

# Lepra neural primaria: definición y criterios de manejo

*Primary neural leprosy: definition and management criteria.*

**Gerzaín Rodríguez<sup>1</sup>, Rafael Pinto<sup>1</sup>.**

1. Grupo de Microbiología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

## Resumen

La lepra neural pura, o primaria, es una neuropatía periférica. Es una forma clínica de la lepra en la cual no hay lesiones cutáneas ni historia de haberlas tenido. La afección principal ocurre en los troncos nerviosos que, usualmente, están engrosados y en cuyo trayecto se presenta hipoestesia o anestesia, y si el nervio es mixto, atrofia y pérdida funcional de los músculos inervados. Los nervios más comúnmente afectados son el cubital, el ciático poplíteo externo, el auricular y el mediano. El diagnóstico clínico es difícil y la enfermedad puede pasar desapercibida durante años, con daño neural cada vez con mayor discapacidad. El tener criterios clínicos, epidemiológicos, histopatológicos, inmunológicos, biomoleculares y electromiográficos sobre la enfermedad es de gran ayuda para su diagnóstico preciso.

En este artículo, basado en nuestra experiencia, en la revisión de literatura sobre el tema y en la atención de pacientes en el Sanatorio de Agua de Dios (Cundinamarca), presentamos aspectos que cubren estas áreas del conocimiento de la lepra neural, los cuales son útiles para su manejo y accesibles de ser implementados en el Programa Nacional de Control de la Lepra.

**PALABRAS CLAVE:** lepra neural pura, lepra neural primaria, neuropatía periférica, nervios periféricos, lepra.

## Summary

Pure neural or primary neural leprosy is a peripheral neuropathy. It is a clinical form of leprosy without cutaneous lesions or history of having had them. Lesions occur within neural trunks, which usually appear thickened. The skin innervated by them is hypo or anesthetic and if the affected nerve is a mixed one, there is hypotrophy or atrophy of the innervated muscles. Neural trunks most commonly affected are the ulnar, the common peroneal, the preauricular, and the median. Diagnosis is difficult, and the disease may go undiagnosed for years with progressive neural damage. To have proper criteria for the diagnosis and management of pure neural leprosy is necessary to avoid sequelae of this disease.

We here revise the clinical, histopathological, immunological, biomolecular and electroneuromyographic aspects of the disease, based on our experience, literature review and in the study of patients in the Sanatorio de Agua de Dios (Cundinamarca, Colombia), where the disease is prevalent. Our aim is that these concepts become useful for physicians engaged in the study of leprosy and in the National Program of Leprosy Control.

**KEY WORDS:** pure neural leprosy, primary neural leprosy, leprosy diagnosis, peripheral nerves.

## Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez.

Email: gerzain\_rodriguez@yahoo.com

*Recibido: 8 de febrero de 2010.*

*Aceptado: 19 de abril de 2010.*

No se reportan conflictos de intereses.

## Introducción

La lepra neural pura o primaria es una forma clínica de la enfermedad que cursa como una neuropatía periférica, sin la presencia de las lesiones de la piel usuales de la lepra, tales como máculas, pápulas, placas o nódulos, ni historia de haberlas tenido<sup>1,2</sup>. Es de difícil diagnóstico y puede permanecer sin detectarse durante años, causando daño neural importante.

El objetivo de este trabajo es presentar criterios sobre las características generales de la lepra neural pura, con base en nuestra experiencia y en una corta revisión de la literatura, así como sugerir normas para su diagnóstico y manejo que, eventualmente, puedan ser útiles en el Programa Nacional de Control de la Lepra.

## Características generales

En la lepra neural pura es común que haya engrosamiento del tronco nervioso afectado, pero este hallazgo clínico puede faltar<sup>3,4</sup>. Se pueden afectar uno o varios troncos nerviosos o sus ramas cutáneas. Se presenta anestesia, hipoestesia, y hormigueo o adormecimiento de las zonas inervadas correspondientes. También, puede haber neuritis que se manifiesta por engrosamiento neural y por dolor espontáneo o a la palpación del nervio afectado. Si éste es mixto, se observan atrofia o hipotrofia de los músculos inervados, con diversos grados de déficit motor. Los troncos nerviosos afectados con mayor frecuencia son el cubital, el ciático poplíteo externo, el auricular y el mediano. La entidad es de diagnóstico difícil y empeora con el transcurso del tiempo<sup>1-4</sup>.

En un paciente con lepra neural primaria, luego de meses o años de tener la enfermedad sin tratamiento, o al comienzo de éste, es posible que se presenten las lesiones usuales de la lepra en la piel<sup>1,5</sup>.

La mayoría de los pacientes con lepra neural pura son hombres jóvenes<sup>6</sup>, pero la enfermedad se presenta también en mujeres<sup>6</sup> y, ocasionalmente, en niños<sup>1-4</sup>. Es común que exista el antecedente de lepra en la familia, o historia de contacto con pacientes de lepra.

## Criterios diagnósticos

Además de las características clínicas mencionadas, es conveniente contar con los siguientes criterios diagnósticos<sup>1-4</sup>:

### A. Concluyentes

1. Demostración del bacilo de Hansen en los nervios afectados o en otros tejidos, mediante baciloscopia o biopsia, o del ADN bacilar mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En los

nervios, el bacilo se demostró en 16% de los casos y la PCR fue positiva en 47% de 67 pacientes<sup>4</sup>.

2. Biopsia neural con inflamación granulomatosa intraneural, con necrosis de caseificación o sin ella. Se demostraron granulomas epitelioides en 15% de pacientes<sup>4</sup>.
3. Biopsia de piel de una zona hipostésica o anestésica con inflamación que lesiona los nervios cutáneos, con las características de la lepra<sup>5</sup>. Un tercio de los enfermos con lepra neural pura pueden tener histopatología de lepra en las áreas de anestesia cutánea, sin lesión clínica<sup>7</sup>.

### B. Secundarios

1. Fibrosis o inflamación crónica linfocitaria intraneural, en la biopsia de nervio periférico<sup>3,4</sup>.
2. Anticuerpos IgM en el suero del paciente contra el glucolípido fenólico del bacilo de Hansen<sup>8,9</sup>. Los anticuerpos son positivos en la mitad de los pacientes con lepra neural pura y están presentes en 9% de la población sin lepra<sup>8</sup>.
3. Electromiografía y velocidad de neuroconducción. Existe prolongación de la latencia y disminución de la amplitud y de la velocidad de conducción neural, especialmente la sensitiva, indicadora de neuropatía periférica<sup>3,6</sup>. Es un estudio esencial que revela precozmente el daño neural, antes de los cambios estructurales, y que unido a la clínica es de gran utilidad diagnóstica, a pesar de carecer de especificidad.

Los criterios concluyentes y secundarios tienen importancia académica y práctica. Se recomienda propender por lograr los primeros pero, en su ausencia, cualquiera de los secundarios, con la clínica descrita, es suficiente indicador de lepra neural primaria y de que el paciente debe recibir tratamiento antileproso.

La clínica se puede considerar en algunos pacientes como criterio suficiente de diagnóstico, cuando no es posible realizar estudios adicionales y cuando se excluyen otras causas frecuentes de neuropatía periférica, como la diabetes, el alcoholismo, el síndrome del túnel carpiano y la ingestión de tóxicos o de medicamentos. La prueba terapéutica debe hacer disminuir o desaparecer los síntomas y signos, e impedir el progreso de la enfermedad.

## Conducta ante la sospecha clínica de lepra neural

1. Examen clínico completo, con exploración de los troncos nerviosos que se afectan en la lepra; exploración de la sensibilidad cutánea y corneana; examen de la mucosa nasal<sup>1-4,10</sup>.
2. Baciloscopia de moco nasal y de líquido intersti-

- cial (“linfa”\*), según las normas del Programa de Lepra<sup>11</sup>.
3. Biopsia de piel de una zona anestésica o hipoes-tésica, de 10 mm de longitud, 5 mm de anchura y 7 mm de profundidad, de tal manera que incluya hipodermis<sup>5,7,12,3</sup>. Toma de 5 ml de sangre para determinar anticuerpos IgM antiglicolípido fenólico del bacilo de Hansen<sup>8,9</sup>.
  4. Determinación de la presencia del ADN bacilar por la técnica de PCR en muestras de moco nasal, “linfa”, en la biopsia de piel y en la biopsia neural, si la hubiere<sup>14,15</sup>.
  5. Electromiografía y velocidad de conducción neural de los troncos nerviosos cutáneos<sup>3,6</sup>.
  6. Biopsia del nervio afectado, según el resultado del examen anterior, o de nódulos que engruesen o deformen los nervios<sup>3,4,16</sup>. No es recomendable tomar biopsias de nervios mixtos como el cubital o el mediano. Se requiere consentimiento informado del paciente. Se puede tomar biopsia del nervio sural, si aparece comprometido en el estudio de la velocidad de conducción neural o si por algún motivo excepcional no se puede realizar el estudio de electroconducción nerviosa.
  7. Si la biopsia de piel demuestra lepra, la biopsia neural no es necesaria.
  8. La lepromina, o reacción de Mitsuda, es útil porque debe ser positiva en la mayoría de pacientes con lepra neural pura que con mayor frecuencia tienen una forma paucibacilar, usualmente tuberculoide, de la enfermedad. El reactivo para practicarla no está disponible para uso general en nuestro país.

\* Escribimos linfa entre comillas, porque este líquido que va por los vasos linfáticos no es el que se estudia en la baciloscopia.

## Diagnóstico diferencial

Se deben considerar las siguientes condiciones o enfermedades<sup>1,17</sup>:

- Diabetes.
- Alcoholismo.
- Toxicidad por medicamentos: talidomida, DDS, isoniacida.
- Síndromes compresivos de troncos nerviosos: túnel del carpo.
- Neuropatía sensitiva de Wartenberg y síndrome de Bernhardt, o de distensión del nervio fémoro-cutáneo.
- Neuropatías sensitivas y motoras, hereditarias, mixtas,
- Toxicidad por metales pesados: plomo, mercurio.
- Engrosamiento neural constitucional, como as-

pecto anatómico particular.

- Neuropatía paraneoplásica.
- Simulación de alteración sensitiva.

## Tratamiento

La mayoría de las lepras neurales son paucibacilares<sup>1-4</sup>. Un criterio importante para escoger el tratamiento es el número de troncos nerviosos afectados. Así, si se ha demostrado el bacilo de Hansen o si hay dos o más troncos nerviosos afectados, será multibacilar, triconjugado, durante un año. Si sólo hay un tronco nervioso afectado y no se ha demostrado el bacilo, el tratamiento será paucibacilar, durante seis meses. Si sólo se ha demostrado la presencia de ADN bacilar, se tratará de acuerdo con el número de troncos nerviosos afectados.

Se recomienda vigilancia estricta de la aparición de reacciones y el uso de prednisolona a la dosis de 20 mg diarios durante los primeros tres meses de terapia, disminuyendo luego 5 mg mensualmente, hasta la supresión completa de este medicamento<sup>18</sup>. Es necesario tener todas las precauciones conocidas para el uso de esteroides. También, se recomienda educación para la prevención de discapacidades y fisioterapia, según sea necesario.

## Seguimiento

Se debe hacer control médico trimestralmente durante el tratamiento y semestralmente durante dos años una vez terminado éste; asimismo, control de enfermería mensual durante el tratamiento. Cuando se demuestre el ADN bacilar en el moco nasal o en la piel, o anticuerpos IgM contra el glucolípido fenólico, se recomienda repetir estos exámenes a los seis meses de iniciado el tratamiento.

## Condiciones especiales

Cuando no se puede realizar el estudio de PCR, o la determinación de anticuerpos IgM antiglicolípido fenólico o la biopsia neural, el diagnóstico de lepra neural primaria se basa en la clínica, la epidemiología, la biopsia de piel y los estudios de electromiografía. Si no se puede practicar ningún estudio complementario, la clínica sola, que excluya los diagnósticos diferenciales, puede ser criterio suficiente de diagnóstico, que permita iniciar el tratamiento pertinente, para evitar el progreso del daño neural.

## Toma de muestras

Con excepción del procedimiento número 1, se requiere consentimiento informado del paciente para practicar las pruebas.

1. Baciloscopia de moco nasal y “linfa”. Es el mismo

procedimiento para cualquier paciente con lepra, o con sospecha de tenerla. Véanse las “Guías de atención de la lepra”<sup>11</sup>.

2. Muestra de moco nasal y “linfa” para PCR. Con un escobillón estéril frote el tabique nasal y coloque el material obtenido en un tubo estéril de microcentrífuga, sin ningún preservativo; parta el escobillón, déjelo dentro del tubo y recubra la tapa con papel parafinado. Las muestras de “linfa” se toman con las mismas técnicas de la baciloscopia. Con la punta estéril de una micropipeta tome muestras de cuatro sitios e impregne un solo escobillón estéril con este material; colóquelo en un tubo estéril de microcentrífuga sin ningún preservativo, parta o rompa el escobillón, déjelo dentro del tubo y recubra la tapa con papel parafinado. Estas muestras se pueden tomar al mismo tiempo que se obtengan las del paso 1.
3. Biopsia de piel. Seleccione un área con alteración definida de la sensibilidad y, siguiendo los criterios quirúrgicos, obtenga una elipse de 10 mm de longitud, 5 mm de anchura y 7 mm de profundidad, de tal manera que se observe el tejido subcutáneo. Ponga el tejido obtenido en un recipiente marcado con el nombre del paciente, que contenga formol tamponado neutro al 10%, en cantidad suficiente para cubrir ampliamente la biopsia. Debe ser estudiada con cortes seriados, con la coloración de hematoxilina eosina (HE) y por la técnica de Ziehl-Neelsen (ZN). Se recomienda practicar inmunohistoquímica para la proteína S-100. Para el estudio de PCR, tome otra muestra de piel con un sacabocados de 4 mm y colóquela en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, con 400 µl de etanol al 70%.
4. Biopsia neural. Seleccione un nervio sensitivo que idealmente haya mostrado alteración de la velocidad de conducción neural en la electromiografía. Si no se dispone de este estudio, se puede practicar la biopsia neural que, con mayor frecuencia, se obtiene del nervio sural. Con anestésico local, diséque e identifique el nervio y obtenga un fragmento de 2 cm de longitud. Colóquelo en formol neutro al 10% o en glutaraldehído al 3%, que se suministra para el efecto. El tejido se procesa para estudio histopatológico con coloraciones de HE y ZN, y con la técnica inmunohistoquímica para la proteína S-100. Es recomendable incluir parte del tejido en resinas, para la técnica de microscopía óptica de alta resolución, en cortes de media micra de espesor, teñidos con azul de toluidina. Cuatro mm de esta biopsia neural se colocan en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, con 400 µl de etanol al

70%, y se destinan para estudio de PCR.

5. Electromiografía. Se debe remitir el paciente al consultorio determinado para realizar este estudio.

### Agradecimientos

A los médicos, al personal de enfermería y de laboratorio clínico del Sanatorio de Agua de Dios, por sus observaciones y sugerencias.

### Financiación

Fondo Patrimonial Especial, Universidad de La Sabana.

### Referencias

6. Rodríguez G. Lepra neural pura. En: Rodríguez G, Orozco LC, editores. Lepra. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1996. p. 81-90.
7. Rodríguez G, Pinto R. La lepra. Imágenes y conceptos. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2007.
8. Jardim MR, Chimelli L, Faria S, Fernandes P, Da Costa J, Sales A, *et al*. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. *Lepr Rev*. 2004;75:242-53.
9. Jardim MR, Antunes S, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AN, *et al*. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol*. 2003;250:806-9.
10. Rodríguez G, Sánchez W, Chalela JG, Soto J. Primary neuritic leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:1050-2.
11. Khandpur S, Kamar U, Khaftan BK, Khanna N. Clinico-epidemiological study of pure neural leprosy from a tertiary hospital in Delhi, India. *Int J Infect Dis*. 2008;12:e54-5.
12. Suneetha S, Arunthathi S, Chandi S, Kurian N, Chacko C. Histological studies in primary neuritic leprosy: changes in the apparently normal skin. *Lepr Rev*. 1998; 69:351-7.
13. Jardim MR, Antunes S, Simona B, Wildenbeest JG, Nery JA, Illarramendi X, *et al*. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. *Lepr Rev*. 2005;76:232-40.
14. Oskam L, Slim E, Buhner-Sekula S. La serología en lepra: últimos avances, potencial, limitaciones y perspectivas. *Rev Leprol*. 2004;24:399-408.
15. Suneetha S, Arunthathi S, Job A, Date A, Kurian N, Chacko C. Histological studies in primary neuritic leprosy: changes in the nasal mucosa. *Lepr Rev*. 1998;69:358-66.
16. Ministerio de Salud. Guía de atención de la lepra. En: Normas técnicas y guías de atención. Bogotá: Ministerio de Salud; 2000.
17. Rodríguez G. Análisis práctico de la biopsia de piel en el estudio de la lepra. *Médicas UIS*. 1998;12:195-9.
18. Rodríguez G. La biopsia de piel en lepra. *Biomédica*. 1989;9:64-6.
19. Donoghue H, Holton J, Spigelman M. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol*. 2001;50:177-82.

20. Torres P, Camarena JJ, Gomez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC, *et al.* Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. *Lepr Rev.* 2003;74:18-30.
21. Jacob M, Matai R. Diagnostic efficacy of cutaneous nerve biopsy in primary neuritic leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1988;56:56-60.
22. Rodríguez G. Lepra neural primaria como causa de síndrome del túnel carpiano en una mujer joven. *Rev Leprol.* 2003;24:245-52.
23. Smith WC, Anderson AM, Withington SG, van Brakel WH, Croft RP, Nicholls PG, *et al.* Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). *Br Med J.* 2004;328:1459.

**Algoritmo de manejo para el paciente sospechoso de tener lepra neural primaria**

