

# Atención integral en lepra

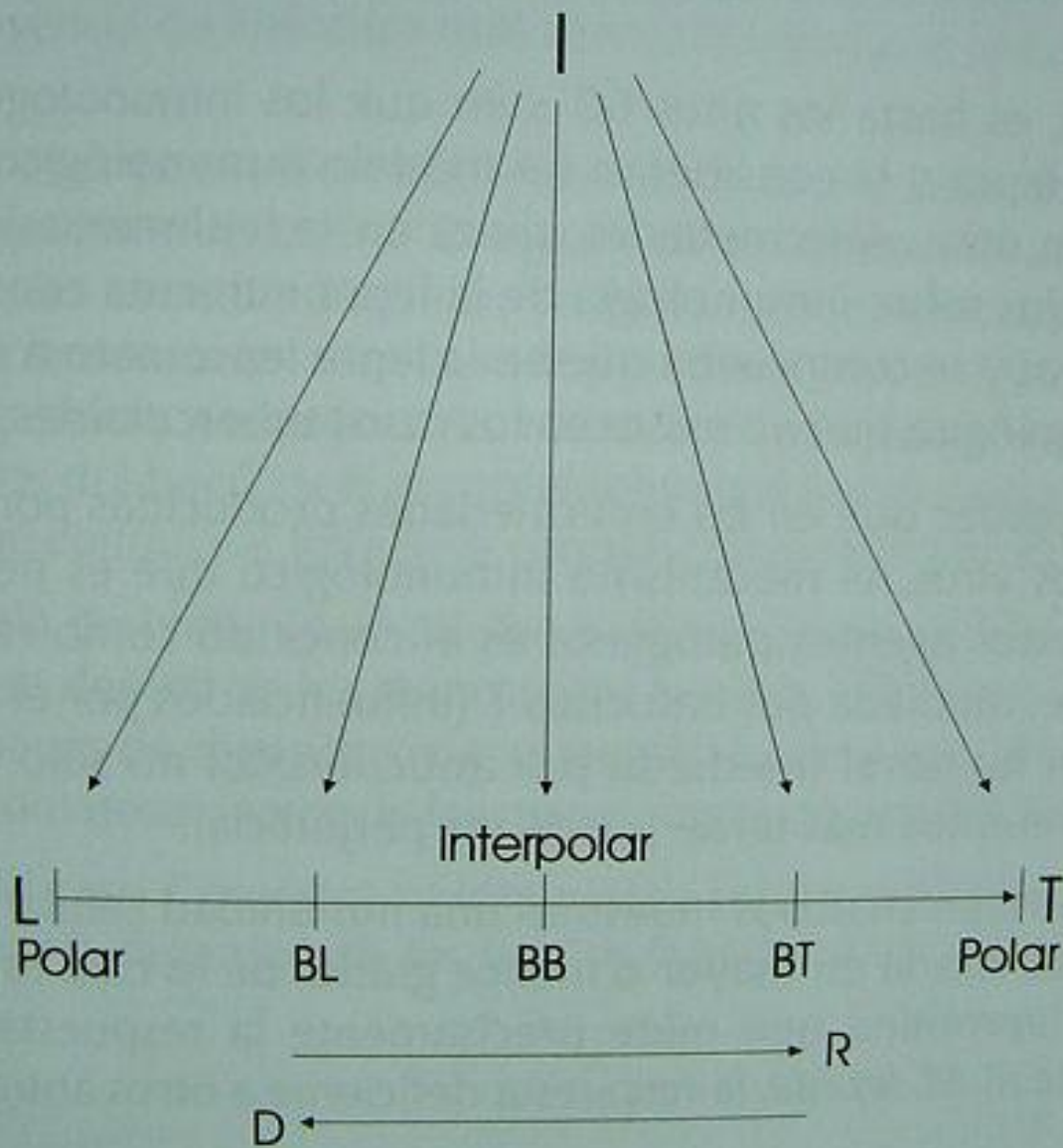
## Reacción leprosa

Dr. Mario Amaya Guerra  
Dermatología  
UMAE 25 IMSS  
Universidad de Monterrey

# CLASIFICACION DE LOS CASOS

- CLASIFICACION ACEPTADA MADRID 1953
- BASADA EN 4 PARAMETROS: CLINICO, BACILOSCOPICO, INMUNOLOGICO E HISTOPATOLOGICO
- POLOS: **LEPROMATOSO Y TUBERCULOIDE**
- CASOS INESTABLES: **INDETERMINADOS Y DIMORFOS O INTERPOLARES (BT, BB, BL)**
- CASOS MULTIBACILARES: LEPROMATOSOS
- CASOS PAUCIBACILARES: TUBERCULOIDES, INDETERMINADOS Y BT
- R. DE MITSUDA (HAYASHI-MITSUDA 1919) SE LEE A LAS 3 SEMANAS, +REACCION = -BACILOS
- LLN DICOTOMIA INMUNOLOGICA: < INMUNIDAD CELULAR, HUMORAL NORMAL.
- LT: INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL NORMALES

Cuadro 5.7  
CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA LEPROA



# COMO EMPIEZA LA LEPROA

- ◉ P. DE INCUBACION DE 5-6 AÑOS EN LLN Y 8-9 MESES EN LT
- ◉ PUEDE INICIAR CON CAIDA DE CEJAS, FIEBRE, E. NODOSO
- ◉ CONSTIPACION NASAL Y RINITIS CRONICA CON MUCOSIDAD SANGUINLENTA
- ◉ ZONAS DE HIPOESTESIA O ANESTESIA
- ◉ ALTERACIONES TROFICAS: ADELGAZAMIENTO DEL MEÑIQUE, PARALISIS FACIAL
- ◉ ZONAS DE ANHIDROSIS O HIPOHIDROSIS (P. DE POLICARPINA)
- ◉ INICIA COMO REACCION LEPROSA





















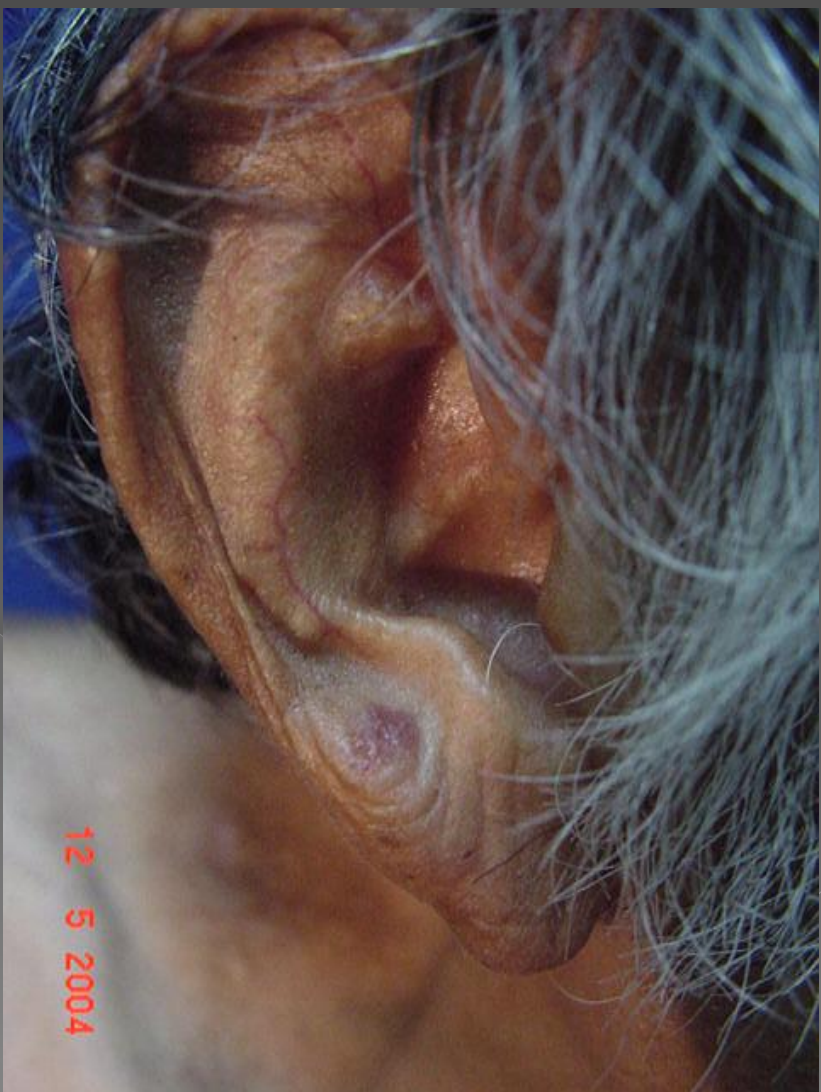


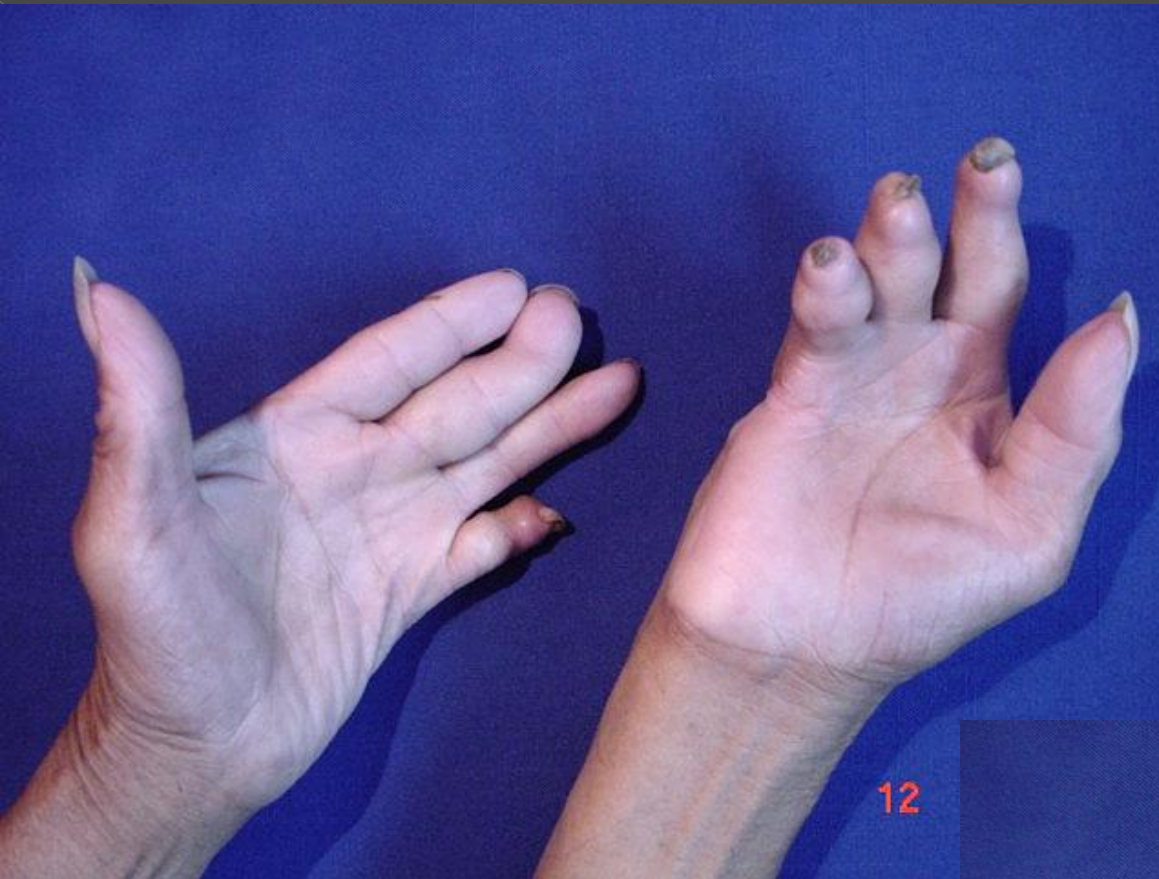












12



12 5 2004





LLD



















JUN 25 2001



JUN 25 2001





**Leprosy: Its different faces across time in the centro Dermatológico Dr Ladislao de la Pascua, México**

Claudia Aquino-Pérez, MD, Centro Dermatológico Dr Ladislao de la Pascua, Mexico City, Distrito Federal, Mexico; Fermín Jurado-Santa Cruz, MD, Centro Dermatológico Dr Ladislao de la Pascua, Mexico City, Mexico City, Mexico; Myrna Rodríguez-Acar, MD, Centro Dermatológico Dr Ladislao de la Pascua, Mexico City, Distrito Federal, Mexico; Obdulia Rodríguez-Rodríguez, MD, Centro Dermatológico Dr Ladislao de la Pascua, Mexico City, Distrito Federal, Mexico

**Epidemiologic features of leprosy patients studied over a period of 10 years in the dermatology center "Dr Ladislao de la Pascua"**

Gissel Castellanos Ramos, MD, Centro Dermatologico "Dr Ladislao de la Pascua," Mexico, DF, Mexico; Myrna Rodriguez Acar, MD, Centro Dermatologico "Dr Ladislao de la Pascua," Mexico, DF, Mexico

○ JAM ACAD DERMATOL MARCH 2010

- Fundado en 1937
- CDP ha tratado 7465 pacientes con lepra
- 65% LLN, 35% LT, LI, LB
- Prevalencia 0.06%, incidencia 0.02% (1 x 10 mil habitantes)
- En 2008, 223 nuevos casos detectados, 165 multibacilares
- Estudio de 10 años 1995-2005, 122 pacientes, masculinos 58%, femeninos 41%
- Guerrero 26%, Michoacan 14.7%
- LLN 69%, LB 15%, LT 7%

JAM ACAD DERMATOL FEBRUARY 2011



## Tropical medicine rounds

# The leprosy agents *Mycobacterium lepromatosis* and *Mycobacterium leprae* in Mexico

Xiang Y. Han<sup>1</sup>, MD, PhD, Kurt Clement Sizer<sup>1</sup>, MD, Jesús S. Velarde-Félix<sup>2</sup>, PhD, Luis O. Frias-Castro<sup>2</sup>, MD, and Francisco Vargas-Ocampo<sup>3</sup>, MD, MSc

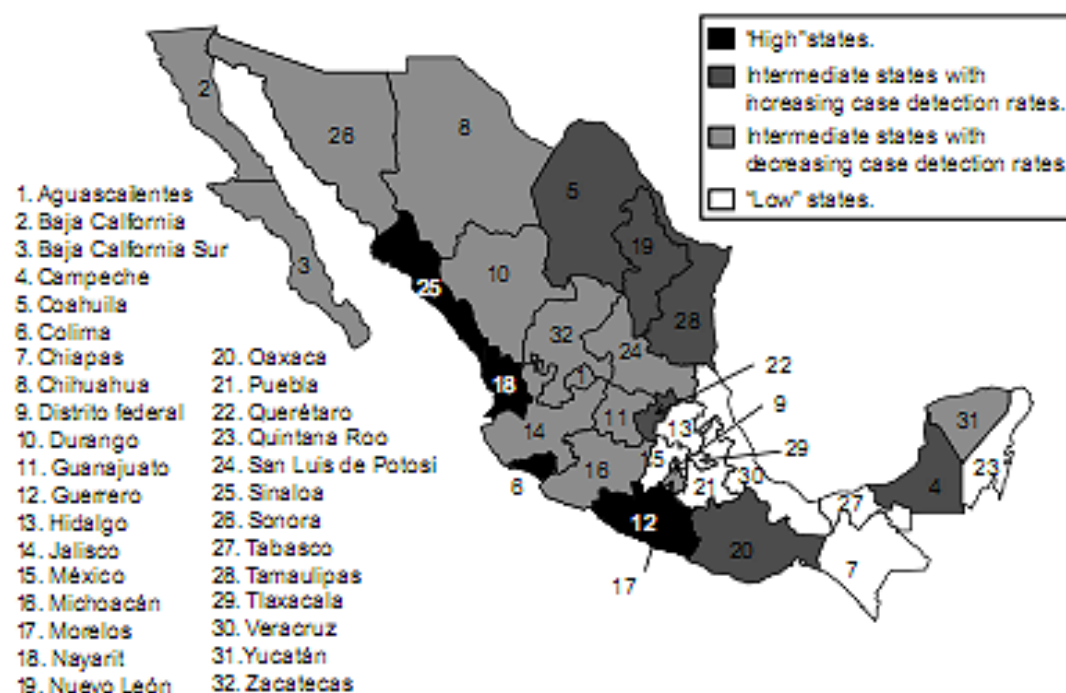


Figure 4. 'High', 'Low', 'Intermediate increasing' and 'Intermediate decreasing' states.

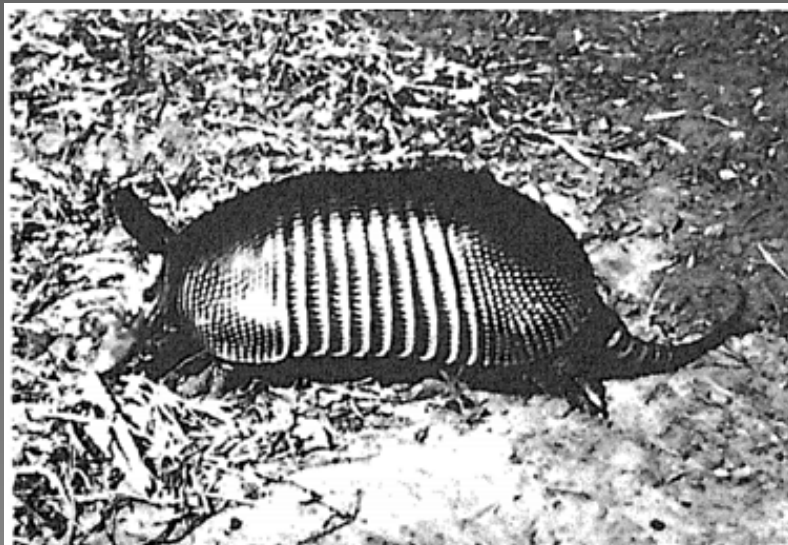
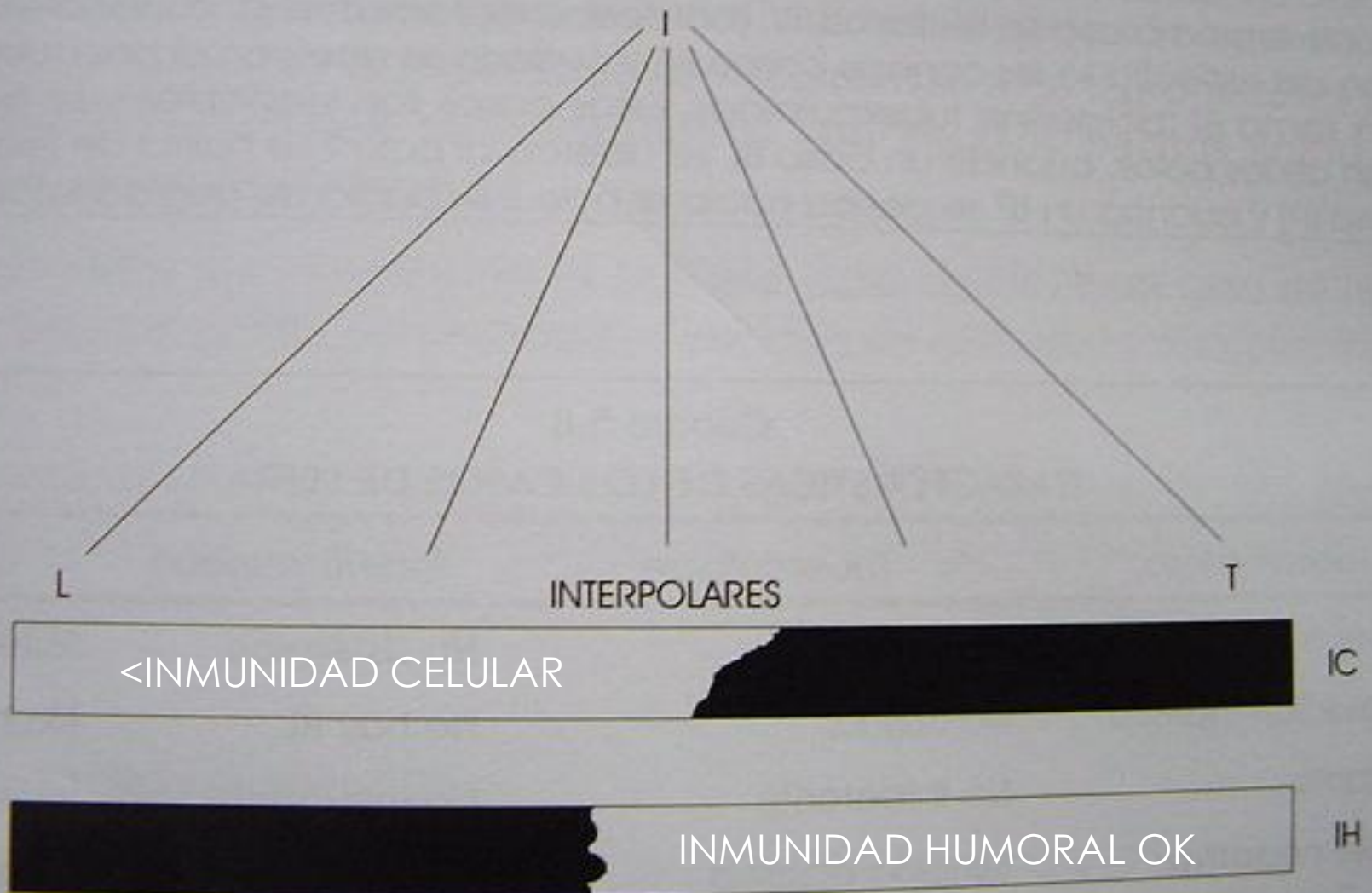


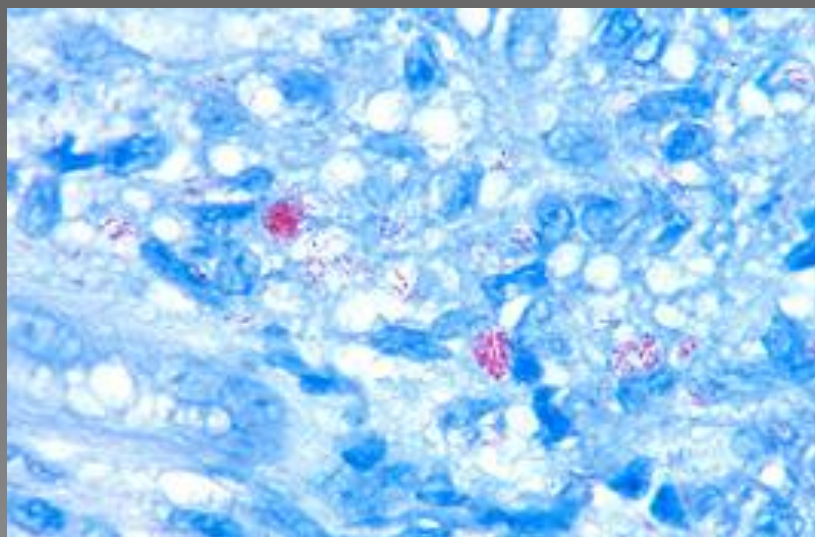
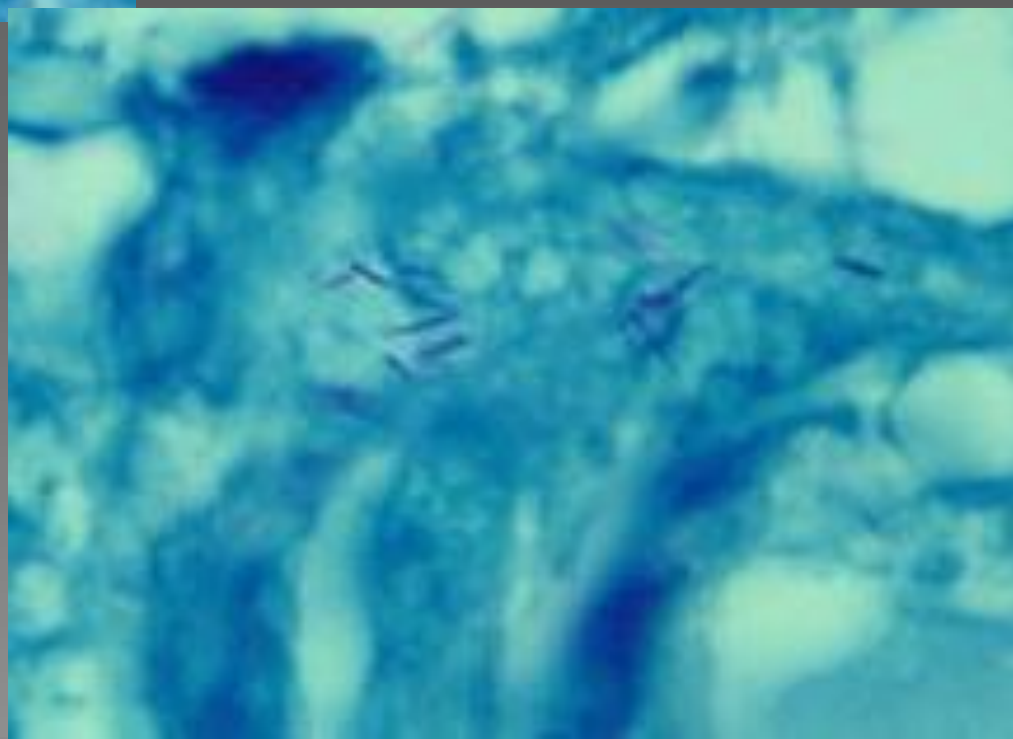
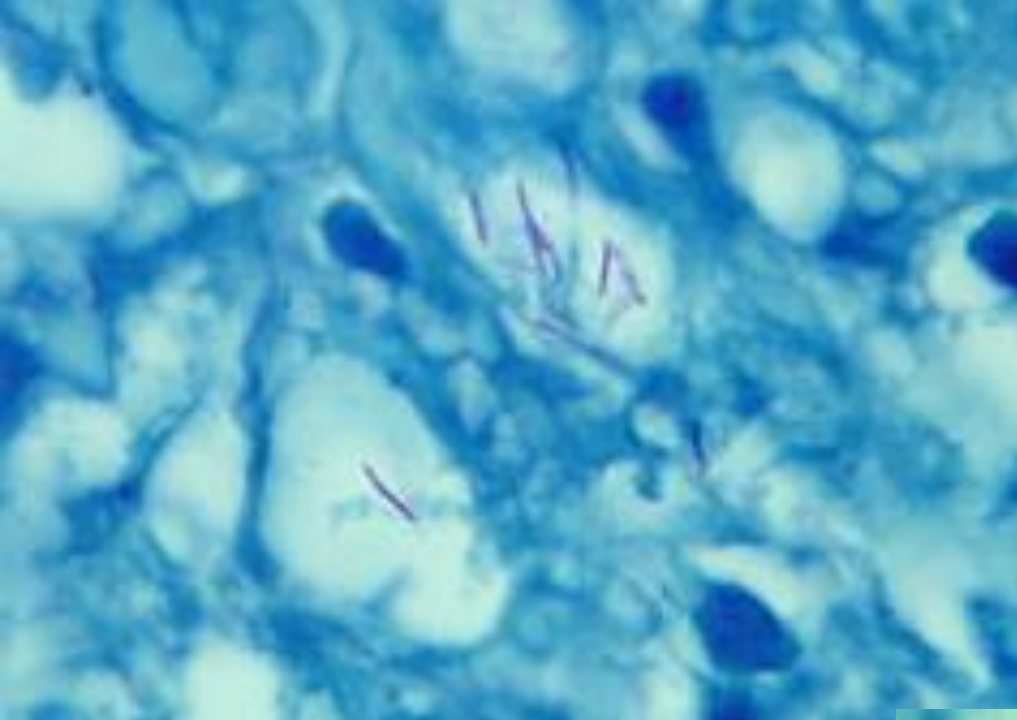
Fig. 4. The 9-banded armadillo, *Dasypus novemcincta*.



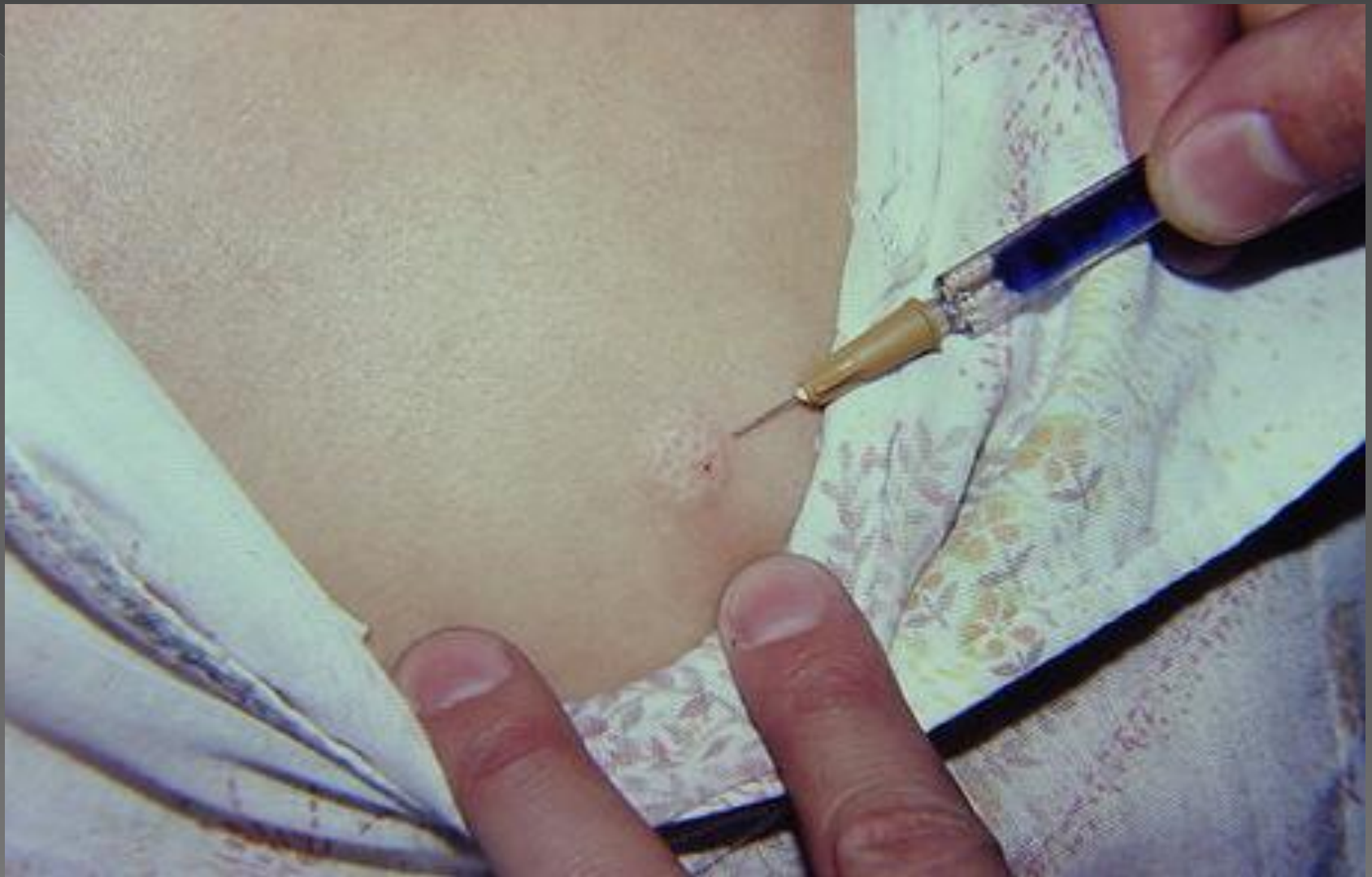
Geographic distribution of present cases









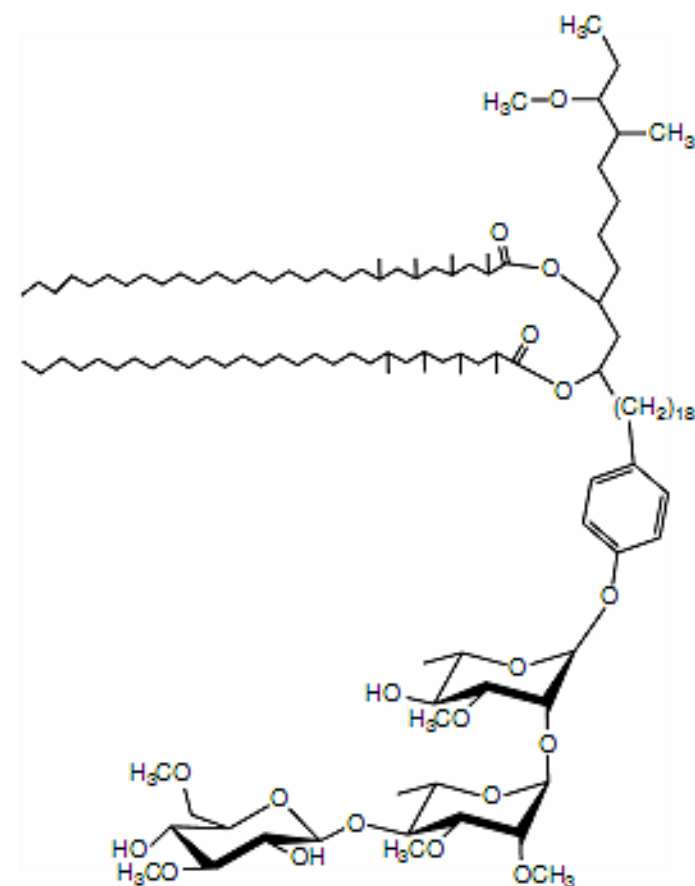


LEPROMINOREACCION O MITSUDA  
LECTURA A LOS 28 DIAS

# The Role of *Mycobacterium leprae* Phenolic Glycolipid I (PGL-I) in Serodiagnosis and in the Pathogenesis of Leprosy

JOHN S. SPENCER &amp; PATRICK J. BRENNAN

*Department of Microbiology, Immunology & Pathology, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523-1682, USA*





# ESTADOS REACCIONALES

1. EXACERBACION DE LESIONES PREEXISTENTES
2. LEPRO REACCIONES CON APARICION DE NUEVAS LESIONES Y ATAQUE AL ESTADO GENERAL:

**REACCIONES TIPO I:** EN CASOS INTER O SUBPOLARES, R. DE REVERSA Y R. DE DEGRADACION (tipo IV de Gell-Coombs)

**REACCIONES TIPO II:** EN CASOS LEPROMATOSOS POLARES O SUBPOLARES Y EN BL. R. ARTHUS POR COMPLEJOS INMUNES, SE RELACIONA AL FNT-a (tipo III de Gell-Coombs)

OCURRE EN 75% DE CASOS DE LLN O DIFUSOS

SINTOMAS GENERALES: FIEBRE, ANOREXIA, NAUSEAS, VOMITOS, CEFALEA, MIALGIAS, ARTRALGIAS

2 TIPOS: **ERITEMA NUDOSO Y ERITEMA POLIMORFO: LLN**

**ERITEMA NECROSANTE O F. DE LUCIO: LLD**

# ESTADOS REACCIONALES

- Reacción leprosa tipo 1 y 2 mas frecuentes los primeros 6 meses de TX
- 72% primer año
- 19% en segundo y tercer año
- Recurrencia de episodios 2-3
- Neuritis importante 35%, mano en garra 8%
- Prednisona mas efectiva en reacciones leves





# ESTADOS REACCIONALES

- ◉ Factores precipitantes: stress, vacunas, embarazo, tx antileproso, infecciones, antibioticoterapia
- ◉ Edema de manos, cara y pies en ambos tipos
- ◉ Aumento de neuritis: radial, cubital, facial, mediano, peroneo, parálisis facial, pié caído, > alteraciones motoras
- ◉ Reacción tipo 1 (Reversa) mas común en BT, BB y TT aumento de lesiones cutaneas, mas eritema, úlcera probable (lepra lazarina), neuritis + intensa
- ◉ Reacción tipo 2: Eritema nudoso leproso, Eritema multiforme, casos LL y BL, en cara, MSs, MIs, tronco, puede haber lesiones pustulosas, vesiculosas, y supurativas

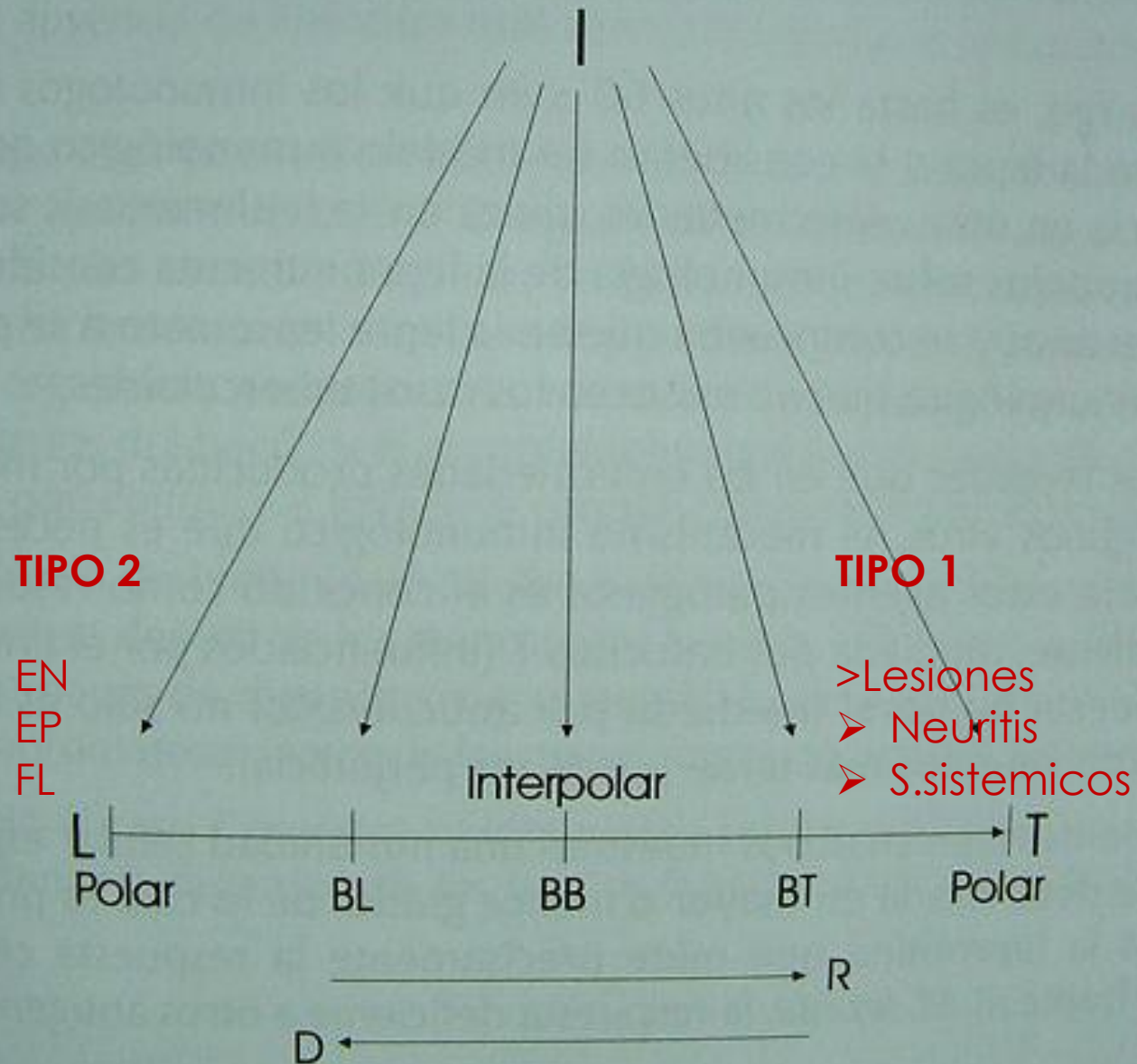
# ESTADOS REACCIONALES

## OTRAS MANIFESTACIONES

- Fiebre, calosfrios, malestar general, cefalea
- Edema cutaneo, aumento de molestias neuríticas, disestesias, parestesias, hipoestesias, hiperestesias
- Hepato-esplenomegalia, adenomegalias, proteinuria, hipoalbuminemia, epididimo-orquitis, iritis, epistaxis
- Gamopatía monoclonal, hipocalcemia
- Aumento de transaminasas, alteraciones en PF renal, insuficiencia renal, anemia severa, vasculitis, CID, sepsis



Cuadro 5.7  
CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA LEPROA



Cuadro 5.9  
ESTADOS REACCIONALES DE LA LEPROA

Tipo	Caso	Lesiones	S. Grais	Baci- los	Mitsu- da	Histop.	Pato- genia	Tratamiento
Exacer- bación L	L	Aumento de lesiones preexistentes	+	+++	---	Lepr.		de la lepra
Exacer- bación T	T	Exacerbación de lesiones	-	---	+++	Tuberc.	IC	de la lepra + c. esteroides
Reversa	Lsp, BL, BB	Placas nodoedematos as, neuritis	+	±	+	Tuberc. + edema	IC	c. esteroides
Degrado	Tsp, BT, BB	Lesiones tipo lepromatoso	-	+++	---	Lepr.		de la lepra
R leprosa	L, BL	Eritema nudoso, Eritema polimorfo, Eritema necrosante, Neuritis	+++	±	---	Vasculitis	IH CI	Talidomida Clofazimina colchicina

L=lepromatoso, T=tuberculoide, Lsp=lepromatoso subpolar, Tsp=tuberculoide subpolar, IC=inmunidad celular, IH=inmunidad humoral, CI=complejos inmunes



LLN









LLN + R. LEPROSA  
TIPO E. MULTIFORME







ERITEMA NUDOSO

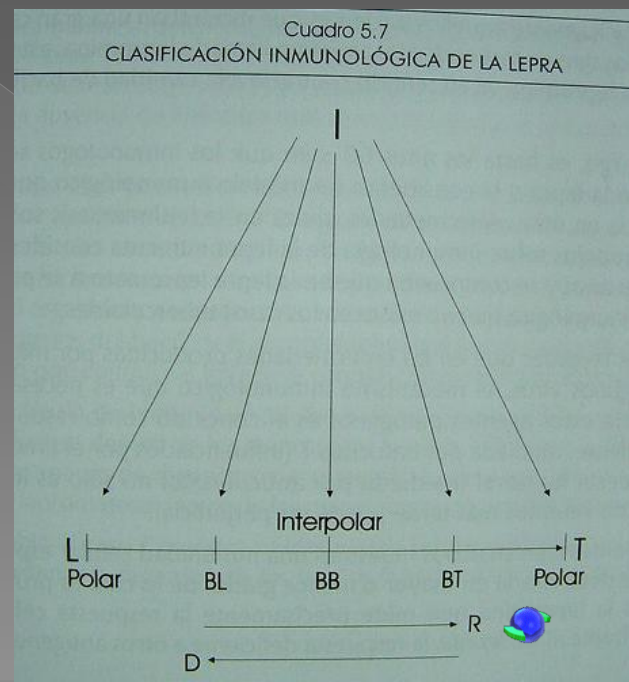


FEB 26 2003

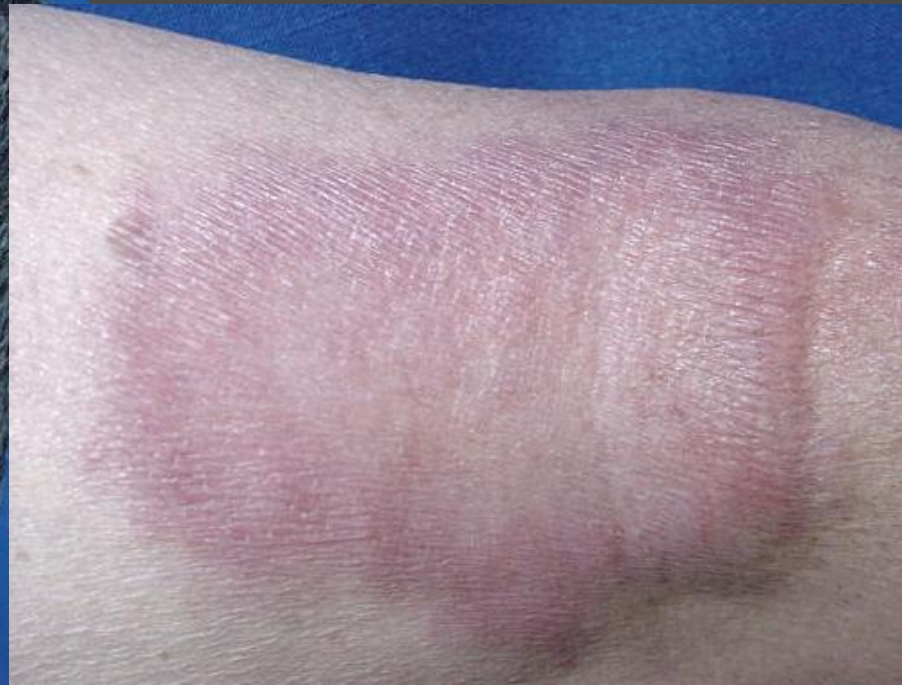
REACCION DE REVERSA



FEB 26 2003









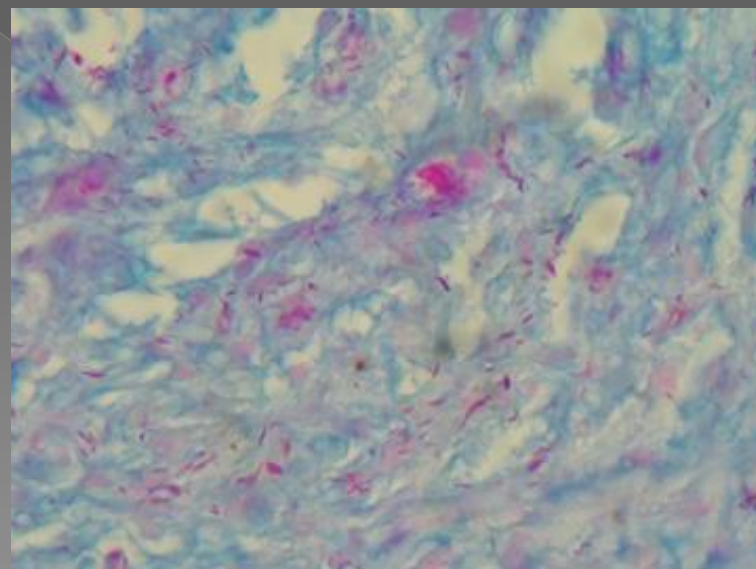
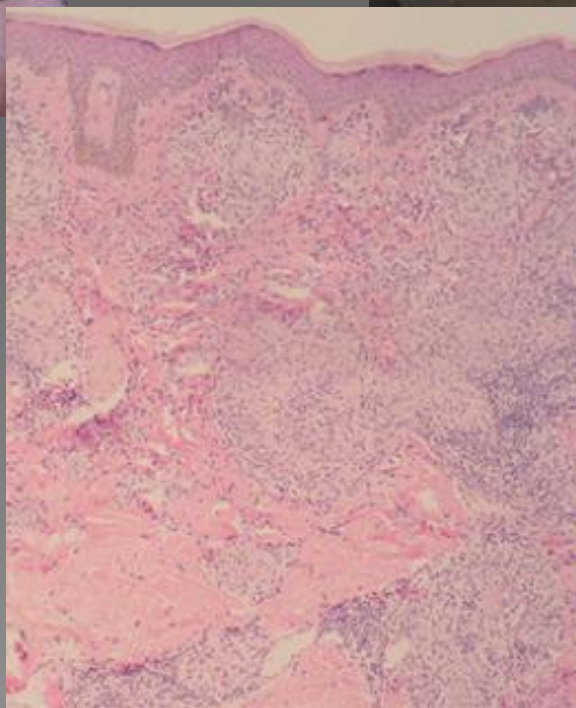
FEB 26 2



FEB 26 2003



RL TIPO 1





LESION NODO-EDEMATOSA DE CASO DIMORFO



Case report

## **Lepromatous leprosy in erythema nodosum leprosum reaction mimicking Sweet's syndrome**

Yee-Kiat Heng, MRCP, Yuun-Tirng Lynn Chiam, MRCP, Yoke-Chin Giam, MMED(PAEDS),  
and Wei-Sheng Chong, FRCP



## Lesional T-cell subset in leprosy and leprosy reaction

Punkae Mahaisavariya, MD, Kanokvalai Kulthanan, MD, Supakan Khemngern, MA, BS, and Sumruay Pinkaew, MSc, BEd

**Table 2** Percentages and ratios of T-lymphocyte subsets\*

Leprosy type	<i>n</i>	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8
TT	5	62.0 ± 10.95	42.0 ± 15.47	1.68 ± 0.83
BT	9	71.11 ± 22.62	27.78 ± 13.26	3.11 ± 1.88
LL	3	66.67 ± 20.82	46.67 ± 11.55 <sup>†</sup>	1.50 ± 0.66 <sup>†</sup>
Type I	8	80.63 ± 10.16	36.25 ± 11.88	2.54 ± 1.15
Type II	12	79.17 ± 15.05	19.58 ± 13.37 <sup>†</sup>	5.83 ± 3.68 <sup>†</sup>



# Gene Set Signature of Reversal Reaction Type I in Leprosy Patients

**Marianna Orlova<sup>1</sup>, Aurélie Cobat<sup>1,2</sup>, Nguyen Thu Huong<sup>3</sup>, Nguyen Ngoc Ba<sup>3</sup>, Nguyen Van Thuc<sup>3</sup>, John Spencer<sup>4</sup>, Yohann Nédélec<sup>5</sup>, Luis Barreiro<sup>5</sup>, Vu Hong Thai<sup>3</sup>, Laurent Abel<sup>6,7,8</sup>, Alexandre Alcaïs<sup>6,7,8,9</sup>, Erwin Schurr<sup>1,2\*</sup>**

1 McGill International TB Centre, The Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada, 2 Departments of Human Genetics and Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, 3 Hospital for Dermato-Venereology, Ho Chi Minh City, Vietnam, 4 Department of Microbiology, Immunology and Pathology, College of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, Colorado State University, Fort Collins, Colorado, United States of America, 5 Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital Research Centre, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada, 6 Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France, 7 University Paris Descartes, Imagine Institute, Paris, France, 8 St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, New York, United States of America, 9 URC-CIC, Hopital Tarnier, Paris, France

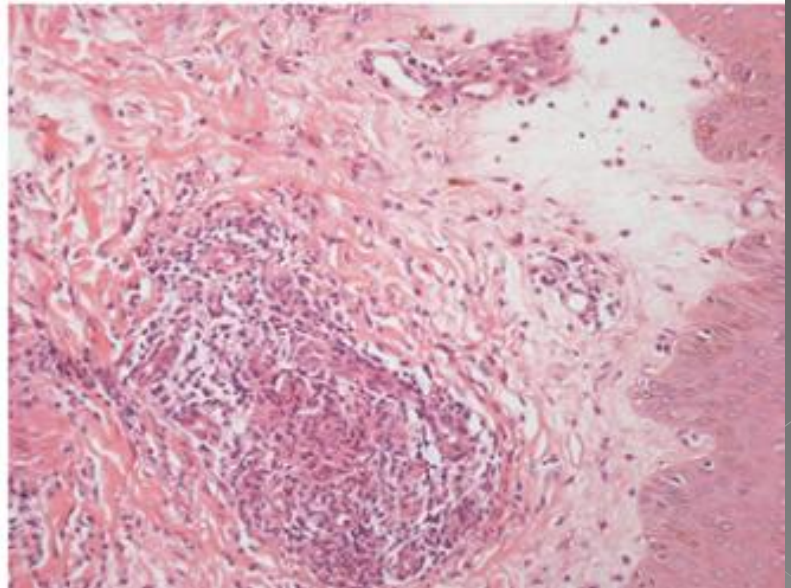
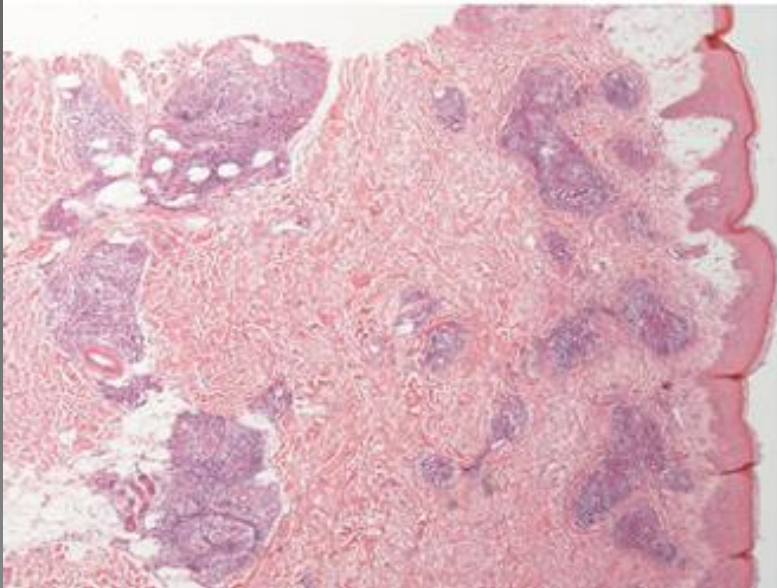
- Incidencia del 6-67%
- R. tipo 1 ocurre principalmente en casos BL, BB y BT
- Por LTH1 y liberación de citoquinas IL-2, FNT, IFN-gama, IL-12
- Reacción a nervios y piel
- Existe firma genética inata que codifica factores pro-inflamatorios
- Existe defecto inato en regulación de respuesta inflamatoria a antígenos de lepra

**Table 3.** List of 44 T1R signature genes differently regulated in former T1R group in comparison with former leprosy patients, sorted by functional group.

Genes symbol	FC <sub>T1R</sub> /FC <sub>LEP</sub> ( $\Delta$ FC) <sup>a</sup>	Function
<i>I. Pro-inflammatory regulators</i>		
ADA	5.57/4.0 (1.39)	Activates T cell proliferation and Th1 cytokines production [40]
CCL2	13.96/7.74 (1.80)	Monocyte recruitment [41]
CCL3	74.03/54.3 (1.36)	Recruitment of CD8+ T cells [42]
CCL3L1*	60.6/44.8 (1.35)	Macrophage and T cell recruitment [43]
CCL3L3	26.5/17.4 (1.52)	Monocyte recruitment [44]
CCL4L1	11.2/6.7 (1.66)	Monocyte recruitment [41]
CCL20	11.15/8.4 (1.32)	Dendritic, activated T cells recruitment [45]
IL1A	31.5/21.4 (1.47)	Pro-inflammatory cytokine [46]
IL1B	62.0/40.2 (1.54)	Pro-inflammatory cytokine [47,48]
IL6	14.8/11.1 (1.33)	Pro-inflammatory cytokine [47,48]
IL23A	10.85/8.05 (1.35)	Pro-inflammatory cytokine [48]
TNFAIP2SPP1	3.4/2.3 (1.48) 2.5/3.5 (0.71)	Pro-inflammatory cytokine [49,50]; Promotes cell migration [51] Pro-inflammatory cytokine [52–54], indicator of host response to mycobacterial infection [55]
TAGAP*	3.35/4.67 (0.72)	T-cell activation [56], association with pro-inflammatory diseases [57,58]
FCAR	2.6/3.57 (0.73)	Stimulates cytotoxicity, release of pro-inflammatory cytokines [59]
<i>II. Arachidonic acid pathway</i>		
PTGS2*	16.8/8.5 (1.98)	Production of PGs [31]
TNFAIP6	12.0/6.0 (2.0)	Induction of COX-2 [30]
GPR109B	5.9/4.5 (1.32)	Induction of PGs production [60]
CYP1B1	4.3/3.1 (1.4)	Metabolism of AA [61]



<i>C1QTNF1 ADCY3</i>	2.9/2.1 (1.38) 6.03/8.65 (0.69)	Induction of PGs production [62,63] Induction of PGs production [62,63]
<i>III. Negative regulation of inflammation</i>		
<i>ORM1</i>	95.1/60.6 (1.57)	Strong anti-inflammatory function [32,64]
<i>KYNU*</i>	7.5/5.5 (1.38)	Kynurenine metabolism [37]
<i>IDO1</i>	9.9/7.5 (1.32)	Tryptophan metabolism [37]
<i>PLA2G7</i>	8.7/6.7 (1.30)	Anti-inflammatory regulator [39]
<i>PI3</i>	15.7/8.2 (1.90)	Anti-inflammatory regulator, antimicrobial molecule, tissue repair [65]
<i>SPINK1 SOD2*</i>	24.2/15.4 (1.57) 3.2/5.9 (0.54)	Prevents activation of proMMPs [66] Suppressor of oxidative tissue damage [67]; anti-inflammatory effect [68]
<i>KLF10</i>	2.0/2.7 (0.74)	Repression of inflammation and proliferation [69]
<i>LILRA3</i>	3.4/4.9 (0.69)	Potential anti-inflammatory function, upregulated by IL-10 [70]
<i>CD274</i>	4.5/6.0 (0.75)	Regulation of T cells activation and tolerance [71]
<i>MAFB</i>	2.4/3.6 (0.67)	Induces monocyte-macrophage differentiation [72], development of autoreactive cell [73]
<i>IV. Unclassified genes</i>		
<i>AGAP3</i>	3.8/2.7 (1.37)	GTPase
<i>C20ORF160</i>	2.76/2.0 (1.37)	Unknown function
<i>C15ORF48</i>	29.6/18.4 (1.61)	Unknown function
<i>MARCKS</i>	5.6/4.2 (1.33)	Neutrophil adhesion and migration
<i>NBN</i>	3.9/2.8 (1.39)	DNA damage repair
<i>RGL1 FCGR1B</i>	3.3/2.5 (1.32 ) 3.5/4.6 (0.76)	Regulation of signal transduction via small GTPases High-affinity receptor for immune-globulins
<i>GNPDA1</i>	4.2/5.5 (0.76)	Glucosamine catabolic process
<i>UMK2</i>	2.5/3.3 (0.76)	Cell cycle, spindles, chromosomal division
<i>LRRC50</i>	2.7/3.8 (0.73)	Assembly of the dynein-arm complexes





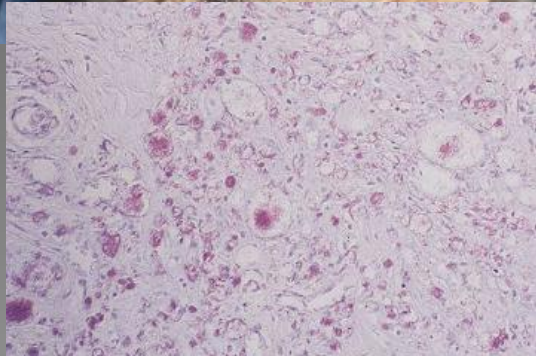
# FENOMENO DE LUCIO

- Lucio y Alvarez 1852
- Latapi 1948
- Semeja EN leproso pero con úlceras y necrosis (E. necrotizante)
- En LL difusa, aparición cíclica de lesiones púrpuricas ----  
→ ulceraciones dolorosas de meses a años → cicatrices atróficas
- Principalmente en piernas, gluteos y tronco
- Dos mecanismos de producción: Reacción Ag-Ab a nivel de vasos y efecto directo del bacilo sobre el vaso sanguíneo
- HP: Vasculitis leucocitoclástica, trombosis y necrosis
- IFD: depósitos de IgG, IgM, C3, C1q
- TX: Talidomida 400mg x día (mejor en EN leproso), esteroides sistémicos, clofazimina (300mg x día), plasmaféresis
- Pronóstico malo, complicaciones frecuentes, mortalidad ?

# Fatal Lucio's phenomenon in 2 patients with previously undiagnosed leprosy

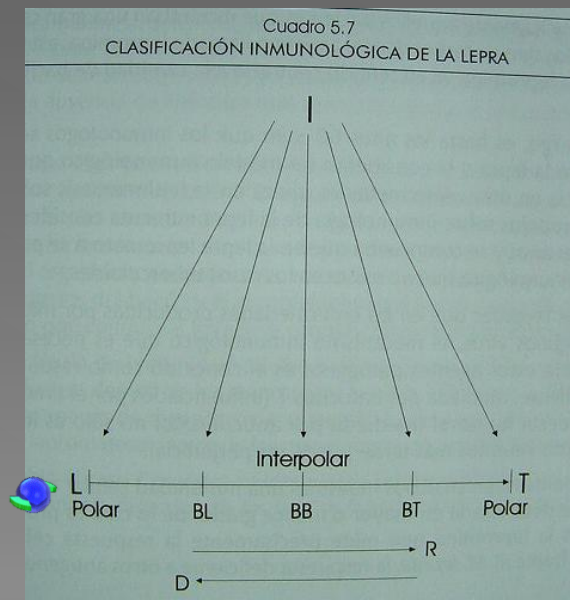
Por Ang, MD, Yong-Kwang Tay, MD, See-Ket Ng, MD, and Chew-Swee Seow, MD  
*Singapore*

Lucio's phenomenon, a rare, aggressive, occasionally fatal type 2 reaction occurring in the nodular type of lepromatous leprosy. The clinical diagnosis of Lucio's phenomenon is difficult as there are no known predictive or prognostic factors. Despite institution of aggressive treatment, both cases had fatal outcomes. (J Am Acad Dermatol 2003;48:958-61.)





LLD + F. DE LUCIO







# MANEJO DE RL

- Puede considerarse como una urgencia dermatològica
- Depende de tipo de reacciòn, tipo de lesiòn, presencia de edema, compromiso nervioso, embarazo, historia de alergia a medicamentos
- Al inicio hospitalizar al paciente, cuidados generales, monitoreo hidroelectrolítico, antipiréticos, analgèsicos, laboratorio de rutina, VSG, tele de torax, ECG, identificar otras alteraciones sistèmicas, medidas higienico-dietéticas
- Tipo 1: Corticoesteroides (PDN 40mg x día), AINES, QUINOLONAS
- Tipo 2: Clofazimina y talidomida, para neuritis intensa esteroides dosis bajas, también colchicina, pentoxifilina, CyA, IgGIV
- F. de Lucio: Talidomida poco efectiva, mejor esteroides, azatioprina, ciclofosfamida, plasmafèresis

# The Treatment of Lepra Reaction In Lepromatous Leprosy

## Fifteen Years' Experience with Thalidomide

JACOB SHESKIN, M.D.

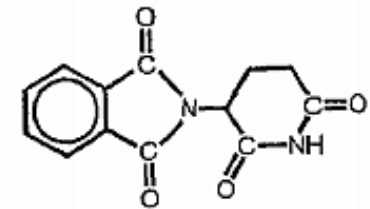


Fig. 1.

- Israel 1964
- De beneficio en neuritis, iritis e iridociclitis combinada con esteroides
- Acciòn sobre cefalea, anorexia, vòmitos, hepatoesplenomegalia, orquitis, artralgias, mialgias e insomnio, <leucocitosis

TABLE 1. Comparison of the Effects of Thalidomide and Placebo in Lepra Reaction in Various Studies

Method	Treatment	No. of Patients	L.R.	Improved	No change or Worse
Empirical	Thalidomide	6		6	0
Comparative	Thalidomide		22	22	0
	Placebo		12	0	12
Double-blind	Thalidomide		85	78 (91.76%)	7 (8.24%)
	Placebo		88	24 (27.26%)	64 (72.74%)
World wide survey	Thalidomide	4522		4479 (99%)	43 (1%)



- Efectos secundarios: Constipación, urticaria, edema facial unilateral, insomnio, < libido, NEURITIS
- Dosis inicial 400mg x día, luego 50-100mg x día
- Ventajas: acorta la duración de la reacción, reduce secuelas nerviosas, musculares y óseas

Permite mantener dosis óptimas de Tx antileproso sin riesgos de RL  
Evita o acorta hospitalizaciones por RL

TABLE 2. *Measurement of Motor Conduction Velocity in Ulnar Nerves in a Patient with Leprosy Reaction Treated with Thalidomide*

	R. Ulnar Nerve	L. Ulnar Nerve
Before leprosy reaction	62 m/sec.	57 m/sec.
During first lepra reaction	33 m/sec.	29 m/sec.
48 hours after start of Thalidomide	53 m/sec.	42 m/sec.
14 days after start of Thalidomide	59 m/sec.	54 m/sec.
1 year after start of Thalidomide	59 m/sec.	59 m/sec.
6 years after start of Thalidomide	57 m/sec.	55 m/sec.
13 years after start of Thalidomide	54 m/sec.	51 m/sec.

# Effect of Thalidomide on the Expression of TNF- $\alpha$ m-RNA and Synthesis of TNF- $\alpha$ in Cells from Leprosy Patients with Reversal Reaction

Azeb Tadesse,<sup>1,2,3</sup> Markos Abebe,<sup>1</sup> Elizabeth Bizuneh,<sup>4</sup> Wondwossen Mulugeta,<sup>4</sup> Abraham Aseffa,<sup>1</sup> and E.J. Shannon<sup>3</sup>

doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01484.x

*Journal of Dermatology* 2012; 39: 711–714

## CASE REPORT

### Deep venous thrombosis and pulmonary embolism secondary to co-administration of thalidomide and oral corticosteroid in a patient with leprosy

Sayaka YAMAGUCHI,<sup>1</sup> Yuichi YAMAMOTO,<sup>1</sup> Atsushi HOSOKAWA,<sup>1</sup> Keisuke HAGIWARA,<sup>1,2</sup> Hiroshi UEZATO,<sup>1</sup> Kenzo TAKAHASHI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, and <sup>2</sup>Chuo Dermatological Office, Naha, Okinawa, Japan



# CONCLUSIONES

- En áreas endémicas la lepra sigue siendo un problema de salud pública
- Importante identificación precisa de contactos y fuente
- Necesidad de programas de control estrictos, medios más precisos para el diagnóstico temprano y clasificación certero de los casos  
mejoramiento de habilidades y destrezas dx en personal de laboratorio que lleva a cabo BAAR, disponibilidad de Mitsuda, medios dx paraclínicos específicos, biopsias, entrenamiento y educación a médicos de primer nivel para identificación y sospecha casos nuevos
- Facilidad para la obtención de Tx. (OMS) para más servicios médicos, IMSS, ISSTE, etc
- Con todo lo anterior será mejor una detección temprana de lepra y así evitar que el paciente desarrolle una reacción leprosa

# Gracias



[marioamaya@intercable.net](mailto:marioamaya@intercable.net)