

Neuropatía leprótica: una mirada integral de la afección periférica causada por *Mycobacterium leprae*

Leprous Neuropathy: an integral view of the peripheral damages caused by *Mycobacterium leprae*

Héctor Alejandro Serrano-Coll¹, Nora Cardona-Castro²

Resumen

La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica, causada por Mycobacterium leprae. El curso natural de esta enfermedad está relacionado con una neuropatía periférica denominada neuropatía leprótica, la cual es responsable de la aparición de discapacidades en ojos, manos y pies. Se realizó una búsqueda estructurada en la base de datos de Pubmed y OVID utilizando los siguientes términos MeSH: lepra, neuropatía, nervio periférico, célula de Schwann, discapacidad, biomarcadores. El 83,8 % de los artículos referenciados en esta revisión fueron seleccionados a través de esta búsqueda. El daño neural en lepra es una patología en la que intervienen múltiples mecanismos fisiopatogénicos, que incluyen: la respuesta inmune del hospedero, la interacción de M. leprae a diferentes ligandos en las células Schwann, lo que permite la activación de vías de señalización celular que inducen inflamación, desmielinización y daños a nivel del axón, que se traducen en discapacidad sensitiva y motora en el paciente con lepra. Pero a pesar de que en las últimas décadas se han realizado avances importantes en el entendimiento de esta neuropatía, esto no se ha visto reflejado en herramientas o biomarcadores que sean útiles en la detección temprana del daño periférico causado por la lepra.

Palabras clave: lepra, nervio periférico, célula de Schwann, discapacidad, biomarcadores, neuropatía.

Abstract

Leprosy is an infectious disease caused by Mycobacterium leprae. In the course of this disease patients can develop a peripheral neuropathy called leprosy neuropathy, which is responsible for the appearance of disabilities in eyes, hands and feet.

A structured search was performed in Pubmed and OVID databases using the following MeSH terms: leprosy, neuropathy, peripheral nerves, Schwann cell, disability and biomarkers. 83.8 % of the articles referenced in this review were selected by this search

¹ MD. MSc. Estudiante de doctorado de Ciencias de la Salud CES. hectorserranocoll@gmail.com

² MD. MSc. PhD. Investigadora. Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Facultad de Medicina - Universidad CES, Medellín, Colombia. ncardona@ces.edu.co

*Neural damage in leprosy is an event that involves multiple pathophysiological mechanisms, including the host immune response and the interaction of *M. leprae* with different ligands in Schwann cells. This allows for the activation of cell signaling pathways that induce inflammation, demyelination and damage to the axon, which results in sensory and motor disability in leprosy patients. Despite the progress that has been made in the last decades in understanding this neuropathy, this has not been reflected in tools or biomarkers useful for early detection of peripheral damage caused by leprosy.*

In the last decades a lot of progress has been made in understanding leprosy neuropathy. Unfortunately this has not been reflected in the discovery of tools or biomarkers which are useful for the early detection of peripheral damage.

Keywords: leprosy, peripheral nerves, Schwann cells, disability, biomarkers, neuropathy.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica, causada por *M. leprae*, la cual tiene una marcada afinidad por la piel y los nervios periféricos (1). A nivel mundial, en 2015 se reportaron un total de 211 973 casos de lepra concentrados, la mayoría de ellos en 13 países. En Colombia en ese mismo año se registraron 390 casos y sigue siendo considerada un problema de salud pública en 87 municipios del territorio nacional (2-4). De estos casos nuevos, el 30 % presentan discapacidad al momento del diagnóstico y un 75 % de ellos son casos multibacilares, lo cual indica que el diagnóstico de la lepra en Colombia es tardío, lo que representa una fuente de infección activa para contactos y convivientes (5).

El curso natural de esta enfermedad está relacionado con una neuropatía periférica denominada neuropatía leprótica (NL), la cual es responsable de la aparición de discapacidades en ojos, manos y pies, que afectan a más de 4 millones de personas alrededor del mundo (6).

El daño neuropático causado por *M. leprae* se evidencia en todo el espectro clínico de esta enfermedad (7) y puede desencadenarse por respuestas de hipersensibilidad inmunológicas que en lepra se denominan lepro-reacciones (LR) tipo 1 o 2. Las LRs ocurren como consecuencia

de la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias y por la formación de complejos inmunes, que son los grandes responsables del daño en las células de Schwann (CS) (8). Además, esta micobacteria es capaz de invadir las CS y activar vías inflamatorias que inducen daño neural (9).

La NL causa deformidades y discapacidades físicas, como consecuencia del daño autonómico, sensitivo y motor en el sistema nervioso periférico (10). Además, los pacientes con este tipo de neuropatía experimentarán síndromes dolorosos tan severos que afectarán su calidad de vida y muchos de ellos padecerán de estigma como consecuencia de sus discapacidades, lo cual provoca en ellos ansiedad, depresión, aislamiento y problemas interpersonales (11,12).

La detección temprana de esta neuropatía siempre ha tenido como barrera su dependencia en la experticia clínica del facultativo y la subjetividad de sus pruebas diagnósticas (biomarcadores, dispositivos de neurodetección) (13,14), aunado a que esta patología neural solo se hace evidente cuando la fibra sensitiva se compromete en más del 30% (15). La compleja detección de la NL es responsable que un 33 a 56 % de los casos nuevos detectados presenten daño neural irreversible (16).

Esta revisión se realizó a través de una búsqueda estructurada en la base de datos de Pubmed y OVID sobre investigaciones realizadas a nivel mundial que incluyeran los siguientes términos MeSH: lepra, neuropatía, nervio periférico, célula de Schwann, discapacidad, biomarcadores. El 83,8 % de los artículos referenciados en esta revisión fueron seleccionados a través de esta búsqueda, y su objetivo es analizar la patogénesis de esta neuropatía, sus repercusiones sobre el sistema nervioso periférico y algunas metodologías usadas para su detección.

PATOGÉNESIS DEL DAÑO NEURAL

M. leprae tiene la capacidad de invadir y afectar los nervios periféricos de manera asimétrica (17). *M. leprae* coloniza el endotelio neurovascular de los vasos sanguíneos y linfáticos epineurales de los nervios periféricos; de esta manera, la ruta vascular es la entrada de la micobacteria a través de la vaina perineural impermeable y alcanza el compartimiento endoneural e inicia la invasión no solo de las fibras sensitivas mielínicas, sino también de las amielínicas (18).

ADHERENCIA E INTERNALIZACIÓN DE *M. LEPRAE* EN LA CÉLULA DE SCHWANN

En el interior del compartimiento endoneural, *M. leprae* inicia la colonización de las fibras sensitivas a través de su unión con la lámina basal de las CS (19). Esta interacción se puede generar por diferentes mecanismos; uno de ellos es la unión de Glicolípido fenólico-I (PGL-I) de *M. leprae* con el dominio globular de la laminina alfa-2 (7). Además, *M. leprae* se puede unir a esta laminina a través de su proteína (ML-LBP-21) y de una adhesina catiónica (HLp-LBP) (20,21) Otros mecanismos de adhesión son la interacción entre la micobacteria y los receptores ErbB2 y mielina P0 en el interior de la CS (21, 22).

Una vez que *M. leprae* logra unirse a la lámina basal de la CS, los receptores distroglicano (DG) presentes en estas células, jugarán un papel fundamental en la internalización de la micobacteria (9). Estos receptores están subdivididos en dos polipéptidos, alfa y beta DG. Donde los alfa-DG se unen a la laminina alfa-2 que está en contacto con la micobacteria, mientras que los beta-DG se fijan al citoesqueleto de actina de la CS a través de proteínas ricas en distrofina, las cuales tienen como función dar sostén mecánico a las CS y a los axones de los nervios periféricos (23, 24). Esta interacción favorece la reorganización del citoesqueleto de la CS, y es esencial en el proceso de internación de *M. leprae* (9).

En el proceso de colonización bacteriana de la CS son importantes las señales de transducción, donde la interacción de *M. leprae* con el receptor ErbB-2 en la CS, permite la fosforilación de la tirosina quinasa (TK) (25,26). Esta señal de transducción ha sido indentificada como uno de los principales mecanismos de internalización para las bacterias en las células de los mamíferos, ya que las opsoninas, tanto mediadas como independientes de la fagocitosis, están reguladas por TK (27). Además, en este proceso de internación parecen estar involucrados otros elementos de señalización celular tales como la Proteína quinasa- C (PKC) y la familia de la fosfolipasa-3 (PI3-K) (21,27). Es de resaltar que todas estas señales de transducción no solo favorecen a la reorganización del citoesqueleto de la CS, sino que también permiten la activación de la vía endocítica para *M. leprae* (27). La tabla 1 muestra los mecanismos patogénicos de *M. leprae* para invadir, sobrevivir y dañar la CS.

MECANISMOS DE SUPERVIVENCIA DE *M. LEPRAE* EN EL INTERIOR DE LAS CÉLULAS DE SCHWANN

Al activarse la vía endocítica, *M. leprae* es fagocitada en el interior de un endosoma para ser destruido a través de la unión fagosoma-lisosoma (27). Como mecanismo de defensa, *M. leprae* induce la acumulación de moléculas de cubierta que contienen aspartato y triptófano (TACO), que evitan la activación de los receptores tipo Toll (TLR) en la inmunidad innata y previenen así la unión entre fagosoma-lisosoma (28) (ver tabla 1).

El bloqueo generado por *M. leprae* a través de TACO a nivel de los TLRs impide la activación del Factor Nuclear-Kappa Beta (NF- κ B) (28), evitando así la expresión de genes claves en la síntesis de péptidos antimicrobianos y citocinas proinflamatorias; promoviendo de esta manera un ambiente menos hostil para la supervivencia de la micobacteria en el interior de la CS (29,30)(ver tabla 1).

Recientemente Mattos et al. (31) demostraron que el reconocimiento realizado por TLR-6 a *M. leprae* genera señales intracelulares que inducen la biogénesis de lípidos al interior de las CS infectadas (31,32), lo cual no solo proporciona una fuente nutricional para la micobacteria sino que además permite la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), de prostaglandina E-2 (PGE-2) e IL-10, contribuyendo así a un ambiente permisivo para la proliferación de *M. leprae* en el interior de los nervios (31,33) (ver tabla 1).

Es importante mencionar que la supervivencia de *M. leprae* en el interior de la CS no solo depende de los mecanismos aquí expuestos sino que esta puede estar relacionada directamente con la susceptibilidad genética del hospedero, mediada por mutaciones en los TLRs, en receptores

tipo NOD, en receptores de reconocimiento de carbohidratos, en receptores de células naturales asesinas, en genes PARK2-PARG, en genes del complejo mayor de histocompatibilidad y genes que expresan citocinas (34). Por lo tanto, la supervivencia de *M. leprae* en las CS depende de la combinación de múltiples factores, algunos de ellos inducidos por la micobacteria pero otros son propios del hospedero. Lo cual indica que la eliminación intracelular de *M. leprae* no es tan sencilla y cercana como creen los programas operativos de salud pública para el control de la lepra.

MECANISMOS DE DAÑO NEURAL Y AXONAL

La respuesta inmune celular del hospedero está involucrada en el daño neural, dado que las CS infectadas con *M. leprae* expresan moléculas tipo II del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH-II) (35), las cuales presentan péptidos antigénicos a los linfocitos T vírgenes, induciendo su diferenciación a linfocitos TCD4 con un patrón efector Th1, los cuales activan a linfocitos TCD8 citotóxicos; estas células inmunes expresan citocinas y mediadores proinflamatorios, tales como factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) y óxido nítrico (NO) (35,36), las cuales pueden provocar la desmielinización del axón (21,35). Además, *M. leprae* es capaz de inducir la sobreexpresión de IL-23 en los macrófagos, lo cual favorece la expansión de linfocitos TCD4 con patrón Th17, que pueden inducir daño en las CS a través de mediadores solubles (IL-17, TNF- α) (37,38) (ver tabla 1).

Las leproreacciones tipo I y II (LR-1/LR-2) son respuestas de hipersensibilidad inmunológica que están asociadas a daño neural en el paciente con lepra (39). Las LR-1 son ocasionadas por un aumento en la respuesta inmune celular contra antígenos de *M. leprae*, lo que conlleva

a una mayor expresión en la actividad de los linfocitos TCD4 con patrón Th-1, cuyo blanco en el nervio periférico son las CS; en este evento inmune hay sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α y factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), que ocasionan la desmielinización del axón (8,40,41). Las LR-2 también pueden provocar daño neural a través de una respuesta inflamatoria mediada por complejos inmunes que se depositan en múltiples tejidos, incluidos los troncos nerviosos periféricos (8,42).

La interacción de *M. leprae* con el receptor de tirosina quinasa-2 (ErbB-2) en la membrana basal de las CS induce la fosforilación de este receptor e impide su heterodimerización con el receptor ErbB-3, lo que provoca un bloqueo en la señalización celular mediada por la neuregulina-1 (NRG-1), inhibiendo así la expresión de factores de transcripción (Oct-6, Krox-20 y Sox-10), que son claves en la reparación

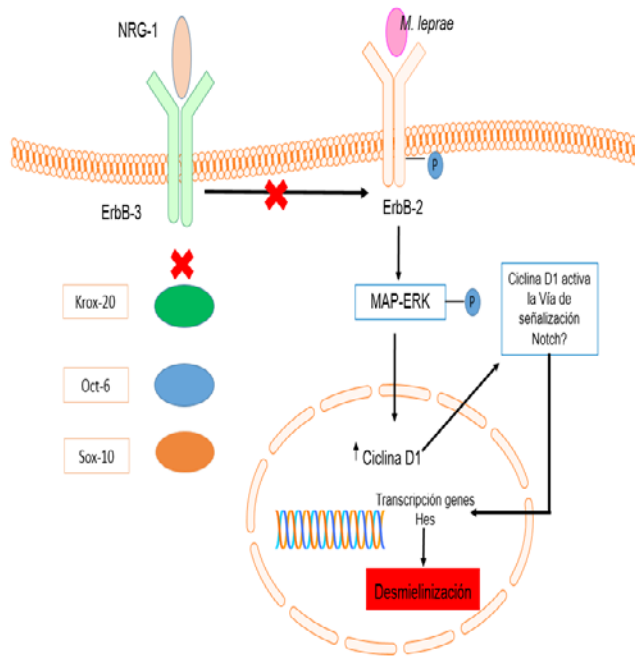
y recuperación de la mielina en los nervios periféricos (43,44) (ver tabla 1 y figura 1).

Tapinos et al. (25) demostraron que la fosforilación del receptor ErbB-2 induce la activación de la vía de señalización MAP/ERK (siglas en inglés Mitogen-Activated Protein Kinases), que provoca la acumulación de ciclina D1 en el núcleo de las CS durante la fase de progresión del ciclo celular G1/S, lo que conlleva la desdiferenciación de las CS y al daño neural (25) (ver tabla 1). Aunque en otros modelos celulares, como el de cáncer de mama, se conoce que la activación de MAP/ERK y de ciclina D1 no son estímulos suficientes para inducir una transformación celular completa (45), por lo que algunos investigadores, como Notch (46), proponen que la desdiferenciación de las CS mediada por la vía de señalización de la MAP/ERK podría estar asociada otra vía de señalización (ver figura 1).

Tabla 1. Mecanismos patogénicos de daño neural inducidos por *M. leprae*

Interacción <i>M. leprae</i> -CS		Mecanismos de supervivencia de <i>M. leprae</i> al interior de la CS	Mecanismos de daño neural y axonal
Ligandos presente en la CS	Ligandos presentes por <i>M. leprae</i>		
Laminina α -2	PGL-I (21)	Promovido por TACO: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibe de la formación del fago-lisosoma necesaria para la destrucción de <i>M. leprae</i>. • Inhibe NF-κB comprometiendo la expresión de péptidos antimicrobianos y TNF-α (28). 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobreexpresión de citocinas proinflamatorias TNF-α, IFN-γ y NO (35,36).
ErbB2	Desconocido(21)	<ul style="list-style-type: none"> • Este mecanismo no induce la internalización de <i>M. leprae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloquea la señalización celular mediada por NRG-1, bloqueando FTs necesarios en la recuperación de la mielina en las CS (43,44) • Activa la vía de señalización de las MAP/ERK, que induce la desdiferenciación de las CS(25).
TLR6	lipopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la expresión de IL-12 y NO al interior de la célula de CS. • Promueve la expresión de IL-10. 	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la expresión de Eicosanoides inflamatorios como la PGE-2 (31).

CS: Célula de Schwann, PGL-I: glicolípido fenólico I, TACO: moléculas de cubierta que contienen aspartato y triptófano, NF- κ B: Factor nuclear- kappa beta, TNF- α : factor necrosis tumoral-alfa, IFN- γ : interferón gamma, NO: óxido nítrico, ErbB2: receptor de tirosina quinasa-2, NRG-1: neuregulina-1, MAP-ERK: mitogen-activated protein kinases TLR-6: receptor tipo Toll 6, PGE-2: prostaglandina E-2.



Mycobacterium leprae al interactuar con receptores ErbB-2 presentes en la CS inducen la fosforilación de este receptor, impidiendo su heterodimerización con el receptor ErbB-3, bloqueando de esta manera la acción de NRG-1, inhibiendo así la expresión de Krox-20, Oct-6, Sox-10. Además, la fosforilación de ErbB-2 induce la activación de MAP-ERK y la expresión de Ciclina D1, los cuales podrían estar relacionados con la activación de otras vías de señalización como Notch en la desdiferenciación de las CS.

Figura diseñada por Héctor Serrano-Coll.

Figura 1. Mecanismo de daño neural inducido por *M. leprae* a través de receptores ErbB-2 en la célula de Schwann

El deterioro neural inducido por *M. leprae* puede generar daños en la fibra sensitiva como la desmielinización segmentaria, paranodal, atrofia axonal y degeneración walleriana (18), a través de múltiples mecanismos fisiopatogénicos, lo cual demuestra que la NL es una entidad enigmática y muchas veces silenciosa que puede afectar a convivientes y contactos de pacientes con lepra.

Neuropatía periférica en lepra

El daño neural en lepra está centrado exclusivamente al sistema nervioso periférico, y está asociado a compromiso autonómico, sensorial y motor (10,47).

La lepra suele asociarse a cuadros de mono-neuropatía y mononeuropatía-múltiple que

pueden comprometer miembros superiores e inferiores (4). Los nervios más afectados por *M. leprae* son aquellos que por su ubicación se encuentran adyacentes a zonas frías, cercanos a la piel, en extremidades distales y en túneles anatómicos; los nervios con mayor compromiso son: cubital, mediano, radial, auricular, fibular común y tibial posterior (15,47,49) (ver tabla 2). Aquí se describe las características de la neuropatía leprótica, como son tipo de afección periférica, nervios periféricos involucrados, daño sensitivo y motor.

La mononeuropatía hace referencia al compromiso de un único tronco nervioso periférico y esta afección neural ocurre principalmente en el polo tuberculoide de la lepra. La mononeuropatía múltiple es la afección de dos a más troncos nerviosos periféricos de forma asimétrica y ocurre principalmente en el polo dimorfo, lepromatoso y en LR-1 y 2 (47,50). Además, podemos ver otras formas de neuropatía en lepra como es la micromononeuropatía en las formas indeterminadas y la polineuropatía asociadas a algunas formas lepromatosas (51).

AFECCIÓN SENSITIVA Y MOTORA OCASIONADA POR LA LEPPRA

La lepra en sus estadios iniciales suele cursar como una neuropatía subclínica, dado que la afección sensitiva solo es evidente cuando el compromiso de la fibra sensitiva tipo C es mayor de un 30% (52). A medida que aumenta el daño periférico sobre las fibras nerviosas superficiales y pequeñas de la dermis se impide la transmisión de estímulos sensitivos a través del tracto espino-talámico (53,54), comprometiendo de esta manera la sensibilidad exteroceptiva (temperatura, dolor y tacto burdo) (49,55).

A medida que avanza la NL compromete los haces neurales motores que inervan los músculos acrales de ojos, manos y pies, evidenciándose los primeros signos de afección motora, como lo es la debilidad de la musculatura en ojos, manos y pies (56). La afección sensitivo-motora en lepra es la responsable de las discapacidades y deformidades; estas pueden estar representadas por atrofia muscular, condrolisis y reabsorciones, que impactarán de forma negativa la calidad de vida de estos pacientes (54) (ver tabla 2).

Afección autonómica por lepra

La afección autonómica por *M. leprae* suele comprometer la sudoración, generando anhidrosis en las áreas de afección sensorial (47). Además, las lesiones del sistema nervioso autónomo en estos pacientes están asociadas con la reacción inmune inflamatoria contra la micobacteria, por lo tanto suelen evidenciarse en el polo tuberculoide de la enfermedad (49). La evaluación autonómica del paciente con lepra se puede realizar a través del test de histamina y pilocarpina (57). La pilocarpina activa la sudoración aplicada vía intradérmica en la lesión se revela si hay daño autonómico o no cuando el sudor reacciona produciendo un color negruzco con la harina de maíz y tintura de yodo de potasio aplicado sobre la lesión y la histamina induce la triple reacción de Lewis, que son eritema menor, mayor y extravasación; en caso de existir un daño autonómico, solo se presenta eritema menor y extravasación (39).

Tabla 2. Características de la neuropatía periférica generada por *M. leprae*

Tipo de neuropatía periférica y espectro clínico en lepra	Nervios periféricos afectados	Compromiso sensitivo	Compromiso motor
Mononeuropatía (tuberculoide) (4)			Ojos: lagoflato, triquiasis, disminución de la agudeza visual (56)
	Cubital Radial Mediano Auricular Fibular común Tibial posterior (15,47,49).	Afecta la sensibilidad exteroceptiva (térmica-dolorosa-táctil) (49,55).	Manos: garra de predicador (cubital), garra del mediano y mano caída del radial (56)
Mononeuropatía múltiples (Dimorfa- lepromatosa) (4)			Pies: dedos en martillo y perforante plantar (tibial posterior), pie caído (fibular común) y reabsorciones (56)

DETECCIÓN DE LA NEUROPATÍA LEPRÓTICA

En la actualidad la detección de la neuropatía leprótica sigue dependiendo de la experiencia clínica del facultativo y de herramientas de diagnóstico no confiables y muchas veces invasivas (7,8). A continuación se describen métodos para detectar la NL.

MONOFILAMENTOS DE SEMMES WEISNTEIN (SWM) VS. PRESSURE SPECIFIED SENSORY DEVICE (PSSD)

Los monofilamentos de SWM han jugado un papel importante en la detección de la NL ya que han demostrado ser accesibles, prácticos y portátiles (58).

En el metaanálisis realizado por Feng et al (59) se concluyó que los SWM tienen una sensibilidad que oscila entre un 57 a 93%, una

especificidad entre el 75 a 100 %, un valor predictivo positivo (VPP) que varía de 84 a 100 % y un valor predictivo negativo (VPN) que varía de 36 a 94 %. Esta marcada variabilidad en los resultados es producto de que la evaluación clínica con los SWM solo permiten estimar el rango del compromiso neuropático (59, asociado a que la resistencia del nylon se ve afectado por condiciones ambientales y al carácter subjetivo de su interpretación (60,61).

El PSSD es un dispositivo neurosensorial que valora cualitativamente la presencia de afección neuropática, midiendo el umbral de presión cutánea necesaria para identificar uno o dos estímulos táctiles (62). Este dispositivo es una buena alternativa en la detección precoz de la NL, dado que tiene mayor sensibilidad que los SWM (78,3 % PSSD vs. 65,2 % SWM) y una mayor especificidad (97,8 % PSSD vs. 51,1 SWM), demostrando que el PSSD proporciona mejor precisión diagnóstica para la detección de la NL en comparación con los SWM (63).

BIOMARCADORES DE DAÑO NEURAL

Los biomarcadores de daño neural en lepra se han concentrado más en el diagnóstico de leproreacciones que en la detección temprana del daño neuropático.

Entre los posibles biomarcadores en la detección temprana del daño neural generado por *M. leprae* tenemos los anticuerpos anti-ceramida. Aunque este anticuerpo tendría poca utilidad como un biomarcador de detección temprana de daño neuropático, ya que solo podría evidenciarse en estadios clínicos avanzados de la lepra (64).

Investigaciones en neurotrofina, factor de crecimiento en el nervio que está involucrado con la supervivencia de la neuronas, evidenciaron mayor expresión de neurotrofina en controles que en pacientes con lepra, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que la neurotrofina no podría considerarse un biomarcador temprano de daño neural (65).

Polimorfismos del gen que codifica la proteína de adhesión NINJURIN-1 (NINJ1) involucrada en la reparación de las fibras nerviosas periféricas después de una lesión se consideró como un posible biomarcador de daño neural en lepra. Los estudios realizados en pacientes con lepra evidenciaron en población brasileña que el polimorfismo que produce el cambio (asp110ala) se relaciona como factor de riesgo en la progresión de la discapacidad en pacientes con lepra, pero no se ha demostrado que sea un biomarcador de detección temprana de daño periférico (66).

La detección de títulos de anticuerpos anti PGL-I ha sido estudiada como una herramienta serológica en la detección de nuevos casos de lepra y se ha relacionado como un parámetro

serológico de NL (8,67). Sin embargo, existen resultados que discrepan de que estos anticuerpos anti PGL-I sean un adecuado marcador serológico en la detección de LR y daño neural (68). Estudios realizados por nuestro grupo de investigación han evidenciado que la detección de anticuerpos contra miméticos de PGL-I y antígenos recombinantes específicos para *M. leprae*, como NDO-LID, podrían ser útiles en la detección de pacientes con riesgo de padecer neuritis, dado que observamos mayores títulos de anticuerpos en los pacientes con lepra y neuritis al compararlos con pacientes sin neuritis (datos aún no publicados).

Estos hallazgos nos demuestran que es necesario aunar esfuerzos en la generación de nuevos biomarcadores capaces de evidenciar tempranamente signos de NL en convivientes y contactos de pacientes con lepra, con el fin de garantizar la detección temprana de esta enfermedad, evitar la progresión de la discapacidad.

CONCLUSIONES

La lepra es una enfermedad infecciosa cuya curación para muchos facultativos se alcanza con la negativización bacteriológica del paciente, olvidando que esta infección genera un daño periférico crónico que no se revierte únicamente con la instauración de la poliquimioterapia. El estudio de esta neuropatía desmielinizante es clave para resolver muchas de las preguntas que existen alrededor de esta compleja enfermedad y permitirá generar nuevas estrategias de detección precoz de daño periférico causado por *M. leprae*. Para finalizar, el reto a futuro es tratar de unir la investigación básica y aplicada en torno a esta afección enigmática, para generar nuevos biomarcadores que sean útiles en la detección

temprana de esta neuropatía y así dar un paso importante en la erradicación de la lepra.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Apoyo financiero: Para la realización de esta revisión Héctor Serrano-Coll recibió apoyo financiero por parte de Colciencias (convocatoria 727-2015).

REFERENCIAS

1. Véras LST, Vale RGS, Mello DB de, Castro JAF de, Lima V, Silva KNG da, et al. Degree of disability, pain levels, muscle strength, and electromyographic function in patients with Hansen's disease with common peroneal nerve damage. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):375-9.
2. WHO | Leprosy [Internet]. WHO. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/>
3. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico 52 de 2015 [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf>
4. Fadul S. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública en lepra Colombia [Internet]. 2014. Disponible en: Protocolo de Vigilancia en Salud Pública.
5. Cardona-Castro N. Leprosy in Colombia: post elimination stage? *Lepr Rev*. 2013;84(3):238-47.
6. Baltodano PA, Rochlin DH, Noboa J, Sarhane KA, Rosson GD, Dellon AL. Prevalence of leprous neuropathy determined by neurosensory testing in an endemic zone in Ecuador: Development of an algorithm to identify patients benefiting from early neurolysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2016;69(7):966-71.
7. Kumar V, Sachan T, Natrajan M, Sharma A. High resolution structural changes of Schwann cell and endothelial cells in peripheral nerves across leprosy spectrum. *Ultrastruct Pathol*. 2014;38(2):86-92.
8. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):739-49.
9. Truman RW, Ebenezer GJ, Pena MT, Sharma R, Balamayooran G, Gillingwater TH et al. The armadillo as a model for peripheral neuropathy in leprosy. *ILAR J Natl Res Coun Inst Lab Anim Resour*. 2014;54(3):304-14.
10. van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha SK, Jadhav RS et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Lepr Rev*. 2005;76(1):14-34.
11. Chen S, Qu J, Chu T. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in the people affected by leprosy in China. *Lepr Rev*. 2012;83(2):195-201.
12. Cabalar M, Yayla V, Ulutas S, Senadim S, Oktar AC. The clinical & neurophysiological study of leprosy. *Pak J Med Sci*. 2014;30(3):501-6.
13. Reja AHH, De A, Biswas S, Chattopadhyay A, Chatterjee G, Bhattacharya B et al. Use of fine needle aspirate from peripheral nerves of pure-neural leprosy for cytology and PCR to confirm the diagnosis: a pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):789-94.
14. Garbino JA, Marques W, Barreto JA, Heise CO, Rodrigues MMJ, Antunes SL et al. Primary neural leprosy: systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):397-404.
15. Rodriguez G, Pinto R, Gomez Y, Rengifo ML, Estrada OL, Sarmiento M et al. Pure neuritic leprosy in patients from a high endemic region of Colombia. *Lepr Rev*. 2013;84(1):41-50.
16. Wan EL, Rivadeneira AF, Jouvin RM, Dellon AL. Treatment of Peripheral Neuropathy in Leprosy: The Case for Nerve

- Decompression. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(3):e637.
17. Cavalheiro AL, Costa DT da, Menezes ALF de, Pereira JM, Carvalho EM de. Thermographic analysis and autonomic response in the hands of patients with leprosy. *An Bras Dermatol*. 2016;91(3):274-83.
 18. Scollard DM, Truman RW, Ebenezer GJ. Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):46-54.
 19. Chacha JJ, Sotto MN, Peters L, Lourenço S, Rivitti EA, Melnikov P. [Peripheral nervous system and grounds for the neural insult in leprosy]. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):495-500.
 20. Dias AA, Raze D, de Lima CS, Marques MA de M, Drobecq H, Debie A-S et al. Mycobacterial laminin-binding histone-like protein mediates collagen-dependent cytoadherence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107 Supl 1:174-82.
 21. Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev*. 2008;79(3):242-53.
 22. Rêgo JL, Oliveira JM, Santana N de L, Machado PRL, Castellucci LC. The role of ERBB2 gene polymorphisms in leprosy susceptibility. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2015;19(2):206-8.
 23. Brophy PJ. Microbiology. Subversion of Schwann cells and the leper's bell. *Science*. 3 de 2002;296(5569):862-3.
 24. Rambukkana A, Yamada H, Zanazzi G, Mathus T, Salzer JL, Yurchenco PD et al. Role of alpha-dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. *Science*. 1998;282(5396):2076-9.
 25. Tapinos N, Ohnishi M, Rambukkana A. ErbB2 receptor tyrosine kinase signaling mediates early demyelination induced by leprosy bacilli. *Nat Med*. 2006;12(8):961-6.
 26. Newbern J, Birchmeier C. Nrg1/ErbB signaling networks in Schwann cell development and myelination. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(9):922-8.
 27. Alves L, de Mendonça Lima L, da Silva Maeda E, Carvalho L, Holy J, Sarno EN et al. *Mycobacterium leprae* infection of human Schwann cells depends on selective host kinases and pathogen-modulated endocytic pathways. *FEMS Microbiol Lett*. 2004;238(2):429-37.
 28. Tanigawa K, Suzuki K, Kimura H, Takeshita F, Wu H, Akama T et al. Tryptophan aspartate-containing coat protein (CORO1A) suppresses Toll-like receptor signalling in *Mycobacterium leprae* infection. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(3):495-501.
 29. Hernandez M de O, Fulco T de O, Pinheiro RO, Pereira R de MS, Redner P, Sarno EN et al. Thalidomide modulates *Mycobacterium leprae*-induced NF- κ B pathway and lower cytokine response. *Eur J Pharmacol*. 2011;670(1):272-9.
 30. Pereira RMS, Calegari-Silva TC, Hernandez MO, Saliba AM, Redner P, Pessolani MCV et al. *Mycobacterium leprae* induces NF- κ B-dependent transcription repression in human Schwann cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335(1):20-6.
 31. Mattos KA, Oliveira VGC, D'Avila H, Rodrigues LS, Pinheiro RO, Sarno EN et al. TLR6-driven lipid droplets in *Mycobacterium leprae*-infected Schwann cells: immunoinflammatory platforms associated with bacterial persistence. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2011;187(5):2548-58.
 32. Marques MAM, Berrêdo-Pinho M, Rosa TLSA, Pujari V, Lemes RMR, Lery LMS et al. The Essential Role of Cholesterol Metabolism in the Intracellular Survival of *Mycobacterium leprae* Is Not Coupled to Central Carbon Metabolism and Energy Production. *J Bacteriol*. 2015;197(23):3698-707.
 33. Mattos KA, Lara FA, Oliveira VGC, Rodrigues LS, D'Avila H, Melo RCN et al. Modulation of lipid droplets by *Mycobacterium leprae* in Schwann cells: a putative mechanism for host lipid acquisition and bacterial survival in phagosomes. *Cell Microbiol*. 2011;13(2):259-73.
 34. Mazini PS, Alves HV, Reis PG, Lopes AP, Sell AM, Santos-Rosa M et al. Gene Association with Leprosy: A Review of Published Data. *Front Immunol*. 2015;6:658.

35. 35. Nath I, Saini C, Valluri VL. Immunology of leprosy and diagnostic challenges. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):90-8.
36. 36. Belgaumkar VA, Gokhale NR, Mahajan PM, Bharadwaj R, Pandit DP, Deshpande S. Circulating cytokine profiles in leprosy patients. *Lepr Rev.* 2007;78(3):223-30.
37. 37. Ottenhoff THM. New insights and tools to combat leprosy nerve damage. *Lepr Rev.* 2011;82(4):334-7.
38. 38. Andrade PR, Jardim MR, da Silva ACC, Manhaes PS, Antunes SLG, Vital R et al. Inflammatory Cytokines Are Involved in Focal Demyelination in Leprosy Neuritis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(3):272-83.
39. 39. Talhari S, Garrido N, Oliveira G, Leide M. *Hanseníase.* 4.a ed. 2006.
40. 40. Walker SL, Nicholls PG, Dhakal S, Hawksworth RA, Macdonald M, Mahat K et al. A phase two randomised controlled double blind trial of high dose intravenous methylprednisolone and oral prednisolone versus intravenous normal saline and oral prednisolone in individuals with leprosy type 1 reactions and/or nerve function impairment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(4):e1041.
41. 41. Hoyos-Gomez C, Cardona-Castro N. Reacciones leprosas. 2016;30(2):200-9.
42. 42. Nova J, Sánchez G. [Leprosy reactions in a Colombian national reference centre]. *Bioméd Rev Inst Nac Salud.* 2013;33(1):99-106.
43. 43. Fricker FR, Bennett DL. The role of neuropilin-1 in the response to nerve injury. *Future Neurol.* 2011;6(6):809-22.
44. 44. Nogueira MRS, Lara FA, Michellin LB, Latini ACP, Rodrigues LS, Lemes RMR et al. Krox-20 Modulation during Experimental Infection by Mycobacterium leprae. En: ResearchGate [Internet]. 2013. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/267447875_Krox-20_Modulation_during_Experimental_Infection_by_Mycobacterium_leprae
45. 45. Ronchini C, Capobianco AJ. Induction of cyclin D1 transcription and CDK2 activity by Notch(ic): implication for cell cycle disruption in transformation by Notch(ic). *Mol Cell Biol.* 2001;21(17):5925-34.
46. 46. Napoli I, Noon LA, Ribeiro S, Kerai AP, Parrinello S, Rosenberg LH et al. A central role for the ERK-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo. *Neuron.* 2012;73(4):729-42.
47. 47. Garbino JA, Heise CO, Marques W. Assessing nerves in leprosy. *Clin Dermatol.* 2016;34(1):51-8.
48. 48. Husain S, Mishra B. Decompression of peripheral nerve trunks in leprosy to prevent the development and progression of deformities. *Indian J Orthop.* 2008;42(1):78-82.
49. 49. Nascimento OJM. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9B):661-6.
50. 50. Garg RK. Unusually thickened ulnar nerve and lagophthalmos in leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(5):758.
51. 51. Raicher I, Stump PRNAG, Baccarelli R, Marciano LHSC, Ura S, Virmond MCL et al. Neuropathic pain in leprosy. *Clin Dermatol.* 2016;34(1):59-65.
52. 52. Pearson JM, Ross WF. Nerve involvement in leprosy--pathology, differential diagnosis and principles of management. *Lepr Rev.* 1975;46(3):199-212.
53. 53. Rivas A, Gómez L. *Lepra.* Rev Asoc Col Dermatol. 2008;16(3):196-207.
54. 54. Torres E, Vargas F, Atoche CE, Arenas R, Arrazola J. *Lepra: Clasificación y cuadro clínico.* Dermatol Rev Mex. 2012;56(1):47-54.
55. 55. Kar S, Krishnan A, Singh N, Singh R, Pawar S. Nerve damage in leprosy: An electrophysiological evaluation of ulnar and median nerves in patients with clinical neural deficits: A pilot study. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(2):97-101.
56. 56. Ministerio de Salud y Protección social Colombia. Guía de atención integral de la lepra [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20>

- y%20Publicaciones/GUIA%20DE%20
ATENCI%C3%93N%20DE%20LEPRA.pdf.
57. 57. Fadul S. Protocolo de vigilancia en salud pública Lepra INS [Internet]. 2014. Disponible en: www.ins.gov.co/.../Vigilancia/.../Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Lepr.
58. 58. Lehman LF, Orsini MB, Nicholl AR. The development and adaptation of the Semmes-Weinstein monofilaments in Brazil. *J Hand Ther Off J Am Soc Hand Ther*. 1993;6(4):290-7.
59. 59. Seiler DK, Wilton J, Dellon AL. Detection of neuropathy due to *Mycobacterium leprae* using noninvasive neurosensory testing of susceptible peripheral nerves. *Ann Plast Surg*. 2005;55(6):633-7.
60. 60. Baraz S, Zarea K, Shahbazian HB, Latifi SM. Comparison of the accuracy of monofilament testing at various points of feet in peripheral diabetic neuropathy screening. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):19.
61. 61. Serrano-Coll H, Vélez J, Trochez D, Beltrán J, Suanca D, Monsalve F et al. Effectiveness of an individual physical rehabilitation programme in a group of patients with Hansen's disease. *Lepr Rev*. 2016;87:355-67.
62. 62. Dellon Institutes For Peripheral Nerve Surgery. Neurosensory Testing with the Pressu re-Specified Sensory Device [Internet]. Disponible en: <http://dellon.com/publications/ipns.brochure.9.05-2010.update.2pp.pdf>
63. 63. Baltodano PA, Wan EL, Noboa J, Rosson GD, Dellon AL. Selecting a Test for Leprous Neuropathy Screening. *J Reconstr Microsurg*. 2015;31(8):607-13.
64. 64. Singh K, Singh B, Ray P. Anti-ceramide antibodies in leprosy: marker for nerve damage? *J Infect Dev Ctries*. 2010;4(6):378-81.
65. 65. Costa RD, Mendonça VA, Penido RA, Lyon S, Costa AMDD, Costa MD et al. Study of the profile of the neurotrophin BDNF in new leprosy cases before, during and after multidrug therapy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(1):100-4.
66. 66. Graça CR, Paschoal VDA, Cordeiro-Soubhia RM, Tonelli-Nardi SM, Machado RLD, Kouyoumdjian JA, et al. NINJURIN1 single nucleotide polymorphism and nerve damage in leprosy. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2012;12(3):597-600.
67. 67. Penna MLF, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004703.
68. 68. Jadhav R, Suneetha L, Kamble R, Shinde V, Devi K, Chaduvula MV et al. Analysis of antibody and cytokine markers for leprosy nerve damage and reactions in the INFIR cohort in India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e977.