

## La lepra y el riñón

Gerzaín Rodríguez<sup>1</sup>, Joaquín Berrío<sup>2</sup>, Ladys Sarmiento<sup>3</sup>

### Resumen

A review is made of leprosy's effect on the kidneys when related to secondary phenomena, such as precipitation within glomerules of antigen-antibody complexes, or fibrillar proteins resulting from chronic inflammation or to complications due to polychemotherapy against the leprosy bacillus, i.e. not being due to *M. leprae* presence within the renal nerves or parenchyma. The following circumstances have been described: a) defects in urine concentration and acidification; b) acute and chronic interstitial nephritis; c) acute renal failure; d) systemic secondary or reactive amyloidosis; and e) glomerulonephritis. It is also pointed out that leprosy is not a contraindication for renal transplant, because the disease (having already been cured) may not become active again, or, if it does, or erupts because of the immunosuppression needed to maintain the transplant, can be controlled with available polychemotherapy.

### Leprosy and the Kidneys

#### Summary

Renal lesions in leprosy occur in pauci- or multi-bacillary patients but predominate in those with multi-bacillary lesions and especially in those with type 2 reactions or erythema nodosum leprosum. Renal affection is usually silent, chronic and can become the cause of death in leprosy patients due to uraemia. It is easily detected, through simple urinalysis in which (**albuminuria**) proteinuria, cylindruria and haematuria are detected. This urinalysis should be done on each leprosy patient and must be done during type 2 reactions, in which some degree of compromise of the kidney (mainly by immune-complexes) has been demonstrated in 100% of reactions, along with cutaneous, lymphadenopathic, neuritic and ocular lesions. Renal lesions in Colombian leprosy patients have not been properly studied, probably because cutaneous lesions call physicians' main attention. Systemic secondary amyloidosis and immune complex membranoproliferative glomerulonephritis have been documented.

---

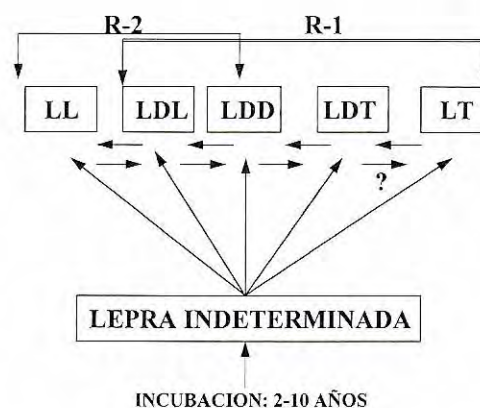
<sup>1</sup> Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud; Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Caldas, Manizales.

<sup>3</sup> Unidad de Microscopía y Análisis de Imágenes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

La lepra es una enfermedad sistémica, crónica, cuyo germen causal, el *Mycobacterium leprae*, tiene afinidad particular por los nervios cutáneos, los troncos nerviosos superficiales y la piel. Luego de un periodo de incubación de 2-10 años, comienza como una mancha cutánea hipocrómica con discretos trastornos de la sensibilidad, llamada lepra indeterminada, la cual puede evolucionar a otras variedades de la enfermedad, denominadas tuberculoide (LT), dimorfa (LD), dimorfa tuberculoide (DT), dimorfa lepromatosa (DL) y lepromatosa (LL) (Figura 1), que reflejan la respuesta inmune del huésped ante la presencia del bacilo (1). Cuando la presentación antigénica por parte de los macrófagos induce una respuesta mediada por linfocitos T CD4+ que producen interleuquina dos (IL-2) e interferon gamma (IF-gamma), como citoquinas predominantes, (respuesta llamada TH-1), se originan granulomas tuberculoides, las lesiones cutáneas son pocas, a veces sólo una, los bacilos no se demuestran en los frotis, la respuesta inmune es alta y la lepra se llama paucibacilar (1-2). Este tipo de respuesta incluye la lepra tuberculoide y la dimorfa tuberculoide. Cuando la presentación antigénica induce una respuesta celular mediada por linfocitos T CD4+ que producen IL-4 e IL-10 como citoquinas predominantes (respuesta llamada TH-2), se originan granulomas macrófagicos, con células de Virchow; las lesiones cutáneas son numerosas, ricas en bacilos y la lepra se llama multibacilar e incluye las formas llamadas dimorfa lepromatosa y lepromatosa (2). Se producen anticuerpos contra el bacilo, que no son útiles para controlarlo ya que éste es un germen intracelular obligatorio, que debe ser restringido o aniquilado por una respuesta TH-1 vigorosa. Estas formas multibacilares son las que mas afectan las vísceras, como el polo anterior del ojo, los ganglios linfáticos, la médula ósea, el bazo, el hígado, las cápsulas suprarrenales, el testículo y el riñón (1).

La lepra no es una enfermedad estable. Las características atóxicas y no virulentas del bacilo permiten que el huésped lo tolere por años, pero también puede montar contra él respuestas inmunológicas vigorosas durante el curso de la enfermedad, que se denominan reacciones (1,3). Son respuestas alérgicas, de hipersensibilidad,



**Figura 1.** Clasificación y evolución de la lepra. LT: Lepra tuberculoide; LDT: Lepra dimorfa tuberculoide; LDD: Lepra dimorfa dimorfa; LDL: Lepra dimorfa lepromatosa; LL: Lepra lepromatosa. R-1: Reacción tipo 1; R-2: Reacción tipo 2.

que duran días o meses y producen daño tisular severo. Se denominan reacción 1, mediada por inmunidad celular, que ocurre en el polo tuberculoide y en las lepras dimorfas (LT, LDT, LDL) y reacción 2, mediada por complejos inmunes, que ocurre en las formas multibacilares (figura 1), en las cuales, por ser la respuesta básica TH-2, hay anticuerpos abundantes contra el bacilo (1). Estos complejos inmunes pueden formarse *in situ* o ser circulantes, fijan complemento y atraen polimorfonucleares, produciendo lesiones inflamatorias severas que lesionan aún más los órganos ya afectados por la reacción inflamatoria ante la presencia del bacilo (1).

La lepra no es una enfermedad mortal en sí misma, lo cual se aprecia con su notoria cronicidad. Las causas principales de muerte en los enfermos de lepra antes de la poliquimioterapia actual fueron la tuberculosis y la enfermedad renal, con porcentajes variables entre el 16-55 % para la tuberculosis y 13-37 % para el daño renal (4 -5). Este sigue siendo la causa principal de muerte entre algunos pacientes de lepra en la India (6). El daño renal se asoció con pronóstico sombrío y en la autopsia se demostró en cerca de dos terceras partes de los enfermos que habían presentado reacciones, mientras que sólo estuvo presente en el 26 % de aquellos que no las habían tenido (7).

Las lesiones que la lepra produce en cualquier órgano se pueden catalogar así:

1. Por la respuesta inflamatoria crónica del huésped ante la presencia del bacilo de Hansen.
2. Por la lesión neural, sensitiva, simpática y motora, resultante también de la respuesta inflamatoria intra y perineural y
3. Por la formación de complejos inmunes, producidos *in situ* o que circulan y se depositan en varios órganos desencadenando allí reacciones inflamatorias secundarias.

### La Lepra y la lesión renal

El riñón no se lesiona en la lepra por alteración de sus nervios ni por la presencia de granulomas (8,9,10). Los bacilos se encuentran allí, circulantes, en el glomérulo, intersticiales o en el aparato juxtaglomerular, en circunstancias excepcionales (11-12). La lesión renal se debe al depósito glomerular de complejos inmunes, principalmente durante la reacción 2, al depósito de amiloide secundario a la inflamación crónica y a otras causas menos conocidas (11, 13 - 14). El daño renal en la lepra se puede encasillar así (11):

1. Defectos en la concentración y en la acidificación de la orina, sin daño histológico aparente.
2. Nefritis túbulo-intersticial aguda o crónica
3. Insuficiencia renal aguda
4. Amiloidosis secundaria y
5. Glomerulonefritis.

**1. Acidificación y concentración alterada de la orina:** Estas funciones, que dependen del túbulo contorneado distal, se han visto alteradas en pacientes con cualquier tipo de lepra, hasta en el 25 % de 36 enfermos (15). Nueve de 47 pacientes no acidificaron adecuadamente la orina, luego de administrárseles cloruro de amonio (16). Dos de estos pacientes y otros sin esta alteración, no concentraron la orina ante la administración de vasopresina o la privación de agua. En las biopsias renales no se encontraron cambios

inflamatorios. El mecanismo de esta lesión es desconocido, aunque se sugiere que un aumento en la peroxidación de lípidos debida al aumento de radicales libres del oxígeno ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot}$ ), producidos en el proceso inflamatorio global que induce el bacilo, pudieran alterar diversas enzimas de las microvellosidades tubulares renales (13,17).

**2. Nefritis Túbulo-Intersticial:** La pielonefritis y la nefritis intersticial se han reconocido en las autopsias y en las biopsias renales de los enfermos de lepra, tanto en estudios antiguos como recientes (9,18,19,20). La nefritis intersticial fue el cambio principal en un estudio pionero de la biopsia renal en lepra, tanto en enfermos lepromatosos como no lepromatosos, pero no se asoció con un cuadro clínico definido (21). Su etiopatogenia se desconoce y no está relacionada con la presencia del bacilo de Hansen. En un caso se asoció con falla renal aguda y la presencia de eosinófilos en el infiltrado sugirió origen en la terapia multidroga para la lepra (20). Pero la ocurrencia tradicional de esta lesión, antes del uso quimioterápico moderno, así como la poca nefrotoxicidad directa de las drogas usuales contra la lepra, (Diaminodifenil sulfona (DDS), Rifampicina, Clofazimina), permiten pensar que este mecanismo tóxico para la nefritis intersticial es poco probable o excepcional. Se ha sugerido que la rifampicina podría originar la nefritis intersticial a través de la formación de anticuerpos contra la droga o por toxicidad directa con administración continua y prolongada (20), riesgo que se evita con la administración recomendada actual de esta droga que es de sólo 600 mg una vez al mes.

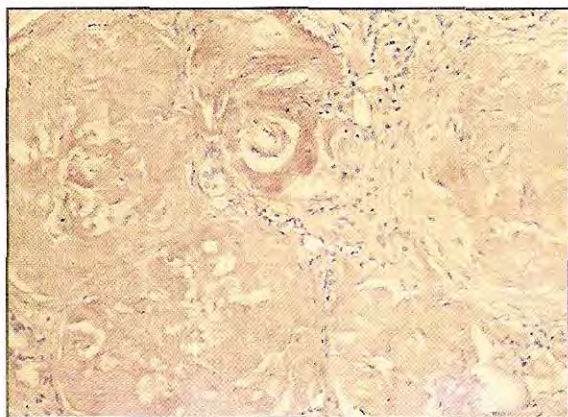
**3. Insuficiencia renal aguda:** Es una situación rara en la lepra. Se debe a necrosis tubular aguda y a glomerulonefritis rápidamente progresiva. La primera se relaciona con toxicidad directa o indirecta sobre el riñón de las drogas antileprosas. En dos de tales pacientes se presentó necrosis tubular aguda secundaria a hemólisis intravascular inducida por el DDS, a la dosis usual de 100 mg/día, con formación de trombos en las arteriolas renales que llevaron a la necrosis tubular (22).

Otro paciente con necrosis tubular aguda y nefritis intersticial con eosinófilos se recuperó de su afección, que se relacionó con el uso semanal y luego mensual de rifampicina, con probable formación de anticuerpos contra esta droga (20). La glomerulonefritis rápidamente progresiva puede ser mortal o recuperarse con la hemodialisis (23).

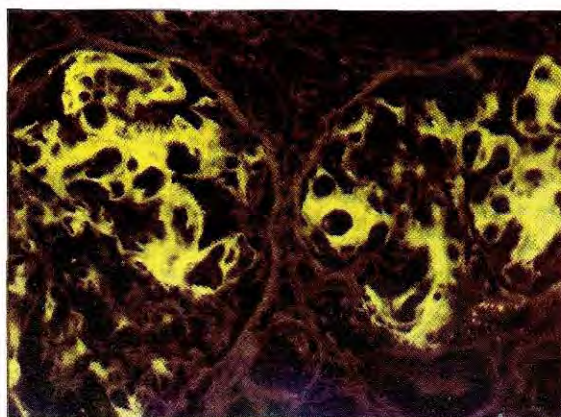
Brasil et al detectaron 20 casos de insuficiencia renal aguda (IRA), entre 20.667 pacientes con lepra tratada con terapia multidroga en el estado de Sao Paulo (Brasil), en un período de 18 meses (24). Esta incidencia del 1 x mil se considera alta y se atribuyó al efecto "booster" de la rifampicina, pues todos los 20 enfermos habían sido tratados antes con esta droga. Todos eran multibacilares y uno de los pacientes falleció. La terapia multidroga es segura y este informe (24) contrasta con lo observado en el estado de Manaos, en el cual sólo se observó un caso de IRA entre 10.864 pacientes tratados con poliquimioterapia (25). En resumen, la posibilidad de IRA relacionada con la poliquimioterapia es un eventualidad que debe vigilarse en los pacientes con lepra.

**4. Amiloidosis secundaria sistémica:** En esta entidad se depositan en diversos tejidos fibrillas de la proteína amiloide A del suero (SAA), producida en el hígado, como respuesta a procesos inflamatorios crónicos o tumorales (26).

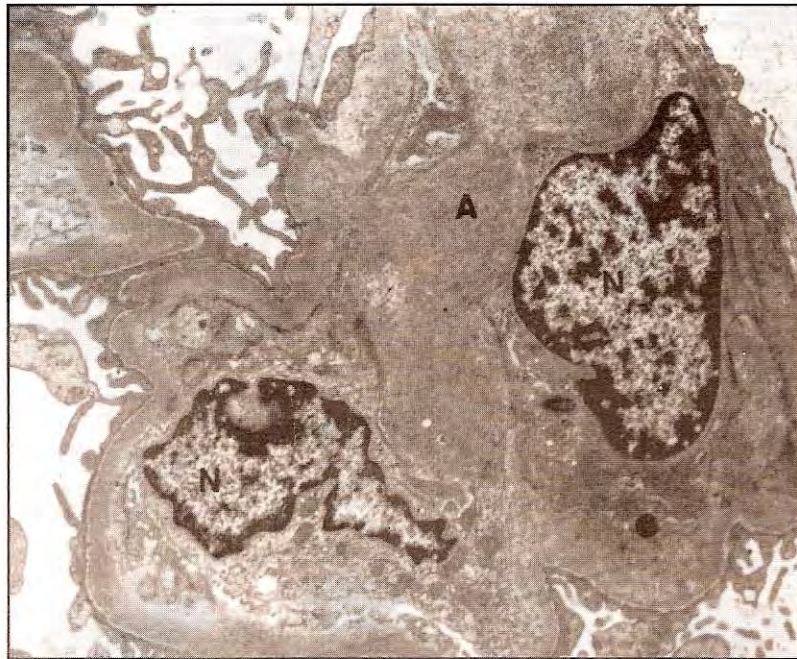
Se afectan varios órganos: riñón, cápsula suprarrenal, hígado, bazo, ganglios linfáticos. El depósito fibrilar comprime el parenquima o lesiona gravemente los vasos o el glomérulo, llevando a la muerte del enfermo en menos de 3 años, a partir de la realización del diagnóstico (27) (Figs. 2-5). La lepra y la tuberculosis fueron las dos primeras causas de amiloidosis secundaria sistémica en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, entre 1954- 1984 (27). La amiloidosis renal es una causa de muerte en los enfermos con lepra. Se presenta preferencialmente en la lepra lepromatosa y con mayor probabilidad en aquellos enfermos con episodios repetidos de reacción tipo 2 (eritema nodoso leproso), o que tengan úlceras cutáneas extensas y crónicas (28). El tiempo para que se presente la amiloidosis secundaria es de años. En los casos colombianos, la amiloidosis secundaria ocurrió luego de al menos 7 años de tener lepra lepromatosa; no se presentó en los casos tuberculoides y ocurrió en 11 de 36 enfermos con lepra lepromatosa (30.6%). La frecuencia de amiloidosis en la lepra varía mucho según las zonas geográficas, la raza, la alimentación y muchos factores más. En 50 autopsias de enfermos de lepra en Carville (USA), 48 de los cuales eran lepromatosos, estuvo presente en el 46% de los casos, siendo la causa de muerte, por insuficiencia renal crónica (10). En algunas regiones de la India la amiloidosis sistémica es muy rara, lo que se atribuye a la



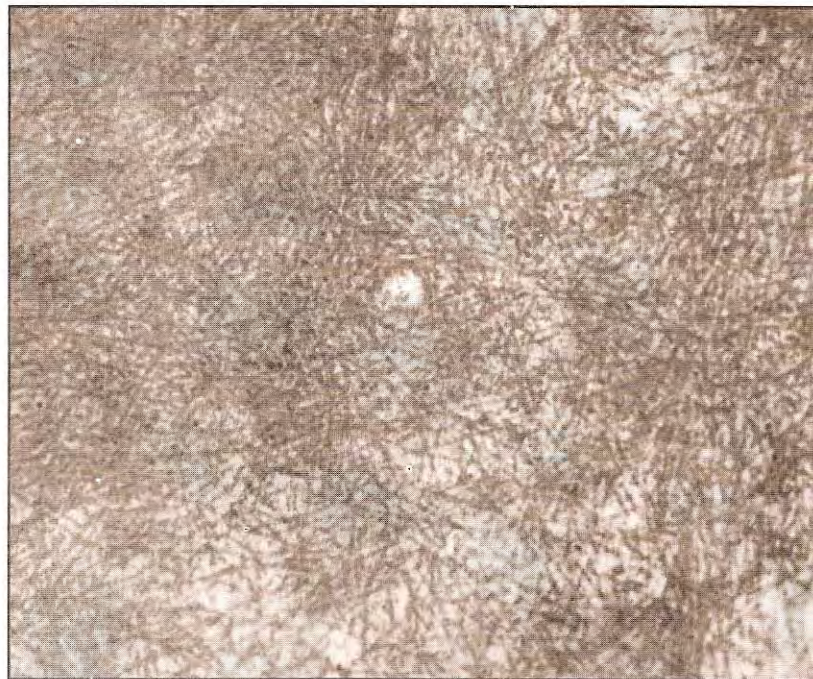
**Figura 2.** Riñón con extensos depósitos de amiloide, glomerulares y vasculares, en un paciente con lepra lepromatosa. Rojo congo.



**Figura 3.** Los depósitos de amiloide son fluorescentes con la coloración de tioflavina T.



**Figura 4.** Electromicrografía a bajo aumento para mostrar una porción de un glomérulo renal con fusión de los procesos podocíticos y ampliación de la matriz mesangial por depósitos densos, fibrilares de amiloide ( A ) . Los núcleos ( N ) corresponden a células mesangiales .



**Figura 5.** Los amiloides tienen composición bioquímica diferente con una imagen ultraestructural única, consistente en conglomerados entrelazados de filamentos aciculares.

dieta vegetariana de los pacientes (8). En el Japón la frecuencia de amiloidosis sistémica secundaria en lepra es alta, entre 15% y 46% (31), lo mismo que en Papua (Nueva Guinea), en donde la lepra es la causa del 60% de las amiloidosis sistémicas secundarias (28). En la China, sólo un paciente de 103 enfermos de lepra sometidos a autopsia, presentó amiloidosis sistémica secundaria. La posibilidad de amiloidosis sistémica secundaria se debe investigar en todo paciente con lepra de varios años de evolución, cualquiera que sea su clasificación, con la excepción de la lepra indeterminada. La proteinuria abundante o progresiva es un signo de fácil detección. Los casos establecidos cursan con hepato y esplenomegalia, anemia, retención nitrogenada e hipoproteinemia (33). La muerte por insuficiencia renal crónica ocurre en 3 años o menos luego de establecido el diagnóstico de amiloidosis sistémica secundaria (27, 33), por lo cual es importante detectar la lepra precozmente, por cuanto el tratamiento específico interrumpe el proceso amiloidogénico al suprimir el estímulo antigénico que induce la producción del precursor del amiloide. Con los tratamientos modernos, la amiloidosis sistémica secundaria a la lepra debe constituirse en un hecho histórico. El peligro no obstante existe entre nosotros, porque la lepra lepromatosa o multibacilar ocurre en dos tercios de nuestros enfermos y todos los meses vemos lepromas vírgenes, es decir pacientes lepromatosos sin tratamiento, con varios años de evolución de su enfermedad.

**5. Glomerulonefritis:** Esta es la complicación más importante y frecuente en el curso de la lepra. Su frecuencia es variable y no determinada con precisión, porque depende de la forma como se seleccionen los pacientes para estudio. Así, de 636 pacientes recluidos en leprocomios en Taiwan, sólo 11 tuvieron anomalías del examen de orina que sugirieron glomerulonefritis (34), mientras que de 19 pacientes con lepra seleccionados para biopsia renal por presentar proteinuria, hematuria o edemas, 63% tuvieron glomerulonefritis proliferativa (35). En Brasil, de 31 pacientes hospitalizados con lepra sólo uno no tenía daño renal (36). La glomerulonefritis se presenta tanto en pacientes LL como en los no

lepromatosos (37), aunque el compromiso renal es mayor en los LL con eritema nodoso leproso concomitante, o en aquellos con historia pasada de eritema nodoso leproso, que en los controles LL sin reacción 2, o en la población general (7,34,38).

La glomerulonefritis puede cursar asintomática y rara vez es causa de insuficiencia renal aguda o de hipertensión arterial (23) y con mayor frecuencia se diagnostica durante la reacción dos, o mediante uroanálisis que demuestra proteinuria, hematuria, cilindros de eritrocitos o de hemoglobina; también existe crioglobulinemia (11-12,14,23). El mecanismo de producción de la glomerulo-nefritis es por la formación local o por el depósito de complejos inmunes circulantes, los cuales aumentan durante la reacción 2 (12, 39-40).

Diferentes líneas de evidencia soportan el origen de la glomerulonefritis en complejos inmunes y su mayor probabilidad de formación en pacientes con LL o con eritema nodoso leproso: **1.** 82% de los enfermos con lepra lepromatosa tienen crioglobulinas circulantes (41). La crioglobulinemia mixta se asocia con glomerulonefritis proliferativa y en la lepra, asociada con niveles bajos del complemento, se correlaciona con el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa (23). **2.** 33% de los sueros de los pacientes con lepra lepromatosa reaccionan con la fracción C1q del complemento, mientras que el 76% de los sueros de pacientes con lepra lepromatosa y reacción tipo 2 concomitantes, precipitan con este C1q, lo cual indica la existencia de complejos inmunes y el origen patogénico del eritema nodoso leproso en estos complejos (42). **3.** La demostración ultraestructural de depósitos glomerulares densos de diferentes tipos en la glomerulonefritis asociada con la lepra, (Figs. 6-8), (11, 23, 35, 43, 44), junto con la demostración de IgG y C3 en los complejos. La naturaleza del antígeno bacilar que induce el anticuerpo no es conocida con certeza. Una proteína recombinante del *M. leprae* obtenida en 1991 denominada LSR, contiene al menos tres péptidos para dos de los cuales se demuestran anticuerpos en el 95% de los sueros de los pacientes con reacción 2 (45). Es posible también

dieta vegetariana de los pacientes (8). En el Japón la frecuencia de amiloidosis sistémica secundaria en lepra es alta, entre 15% y 46% (31), lo mismo que en Papua (Nueva Guinea), en donde la lepra es la causa del 60% de las amiloidosis sistémicas secundarias (28). En la China, sólo un paciente de 103 enfermos de lepra sometidos a autopsia, presentó amiloidosis sistémica secundaria. La posibilidad de amiloidosis sistémica secundaria se debe investigar en todo paciente con lepra de varios años de evolución, cualquiera que sea su clasificación, con la excepción de la lepra indeterminada. La proteinuria abundante o progresiva es un signo de fácil detección. Los casos establecidos cursan con hepato y esplenomegalia, anemia, retención nitrogenada e hipoproteinemia (33). La muerte por insuficiencia renal crónica ocurre en 3 años o menos luego de establecido el diagnóstico de amiloidosis sistémica secundaria (27, 33), por lo cual es importante detectar la lepra precozmente, por cuanto el tratamiento específico interrumpe el proceso amiloidogénico al suprimir el estímulo antigénico que induce la producción del precursor del amiloide. Con los tratamientos modernos, la amiloidosis sistémica secundaria a la lepra debe constituirse en un hecho histórico. El peligro no obstante existe entre nosotros, porque la lepra lepromatosa o multibacilar ocurre en dos tercios de nuestros enfermos y todos los meses vemos lepromas vírgenes, es decir pacientes lepromatosos sin tratamiento, con varios años de evolución de su enfermedad.

**5. Glomerulonefritis:** Esta es la complicación más importante y frecuente en el curso de la lepra. Su frecuencia es variable y no determinada con precisión, porque depende de la forma como se seleccionen los pacientes para estudio. Así, de 636 pacientes recluidos en leprocomios en Taiwan, sólo 11 tuvieron anomalías del examen de orina que sugirieron glomerulonefritis (34), mientras que de 19 pacientes con lepra seleccionados para biopsia renal por presentar proteinuria, hematuria o edemas, 63% tuvieron glomerulonefritis proliferativa (35). En Brasil, de 31 pacientes hospitalizados con lepra sólo uno no tenía daño renal (36). La glomerulonefritis se presenta tanto en pacientes LL como en los no

lepromatosos (37), aunque el compromiso renal es mayor en los LL con eritema nodoso leproso concomitante, o en aquellos con historia pasada de eritema nodoso leproso, que en los controles LL sin reacción 2, o en la población general (7,34,38).

La glomerulonefritis puede cursar asintomática y rara vez es causa de insuficiencia renal aguda o de hipertensión arterial (23) y con mayor frecuencia se diagnostica durante la reacción dos, o mediante uroanálisis que demuestra proteinuria, hematuria, cilindros de eritrocitos o de hemoglobina; también existe crioglobulinemia (11-12,14,23). El mecanismo de producción de la glomerulo-nefritis es por la formación local o por el depósito de complejos inmunes circulantes, los cuales aumentan durante la reacción 2 (12, 39-40).

Diferentes líneas de evidencia soportan el origen de la glomerulonefritis en complejos inmunes y su mayor probabilidad de formación en pacientes con LL o con eritema nodoso leproso: **1.** 82% de los enfermos con lepra lepromatosa tienen crioglobulinas circulantes (41). La crioglobulinemia mixta se asocia con glomerulonefritis proliferativa y en la lepra, asociada con niveles bajos del complemento, se correlaciona con el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa (23). **2.** 33% de los sueros de los pacientes con lepra lepromatosa reaccionan con la fracción C1q del complemento, mientras que el 76% de los sueros de pacientes con lepra lepromatosa y reacción tipo 2 concomitantes, precipitan con este C1q, lo cual indica la existencia de complejos inmunes y el origen patogénico del eritema nodoso leproso en estos complejos (42). **3.** La demostración ultraestructural de depósitos glomerulares densos de diferentes tipos en la glomerulonefritis asociada con la lepra, (Figs. 6-8), (11, 23, 35, 43, 44), junto con la demostración de IgG y C3 en los complejos. La naturaleza del antígeno bacilar que induce el anticuerpo no es conocida con certeza. Una proteína recombinante del *M. leprae* obtenida en 1991 denominada LSR, contiene al menos tres péptidos para dos de los cuales se demuestran anticuerpos en el 95% de los sueros de los pacientes con reacción 2 (45). Es posible también

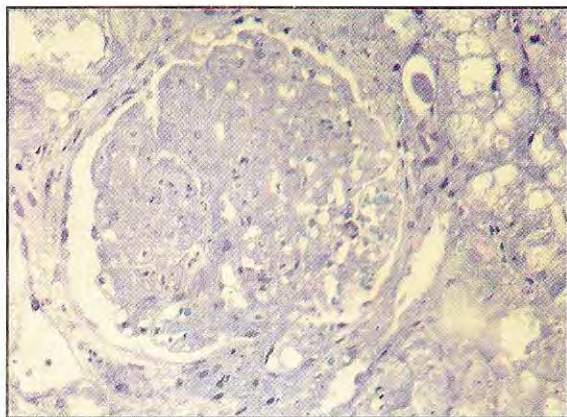
que otros antígenos diferentes a componentes del *M.leprae* puedan inducir esta reacción.

Los estudios histológicos y ultraestructurales muestran que en la lepra se presenta cualquier tipo de glomerulonefritis, con la excepción de la esclerosis focal. El tipo más común es la glomerulonefritis membranoproliferativa (figura 6), cuya frecuencia fluctúa entre el 11 y el 43 % de los pacientes con lepra sometidos a la biopsia renal (23). Al microscopio electrónico se demuestra fusión de los procesos podocíticos y depósitos glomerulares intramembranosos, subendoteliales, mesangiales y con menos frecuencia, como "jorobas" subepiteliales (11, 23, 35, 43, 44) (Figs 7-8), análogas a las vistas en glomerulonefritis post-estreptocócica. La proliferación endotelial o mesangial se acompaña de infiltración glomerular por polimorfonucleares y en los túbulos pueden demostrarse cilindros amorfos, de hemoglobina o de eritrocitos.

La glomerulonefritis unida a la lepra tiene en general buen pronóstico, con mejoría y resolución con el uso de esteroides (44) y con el tratamiento usual para la lepra y para la reacción 2.

#### Lepra y transplante renal

No existe contraindicación para este procedimiento en los pacientes con lepra. (46). Las circunstancias que se han documentado son:

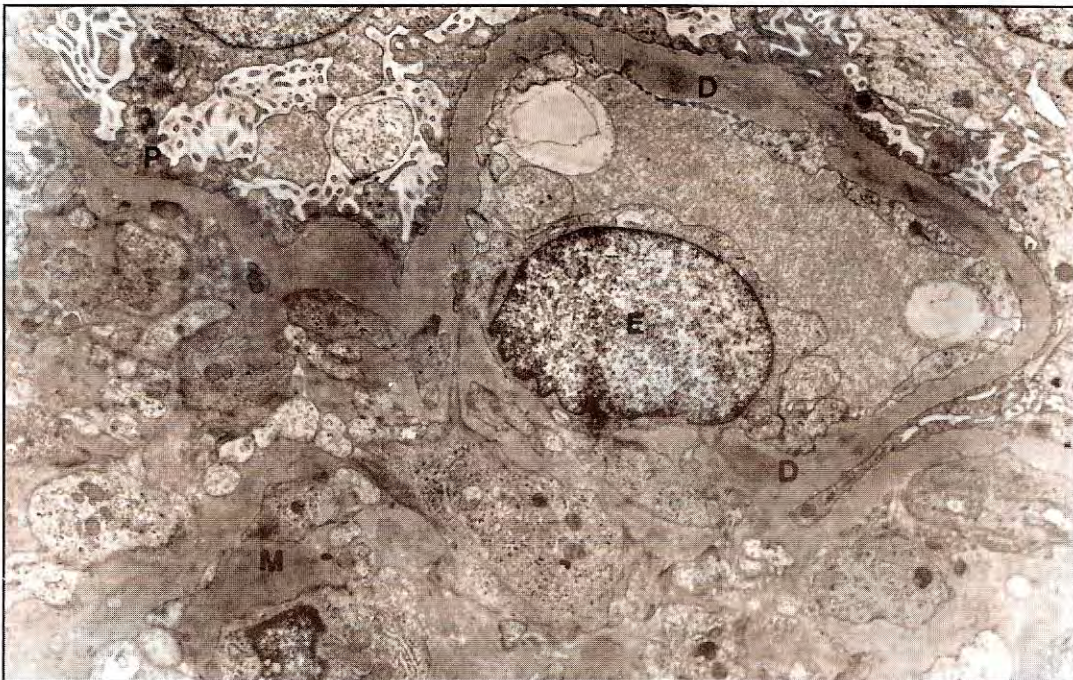


**Figura 6.** Paciente con LL, reacción tipo 2 y glomerulonefritis. Glomérulo hipercelular y aumentado de tamaño, con glomerulonefritis mesangial proliferativa. Se ven varios PMN en los capilares que sólo lucen patentes en la periferia del glomérulo. Corte de 1 micra de espesor incluido en resinas y teñido con azul de toluidina.

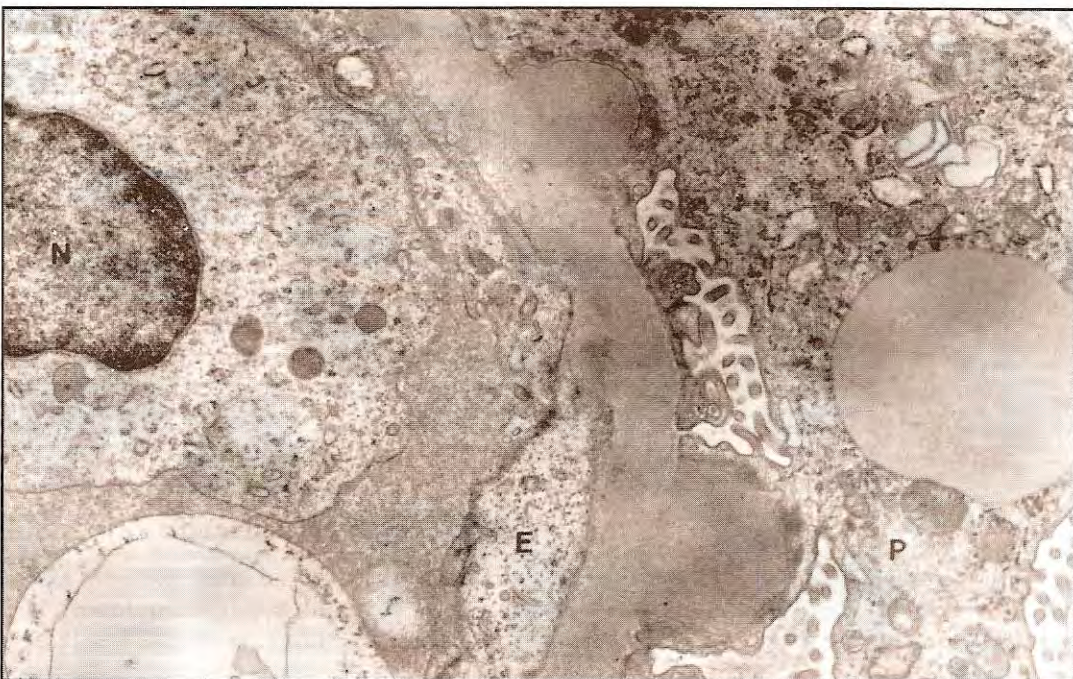
1. Lepra anterior al transplante. Dos pacientes tratados y curados de lepra, requirieron luego de varios años de tratados transplante renal por otras condiciones distintas de la lepra. A pesar de la inmunosupresión inducida, no se reactivó la lepra (46). Una paciente de 40A, con lepra lepromatosa tratada durante 15 años y curada con dapsona, fue sometida a transplante renal por nefritis intersticial no relacionada con la lepra. Fue inmunosuprimida con prednisona y azatioprina. La lepra recidivó a los 14 meses del transplante, por lo cual recibió rifampicina, 600 mg/día y DDS, 100 mg/día, con lo cual se deterioró la función renal, alteración atribuida a la rifampicina. Se dejó sólo la DDS, con la cual curó. Es posible que la rifampicina disminuya la actividad de la prednisona y ponga en peligro el transplante (47). Pero tratar la lepra con una sola droga no es una conducta correcta, por la posibilidad de crear cepas bacilares resistentes. El recientemente desaparecido, Dr.W.H. Jopling, comentando este caso, opinó que una conducta más adecuada hubiera sido mantener la poliquimioterapia antileprosa y aumentar la dosis de prednisona.
2. Lepra post-transplante: Dos pacientes brasileiros sin historia de lepra presentaron la enfermedad a los 5 meses y 5 años de recibir el transplante renal respectivamente (46), que pudo controlarse con tratamiento antileproso. Un paciente de raza negra nativo de Nueva Orleans, desarrolló lepra lepromatosa a los 10 años del transplante renal (48). La lepra se controló con terapia multidroga. Este paciente ofrece interés especial por ser un caso de lepra autóctono de Estados Unidos y porque se atribuye, sin mayor confirmación, el contagio de su enfermedad a haber vivido en una zona endémica para armadillos.

#### Detección de la lesión renal

El examen parcial de orina debe ser obligatorio en todo paciente con lepra porque detecta el compromiso renal asintomático. Debe ser mandatorio durante las reacciones pues la hematuria, la proteinuria y la cilindruria están presentes en el 100% de las reacciones de tipo 2 (18, 48) hasta el punto de que estas alteraciones



**Figura 7.** Electromicrografía del mismo paciente de la figura 4. Glomérulo con ensanchamiento de la matriz mesangial (M), fusión de procesos podocíticos (P) y depósitos densos intramembranosos (D). E= núcleo de una célula endotelial.



**Figura 8.** En otro campo de la misma biopsia del paciente de la figura 4 se ven típicos depósitos densos subepiteliales, en forma de jorobas. Un neutrófilo (N) ocupa la luz endotelial. La IFD demostró depósitos de IgG, C3 y C1q. E= Endotelio. P= Célula epitelial

del sedimento urinario figuran entre las características generales del eritema nodoso leproso. El examen de orina de los pacientes con lepra debería ser obligatorio, incluyendo la búsqueda de proteínas, e incluyendo estudio en orina de 24 horas, el azúcar en la orina y el examen microscópico del sedimento urinario (38). La urea sanguínea, el aclaramiento endógeno de creatinina que es bajo en todos estos pacientes con lepra lepromatosa, la creatinina sérica y urinaria y los niveles nitrogenados, son exámenes útiles que revelan la función renal (38). La proteinuria persistente y cada vez mayor, es indicio de amiloidosis secundaria sistémica. Algunas enzimas del borde en cepillo de los túbulos se pueden encontrar elevadas en la orina: leucina aminopeptidasa, fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa; su nivel urinario disminuye o retorna a lo normal con el tratamiento (13,17). Los títulos de ASTOS ayudan a diferenciar si la glomerulonefritis es o no post-estreptocócica. Las crioglobulinas están presentes en 82% de los enfermos lepromatosos con eritema nodoso leproso (41) y los niveles de complemento y CH50 pueden estar bajos, lo cual indica su consumo y fijación a los complejos inmunes, con mayor gravedad de la glomerulonefritis. La práctica de biopsia renal corresponde a un nivel hospitalario de atención 3 y debe garantizar los estudios de inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

### Tratamiento general

Está dirigido a:

1. Tratamiento integral de la lepra (1), con énfasis en la quimioterapia la cual es biconjugada (DDS, rifampicina) o triconjugada (DDS, Rifampicina, Clofazimine), con vigilancia periódica de la función renal a través del examen de orina.
2. Tratamiento y vigilancia de las reacciones, especialmente la tipo 2. Los corticoides sistémicos y la talidomida son drogas disponibles y esenciales. La clofazimina por su acción anti-inflamatoria disminuye la frecuencia y gravedad de ésta reacción. Los corticoides sistémicos han dado buenos resultados en el tratamiento de las glomerulonefritis (11, 23).

3. Manejo específico del compromiso renal, de preferencia con la asesoría de un médico internista o de un nefrólogo

### Conclusiones

En Colombia se registran anualmente desde hace unos 10 años, entre 700 y 800 casos nuevos de lepra (1). La prevalencia global para el país es hoy de 0.8/10000 habitantes (49), lo cual sobrepasa ya la meta de la Organización Mundial de la Salud para el año 2000, que es tener menos de 1 caso /10000 habitantes en el mundo. Cerca del 65% de los casos colombianos son multibacilares (1), es decir con mayor riesgo de compromiso visceral, incluyendo al riñón. Además, cerca de la mitad de estos pacientes multibacilares podrían presentar reacción tipo 2, (1) con aumento de la posibilidad del daño renal. La predilección del bacilo y de las manifestaciones de la lepra por los nervios periféricos y la piel, no debe dejar desapercibida su posibilidad de causar daño severo al ojo, al testículo y al riñón. El mayor daño renal ocurre en la lepra lepromatosa y en la reacción tipo dos, originada por depósitos glomerulares de complejos inmunes, con producción de glomerulonefritis de diferentes tipos. La amiloidosis secundaria sistémica es una complicación que es causa de muerte en los enfermos de lepra. La amiloidosis sistémica secundaria a la lepra debe desaparecer, pues la poliquimioterapia moderna suprime los bacilos y la respuesta antigénica que la desencadena. La posibilidad de daño renal en la lepra se puede detectar con facilidad en el examen parcial de orina y del sedimento urinario, mediante la detección de proteinuria, hematuria microscópica y cilindros granulosos y de hemoglobina. Este debe ser uno de los exámenes obligatorios en todo paciente con lepra. La naturaleza sistémica de la lepra hace que sea una enfermedad que debe ser bien conocida no sólo por los dermatólogos, sino por infectólogos, internistas, neurólogos, nefrólogos, inmunólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, traumatólogos y patólogos entre otros profesionales de la salud.

Las alteraciones renales que la lepra origina en los pacientes colombianos no se ha estudiado en las instituciones centralizadas que atendían a

éstos enfermos, las cuales los veían principalmente como pacientes dermatológicos. En un escrito sobre el riñón en el trópico del libro de Medicina Interna mas extenso e importante del país (50), apenas se menciona la lepra como causa de enfermedad renal. Nuestra observación de un enfermo con reacción tipo 2, síndrome nefrótico y glomerulonefritis por complejos inmunes (51) ha motivado esta revisión.

### Referencias

1. **Rodríguez, G., Orozco, LC.** Lepra. Instituto Nacional de Salud, Bogotá, 1996.
2. **Modlin, RL., Bloom, BR.** Immune regulation: learning from leprosy. *Hosp. Pract.* 1993, 28: 57-68.
3. **Ridley, DS.** The histopathological spectrum of the mycobacterioses. En: *Biology of mycobacteria*. Ratledge C. Stanford, J. Eds. Academic Press. London Chap 3 pp 130-70.
4. **Mitsuda, K., Masako, O.** A study of 150 autopsies on cases of leprosy. *Int J Lepros* 1937, 5(1): 53-60.
5. **Romero, LA., Castro, JA., Alvarado, R.** Complicaciones renales en pacientes con lepra. *Rev Med Costa Rica* 1950, 9: 244-49.
6. **Rajan, MA., Balakrishnan, S., Manoharan, A. et al.** Incidence and clinical profile of renal failure of leprosy patients. A retrospective study of five years 1986-1990. (Abstract). *Ind. J. Lepros*, 1992, 64 (22): 243.
7. **Brusco, CM., Masanti, JG.** Causes of death of leprosy patients. Influence of lepra reactions and renal disease. *Int J Lepros* 1963, 31 (1): 14-25.
8. **Gupta, JC., Diwakar, R., Singhs, et al.** A histopathological study of renal biopsies in 50 cases of leprosy. *Int. J. Lepros*, 1977, 45 (2): 167-70.
9. **Date, A., Harihar, S., Yeyarthini, SE.** Renal lesions and other major findings in necropsies of 133 patients with leprosy. *Int. J. Lepros Other Mycobact Dis*, 1985, 53(3): 455-60.
10. **Powel, CS., Swann, LL.** Leprosy: pathological changes observed in 50 consecutive necropsies. *Am J Pathol*, 1955, 31(6): 1131-47.
11. **Ahsna, N., Weeler, DE., Palmer, BF.** Leprosy-associated renal disease: case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 5: 1546-52.
12. **Iveson, JM., McDougall, AC., Leatham, AJ., Harris, HJ.** Lepromatous leprosy presenting with polyarthritis, myositis, and immune-complex glomerulonephritis. *Br Med J* 1975, 3: 619-21.
13. **Agnihotri, N., Ganguly, NK., Kaur, S. et al.** Role of reactive oxygen species in renal damage in experimental leprosy. *Lepr Rev* 1995, 66: 201-209.
14. **Chug, KS., Sakhuja, V.** Glomerular diseases in the tropics. *Am J Nephrol* 1990, 10: 437-50.
15. **Chugh, KS., Kaur, S., Kumer, B et al.** Renal lesions in leprosy amongst north indian patients. *Postgrad Med J*, 1983, 59: 707-11.
16. **Gutman, RA., Lu, WH., Drutz, DJ.** Renal manifestations of leprosy: Impaired acidification and concentration of urine in patients with leprosy. *Am J Trop Med Hyg* 1973, 22: 223-38.
17. **Kohli, MM., Ganguly, NK., Kaur, S. et al.** Urinary excretion of renal brush border membrane enzymes in leprosy patients effect of multidrug therapy. *Experientia*, 1996, 52: 127-30.
18. **Nigam, P., Pant, KC., Kapoor, KK. et al.** Histofunctional state of kidney in leprosy. *Ind J Lepr* 1986, 58 (4): 567-75.
19. **Desikan, KR., Job, CK.** A review of postmortem findings of 37 cases of leprosy. *Int J Lepr* 1968, 36: 32-44.
20. **Dedhia, NM., Almeida, AF., Khana, UB. et al.** Acute renal failure: a complication of new multidrug regimen for treatment of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1986, 54(3): 380-2.
21. **Mittal, MM., Agarwal, SC., Maheshwari, A et al.** Renal lesions in leprosy. *Arch Pathol* 1992, 93 (1): 8-12.
22. **Singhal, PC., Churg, KS., Kour, S. et al.** Acute renal failure in leprosy. *Int J Lepr* 1977, 45: 171-74.
23. **Weiner, DI., Northcutt, AD.** Leprosy and glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13 (5): 424-29.
24. **Brasil MT, Opromolla D, Marzliak M, et al.** Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int J Leprosy* 1996;64:97-104.
25. **Cunha M, Schettini A, Pereira E et al.** Regarding Brasil, et al. 's adverse effects in leprosy's WHO/MDT and paramedic's role in leprosy control program. *Int J Leprosy* 1996; 65: 257-259.
26. **Cotran RS, Kumar V, Robbins, SL.** Diseases of immunity. En: *Pathologic basis of disease*. 5th edition. W.B. Saunders Co. 1994, Chap 6 pp 231.
27. **Panqueva, C., Rodríguez G.** Amiloidosis sistémica en autopsias. Revisión de la casuística en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, 1954-1984. *Act Med Col*, 1986, 11 (3): 87-9.
28. **McAdam, KP., Anders, RF., Smith, SR. et al.** Association of amyloidosis with erythema nodosum leprosum reactions and recurrent neutrophil leucocytosis in leprosy. *Lancet* 1975, 2: 572-75.
29. **Gast-Galvis, A.** Lesiones histopatológicas en el hígado de leprosos. *An Soc Biol (Bogotá)*, 1955, 6: 248-54.

30. **Rodríguez, G., Ricaurte, O., Jaramillo, P.** Granulomas infecciosos del hígado. *Biomédica* (Bogotá), 1989, 9: 3257.
31. **Ozaki, M., Furuta, M.** Amyloidosis in leprosy. *Int J Lepr* 1975, 43(2): 116-24.
32. **Tse-Chun, L., Ju-Shi, Q.** Pathological findings on peripheral nerves, lymph nodes and visceral organs of leprosy. *Int J Lepr* 1984, 52(3): 377-83.
33. **Shuttleworth, JS., Ross, H.** Secondary amyloidosis in leprosy. *Ann Int Med* 1956, 45(1): 23-38.
34. **Drutz, DJ., Gutman, RA.** Renal manifestations of leprosy: Glomerulonephritis, a complication of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg.* 1973, 22 (4): 496-502.
35. **Date, A., Thomas, A., Mathai, R. et al.** Glomerular pathology in leprosy. An electron microscopy study. *Am J Trop Med Hyg.* 1977, 26(2): 266-72.
36. **Kirztajin, GM., Nishida, SK., Silva, SM. et al.** Renal abnormalities in leprosy. *Nephron*, 1993, 65(3): 381-4.
37. **NgWL, Scollard, DM., Hua, A.** Glomerulonephritis in leprosy. *Am Soc Clin Pathol*, 1981, 76: 321-29.
38. **Bajaj, AD., Gupta, SC., Sinha, SN. et al.** Renal functional status in lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1981, 49(1): 37-41.
39. **Coglu, AS.** Immune complex glomerulonephritis in leprosy. *Lepr Rev*, 1979, 50: 213-22.
40. **Editorial.** The immunological basis of glomerular disease in leprosy. A brief review. *Int J Lepr* 1982, 50: 351-54.
41. **Mathews, LJ., Trautman, JR.** Clinical and serological profiles in leprosy. *Lancet*, 1965, 2: 915-18.
42. **Moran, CJ., Turk, JL., Ryder, G. et al.** Evidenced for circulating immune complexes in lepromatous leprosy. *Lancet*, 1972, 1: 572-73.
43. **Date, A., Johnny, KV.** Glomerular subepithelial deposits in lepromatous leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 1975, 24 (5): 853-56.
44. **Bullock, WE., Callerame, ML., Panner, BJ:** Immunohistologic alteration of skin and ultrastructural changes of glomerular basement membranes in leprosy. *Am J Trop Med Hyg.* 1974, 23(1): 81-86.
45. **Singh, S., Shankar, NP., Jenner, P. et al.** Sera of leprosy patients with type 2 reaction recognize selective sequences of *Mycobacterium leprae* recombinant LSR protein. *Infect & Immun* 1994, 62: 86-90.
46. **Roselino, AM., de Almeida, AM., Foss, TN. et al.** Renal transplantation in leprosy patients. *Int J Lepr, Other Mycobact Dis* 1993, 61 (1): 102-105.
47. **Teruel, JL., Liano, F., del Hoyo, M. et al.** Successful Kidney transplantation in leprosy and transitory recurrence of the disease. *Int J lepr Other Mycobac Diss.* 1985, 53(3): 410-11.
48. **Mushatt, D., Wattanamano, P., Alvarado, FS et al.** Lepromatous leprosy in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1998, 26:217-18.
49. **Guías y normas técnicas para el programa de control de la lepra en Colombia.** Ministerio de Salud. Bogotá, 1998.
50. **Enriquez J, Ordoñez A.** Nefrología Tropical. En : Chalem et al, Eds. *Medicina Interna*, tercera edición . Bogotá. Improandes-presencia, 1997: 1949-1951.
51. **Berrío, J., Rodríguez, G.** Eritema nodoso leproso y glomerulonefritis por complejos inmunes. En: XXI Congreso colombiano de dermatología, Medellín, 1996.