediada principalmente por reacciones inmunológicas, aunque también se ha encontrado compromiso directo del nervio por la presencia del bacilo. El daño neural se reconoce mejor histológica que funcionalmente, ya que la sola presencia de bacilos no equivale a presentar daño nervioso. Se requiere la destrucción del 30% de las fibras nerviosas antes de que se pueda detectar alteración en la sensibilidad.¹²

La principal vía de transmisión de la enfermedad son las secreciones respiratorias, aunque no se descarta totalmente la transmisión a través de úlceras o nódulos abiertos de pacientes multibacilares sin tratar.¹³ Una vez el bacilo penetra la vía respiratoria se disemina por vía hematogena hasta llegar a las células de Schwann de la dermis superficial. La ausencia de células de Schwann en el sistema nervioso central, explica porque este sistema nunca está comprometido por la lepra.^{3,12}

Por un mecanismo todavía desconocido la multiplicación bacilar intraneural en un momento llega a estimular el sistema inmune. Aunque es un punto controvertido, se piensa que las células de Schwann expresan moléculas de histocompatibilidad mayor tipo II en su superficie, lo que las convertiría en células presentadoras de antígenos a las células TH1.¹⁴ La extensión de la infección a células endoteliales de los vasos intraneurales, el epitelio epineural, los axones, los macrófagos y los plejos sanguíneos es predictor de la de progresión de la enfermedad que adquiere entonces características sistémicas.

Según el tipo de reacción inmune del huésped se dará el daño nervioso. En los pacientes con formas hiperérgicas (polo tuberculoide) predominan los linfocitos T CD4. En estos pacientes la alta reactividad inmune conlleva la destrucción de los anexos cutáneos, la compresión de los vasos sanguíneos y la destrucción de los filetes nerviosos de forma rápida. Por el contrario, en los pacientes con formas anérgicas (polo lepromatoso) predominan los linfocitos T CD8. En estos pacientes se presenta una alta tolerancia inmunológica y los bacilos se desarrollan libremente, con daño secundario a la formación de complejos inmunes dentro de los nervios. La destrucción nerviosa es paulatina pero grave, con manifestaciones clínicas tardías.^{2,12}

La lesión neural inicial compromete filetes sensitivos y simpáticos de las ramas periféricas cutáneas y subcutáneas, de lo que se deduce que siempre el daño sensitivo precede al motor. Usualmente se presentan en orden de aparición: pérdida de la sensibilidad al calor, frío, dolor y tacto discriminativo fino. El daño del sistema nervioso autónomo explica la anhidrosis.

Si la progresión de la enfermedad no se detiene, el bacilo prosigue una marcha centrípeta y puede llegar a comprometer los grandes troncos neurales, principalmente los más expuestos al frío y los más superficiales (auricular mayor, ulnar, cutáneo radial, peroneal superficial, sural y tibial posterior). Para ese entonces ya hay un daño neural motor que afecta los músculos intrínsecos de la mano y el pie. Vale la pena recordar que la lepra nunca compromete la musculatura proximal o del tronco.^{3,12}

Clasificación

A través de historia la lepra ha tenido múltiples clasificaciones. De todas, vale la pena destacar las representadas en la **TABLA 1**.¹³ La clasificación propuesta en el quinto Congreso Internacional de Lepra en La Habana en 1948 fue la primera en aceptar la idea de la polaridad de la lepra.

Esta clasificación fue completada en 1953 en Madrid, basándose en criterios inmunológicos, clínicos, bacteriológicos e histopatológicos. Hoy en día se sabe que la respuesta inmunológica al *M. leprae* es determinante en las manifestaciones clínicas, bacteriológicas e histopatológicas de la enfermedad. Para efectos didácticos, los enfermos con lepra se clasifican en cuatro grupos: indeterminados, tuberculoides, lepromatosos y dimorfos. De estos cuatro, sólo los tuberculoides y lepromatosos se consideran verdaderos tipos por ser completamente definidos y estables. La clasificación de la enfermedad es importante para determinar el pronóstico y cuáles individuos son infecciosos. Es útil para describir con precisión la epidemiología de la lepra y para determinar el tratamiento.¹⁵

<p>CLASIFICACIÓN DE LA HABANA, 1948</p> <p>Tipo lepromatoso (maligno o grave), símbolo: L</p> <p>Tipo tuberculoide (benigno o suave), símbolo: T</p>
<p>BECHELLI Y ROTBERG, 1953 (MADRID)</p> <p>Tuberculoide</p> <p>Lepromatoso</p> <p>Indeterminado</p> <p>Dimorfo</p>
<p>RIDLEY AND JOPLING, 1962</p> <p>Tuberculoide</p> <p>Bordeline Tuberculoide</p> <p>Borderline Borderline</p> <p>Bordeline Lepromatoso</p> <p>Lepromatoso</p>
<p>CLASIFICACIÓN OPERACIONAL OMS, 1982</p> <p>– Lepra Paucibacilar: hasta 5 lesiones cutáneas, no más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia negativa.</p> <p>– Lepra Multibacilar: más de 5 lesiones cutáneas, más de un tronco nervioso comprometido y baciloscopia positiva.</p>

TABLA 1. Clasificación de la lepra.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente la lepra puede parecerse a muchas patologías dermatológicas y neurológicas, por lo tanto es necesario tener un alto índice de sospecha para hacer un diagnóstico adecuado. Generalmente se presenta con lesiones anestésicas en la piel y engrosamiento de los nervios periféricos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas varían según el espectro de la enfermedad.

Lepra indeterminada

También llamada inicial, inespecífica o infantil.¹³ Es la fase de comienzo de la enfermedad, que aparece antes de que haya un compromiso inmunológico del huésped hacia la curación o una respuesta granulomatosa abierta.¹

Se manifiesta con máculas planas, hipocrómicas o eritematosas, mal definidas. Según la respuesta inmunológica del huésped las lesiones pueden ser únicas o múltiples. Su localización es variada y son excepcionales en las palmas, las plantas y el cuero cabelludo. Las lesiones se caracterizan por presentar alteración de la sensibilidad, alteraciones vasomotoras, alopecia y an-

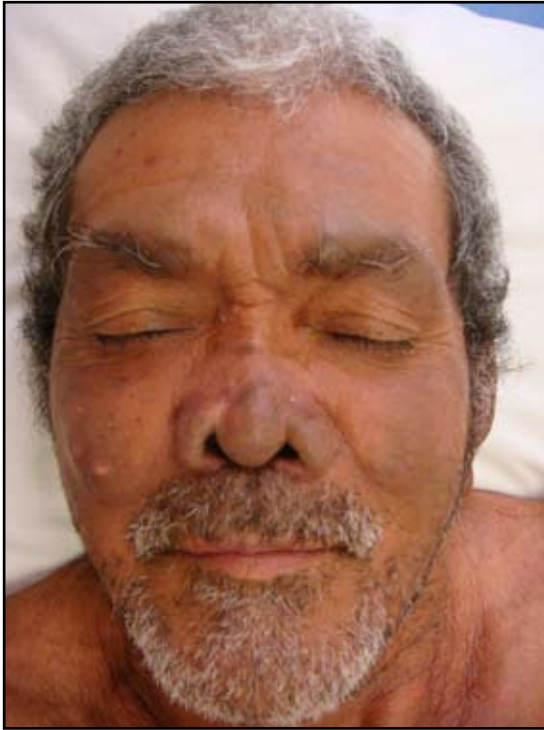


FIGURA 1: Facies leoninas y nariz en silla de montar en paciente con lepra lepromatosa. Se observa hiperpigmentación pardo-grisácea secundaria a tratamiento con clofazimina.



FIGURA 2: Lepromas.

hidrosis. En esta forma de lepra nunca hay compromiso de los troncos nerviosos.

El paciente a partir de este cuadro puede evolucionar hacia la curación o hacia una forma tuberculoide, lepromatosa o dimorfa. 78% de los niños con este tipo de lepra se curan espontáneamente. La reacción a la lepromina es variable y la baciloscopia de la lesión generalmente es negativa.^{3,16}

Lepra tuberculoide (LT)

Es el polo paucibacilar de la enfermedad, que se caracteriza por una inmunidad celular fuerte evidenciada por la capacidad de cura espontánea.¹

Se manifiesta con placas únicas o escasas, hipocrómicas o eritemato-hipocrómicas, bien delimitadas y de bordes elevados, con tendencia a la configuración anular, secundaria a la propagación periférica del bacilo con aclaramiento central.¹ Sin embargo, también se puede presentar como máculas, pápulas o nódulos. Las lesiones se localizan generalmente en los glúteos, las caras antero-laterales de las extremidades, la espalda y la cara. Se caracterizan por ser asimétricas, anestésicas, alopécicas y anhidróticas. En ocasiones pueden acompañarse de nervios adyacentes engrosados. El número de troncos nerviosos afectados en la lepra tuberculoide es escaso y asimétrico; sin embargo, el daño neural es rápido, agresivo, y sin tratamiento puede dejar graves secuelas.

Por la gran capacidad inmunológica del paciente la reacción de Mitsuda es fuertemente positiva y la baciloscopia es negativa.³

Histológicamente se caracteriza por la formación de granulomas epitelioides que rodean las estructuras vasculo-nerviosas y se extienden a la dermis papilar en ausencia de bacilos.¹⁵

Lepra lepromatosa (LL)

Es el polo multibacilar de la enfermedad que se caracteriza por una inmunidad celular nula, que permite el crecimiento sin restricciones del bacilo de Hansen y lleva a un compromiso extenso y multisistémico que puede afectar la piel, las mucosas, los nervios, los testículos, los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado. epidemiológicamente es el tipo de lepra que supone mayor riesgo de contagio.¹⁶

Su evolución crónica se caracteriza por la infiltración progresiva y difusa de la piel, que en la frente, la nariz y los pabellones auriculares confieren las características facies leoninas (**FIGURA 1**). Las lesiones en la piel de la lepra lepromatosa se pueden manifestar como:

- Nódulos mal definidos, normocrómicos, de distribución simétrica consistentes con lepromas (**FIGURA 2**).
- Máculas eritematosas, ferruginosas, difusas.



FIGURA 3: Infiltración muriforme de la mucosa del paladar por el bacilo de Hansen.



FIGURA 4: Mal perforante plantar en paciente con neuropatía periférica secundaria a lepra lepromatosa.

- Pápulas bien definidas, eritematosas, de distribución simétrica parecidas a dermatofibromas.¹

La piel de estos pacientes se torna xerótica, apergamada y toma un color cobrizo. Es frecuente la alopecia de las pestañas y las cejas (madarosis), y la disminución del vello en el tórax y en los miembros inferiores. El pelo del cuero cabelludo generalmente está respetado por la mayor temperatura cutánea que se encuentra en esta área anatómica; sin embargo, en la alopecia leprosa el pelo sólo crece en el curso de las arterias del cráneo.¹⁵

La infiltración de las mucosas de las vías aéreas superiores puede conducir a obstrucción nasal, rinorrea serosanguinolenta e incluso perforación del tabique nasal con la consiguiente deformidad en silla de montar. La obstrucción nasal, la rinorrea serosanguinolenta y el edema de los miembros inferiores pueden ser signos precoces de la lepra lepromatosa (**FIGURA 3**).^{10,16,17} En una minoría de los pacientes los huesos están directamente invadidos por el bacilo, lo que puede contribuir a la resorción de los huesos propios de la nariz y las falanges distales. En otros casos el compromiso óseo es secundario a la neuropatía periférica. Las áreas de la piel anestesiadas por el daño nervioso son susceptibles a trauma con consiguiente infección que se puede extender a los tejidos profundos favorecer la artritis y la osteomielitis (**FIGURA 4**). La parálisis muscular y contracturas secundarias al daño nervioso contribuyen a la osteoporosis.¹⁷

El daño neural en la LL se caracteriza por ser simétrico y lentamente progresivo.³ La ausencia de respuesta granulomatosa explica que en las fases iniciales de la en-

fermedad la alteración de la sensibilidad sea menor que la encontrada en la lepra tuberculoide. Sin embargo, con el tiempo la persistencia de las bacterias y la subsecuente destrucción nerviosa son la causa de la anestesia en medias y guantes que se presenta en estos pacientes.^{10,17}

La LL se caracteriza por presentar una reacción a la lepromina negativa y baciloscopias positivas. Histológicamente presenta una epidermis atrófica con pérdida de la red de crestas. La dermis papilar aparece como una banda clara sin infiltrado inflamatorio, mientras que la dermis profunda está infiltrada difusamente por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos espumosos de citoplasma claro llenos de bacilos denominados células de Virchow.¹⁵

Lepra dimorfa (LD)

La LD se caracteriza por su gran inestabilidad inmunológica que se manifiesta por la alta variedad de manifestaciones clínicas. Las lesiones en la piel son numerosas y pueden semejar las lesiones de la lepra tuberculoide o la lepra lepromatosa.¹⁶ Histológicamente se caracteriza por la formación de pequeños granulomas que se van volviendo más difusos a medida que el espectro se acerca al polo lepromatoso de la enfermedad.¹⁵ La identificación de BAAR puede ser positiva o negativa y la prueba de Mitsuda es variable.

La LD se subdivide en tres tipos:

LEPRA DIMORFA TUBERCULOIDE (BT): Enfermedad limitada, con inmunidad capaz de contener la infección pero no de curarla.¹ Clínicamente se manifiesta con múltiples le-



FIGURA 5: Lepra BB.

siones dermatológicas⁶⁻²⁵ similares a la lepra tuberculoide polar. En pacientes de fototipo oscuro puede presentarse con máculas o placas hipopigmentadas. A diferencia de la lepra tuberculoide las lesiones pueden ser de mayor tamaño (más de 10 cm) y presentan menos descamación, eritema, induración y elevación. Es común encontrar placas satélites alrededor de las lesiones principales. El

daño nervioso compromete generalmente máximo dos troncos, es asimétrico y puede ser catastrófico en las reacciones tipo 1 donde se manifiesta con engrosamiento y parálisis secundarias a neuritis graves. La baciloscopia es negativa y la prueba de Mitsuda, positiva.^{1,3}

LEPRA DIMORFA DIMORFA (BB): Constituye el punto medio de la inmunidad y se caracteriza por ser muy inestable. Los pacientes pueden pasar a posiciones granulomatosas más estables con reacción o sin ella.¹ Clínicamente se manifiesta con múltiples lesiones (más de 25) consistentes en placas asimétricas, eritemato-vinosas, de límites internos y externos bien definidos, con resolución central o islotes de piel sana, lo que les da una apariencia de “queso suizo”. También puede manifestarse con lesiones dimórficas clásicas. La alteración de la sensibilidad y el compromiso de troncos nerviosos son asimétricos y generalmente menos graves que en la lepra tuberculoide. La baciloscopia es positiva, sin globias y la reacción de Mitsuda es débilmente positiva (FIGURA 5).^{1,3}

LEPRA DIMORFA LEPROMATOSA (BL): Se caracteriza por una inmunidad celular muy baja para contener la proliferación bacilar, pero suficiente para inducir inflamación destructiva en los tejidos, especialmente en los nervios.¹ Clínicamente se manifiesta con numerosas lesiones simétricas, difusas, eritematosas y ferruginosas. La lesión más característica de este tipo de lepra es la dimórfica clásica, que consiste en una placa anular con borde interno bien definido (tuberculoide) y borde externo mal definido (lepromatoso). Estos pacientes también pueden presentarse con lesiones en “queso suizo”. El daño nervioso



FIGURA 6: Compromiso ocular en paciente con lepra lepromatosa. Se observa pérdida de las pestañas y leucocoria.



FIGURA 7: Reacción tipo 1.

es lento y simétrico, pero con el tiempo puede ser muy grave y producir parálisis que puede llegar a comprometer las cuatro extremidades. La baciloscopia es positiva, con globias, y la reacción de Mitsuda es negativa.^{1,3}

Lepra neural pura

Se manifiesta por trastornos sensitivos y motores del nervio periférico afectado en ausencia de signos cutáneos. Puede pertenecer a cualquier grupo del espectro inmunológico de la clasificación de Ridley y Jopling. Generalmente se clasifican como lepras PB porque la mayoría tienen Mitsuda positivo, baciloscopias negativas y biopsias cutáneas poco concluyentes. Sin embargo, cuando se realiza la biopsia nerviosa se puede comprobar que muchas lepras neurales son MB.¹²

Manifestaciones oculares

El ojo es el cuarto órgano más comprometido por la lepra, y es mucho más frecuente el compromiso ocular en los pacientes con lepra MB. Se estima que aproximadamente 5.3% de los pacientes con lepra son ciegos, y que la lepra es la causa de la ceguera en el 3.2% de los casos.¹⁸

Las tres principales causas de daño ocular y ceguera en los pacientes con lepra son la exposición corneana secundaria al lagofthalmos (incapacidad de cerrar los ojos), la uveítis crónica que frecuentemente se complica con cataratas, y las cataratas asociadas a la edad (FIGURA 6).¹⁹

El lagofthalmos ocurre como consecuencia del daño de la rama cigomática y temporal del nervio facial. Esto, asociado con el daño del trigémino que desemboca en la anestesia corneana, conlleva la opacificación de la córnea y posterior ceguera. Entre los pacientes PB, el lagofthalmos se asocia principalmente con la presencia de lesiones faciales en reacción tipo 1 ubicadas en la región malar o alrededor de los ojos.¹⁹

Aunque la fisiopatología de la uveítis crónica no está totalmente dilucidada, se piensa que puede ser el re-

sultado del daño nervioso y de la inflamación crónica. Esta patología se presenta principalmente en pacientes multibacilares. El proceso es insidioso y los episodios subagudos ocasionales pueden ser poco ruidosos clínicamente. Es común que esta patología se complique con cataratas que finalmente son la principal causa de ceguera en los pacientes con lepra.¹⁹

La principal manifestación de la lepra ocular es la mardarosis, que se presenta por acumulación del bacilo en los tejidos perioculares. La queratitis avascular, la formación de perlas iridianas, los lepromas en las escleras y la dacriocistitis crónica son otras manifestaciones menos frecuentes secundarias a la acumulación de la micobacteria en el ojo y sus anexos.¹⁹

Reacciones lepromatosas

Las reacciones lepromatosas son episodios inflamatorios agudos de origen inmunoalérgico que interrumpen el curso crónico e insidioso de la lepra. Sus manifestaciones clínicas son polimorfas y generan compromiso del estado general, lesiones cutáneas, neurales, oculares y viscerales. Pueden presentarse en cualquier paciente con lepra, excepto en la lepra indeterminada. La identificación de estos episodios es muy importante porque las reacciones lepróticas ocasionan la mayor parte del daño neural que se presenta en los pacientes con hanseniasis.^{6,20}

Se distinguen tres tipos de reacciones lepróticas:

REACCIÓN TIPO 1: También llamada reacción de Jopling tipo I, reacción de ascenso, de reversa o de descenso. Se presenta en pacientes con lepra dimorfa, y el 30% de estos pacientes están en riesgo de padecerla.²¹ Es una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por un aumento de la inmunidad celular que aunque destruye el bacilo de Hansen, también lesiona los tejidos.^{1,3} Con esta reacción inmunológica el paciente puede pasar a una posición granulomatosa de mayor resistencia, puede permanecer igual o descender a una posición de menor resistencia.¹ Lo más común es que estas reacciones correspondan a un ascenso hacia el polo tuberculoides de la enfermedad.²²

El tratamiento efectivo de la lepra puede ser un desencadenante de este tipo de reacciones, al igual que la multiplicación bacilar en el enfermo no tratado.²³ Aunque puede presentarse antes, durante o después del tratamiento, lo más común es que aparezca en los primeros seis meses de tratamiento. Clínicamente en las reacciones tipo 1 las lesiones cutáneas pre-existentes se edematizan, se elevan, se tornan eritematosas y calientes (Figura 7). Puede haber aparición de lesiones cutáneas nuevas con iguales características. En la mayoría de los casos las reacciones tipo I tienen pocos síntomas generales. Si la reacción es severa, puede aparecer descamación, erosión y aún ulceración superficial de las lesiones, acom-

pañándose de fiebre, malestar general, anorexia y eventualmente de edema de la cara, las manos y los pies. En la fase de regresión las lesiones se tornan descamativas y pueden dejar hipopigmentaciones residuales. La reacción leprosa tipo 1 no tratada puede persistir por meses o años o regresar y presentar recaídas.²²

Aunque el daño neurológico en las reacciones tipo 1 puede ser clínicamente muy ruidoso y manifestarse con neuritis muy dolorosas, en algunas ocasiones puede ser silente; por esto, siempre deben examinarse los nervios más afectados en la lepra para evitar pasar por alto lesiones nerviosas que desemboquen en secuelas irreversibles.²⁴

El tratamiento de las reacciones tipo 1 se inicia con 40-60 mg de prednisona día. Una vez hay respuesta al tratamiento el esteroide se desmonta gradualmente en un periodo de meses. Si al momento del diagnóstico ya hay daño nervioso, generalmente se requieren 3-6 meses de corticoterapia, aunque la respuesta es menor del 65%.²⁵ Si a las 6-8 semanas de manejo con esteroides no hay respuesta al tratamiento, se debe considerar la liberación quirúrgica del nervio afectado.

REACCIÓN TIPO 2: También llamada reacción de Jopling tipo II o eritema nodoso leproso (ENL). Afecta aproximadamente al 50% de pacientes con LL y al 10% de pacientes con BL.²⁶ Consiste en una reacción de hipersensibilidad tipo III ocasionada por exacerbación de la inmunidad humoral que lleva al depósito de complejos inmunes antígeno-anticuerpo, aunque también hay evidencia de una sobreproducción de FNT α .²⁷ Puede ser desencadenada por infecciones, vacunaciones, pruebas de tuberculina, embarazos, periodos agudos de estrés, u otros estimulantes del sistema inmune.^{21,28} A mayor infiltración de la piel y mayor índice bacilar, mayor riesgo de desarrollar ENL.²⁹

Se manifiesta con nódulos palpables en la piel, dolorosos y eritematosos que duran de tres a cinco días, y son reemplazados por otras lesiones que aparecen y desaparecen en la misma forma. Son frecuentes en los miembros superiores, los muslos, la cara, y menos frecuentes en el tronco y en las piernas. Se han descrito casos de ENL ampolloso que puede llegar a ulcerarse.³⁰ Las lesiones en la piel se acompañan de fiebre, anorexia, apatía, cefalea, depresión, poliartralgias, dolores neuríticos, adenopatías generalizadas y edema que predomina en los miembros inferiores.³

Las leprorreacciones tipo 2 no solo se manifiestan en la piel, puesto que la inflamación puede comprometer cualquier órgano que esté infectado por la *M. leprae*, causando neuritis, uveítis, dactilitis, orquitis, linfadenitis, glomerulonefritis y artritis.^{15,22}

Generalmente se presenta en los primeros tres años después del comienzo del tratamiento, aunque puede

aparecer antes o continuar luego de finalizado el tratamiento. Los episodios de ENL suelen ser recidivantes con intervalos asintomáticos entre crisis. Si la persona no recibe tratamiento el ENL se cronifica y puede llegar a durar años. Los episodios repetidos de ENL pueden llevar a insuficiencia renal crónica y a amiloidosis sistémica secundaria.^{3,31}

El tratamiento de elección para las reacciones tipo 2 es la talidomida 300-400 mg día, que se puede disminuir progresivamente a 100 mg día. Este medicamento es altamente teratogénico y no debe usarse en mujeres en edad fértil. Los esteroides y los AINE son opciones terapéuticas en los pacientes en los que está contraindicada la talidomida y son fundamentales para el manejo de los pacientes con ENL y neuritis. Aunque la clofazimina es poco efectiva en el manejo agudo del ENL, es útil en los casos de ENL crónico como agente ahorrador de esteroides.²⁴

FENÓMENO DE LUCIO: Representa una vasculitis necrotizante seria de la piel que se presenta en los pacientes con lepra lepromatosa. Fue descrito inicialmente por Lucio y Alvarado en 1952 en México, y fue nombrado por Latapi y Zamora en 1948.³²

Aunque este fenómeno es más común en los pacientes con lepra lepromatosa no nodular pura o primitiva, también se presenta en pacientes con otros tipos de lepra lepromatosa.^{32,33} La lepra pura o primitiva de Lucio y Latapí es más común en México y Centroamérica y se caracteriza por ser una lepra lepromatosa no nodular en la cual se presenta infiltración difusa de la piel, madarosis, pérdida de las pestañas, telangiectasias eruptivas, dedos fusiformes, anestesia acral simétrica y perforación del septo nasal.^{1,3}

Su fisiopatogenia no está totalmente dilucidada, pero entre las hipótesis para explicar este fenómeno se ha sugerido que estos pacientes tienen una grave deficiencia de la inmunidad celular para controlar el crecimiento del bacilo, lo que facilita su libre replicación en las células endoteliales y una exagerada exposición de antígenos de la micobacteria a anticuerpos circulantes, lo cual desencadena vasculitis e infartos. Otros consideran que el exceso de bacilos en el endotelio puede causar obstrucción mecánica con consiguiente trombosis vascular. Algunos autores proponen que el fenómeno de Lucio es mediado por la deposición de complejos inmunes en los vasos dérmicos.³³

El fenómeno de Lucio aparece tres a cuatro años después del inicio de la lepra lepromatosa, pero en la mayoría de los casos antes de iniciar el tratamiento antileproso. Clínicamente se manifiesta con máculas rojas, violáceas, dolorosas, de instalación rápida, urentes, que luego forman infartos necróticos de bordes dentados. Estas lesiones se pueden esfacelar o ulcerar y posterior-

mente se cubren con costras. Requieren de semanas para su curación, y dejan cicatrices atróficas. Predominan en las extremidades inferiores y superiores y con menor frecuencia en el tronco y la cara.^{32,33,34}

En las pruebas de laboratorio es frecuente encontrar anemia y leucocitosis con desviación a la izquierda. La baciloscopia generalmente muestra índices bacilares altos. La histología de las lesiones se caracteriza por presentar colonización de las células endoteliales por BAAR, necrosis isquémica epidérmica, vasculitis necrotizante de los pequeños vasos de la dermis superficial e infiltrado de polimorfonucleares en la pared de los vasos con leucocitoclasia.^{32,33} No hay un consenso claro para tratar el fenómeno de Lucio. Generalmente si se inicia poliquimioterapia en estadios tempranos el paciente tiene un buen pronóstico. El uso de esteroides es controvertido, y aunque se recomiendan por algunos autores, otros consideran que no deben utilizarse. A diferencia del ENL, el fenómeno de Lucio no tiene tan buena respuesta a la talidomida.^{32,33}

Diagnóstico

El diagnóstico de la lepra se basa en los hallazgos clínicos, y se complementa con la baciloscopia de moco y linfa y la biopsia de piel o nervio.

Clínicamente es fundamental hacer un examen dermatológico, oftalmológico, neurológico, otorrinolaringológico y osteoarticular para detectar todos los signos y síntomas previamente descritos.

Si el examen físico es sospechoso del diagnóstico de lepra se debe proceder a tomar una baciloscopia con la cual se puede clasificar la lepra como paucibacilar (índice bacilar = 0) o multibacilar (índice bacilar = 0). Esta prueba también es de utilidad para hacer el seguimiento del tratamiento puesto que el índice bacilar debe disminuir a medida que hay una adecuada respuesta a la quimioterapia.

En los casos de lepra paucibacilar en los que la baciloscopia es negativa, se hace necesario tomar una biopsia de piel para aclarar el diagnóstico. La biopsia de nervio se reserva para casos muy especiales, puesto que aunque es muy sensible y específica, es un procedimiento con alta morbilidad.

Las técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa para detectar DNA y RNA de la micobacteria, no son exámenes habituales. Sin embargo, son de utilidad para detectar mutaciones específicas que le confieren al bacilo resistencia antibiótica y como método diagnóstico en los pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de lepra, pero que presentan baciloscopia e histopatología no concluyentes.²

Tratamiento

La quimioterapia de la lepra comenzó en 1941 con la introducción de la dapsona como monoterapia. La resistencia bacteriana a esta droga hizo que la OMS recomendara en 1982 la terapia combinada con dapsona, rifampicina y clofazimina.³⁵ Desde entonces la OMS recomienda los siguientes tratamientos:

- Lepra multibacilar: Dapsona (100 mg/día) más rifampicina (600 mg/mes) y clofazimina (50 mg/día más 300 mg/mes). Esta pauta debe mantenerse hasta completar 24 meses, pero se acepta que se cumpla en un máximo de 36 meses.

- Lepra paucibacilar: Dapsona 100 mg/día más rifampicina 600 mg/mes durante un periodo total de seis meses que se puede extender máximo hasta nueve meses.

Desde junio de 1997 el comité de expertos de lepra de la OMS propuso el acortamiento del régimen usual de la TMD de 24 a 12 meses.³⁶ Sin embargo, esta recomendación no se ha acogido totalmente en nuestro país y muchos autores sugieren el tratamiento de la lepra MB por 24 meses. La justificación de esta conducta es que aunque las recidivas de la enfermedad con esta terapia son poco frecuentes, se han reportado tasas de recaída en los pacientes tratados con TMD que varían de 0% a 2.5% en los pacientes con lepra paucibacilar y de 0% a 7% en los pacientes con lepra multibacilar.³⁷ En un estudio realizado en la India con los mayores índices de recaídas hasta ahora reportados, el promedio fue de 7.7% y 90% y se presentaron en pacientes con IB = 4 al inicio del tratamiento. Los autores de este estudio recomiendan continuar la TMD en los pacientes con IB = 4, no solo por 24 meses sino incluso hasta lograr baciloscopias negativas.³⁸

Este comité también aceptó como válido el tratamiento ROM, con una única dosis de rifampicina (600 mg), ofloxacino (400 mg) y minociclina (100 mg) para la lepra paucibacilar con una única lesión, basados en los resultados de un estudio multicéntrico que incluyó 1453 pacientes.³⁹ Otra recomendación que se realizó fue la de utilizar la pauta de tratamiento ROM de forma mensual y durante 24 meses para aquellos pacientes que no toleran el uso de clofazimina. Para los enfermos con lepra multibacilar intolerantes a la rifampicina el comité recomienda la utilización de clofazimina (50 mg) junto con minociclina (100 mg) y ofloxacino (400 mg) diariamente durante seis meses; seguido de la administración diaria de clofazimina (50 mg) junto con ofloxacino (400 mg) o minociclina (100 mg) durante un tiempo adicional de al menos 18 meses.³⁶

Para asegurar una adecuada adherencia al tratamiento y así evitar la discontinuación de la terapia de forma inadecuada es fundamental explicar al paciente los princi-

pales efectos secundarios que aquél tiene.¹⁵ La rifampicina causa coloración anaranjada de los fluidos corporales por 48 horas luego de su administración y es hepatotóxica. La clofazimina puede causar hiperpigmentación pardogrisácea de la piel que desaparece lentamente una vez se discontinúa la medicación. También se asocia a ictiosis adquirida en los brazos y la región pretibial. En el sistema gastrointestinal puede producir intolerancia y cuando se administra por largos períodos, sus cristales pueden acumularse en el intestino y causar enteropatía. La dapsona produce cianosis secundaria a metahemoglobinemia y puede generar hemólisis grave principalmente en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; por esto se recomienda hacer control de hemoleucograma antes de iniciar el tratamiento y durante éste.

Aunque el rol del bacilo Calmette Guerin en la profilaxis de la lepra ha sido muy controvertido, un reciente metanálisis concluyó que hay evidencia suficiente y convincente del efecto protector de la vacuna BCG contra la lepra.⁴⁰

Conclusión

En la actualidad la lepra es considerada como una enfermedad poco transmisible, fácilmente diagnosticable, curable y de buen pronóstico si se realiza un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. Es responsabilidad de la comunidad médica conocer y tratar adecuadamente esta patología para evitar la discapacidad que supone tanto sufrimiento para los enfermos.

Referencias

1. Rea TH, Modlin RL. Leprosy. En: Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine (Two Vol. Set) 7th edition. McGraw-Hill; 2008. Chapter 186.
2. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Tomo III. Guía 18. Guía de atención de la lepra. 2007. p 29 URL disponible en: <http://www.minproteccion-social.gov.co/VBeContent/library/documents/Doc-NewsNo16159DocumentNo4194.PDF>. Ingreso 4 noviembre de 2007.
3. Rodríguez G, Orozco LC. Lepra. Santafé de Bogotá: Instituto Nacional de Salud. 1996.
4. De Zubiria R, Rodríguez G. Historia de la lepra, ayer, hoy y mañana. URL disponible en: <http://anm.encolombia.com/academ25161-lepra.htm> ingreso 5 de noviembre de 2007.
5. Historia sanatorio Agua de Dios. URL disponible en: http://www.sanatorioaguadedios.gov.co/quienes/quienes_historia.htm Ingreso 5 de noviembre de 2007.
6. World Health Organization. Leprosy Global Situation. URL disponible en: <http://www.who.int/lep/situation/en/> Ingreso 5 de noviembre de 2007.
7. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la lepra en la Región de las Américas. URL disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/lep-americas.htm> Ingreso 5 de noviembre de 2007.
8. Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, Ishii N. *Mycobacterium leprae* and leprosy: a compendium. Microbiol Immunol. 2001;45:729-36.
9. Cho SN, Cellona RV, Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Balagon MV, Abalos RM, et al. Detection of phenolic glycolipid I of *Mycobacterium leprae* in sera from leprosy patients before and after start of multidrug therapy. Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8:138-42.
10. Walker SL, Lockwood DN. The clinical and immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006;77-8:103-21.
11. De Souza FC, Marcos EV, Ura S, Opromolla PA, Nogueira ME. Comparative study between the Mitsuda test and the human leukocyte antigens in leprosy patients. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40:188-91.
12. Gamboa LA, Paredes M. Compromiso neurológico en la lepra. Univ med. 2003; 44 :217-223
13. Gómez JR, Moll F. Lepra: enfermedad olvidada. Situación actual y trabajo sobre el terreno. Enf Emerg. 2005;7:110-9.
14. Spiering E, De Boer T, Zulianello L, Ottenhoff TH. Novel mechanisms in the immunopathogenesis of leprosy nerve damage: The role of Schwann cells, T cells and *Mycobacterium leprae*. Immunol. Cell Biol. 2000; 78: 349-55.
15. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. Clin Dermatol. 2007 M; 25:165-72.
16. Araújo MG. Leprosy in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36:373-8.
17. Chimenos E, Pascual M, Pinol C, Vinals H, Rodríguez de Rivera ME, López J. Lepromatous leprosy: a review and case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11: E474-9.
18. Ffytche TJ. The prevalence of disabling ocular complications of leprosy: a global study. Indian J Lepr 1998;70:49 - 9.
19. Lewallen S, Courtright P. A overview of ocular leprosy after 2 decades of multidrug therapy. Int Ophthalmol Clin. 2007;47:87-101.
20. Burstein Alva Z. La lepra (Enfermedad de Hansen). Parte II: reacciones lepróticas y secuelas. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2005; 22: 151-3.
21. Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal. Lepr Rev 1994; 65:190-203.
22. Reyes Flórez O. La reacción leprosa una revisión. Derm. Venez. 2000. 38 : 85-95.
23. Fernández JL, Rangel Mayoral JF, Liso Rubio FJ. Revisión de la enfermedad de Hansen. Farm Hosp. 2004; 28: 123-9.
24. Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Leprosy: a primer for Canadian physicians. CMAJ. 2004 Jan 6;170:71-8.
25. Croft RP, Richardus JH, Smith WCS. Field treatment of acute nerve function impairment in leprosy using a standardized corticosteroid regimen — first year's experience with 100 patients. Lepr Rev 1997;68:316-25.
26. Pocatererra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O,

- Suneetha S, *et al.* Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:868-79.
27. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol* 1991;84:103- 8.
 28. Sampaio EP, Duppre NC, Nery JA, Moreira AL, Sarno EN. Development of giant reaction in response to PPD skin test in lepromatous leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993;61:205-13.
 29. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999;67:270 -8.
 30. Rijal A, Agrawal S, Agarwalla A, Lakhey M. Bullous erythema nodosum leprosum: a case report from Nepal. *Lepr Rev* 2004;75:177- 80.
 31. Como reconocer y tratar las reacciones leprosas. Guía de aprendizaje No. 2. ILEP. URL disponible en: <http://www.ilep.org.uk/documents/lg2sp.pdf> Ingreso 8 de enero de 2008.
 32. Helmer KA, Fleischfresser I, Kucharski-Esmanhoto LD, Neto JF, Santamaría JR. The Lucio's phenomenon (necrotizing erythema) in pregnancy. *An Bras Dermatol.* 2004; 79:205-10.
 33. Costa IM, Kawano LB, Pereira CP, Nogueira LS. Lucio's phenomenon: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005 ;44:566-71.
 34. Sehgal VN. Lucio's phenomenon/erythema necroticans. *Int J Dermatol.* 2005;44:602-5.
 35. Rodríguez G, Pinto R, Laverde C, Sarmiento M, Riveros A, Valderrama J, *et al.* Recidivas postratamiento de la lepra multibacilar. *Biomédica.* 2004;24: 133-9.
 36. WHO Expert Committee on Leprosy. 7th report. no. 874 of Technical Report series. Geneva: World Health Organization; 1998.
 37. URL disponible en www.clinicalevidence.com. Fecha de ingreso 15 de Enero de 2008.
 38. Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lepr Rev* 2000;71:144-53.
 39. Efficacy of single dose multidrug therapy for the treatment of single-lesion paucibacillary leprosy. Single-lesion Multi-centre Trial Group. *Indian J Lepr* 1997;69:121-9.
 40. Zodpey SP. Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:86-93.
-