



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN LA LEPRO

Handwritten signature

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



SERVICIO DE INVESTIGACIONES
E INNOVACIONES CIENTIFICAS

TEMA DE TESIS RECEPCIONAL
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A
DR. BERNAL MONGE HERRERA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

I	-	INTRODUCCION	Pag.	1
II	-	REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA	Pag.	20
III	-	MATERIAL Y METODOS	Pag.	28
IV	-	RESULTADOS	Pag.	32
V	-	COMENTARIOS	Pag.	41
VI	-	CONCLUSIONES	Pag.	51
VII	-	BIBLIOGRAFIA	Pag.	53

I I N T R O D U C C I O N

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica que afecta principalmente la piel y los nervios periféricos en muchos casos (1). Otros autores (2) consideran que la lepra afecta principalmente los nervios periféricos y en forma secundaria, la piel y otros órganos. De estos, los más frecuentemente lesionados son los ojos, la mucosa del tracto respiratorios superior, los músculos, los huesos y los testículos.

Hasta la década de los años cuarenta la lepra había sido considerada, con algunas excepciones, como un padecimiento de la piel incurable, muy contagioso y que se asociaba con lesiones en los nervios periféricos, de diversa intensidad (3). La aparición de las sulfonas como tratamiento específico para la lepra hizo que se abandonara el concepto pesimista de esta enfermedad y que numerosos investigadores se interesaran por ella. Como consecuencia, a partir de esa fecha, se han publicado gran número de trabajos sobre la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, las alteraciones inmunológicas, las complicaciones, la terapéutica, etc. Este interés persiste hasta la fecha y hoy la lepra es una enfermedad que interesa a los dermatólogos y a los especialistas de casi todas las ramas de la medicina.

El sistema retículo-endotelial y el hematopoyético son de los más afectados en la lepra con la consecuente alteración de la hematopoyesis y la aparición de anemia (4, 5, 6, 7, 8, 9). De ahí el interés en investigar las alteraciones hematológicas

que presentan los paciente con lepra en México.

Antes de describir las alteraciones hematológicas revisaremos algunos aspectos de la fisiología y fisiopatología de la hematopoyesis para hacer más comprensibles las alteraciones observadas en la lepra.

Origen de las células hematológicas.

Los elementos celulares que constituyen la sangre son los eritrocitos, los leucocitos y las planquetas. Excepto por las modificaciones producidas en algunas situaciones fisiológicas (sexo, edad, embarazo, etc.), el número de estas células en la sangre es constante ya que existe un delicado equilibrio entre su formación y su destrucción. Cuando este equilibrio se rompe, como ocurre por ejemplo en las hemorragias, la médula ósea aumenta la velocidad de producción de células y rápidamente normaliza los valores hematológicos.

Las células de la sangre se originan del hemohistioblasto o célula reticular primitiva que es mesenquimatosa pluripotencial y tiene la capacidad de producir otras células reticulares primitivas o diferenciarse hacia las series eritrocítica, granulocítica y mega-cariocítica.

La producción de las células hematológicas se inicia en el saco vitelino en la tercera o cuarta semana de la vida intrauterina. En el quinto mes el hígado y el bazo adquieren funciones hematopoyéticas y son sustituidos en esta función por la médula ósea en el séptimo mes de la vida intrauterina. En el recién nacido la médula ósea constituye el principal productor de las células hematológicas. A medida que el individuo

crece, la médula ósea productora de células hematológicas (médula ósea roja) es parcialmente sustituida por grasa (médula ósea amarilla) que no produce células sanguíneas pero que, en algunas condiciones patológicas, puede recuperar su función.

Las causas de la diferenciación de las células reticulares primitivas se desconocen, pero parece que intervienen sustancias tales como la eritropoyetina, las catecolaminas, la hormona de crecimiento, la hormona tiroidea, los esteroides, etc.

La eritropoyetina es una hormona producida por el aparato yuxtaglomerular del riñón, el hipotálamo, el cuerpo carotídeo y los alvéolos pulmonares. La producción de eritropoyetina está determinada por la hipoxia tisular. Al aparecer ésta, aumenta la liberación de eritropoyetina, que estimula las células reticulares primitivas para que inicien su diferenciación hacia los eritrocitos.

En la sangre periférica se distinguen tres tipos de leucocitos: los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), los monocitos y los linfocitos. A pesar de su origen común los mecanismos que regulan cada uno de los tipos de leucocitos son independientes. Todavía no se conocen los mecanismos específicos que intervienen en la producción de los leucocitos.

Los granulocitos tienen una vida media de siete horas y son los más numerosos en la circulación sanguínea. Tienen las propiedades de los macrófagos (fagocitosis), reacciona a ciertos estímulos químicos (quimiotaxis) y sus granulaciones citoplasmáticas son ricas en enzimas líticas. Son las células

fundamentales de las reacciones inflamatorias agudas. En la sangre periférica se encuentran, normalmente las formas en bandas y los segmentos o polimorfonucleares.

Los linfocitos de la sangre circulante están constituidos por tres grupos: los linfocitos T, los linfocitos B y los linfocitos "Null". Característicamente los linfocitos T forman rosetas cuando se ponen en contacto con los glóbulos rojos de carnero mientras que los linfocitos B no lo hacen. El 80% de los linfocitos circulantes son T y del 12 al 15% son linfocitos B. El resto son linfocitos "Null" (no T no B). Los linfocitos T migran de la médula ósea al timo por la circulación (protimocitos), donde adquieren sus caracteres antigénicos de superficie.

Del timo pasan a la circulación y a los órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo, médula ósea) donde se fijan. Los linfocitos B también migran de la médula ósea a los órganos linfáticos donde ocupan los centros germinativos y producen las inmunoglobulinas.

Los eosinófilos y los basófilos tienen múltiples funciones, algunas no bien conocidas. Sus gránulos son ricos en histamina y serotonina y se cree que participan en procesos inmunológicos.

Los monocitos son las células más grandes de la sangre periférica y su principal función es la fagocitosis.

Las planquetas son fragmentos de los megacariocitos; tienen gran actividad energética y sus funciones fundamentales son el transporte de diversas sustancias (serotonina, fibrinógeno, factores plaquetarios), la adhesividad y la agregación, funciones

que son fundamentales en la hemostasis porque inician la formación del trombo.

Metabolismo del hierro.

El hierro es un metal esencial para la vida ya que interviene en el transporte de oxígeno y en gran número de reacciones de oxidoreducción.

Para satisfacer las necesidades de hierro el cuerpo debe absorber pequeñas cantidades a través de la mucosa intestinal.

En los niños los requerimientos diarios son de 0.5 miligramos; en los adultos y en las mujeres postmenopáusicas los requerimientos diarios son de aproximadamente un miligramo, cantidad que aumenta a dos miligramos en las mujeres en edad fértil y a tres miligramos en las mujeres embarazadas.

La cantidad de hierro contenida en la dieta es variable y depende de la clase de alimentos que se ingieren y de su preparación. Así, los alimentos ricos en hemoglobina y mioglobina proporcionan una forma de hierro (Hierro M) que se absorbe más fácilmente que las formas inorgánicas de hierro (hierro no M).

Los alimentos preparados en utensilios de hierro aportan más hierro que los preparados en utensilios de otro materiales. La cantidad de hierro de una dieta normal es de 10 a 20 mg., de la que se absorbe un 10% aproximadamente, cantidad que aumenta o disminuye de acuerdo a las necesidades del organismo.

El contenido de hierro del organismo está determinado por la absorción intestinal y las pérdidas de hierro que se producen por la descamación de la piel, del aparato digestivo y urinario,

la menstruación, etc.

El hierro se absorbe principalmente en el duodeno y le siguen el yeyuno y el resto del intestino. La absorción intestinal del hierro esta influenciada por diversos factores como son las secreciones gastrointestinales, del páncreas y del hígado, el contenido de hierro de la mucosa intestinal, la ingestión de alimentos reductores y de alcohol, la hipoxia, la existencia de anemia, el aumento o disminución de los depósitos de hierro, la velocidad de la eritropoyesis, etc.

Las pérdidas del hierro son relativamente fijas por lo que el organismo utiliza los mecanismos que influyen en la absorción del hierro para regular la cantidad del hierro depositado en el cuerpo. Cada uno de los mecanismos que regulan la absorción del hierro tienen un papel limitado y es la relación entre estos lo que regula finamente la cantidad de hierro que ingresa.

El papel exacto de las secreciones gastrointestinales en la absorción del hierro es desconocido. El ácido clorhídrico estabiliza el hierro e impide su precipitación en sales insolubles. La gastrina, protefina producida por el estómago, se combina con el hierro e impide su absorción. En algunos padecimientos pancreáticos y hepáticos la absorción de hierro aumenta.

En la mucosa intestinal existen mecanismos para que las células atrapen el hierro y no lo dejen penetrar a la circulación cuando existen depósitos aumentados de hierro, o lo dejen pasar casi directamente cuando los depósitos están disminuidos.

La ingestión de alimentos reductores aumenta la absorción de hierro; entre estos se encuentran el ácido ascórbico, los aminoácidos y algunos azúcares. Por lo contrario, los carbonatos, los fitatos, los oxalatos y los trisilicatos de magnesio (antiácidos) disminuyen su absorción.

Cuando las demandas de hierro están aumentadas, por la disminución de los depósitos de hierro, como ocurre durante el crecimiento, la menstruación, el embarazo, las pérdidas de sangre, etc., la absorción de hierro aumenta de 10 a 20% por arriba de las cifras normales.

Cuando los depósitos de hierro están aumentados, la absorción del hierro disminuye importantemente.

Cuando existe hipoxia la oxigenación tisular disminuye, lo que produce aumento en la absorción del hierro, aún en presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Esto es lo que ocurre en procesos inflamatorios o infecciosos crónicos como la lepra, la tuberculosis y en diversos tipos de anemias como la anemia hemolítica, la anemia aplástica, la anemia megaloblástica, etc.

La mayor parte del hierro existente en el cuerpo se encuentra en los glóbulos rojos donde forma el complejo hierro-porfirina de la hemoglobina, y en pequeñas cantidades que forman parte de la mioglobina y de enzimas M y no M.

El exceso de hierro existente en el cuerpo es depositado en forma de ferritina y hemosiderina en las células mononucleares y fagocíticas del bazo, hígado y médula ósea, en el parénquima hepático y otros órganos.

El intercambio de hierro entre estos compartimentos y el transporte de hierro del plasma y de los depósitos hacia los normoblastos (cédulas de la médula ósea precursora de los glóbulos rojos) es efectuado por la transferrina.

El hierro que es absorbido por la mucosa intestinal pasa a formar parte de un sistema cerrado ya que el metabolismo del hierro se caracteriza por la conservación de este elemento. Así, el hierro que se libera cuando se desgrada la hemoglobina, es reutilizado en la formación de nueva hemoglobina.

Las infecciones crónicas y los procesos inflamatorios crónicos pueden interferir con la liberación del hierro de los depósitos y en su utilización.

Estudios de laboratorio de metabolismo del hierro.

Existen diversos estudios de laboratorio para valorar el metabolismo del hierro. El estudio de los depósitos de hierro en médula ósea se hace con la tinción del azul de Prusia, hechos en los frotis del aspirado de la médula ósea. Este estudio es muy útil para determinar si la anemia es de tipo ferroprivo o de otro origen. En la deficiencia de hierro, los depósitos de hierro (hemosiderina) desaparecen tempranamente.

La determinación del hierro sérico y de la capacidad de fijación total del hierro por la transferrina (CFT) son de gran utilidad en el estudio del metabolismo del hierro ya que aportan información crítica en el diagnóstico diferencial de algunas alteraciones como son la deficiencia y la sobrecarga de hierro.

La relación entre el hierro sérico y la capacidad de fijación total del hierro por la transferrina nos informa del porcentaje de saturación de la transferrina por el hierro sérico, que es un buen indicativo de la cantidad de hierro que se encuentra en los normoblastos.

La capacidad total de fijación del hierro por la transferrina es una medida de la transferrina circulante y está constituida por la transferrina libre y la transferrina unida al hierro sérico.

Normalmente una tercera parte de la transferrina está unida al hierro sérico y dos terceras partes están libres. La transferrina libre se llama capacidad libre de fijación de la transferrina (CLF).

El hierro sérico se encuentra disminuido en la anemia por deficiencia de hierro, en padecimientos infecciosos o inflamatorios crónicos y en las enfermedades neoplásicas.

El índice de saturación que normalmente es de un 20 a 60% se encuentra casi siempre por debajo del 10% en la deficiencia de hierro, mientras que en los padecimientos infecciosos o inflamatorios crónicos y en los neoplásicos, se encuentra en valores normales bajos (cerca del 20%).

La ferritina sérica es un parámetro útil en el metabolismo del hierro. Los valores bajos indican deficiencia del hierro y pueden ser tan fidedignos como el estudio de los depósitos de hierro en médula ósea (hemosiderina). Sin embargo, en pacientes con lesiones tisulares extensas, como los que se presentan en padecimientos infecciosos e inflamatorios crónicos,

en padecimientos neoplásicos y en enfermedades hepáticas, los niveles de ferritina pueden elevarse en ausencia de sobrecarga de hierro o ser normales en pacientes con deficiencia de hierro.

Metabolismo del Acido Fólico.

El ácido fólico (Acido Pteroilmonoglutámico) forma parte de una familia de compuestos llamados folatos (Pteroilglutamatos) La familia de los folatos será formada por derivados del ácido tetrahidrofólico que transportan moléculas de un carbono.

Los folatos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Las hojas verdes son ricas en folatos y son posiblemente el sitio donde se sintetizan. Se encuentra en cantidades importantes en espárragos, espinacas, lechuga, plátanos o bananos y melones y en alimentos de origen animal como son hígado, riñones y yema de huevo.

Los folatos son sintetizados por muchas bacterias. Las sulfonamidas lesionan las bacterias ya que interfieren en forma competitiva en la incorporación del ácido paraminobenzoico en el ácido pterico, un intermediario que reacciona con el glutamato en presencia de ATP para formar pteroilglutamato.

El excesivo cocimiento, particularmente con mucha agua, de los alimentos, puede remover y destruir un alto porcentaje de los folatos que contienen los alimentos.

Los requerimientos diarios son de 50 μ g. y el aporte recomendado de la dieta es de 0.4 mg. diarios. El contenido total del cuerpo es de 5 mg. de folatos por lo que las reservas

son bastante menores que las de vitamina de B12. Si la dieta suministra menos de 50 μ g. diarios en pocos meses aparece anemia megaloblástica. Los requerimientos de folato se encuentran aumentados en anemias hemolíticas, leucemias y otras enfermedades neoplásicas, en el crecimiento, el embarazo y la lactancia.

La ingestión de ácido fólico es deficiente en muchos países del mundo y como las reservas de folatos en el cuerpo son limitadas, la deficiencia de ácido fólico aparece rápidamente cuando existe disminución en la ingestión o aumento en los requerimientos.

Las causas más frecuentes de la deficiencia de ácido fólico son la ingestión deficiente, mala absorción intestinal (Sprue tropical y no tropical), la ingestión de medicamentos (difenitoína, barbitúricos, etanol), aumento de los requerimientos (embarazo, infancia, neoplasias), aumento de la hematopoyesis (anemia hemolítica), padecimientos exfoliativos de la piel y alteraciones en el metabolismo, (inhibidores de la dihidrofolato-reductasa como el methotrexate, pirimetamina, triamteren sulfamídica, etc.).

Las funciones metabólicas del ácido tetrahidrofólico (forma activa) son las aceptar o donar unidades de un carbono. Los sistemas metabólicos que requieren ácido fólico son: sistema serina-glicina síntesis de timidilato, catabolismo de histidina, síntesis de metionina, síntesis de purinas.

En los humanos las manifestaciones clínicas más importantes son debidas a la deficiencia en las síntesis de timidi-

latos, sustancia esencial en la formación del DNA. La limitación en la síntesis de timidilatos produce maduración megaloblástica de la médula ósea. Los folatos se encuentran en todos los tejidos del organismo, inclusive en los glóbulos rojos, leucocitos y en el suero. El hígado contiene 0.7 mg. de folatos por gramo.

Los hallazgos clínicos de la deficiencia de ácido fólico incluyen alteraciones inespecíficas como anemia megaloblástica, glositis, alteraciones apiteliales, elevación de la deshidrogenasa láctica. Estas alteraciones se observan también en la deficiencia de vitamina B12.

Los hallazgos que permiten hacer el diagnóstico de deficiencia de ácido fólico son:

- 1.- Disminución de la cantidad normal de folatos en el suero.
- 2.- Disminución de los niveles de folatos en los glóbulos rojos.
- 3.- Aumento de la excreción urinaria de FIGlu, después de la administración de una carga de histidina.
- 4.- Desaparición anormalmente rápida del suero de una carga de ácido fólico administrada por vía intravenosa.
- 5.- Disminución de la excreción urinaria de ácido fólico marcado con radioactividad.

Estudios de laboratorio del ácido fólico.

El diagnóstico de laboratorio de la deficiencia del ácido fólico se hace habitualmente con la determinación de folatos en suero. Para esto se utiliza la técnica microbiológica en la que se emplea Lactobacillus casei. Este es el mejor

método para establecer el diagnóstico definitivo de la deficiencia de ácido fólico, ya que es bastante preciso, aunque puede ser modificado por otros agentes microbiológicos.

Cuando existe deficiencia de vitamina B12, el ácido fólico se eleva en el suero. Cuando hay deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico, los valores de ácido fólico pueden ser normales y caen, rápidamente, cuando se administra vitamina B12 al paciente.

El estudio de la médula ósea por aspiración es un excelente método para el diagnóstico de la anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, y deben utilizarse otros métodos además de la médula ósea para establecer esta diferencia (folatos en suero, folatos en glóbulos rojos, FIGU en orina, etc.).

Los hallazgos que sugieren deficiencia de ácido fólico pero que no son diagnósticos en un paciente con anemia megaloblástica son: ausencia de alteraciones neurológicas, como las que se observan en la deficiencia de vitamina B12 y niveles normales de vitamina B12 en el suero.

Es muy importante diferenciar la deficiencia de ácido fólico de la deficiencia de vitamina B12. Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles excepto por las manifestaciones neurológicas que sólo se presentan en la deficiencia de vitamina B12 y en otras deficiencias del grupo B pero que no se presentan en la deficiencia de ácido fólico.

Metabolismo de la vitamina B12.

La dieta normal suministra al organismo una cantidad suficiente de vitamina B12 que llena en exceso los requerimientos de ésta, lo que no ocurre en los vegetarianos y en los niños alimentados con leche materna o de otro tipo. Por lo tanto la deficiencia de vitamina B12 sólo se observa en los grupos anteriormente citados y en los individuos que tienen trastornos en la absorción intestinal de vitamina B12. La absorción de vitamina B12 (factor extrínseco) depende del factor intrínseco, una proteína producida por el estómago, la que se une para ser absorbida por el ileon terminal. Las causas de la mala absorción de la vitamina B12 son variadas; entre estas tenemos la producción inadecuada del factor intrínseco (anemia perniciosa, gastrectomía, gastritis atrófica, ausencia congénita del factor intrínseco) alteraciones en el ileon terminal (Sprue tropical y no tropical, eniervitis regional, resección intestinal, padecimientos neoplásicos y granulomatosos, etc.), competencia en la absorción de vitamina B12 como la que se observa en algunas parasitosis, el síndrome del asa ciega, la ingestión de algunos medicamentos como son el ácido paraaminosalísílico, la colchicina, la neomicina, etc.

La vitamina B12 es sintetizada por algunos microorganismos. Los mamíferos dependen de la síntesis bacteriana para llenar alguno de sus requerimientos. En la dieta humana los alimentos que contienen vitamina B12 son esencialmente de origen animal como el hígado, el pescado, la carne, los huevos y la leche. La vitamina B12 no se encuentra en los alimentos

de origen vegetal; los requerimientos diarios son de 0.6 a 2.1 microgramos. La dieta normal aporta alrededor de 15 microgramos diarios. El contenido total en el cuerpo es de 200 a 5000 microgramos de los cuales 1000 microgramos se encuentran en el hígado. Si se administra una dieta sin vitamina - B12 la deficiencia aparecerá varios años más tarde.

En los humanos hay dos formas metabólicamente activas de vitamina B12: la adenosilcobamina y la metilcobamina. La adenosilcobamina es necesaria para la conversión de metil malonil CoaA a Succinil Co A. Su ausencia produce aumento de adenosil Co A y de sus precursores. Como consecuencia se incorporan a los lípidos neuronales ácidos grasos no fisiológicos que contienen un número de carbonos impares. Estas alteraciones bioquímicas provocan las anomalías neuronales que se observan como complicación de la deficiencia de la vitamina B12. La metilcobamina es esencial para la conversión de hemocistefina. Cuando esta conversión no se produce, el metabolismo de los folatos se interrumpe y se produce una disminución en la síntesis de DNA y maduración megaloblástica. Esto explica el hecho de que los depósitos de folatos se encuentran disminuidos cuando existe deficiencia de vitamina B12 con una desproporcionada reducción de los folatos conjugados y aumento de los no conjugados, a pesar de que existen niveles elevados de folatos en suero. Las alteraciones neurológicas que se observan en la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 se produce por desmielinización, degeneración axonal y muerte celular. Los sitios lesionados incluyen nervios periféricos, médula espinal y las columnas laterales y posteriores de la médula espinal y

el cerebro. Los signos y síntomas incluyen parestesias en las extremidades (síntomas más tempranos), debilidad, ataxia, mala coordinación de los dedos, alteraciones en el control de los esfínteres. Los signos de Romberg y Babinski pueden estar aumentados o disminuidos y la sensibilidad a la posición puede estar alterada, así como las funciones mentales (irritabilidad, demencia, etc.).

El diagnóstico de la anemia megaloblástica.

En el estudio de sangre periférica se demuestra macrocitos y si ésta es muy intensa es probable encontrar reticulocitos bajos, leucopenia y trombocitopenia. Otras alteraciones en la sangre son anisocitosis, poiquilocitosis, punteado basófilo y ocasionalmente, presencia de normoblastos. En la serie neutrófila se observa hipersegmentación nuclear.

El estudio de la médula ósea es de gran ayuda para el diagnóstico de la anemia megaloblástica. La médula ósea se observa hipercelular, con disminución de la relación mieloide-eritroide, y aumento de los depósitos de hierro. Las células precursoras de los glóbulos rojos son anormalmente grande y el núcleo se observa menos maduro de lo normal (asincronismo núcleo-citoplasma). La cromatina se observa más dispersa, se tiñe menos intensamente. Se observan metamielocitos y bandas gigantes y neutrófilos polisegmentados. Los megacariocitos están disminuidos y muestran alteraciones en su morfología.

También hay alteraciones en el metabolismo del hierro por la existencia de la eritropoyesis ineficaz, con aumento

del "turnover" del hierro pero con disminución de la incorporación de éste a los glóbulos rojos circulantes.

Para la determinación de vitamina B12 en el suero se usan técnicas microbiológica o radioisotópicas. Las técnicas radioisotópicas son menos complicadas que las microbiológicas. Los valores normales de vitamina B12 en suero son de 200 a 900 picogramos por mililitro. Los valores menores de 100 picogramos hacen, sin duda, el diagnóstico de anemia megaloblástica.

Los valores normales de ácido fólico en suero son de 6 a 20 nanogramos por mililitro. Los valores menores de 4 nanogramos indican, sin duda, deficiencia de ácido fólico.

Debe tenerse en mente que los microorganismos usados para la determinación de folatos pueden ser afectados por los antimicrobianos que recibe el paciente.

La anemia en los procesos infecciosos o inflamatorios crónicos.

Se presenta en pacientes con procesos infecciosos o inflamatorios generalizados que duran más de un mes. Esta anemia es de leve a mediana intensidad y depende de la severidad y duración del padecimiento. Habitualmente la anemia es de tipo normocítico normocrómico pero puede ser normocítica hipocrómica o microcítica hipocrómica. Este tipo de anemia no puede distinguirse de la anemia por deficiencia de hierro con solamente la biometría hemática. En los pacientes con procesos infecciosos o inflamatorios crónicos el hierro sérico disminuye, a veces intensamente; así como la capacidad de fijación total de hierro por la transferrina (CFT) y la capacidad de

fijación del hierro por la transferrina libre (CFL). En los pacientes con deficiencia de hierro, el hierro sérico está disminuido pero la capacidad de fijación total del hierro por la transferrina y la capacidad de fijación de hierro por la transferrina libre está aumentada. Sin embargo puede existir sobreposición de resultados entre individuos normales, con deficiencia de hierro y con padecimientos inflamatorios crónicos.

La relación del hierro sérico con la capacidad total de fijación del hierro por la transferrina (CFT), multiplicado por 100 nos da el índice de saturación de la transferrina, que es de gran utilidad. En la deficiencia de hierro es menor de 18% y puede ser menor de 5%, mientras que en los procesos infecciosos crónicos es habitualmente mayor del 20% (normal), aunque en algunos puede encontrarse el índice de saturación - disminuido (valores normales 20 a 60%).

Así la medida del hierro sérico, de la capacidad de fijación total del hierro por la transferrina y el índice de saturación pueden, en algunas ocasiones, ser confusas en el estudio de pacientes con anemia producida por padecimientos inflamatorios crónicos. Este problema puede ser resuelto en forma más realista con la tinción de la hemosiderina de la médula ósea con azul de Prusia, ya que ésta se encuentra ausente en la anemia por deficiencia de hierro y es normal o aumentada en la anemia secundaria a padecimientos infecciosos o inflamatorios crónicos. La médula ósea en los padecimientos infecciosos se observa con maduración eritroide, el hierro de los precursores de los glóbulos rojos está disminuido pero

la hemosiderina está aumentada. En la sangre periférica la cuenta de reticulocitos es normal (3%). Puede existir acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos producida por mecanismos extraglobulares, posiblemente por hiperplasia del sistema fagocítico mononuclear, pero no hay datos importantes de hemólisis.

II REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA.

Lewis y cols. (10), de Africa Occidental estudiaron en 1964 las alteraciones hematológicas que presentaban 72 pacientes con lepra lepromatosa y 22 pacientes con lepra tuberculoide. Encontraron que los pacientes anémicos tenían el hierro sérico disminuído y la capacidad de fijación total de hierro por la transferrina normal. Atribuyeron la anemia a deficiencia de hierro y consideraron que el dapsone a dosis mayores de 600 mg. por semana producía anemia moderada, la que no se presentaba si la dosis era menor de 400 mg. por semana.

Terencio de las Aguas (11), en 1973, consideró que la anemia de la lepra era producida por el proceso infeccioso y el tratamiento sulfónico y que ésta era de tipo hipocrónico, pero no aportó datos en los cuales baso su hipótesis.

Shwe y cols. en 1976 (12) en la India, estudiaron 96 pacientes con lepra. El 60% tenía el hierro sérico disminuído (menos de 50 mg.) y la capacidad de fijación total de hierro por la transferrina era normal. No encontraron diferencias entre los que recibieron y no recibieron dapsone. Efectuaron médula ósea a 7 pacientes con lepra lepromatosa y que presentaban el hierro sérico y la capacidad de fijación total por la transferrina normales y encontraron que los depósitos de hierro eran normales. La administración de hierro parenteral a dosis de 100 mg. diarios durante 10 días no mejoraron las cifras de hemoglobina y hematocrito por lo que afirmaron que la

anemia no era debida a la deficiencia de hierro.

Bharadwaj en 1978 en la India (13), efectuó una investigación en 45 pacientes con lepra de los cuales 15 tenían lepra lepromatosa, 15 reacción leprosa y 15 presentaban lepra tuberculoide. En los pacientes con lepra lepromatosa el hierro sérico, la capacidad de fijación total del hierro por la transferrina y el índice de saturación se encontraban disminuidos; estos valores eran aún más bajos en los pacientes con reacción leprosa, mientras que en los que tenían lepra tuberculoide estaban dentro de límites normales. La hipoferrémia más intensa se observó en pacientes con más de 10 años de evolución del padecimiento. Del total de los pacientes, el 40% recibía 50 mg. o más, diariamente de DDS y el 70% no recibía tratamiento. No se encontró diferencia en el hierro sérico, capacidad de fijación total de hierro por la transferrina y el índice de saturación entre los que recibían y no recibían tratamiento. Los autores atribuyeron la anemia a deficiencia en la ingestión y en los depósitos de hierro (anemia ferroprivia) o a incapacidad de la médula ósea para utilizar los depósitos de hierro de los tejidos.

Karat y Rao (14) en la India en 1977, en un estudio comparativo que hicieron en individuos normales y en pacientes con lepra observaron que la hemoglobina y el hematocrito eran menores en los individuos con lepra lepromatosa que en la población sana, mientras que los pacientes con lepra tuberculoide, dimorfa e indeterminada tenían valores hematológicos semejantes a la población normal. El hierro sérico fue más bajo en los pacientes con lepra lepromatosa que en las otras variedades

de lepra, las que presentaban también valores de hierro por debajo de lo normal. Los valores de folatos y vitamina B12 fueron menores en la población de pacientes con lepra lepromatosa que en la población sana. No hubo diferencia en los niveles de folatos entre los pacientes con lepra lepromatosa y lepra tuberculoide. El 17% de los pacientes presentaba maduración megaloblástica, y esta fué más frecuente en los pacientes con lepra tuberculoide y dimorfa que en los pacientes con lepra indeterminada. En sangre encontraron eosinofilia del más del 5% en el 17.5% de los pacientes y fué más frecuente en el grupo dimorfo. En el estudio citomorfológico de la médula ósea el 17% tenía 3% o más de células plasmáticas y no hubo variantes entre las diferentes variedades de lepra. El 36.6% de los pacientes con lepra lepromatosa el 5.6% con lepra tuberculoide mostraban bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR). Los autores consideraron que este hallazgo en la lepra tuberculoide era muy importante ya que indicaba que en este tipo de lepra existía mayor diseminación de los bacilos de lo que se había creído. Este hallazgo de BAAR en el aspirado de médula ósea de pacientes con lepra tuberculoide, no concuerda con los informes de diversos autores (6, 15, 16, 17) que no encontraron BAAR en estudios efectuados en el aspirado de médula ósea en este tipo de lepra.

Koranne y Singh (16) estudiaron 24 pacientes con lepra tuberculoide que no habían recibido tratamiento, a quienes se le practicó médula ósea por aspiración y tinción con Ziehl-Neelsen. En los 24 pacientes la búsqueda de BAAR en médula ósea fué negativa. En estos mismos pacientes se tomaron biopsias de hígado,

músculo estriado, y ganglio linfático, donde fueron encontrados bacilos en el 85%, 54.5% y 79% respectivamente. Otros autores han informado resultados semejantes (18, 19).

Lawrence (20) en 1979, afirmó que el diagnóstico de la lepra puede ser, en algunos casos, confirmado por el hallazgo de *Micobacterium leprae* en los histiocitos del aspirado de médula ósea. Estos histiocitos con bacilos pueden encontrarse también en otros tejidos (21, 22). La presencia de BAAR en médula ósea en pacientes con lepra fué descrita desde hace varios años (17,21) pero la presencia de histiocitos en bacilos en médula ósea no fué descrita hasta 1976 (23). En el aspirado de médula ósea teñido con Wright, Giemsa o Hematoxilina-eosina no se observan los bacilos en el citoplasma de los histiocitos ya que no toman estas tinciones. Lo que se observa son "áreas fantasmas" o "huellas de los bacilos" que son porciones del citoplasma de los histiocitos no teñidos, que forman agregados en el interior de vacuolas o se encuentran esparcidos en el citoplasma de los histiocitos. Algunos investigadores (20) afirmaron que para observar los bacilos en los tejidos y en la médula ósea debería usarse la tinción de Fite Faraco, ya que la tinción de Ziehl-Neelsen decolora totalmente los bacilos y deja sólo las "áreas fantasmas" o "huellas de bacilos". Los numerosos bacilos observados en el aspirado de médula ósea teñido con Fite Faraco contrasta notablemente con los escasos bacilos teñidos con Ziehl-Neelsen.

Los tejidos que son más intensamente invadidos por el bacilo de Hansen son los nervios, piel, ojos, sistema retículo-endotelial (ganglios linfáticos, hígado, bazo, médula ósea)

mucos de la boca, nariz, faringe, laringe, músculo erector del pelo, músculo estriado y testículo (24).

Es conocido (25) que el bacilo de la lepra puede permanecer adormecido en los tejidos profundos, particularmente en la médula ósea, por largos períodos, aún después de que el paciente ha recibido quimioterapia por largo tiempo. Al parecer el bacilo no metaboliza los medicamentos por encontrarse inactivo. Es cuando aparecen las condiciones propicias, que son desconocidas, cuando el bacilo entra en actividad, se multiplica, el paciente sufre de recaída y reaparece la sensibilidad del bacilo a los medicamentos (26, 27, 28).

Estos bacilos encontrados en la médula ósea son viables ya que si se inoculan a ratones sensibles se logra su reproducción, aunque lo hacen en forma más lenta que los bacilos obtenidos de la piel (29, 30). Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la multiplicación del bacilo en la lepra lepromatosa se produce en la piel y en la mucosa nasal y de estos sitios el bacilo penetra a la circulación, de donde es removido por los fagocitos de la médula ósea, hígado y otros sitios del sistema reticuloendotelial.

En 1978 Virma y cols. (31) estudiaron 50 pacientes con lepra lepromatosa de los cuales 25 no recibían tratamiento y 25 recibían dapsone. No encontraron diferencia entre los dos grupos. Existía hipoferrremia en el 58% de los casos, la capacidad de fijación total de hierro por la transferrina era normal o elevada, y la concentración media de hemoglobina globular y los depósitos de hierro en los tejidos eran menores de lo normal.

Atribuyeron a la anemia de los pacientes con lepra lepromatosa a deficiencia de hierro por disminución de la ingesta.

Karat (32) consideró que la anemia era una manifestación muy frecuente en la lepra lepromatosa, que era causada por la infección crónica a la que se agregaba deficiencia de folatos y vitamina B12 causada por la utilización que hace el *Micobacterium leprae* de estas dos sustancias y por el reemplazo del tejido hematopoyético por la infiltración lepromatosa.

Dharmendra (33) consideró que la anemia era muy frecuente en la lepra lepromatosa y que era la infección sistémica, que afectaba el sistema reticuloendotelial y la médula ósea, la causa de las alteraciones hematológicas. Consideró que la anemia era de tipo hemolítico por aumento de la destrucción de glóbulos rojos en el sistema retículo-endotelial y que podía existir también, anemia megaloblástica por deficiencia dietética, como efecto depresivo de los bacilos en la médula ósea, o por reemplazo de la médula ósea por el granuloma leproso. Afirmó este autor que estas alteraciones hacían que se presentara en sangre periférica anemia hipocrómica y presencia de megaloblastos

Karat y Rao (34) en 1978 relacionaron el índice bacteriano con los valores de hemoglobina, hematócrito y vitamina B12, ácido fólico y hierro. Asimismo correlacionaron la duración del padecimiento y del tratamiento con los parámetros anteriormente citados. Encontraron que los valores de hemoglobina, hematócrito y ácido fólico eran menores en los pacientes que presentaban el índice bacteriano más elevado y un período de tratamiento menor de un año. Con el tratamiento mayor de un año, los valores de hemoglobina, hematócrito y ácido fólico se elevaron. Los pacien-

tes sin tratamiento que tenían un tiempo de evolución menor de un año presentaban valores de hemoglobina mayores que los que tenían un tiempo de evolución mayor de un año, Las cifras de vitamina B12 se encontraron más elevadas, pero sin llegar a valores normales, en los pacientes con el índice bacteriano más elevado y con un tiempo de evolución mayor de un año. No encontró correlación entre los niveles de hierro sérico y el índice bacteriano. la duración de la enfermedad y la duración del tratamiento. Estos autores consideraron que la disminución de la hemoglobina y el hematocrito era debido al reemplazo de la médula ósea por tejido lepromatoso o por interferencia del *Micobacterium leprae* con la utilización de los hematinícos y que, la elevación de la hemoglobina y el hematocrito con el tratamiento antileproso específico exclusivamente, sugería que era el resultado de la mejoría del padecimiento. La elevación de los niveles de vitamina B12 en relación con un mayor índice bacteriano y con la evolución prolongada del padecimiento, consideraron que podía deberse al daño parenquimatoso celular hepático producido por los bacilos. La reducción de los niveles de vitamina B12 en la lepra tratada por más de un año estuvo asociada con mejoría de la afección hepática, desaparición de los bacilos en el hígado y disminución del índice bacteriano en la piel. La disminución de los folatos séricos en los pacientes con el índice bacteriano elevado y con larga evolución del padecimiento parecía indicar que el *Micobacterium leprae* competía con el folato utilizable y se producía deficiencia de éste a pesar de la ingestión adecuada. Otra posibilidad sería que existiera una alteración en

la absorción de folatos o que el dapsona, al igual que las sulfonamidas, interfiriera con el metabolismo de los folatos.

III MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 26 pacientes de la Consulta Externa y hospitalización del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Todos los pacientes sufrían de lepra y se clasificaron de acuerdo a los parámetros clínicos, bacteriológicos, inmunológicos e histopatológicos en lepra lepromatosa, lepra tuberculoide, lepra indeterminada o lepra dimorfa.

A todos los pacientes se les anotó sexo, edad, lugar de residencia, fecha de iniciación del padecimiento, clasificación y tipo, y duración del tratamiento.

A cada paciente se le tomo una muestra de 15 ml. de sangre venosa con una jeringa plástica estéril y libre de hierro. De esta muestra, 3 ml. fueron colocados en un tubo de vidrio con tapa de hule, que contenía heparina deshidratada y agitados suavemente. Los 12 ml. restantes fueron depositados en un tubo estéril libre de hierro y sin anticoagulante. En la muestra heparinizada se practicaron los siguientes estudios: hemoglobina, hematocrito, concentración media de hemoglobina globular (CMHbG), morfología de la serie roja (anisocromia, hipocromia, macrocitosis, normocitosis, microcitosis, anisocitosis, poiquilocitosis, células en blanco de tiro, cuerpo de Heinz, punteado basófilo, drepanocitosis, esferocitosis, crenocitosis, ovalocitosis, etc.), número de leucocitos por ul, cuenta diferencial de leucocitos, número de plaquetas por ul, velocidad de eritrosedimentación (VES). Las técnicas utilizadas fueron las habituales para este tipo de estudios (35).

La muestra coagulada de 12 ml. fue dejada en reposo durante 2 horas y posteriormente centrifugada a 5,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos. El suero sobrenadante fue colocado en un tubo estéril y libre de hierro. A este suero se le practicaron los siguientes estudios: hierro sérico, capacidad total de fijación del hierro por la transferrina, índice de saturación de la transferrina y determinación de folatos. Para la determinación de hierro se utilizó la técnica de Beale, Bostrom y Taylor, modificada por Loria y Monge (36). Los folatos en suero fueron determinados por las técnicas microbiológicas con *Lactobacillus casei* (37, 38).

A cada paciente se le practicó estudio de médula ósea por aspiración. La punción fue hecha con anestesia local en región esternal. Los frotis del material obtenido fueron teñidos con Wright para el estudio citomorfológico. Para el estudio de hemosiderina (depósito de hierro) se usó la técnica de ferrocianuro de potasio (39), y las técnicas de Ziehl-Neelsen y Fite Faraco para la investigación de bacilos ácido-alcohol resistentes (40).

Los valores hematológicos considerados como normales en México (41) fueron los siguientes:

Valle de México

Hombres:

Hemoglobina	15.2	-	19 g. %
Hematocrito	45.5	-	56 %

Mujeres:

Hemoglobina	13.8	-	17.7 g %
Hematocrito	42.9	-	49.1 %

Regiones de menor altitud

Hombres:

Hemoglobina 14.4 - 16.6 g %

Hematocrito 42.9 - 49.1 %

Mujeres:

Hemoglobina 12.7 - 14.7 g %

Hematocrito 37.9 - 43.3 %

Concentración media de hemoglobina = 31.2 - 35.9 g/100 ml
glóbulos rojos.

Leucocitos = 4,000 - 11,000/u1

Linfocitos = 20 - 55 %

Monocitos = 2 - 10 %

Eosonófilos = 1 - 5 %

Basófilos = 0 - 2 %

Neutrófilos adultos = 35 - 75 %

Bandas = menos del 10% de los neutrófilos adultos.

Reticulocitos = 0.5 - 3.0 %

Plaquetas = 200,000 - 350,000 u1

Velocidad de sedimentación globular =

Hombres: 0 - 10 mr.

Mujeres: 4 - 15 mn

Hierro sérico = 60 - 180 ug / 100 ml

Capacidad total de fijación del hierro por la

transferrina = 250 - 380 ug / 100 ml

Indice de saturación = 20 - 60 %

Cuantificación de folatos en suero = 6 - 20. nanogramos/ml

Médula ósea por aspiración =

Abundancia celular: 50 - 60 % de células

40 - 50 % de grasa

Megacariocitos = 2 - 5 por campo seco débil

Normoblastos = 15 - 30 %

Blastos = 0 - 3 %

Neutrófilos jóvenes = 20 - 40 %

Neutrófilos adultos = 20 - 30 %

Eosinófilos = 1 - 4 %

Basófilos = 0 - 2 %

Linfocitos = 6 - 16 %

Células plasmáticas = 0 - 3 %

Células reticulares = 0 - 2 %

Relación eritrocitos - leucocitos = 1 - 2 a 5 %

La hemosiderina se valoró:

Ausente + ++ +++ ++++

Se consideró que existía maduración megaloblástica cuando en el estudio de la médula ósea se observaron megaloblastos (normoblastos con asincronismo nucleo-citoplasmático, cromatina nuclear dispersa que se teñía menos intensamente que los normoblastos normales), metamielocitos y bandas gigantes, neutrófilos polisegmentados y megacariocitos con el núcleo desgarrado, y en la sangre se observó macrocitosis y neutrófilos polisegmentados.

IV RESULTADOS.

El estudio se realizó en 26 pacientes, de los cuales 17 tenían lepra lepromatosa, 4 lepra tuberculoide y 5 pacientes presentaban dimorga o "borderline".

El 65% de los pacientes eran mujeres y el 35% eran hombres.

Estudio de sangre

Se encontró anemia en el 61.5% (16 pacientes) de los cuales 10 eran mujeres y 6 hombres.

La anemia fué más frecuente en los hombres que en las mujeres, ya que el 67% de los hombres y el 56% de las mujeres con lepra presentaban anemia.

Los valores de hemoglobina y hematocrito en los 26 pacientes fueron:

	<u>Media</u>	<u>Promedio</u>
Hemoglobina	13g %	12.8g %
Hematocrito	40 %	39.8 %

Hombres

Hemoglobina	13g %	12.9g %
Hematocrito	40 %	40 %

Mujeres

Hemoglobina	12.8g %	12.7g %
Hematocrito	39.5 %	39.6 %

Los valores de hemoglobina y hematocrito fueron semejantes en hombres y mujeres. La variación de hemoglobina fué de

9.6 a 15.7g % y el hematocrito fué de 29 a 47 %.

Se observaron tres tipos de morfológicos de anemia:

Macrocítica megaloblástica = 15.4 %

Normocítica normocrómica = 47.1 %

Normocítica hipocrómica = 37.5 %

No se encontro leucocitosis en ninguno de los casos estudiados.

El 3.8 % de los pacientes presentaron eosinofilia.

La velocidad de eritrosedimentación se encontró elevada en el 96.2 % y varió de 12 a 52 mn en una hora, con una media de 30 y promedio de 31 mn en una hora.

Estudio de médula ósea.

En la médula ósea se encontró reacción granulocítica en el 7.6 % de los casos y no existió reacción normoblástica.

La eosinofilia mayor de 5 %, se observó en el 34.6 %.

El aumento de las células plasmáticas se encontró en el 7.6 % de los pacientes.

Los leucocitos estuvieron aumentados sólo en un caso (3.8 %).

Se observó maduración megaloblástica en el 15.4 % de los pacientes con lepra.

Los depósitos de hierro en médula ósea (hemosiderina) estaban normales o aumentados en el 92.4 % y ausentes en el 7.6 %

Estudios en el suero.

En los estudios en el suero se observó que el 46 % te-

nfa hipoferremia. La capacidad total de fijación del hierro por la transferrina era normal en el 46.2 %, disminuída en el 46.2 % y aumentada en el 7.6 %. Los niveles de ácido fólico estuvieron por debajo de lo normal en el 23 % de los casos.

Hallazgos en lepra lepromatosa

Estudio en sangre.

El 76 % de los pacientes presentaba anemia. La anemia fué más frecuente en los hombres ya que la presentaba el 83 %, mientras que en las mujeres se encontraba en el 73 %.

Los valores de hemoglobina y hematocrito en el 17 pacientes con lepra lepromatosa fueron:

	<u>Media</u>	<u>Promedio</u>
Hemoglobina	12.3g %	12.4g %
Hematocrito	39.2 %	39.0 %

Hombres:

Hemoglobina	12.4g %	12.6g %
Hematocrito	39.4 %	39.12 %

Mujeres

Hemoglobina	12.2g %	12.3g %
Hematocrito	39 %	39.2 %

La media y el promedio de los valores de hemoglobina y hematocrito fueron semejantes en hombres y en mujeres.

Los valores de hemoglobina variaron de 9.6 a 15.7g % y el hematocrito de 29 a 47 %.

La intensidad de la anemia fué de leve a moderada.

Desde el punto de vista morfológico se observaron tres tipos de anemia:

Anemia normocítica normocrómica = 2.53 %

Anemia normocítica hipocrómica = 24 %

Anemia macrocítica normocrómica = 23 %

La concentración media de hemoglobina globular varió entre 29 y 33 gramos por 100 ml de glóbulos rojos, con una media de 32 y promedio de 31.6g %.

No se observó leucocitosis y se presentó eosinofilia en el 5.8 %. La velocidad de eritrosedimentación se encontró elevada en todos los casos, con valores de 12 a 52 mn en una hora, con una media de 31 y promedio de 30.8 mn.

Se encontró reticulocitosis en 1 caso (reticulocitosis 4.8 %) que corresponde a un 5.8 % de los casos con lepra lepromatosa.

Estudio de médula ósea.

Se presentó reacción granulacítica en el 11.6 % de los casos, eosinofilia en el 35 %, aumento de células plasmáticas en el 11.6 % de los casos y linfocitosis en el 5.8 %.

Se observó maduración megalobástica en el 23 % de los pacientes. De este porcentaje el 17 % eran mujeres y el 6 % eran hombres. Los depósitos de hierro en médula ósea (hemosiderina), estuvieron normales o aumentados en todos los casos.

Con la tinción de Ziehl-Neelssen no se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes en los fagocitos. Con la tinción de

Fite Faraco se encontraron bacilos ácido alcohol-resistente en el 58 % de los casos.

Estudio en suero.

Se encontró el hierro sérico disminuido en el 64 % y normal en el 36 %.

Los valores de hierro variaron de 38 a 96 microgramos por 100 ml.

Con una media de 55 y un promedio de 59 microgramos por 100 ml.

Todos los pacientes con lepra lepromatosa y anemia mostraron el hierro sérico y la capacidad total de fijación de hierro por la transferrina disminuidos excepto dos casos que presentaban, uno el hierro sérico normal y la capacidad total de fijación del hierro por la transferrina disminuidos y otro el hierro sérico normal y la capacidad total de fijación del hierro por la transferrina normal.

El índice de saturación se encontró en límites inferiores normales. Los folatos se encontraron disminuidos en un 35 %. El promedio fué de 6.6 nanogramos, la media de 6.8 nanogramos, y los valores variaron de 4.2 a 10.3 nanogramos por mililitro.

Hallazgos en lepra tuberculoide

Estudios en sangre.

Se encontraron valores de hemoglobina, hematocrito y morfología de glóbulos rojos normales en el 75 %.

Los valores de hemoglobina hematocrito en los pacientes con lepra tuberculoide fueron:

	<u>Media</u>	<u>Promedio</u>
Hemoglobina	14.3g %	13.9g %
Hematocrito	44 %	42.7 %

Hombres:

Hemoglobina	14.2g %	14.2g %
Hematocrito	44 %	14 %

Mujeres:

Hemoglobina	14.3g %	13g %
Hematocrito	44 %	42.7 %

Los valores de hemoglobina variaron de 12 a 14.8g % y los de hematocrito de 37 a 45 %.

Un paciente presentaba anemia de 12 gramos hematocrito de 30, el hierro sérico disminuido y la capacidad total de fijación del hierro por la transferrina aumentada y no presentaba hemosiderina en médula ósea por lo que se clasificó como anemia por deficiencia de hierro.

La concentración media de hemoglobina globular varió de 31 a 33 con promedio de 32.5 y media de 32.5g % por 100 ml. de glóbulos rojos. No se observó leucocitosis y la cuenta diferencial de los leucocitos era normal.

La velocidad de eritrosedimentación se encontró elevada en el 75 % de los casos con un promedio de 23, media de 15 y los valores fluctuaron entre 30 y 38 mn en una hora.

Estudio de médula ósea.

La cuenta diferencial de la médula ósea fué normal en todos los pacientes. No existió reacción granulocítica y los

eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas eran normales en número.

No se observó maduración megaloblástica.

Excepto en un caso que no presentaba hemosiderina en médula ósea, los depósitos de hierro eran normales.

Estudios en suero.

El hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro por la transferrina y el índice de saturación fueron normales excepto en un caso.

Los valores de folato se encontraron disminuidos en el 25 %.

El promedio fué de 7.3, la media de 7.4 y los valores fluctuaron entre 5.4 y 8.4 nanogramos por ml.

Hallazgos en lepra dimorfa

Estudio en sangre.

En los pacientes con lepra dimorfa se encontro anemia en 40 %. La anemia se presentó con la misma frecuencia en hombres que en mujeres.

Los valores de hemoglobina y hematocrito en los 5 pacientes fueron:

	<u>Media</u>	<u>Promedio</u>
Hemoglobina	13.4g %	13.2g %
Hematocrito	43 %	41.2 %

Hombres:

Hemoglobina	13.4g %	13.4g %
Hematocrito	41.5 %	41.5 %

Mujeres:

Hemoglobina	13.8g %	13.2g %
Hematocrito	43 %	41.2 %

Los tipos de anemia encontrados fueron: un caso con anemia normocítica normocrómica y un caso con anemia normocítica hipocrómica. En un paciente no existían depósitos de hierro por lo que se consideró que la anemia era de tipo ferroprivo. La concentración media de hemoglobina globular varió de 31 a 32 g. en 100 ml. de glóbulos rojos.

Estudios de médula ósea.

Los depósitos de hemosiderina en médula ósea eran normales excepto en un caso en que estaba ausente.

Con la tinción de Ziehl-Neelsen y Fite Faraco no se encontraron bacilos ácido-alcohol resistente en médula ósea.

En el estudio citomorfológico no se encontraron alteraciones en la maduración.

En la cuenta diferencial se controló eosinofilia de 5 % o más, en el 60% de los casos.

El número de linfocitos y células plasmáticas fue normal.

Estudio en suero.

En el 60 % de los casos el hierro sérico y la capacidad total de fijación del hierro por la transferrina fueron normales.

El 20 % presentaba anemia ferropriva con niveles de hierro sérico bajo, capacidad total de fijación de hierro por la transferrina aumentada e índice de saturación bajo.

Un 20 % mostraba hierro sérico y capacidad total de fija-

ción de hierro por la transferrina bajos, e índice de saturación en límites inferiores normales.

Los folatos en suero se encontraban disminuídos en el 40 % de los casos. Con valores que fluctuaron entre 5.3 y 8.8 nanogramos por ml. El promedio fué de 6.8 y la media de 7.1 nanogramos por ml.

V COMENTARIOS

La lepra ofrece muchas posibilidades de investigación en casi todas las ramas de la medicina. En el campo de la Hematología las posibilidades de investigación son numerosas ya que las alteraciones hematológicas que se presentan son muy frecuentes y variadas.

La anemia es un problema que se presenta en los pacientes con lepra, con mucha frecuencia (34).

El 61.5 % de nuestros pacientes con lepra presentaban anemia que era leve o moderada, en la mayoría de los casos. Esta frecuencia se modificó según el sexo y la variedad de la lepra; así, en la lepra lepromatosa la frecuencia de anemia fue del 76 %, en la dimorfa del 40 % y en la lepra tuberculoide del 25 %. En relación al sexo, fue discretamente más frecuente en los hombres (67 %) que en las mujeres (56 %).

La etiología de la anemia en los pacientes con lepra ha sido ampliamente discutida por numerosos investigadores que han dado diversas hipótesis, muchas veces opuestas entre sí, para explicar su causa.

La existencia de anemia macrocítica normocrómica, normocítica normocrómica, normocítica hipocrómica y en algunos casos anemia microcítica hipocrómica, ha contribuido a la confusión en los estudios efectuados para dilucidar la etiología de la anemia en los pacientes con lepra.

Las diferentes hipótesis sobre la etiología de la anemia expuestas por los investigadores de este tema pueden resumirse en las siguientes:

- 1 - Por deficiencia de hierro:
 - A - Disminución en la ingestión de hierro.
 - B - Agotamiento de los depósitos de hierro.

- 2 - Por deficiencia de ácido fólico:
 - A - Aumento de los requerimientos por la utilización del ácido fólico por el M. leprae.
 - B - Disminución en la absorción intestinal.

- 3 - Secundaria al tratamiento sulfónico:
 - A - Anemia hemolítica.
 - B - Bloqueo de la dihidrofolato-reductasa.

- 4 - Por reemplazo del tejido hematopoyético normal por tejido lepromatoso.

- 5 - Por la interferencia del Mycobacterium leprae en la utilización de los hematínicos por la médula ósea.

- 6 - Secundaria al padecimiento infeccioso crónico.

Algunas de estas observaciones están basadas en estudios de laboratorio y otras son especulaciones que no tienen bases que permitan comprobar lo que afirman.

Las causas de la anemia en los enfermos de lepra son múltiples y cada una de estas en forma única o combinada con otras, produce anemia en estos pacientes.

En nuestro estudio observamos que la anemia más frecuente, en los pacientes con lepra lepromatosa, fue la secundaria al proceso infeccioso crónico. Los hallazgos de anemia normocítica normocromática o normocítica hipocromática, el hierro sérico y la capacidad de fijación total de hierro por la transferrina dis-

minuídos, el índice de saturación de la transferrina en límites inferiores normales, así como la existencia de depósitos de hierro aumentado o normales en la médula ósea, son compatibles con este tipo de anemia. Esta posibilidad es afirmada por el hecho de que los pacientes con lepra lepromatosa que habían recibido tratamiento antileproso ininterrumpidamente por dos años o más, tenían valores de hemoglobina y hematocrito mayores que los que tenían menos de 2 años de recibir tratamiento.

Sólo 2 pacientes con lepra lepromatosa y anemia se salieron de este patrón: uno tenía el hierro sérico normal y el otro la capacidad de fijación total de hierro por la transferrina dentro de límites normales, pero ambos tenían la hemosiderina en médula ósea normal.

Otro dato interesante fué la relación entre la intensidad de la anemia y el aumento de la hemosiderina en médula ósea. A medida que la anemia se intensificaba, los depósitos de hemosiderina eran mayores. La existencia de depósitos de hierro normales o aumentados en la médula ósea descartó la deficiencia de hierro como causa de la anemia ya que, cuando ésta es por deficiencia de hierro, aparece después de que los depósitos de hierro se han agotado.

El aumento de los depósitos de hierro o hemosiderina en la médula ósea es debido a la hipoxia tisular que aumenta la absorción de hierro a nivel intestinal, aún en presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Esto se observa, en general, en todos los pacientes infecciosos o inflamatorios crónicos como en la lepra. Cuando existe algunas de las alte-

raciones antes citadas el hierro, derivado de la degradación de la hemoglobina por el sistema retículo endotelial, es reutilizado más lentamente en la formación de la hemoglobina ya que la velocidad de la eritropoyesis esta disminuída, lo que contribuye a aumentar los depósitos de hierro en médula ósea.

La administración de hierro en estos pacientes es contraproducente ya que no se obtiene mejoría de su anemia, sino que puede facilitar la aparición de hemosiderosis o hemocromatosis.

En pacientes con lepra tuberculoide la causa de la anemia fué la deficiencia de hierro. Estos pacientes tenían el hierro sérico disminuído, la capacidad de fijación total de hierro por la transferrina aumentada, el índice de saturación de la transferrina disminuído y en la médula ósea no existía hemosiderina.

Todos estos datos permiten afirmar que estos pacientes sufrían de anemia ferropriva.

En los pacientes con lepra dimorfa o "borderline" algunos tenían anemia por deficiencia de hierro y otros anemia secundaria a proceso infeccioso crónico.

Algunos de los estudios efectuados en la India, que investigaron la causa de la anemia en enfermos de lepra, afirmaron que la causa más frecuente de la anemia era la deficiencia de hierro (10, 13, 31). Ya que los datos obtenidos con los estudios del hierro sérico, la capacidad de fijación y el índice de saturación afirmaban esta posibilidad. Esta diferencia con nuestros resultados, que muestran que los pacientes con lepra lepromatosa no tienen deficiencia de hierro, podría deberse a la falta del estudio de hemosiderina en la médula

ósea, ya que en las anemias por deficiencia de hierro y por padecimientos infecciosos crónicos las alteraciones en el metabolismo del hierro pueden ser a veces semejantes y es la presencia de hemosiderina en médula ósea la que va a decidir cual es la causa de la anemia: la hemosiderina es positiva en la anemia por padecimientos infecciosos o inflamatorios crónicos y negativa en anemia por deficiencia de hierro.

La deficiencia de folatos en los pacientes con lepra es otra de las causas de anemia. En nuestro estudio encontramos en los aspirados de médula ósea la presencia de maduración megaloblástica en el 15.4 % y valores bajos de folatos en el 23% de los pacientes estudiados. Todos los casos con maduración megaloblástica eran pacientes con lepra lepromatosa (el 23 % de los pacientes con lepra lepromatosa presentaban esta anomalía), mientras que los valores bajos de folatos fueron hallados en el 35 % de los pacientes con lepra lepromatosa, en el 40 % de los casos con lepra dimorfa y en el 25 % de los pacientes con lepra tuberculoide.

La maduración megaloblástica fue observada en los pacientes con lepra lepromatosa que tenían valores de hemoglobina menores de 11.4 g., mientras que los pacientes con valores bajos de folatos mostraban hemoglobina hasta de 12.5g %.

Se observó una falta de correlación entre la presencia de maduración megaloblástica y los valores de folatos, ya que deberían coexistir valores bajos de folatos con maduración megaloblástica.

Aunque todos los casos con maduración megaloblástica

tenían valores bajos de folatos, otros pacientes presentaban maduración normal y valores bajos de folatos. Esta falta de correlación y la tendencia de casi todas las determinaciones de folatos a encontrarse, cuando eran normales, cerca de los límites inferiores normales, podría ser explicada por la influencia de la medicación antileprosa que recibían los pacientes, en las pruebas para determinar folatos en el suero. La técnica usada para medir folatos en el suero es de tipo microbiológico y se usa *Lactobacillus casei*.

En ausencia de sustancias que inhiban la proliferación bacteriana, la multiplicación del *Lactobacillus casei* está determinada por la concentración de folatos en el suero. A mayor cantidad de folatos mayor proliferación bacteriana. La DDS tiene efecto bacteriostático y es absorbido prácticamente en su totalidad por el tubo digestivo, y alcanza su máximo nivel plasmático 3 horas después de ingerido pero persistente en el plasma a niveles detectables de 8 a 12 días después. Cuando se da en forma repetitiva, puede ser detectado en el plasma hasta 35 días después de suspendida su administración (42). Para la determinación de folatos en el suero con esta técnica microbiológica debe suspenderse el tratamiento con DDS por lo menos 45 días antes para que la prueba resulta fidedigna. Creo que esto explica, en nuestro caso y en la mayoría de los trabajos publicados (43, 44), los bajos niveles de folatos encontrados en el suero.

La presencia de maduración megaloblástica es una prueba cierta de la deficiencia de folatos o de vitamina B12. En

nuestro estudio no se investigó los valores de vitamina B12 por no contar con las posibilidades técnicas para llevar a cabo esta prueba, la vitamina B12 no se modifica tan frecuentemente como el ácido fólico y en algunos estudios efectuados sobre vitamina B12 en lepra, no se encontraron modificaciones importantes (14).

Las causas de la deficiencia de folatos en los pacientes con lepra puede deberse a diferentes causas como son:

A - El aumento de los requerimientos de folatos. El *Mycobacterium leprae* al utilizar folatos en su metabolismo, compete en su utilización y se produce deficiencia de folatos en el organismo aunque la ingestión y absorción sean normales. A favor de esta posibilidad está el hallazgo de maduración megaloblástica en pacientes que seguramente tenían el índice bacteriano elevado ya que presentaban bacilos ácido-alcohol resistentes en la médula ósea.

B - La disminución en la abasorción intestinal. Esta posibilidad ha sido esgrimida por algunos investigadores como causa de la deficiencia de folatos, pero es difícil de aceptar ya que no existen estudios que prueben que esto es cierto. Además, debe recordarse, que el ácido fólico se absorbe en yeyuno principalmente, pero también a todo lo largo del intestino delgado y deberían existir por lo tanto lesiones a todo lo largo del intestino delgado que producirían disminución en la absorción del ácido fólico y un síndrome de mala absorción intestinal.

Seran, en definitiva, los estudios de absorción intestinal del ácido fólico, que deberán efectuarse, los que afir-

men o descarten esta posibilidad.

El tratamiento sulfónico puede producir anemia a través de 2 mecanismos como son la inhibición de la dehidrofolato-reductasa y la producción de hemólisis (42).

La DDS, al igual que otros sulfamídicos, inhibe la dehidrofolato reductasa que es una enzima que transforma al ácido dihidrofólico (forma inactiva) en ácido tetrahidrofólico (forma activa). Esta inhibición es más importante en el metabolismo microbiano pero también se produce en el paciente, y el ácido tetrahidrofólico es indispensable entre otras cosas, para la hematopoyesis.

La DDS produce hemólisis por inhibición de enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y se observa principalmente en pacientes con deficiencia de la enzima, hallazgo poco frecuente en México. La DDS puede producir hemólisis cuando no existe deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, si la dosis que recibe el paciente es mayor de 200 a 300 mg. (42) diarios y la recibe por tiempo prolongado. En nuestros pacientes no encontramos correlación entre la dosis, el tiempo de administración de la DDS y la presencia de datos que indicaran hemólisis como son la ictericia, en cuerpos de Heinz y reticulocitosis. Por lo contrario, observamos que los pacientes que habían recibido tratamiento por más de 2 años con DDS tenían mayores niveles de hemoglobina y hematocrito que los que habían recibido este tratamiento por períodos más cortos. Debe hacerse notar que los pacientes de este estudio recibieron dosis de DDS de 50 a 100 mg diarios y por períodos relativamente cortos, de

200 mg. diarios.

En el estudio citomorfológico de los aspirados de la médula ósea teñidos con hemotoxilina-eosina no encontramos modificaciones importantes en la frecuencia de los diferentes tipos de células que forman la médula ósea. Si la anemia fuera causada por la sustitución del tejido hematopoyético por tejido lepromatoso, como afirman algunos autores (33, 34), deberíamos encontrar modificaciones importantes en la composición celular de la médula ósea, con la presencia de histiocitos vacuolados con bacilos en su interior, células apitelioides, linfocitos, etc., y el cuadro en sangre periférica sería de anemia mielotísica.

En los aspirados de médula ósea teñidos con Ziehl-Neelsen no observamos bacilos en los histiocitos de la médula ósea, pero estos mismos frotis teñidos con Fite Faraco mostraron bacilos ácido-alcohol resistentes en el interior de estas células.

Algunos consideran que la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes con esta técnica puede ser de utilidad en el diagnóstico de la lepra, dado el inicio clínico polifásico que puede tener este padecimiento y que en algunos casos se confunde con hemopatías malignas (45, 46).

De los 17 casos estudiados con lepra lepromatosa el 56 % mostraron, con la técnica de Fite Faraco, bacilos ácido-alcohol resistentes en los histiocitos de la médula ósea.

Rawley (23) y Lawrence (20) informaron que la tinción de Ziehl-Neelsen no era útil en la tinción de los aspirados de la médula ósea porque no demostraban la presencia del bacilo de

la lepra en los histiocitos ya que esta tinción decoloraba totalmente los bacilos. Esto no ocurrió cuando se usaba Fite Faraco o cuando la tinción de Ziehl-Neelsen se efectuaba en otros tejidos, aunque con esta última tinción, el número de bacilos siempre fué menor.

En este estudio encontramos bacilos ácido-alcohol resistentes en el 56 % de los pacientes con lepra lepromatosa, pero no los observamos en los pacientes con lepra tuberculoide y lepra dimorfa.

Es importante hacer notar que todos los pacientes con lepra lepromatosa, con 2 o más años de tratamiento, no presentaban bacilos ácido-alcohol resistentes en la médula.

VI CONCLUSIONES

- 1 - La anemia secundaria a padecimiento infeccioso crónico es la que se observó con mayor frecuencia en la lepra lepromatosa.
- 2 - Ninguno de los pacientes con lepra lepromatosa presentó deficiencia de hierro.
- 3 - Los depósitos de hemosiderina en médula ósea fueron mayores en los pacientes con lepra lepromatosa y con anemia más intensa.
- 4 - La maduración megaloblástica por deficiencia de ácido fólico fué un factor importante en la aparición de la anemia en la lepra lepromatosa.
- 5 - La anemia por deficiencia de hierro fué la más frecuente en los pacientes con lepra tuberculoide.
- 6 - La anemia por deficiencia de hierro y la secundaria a infección crónica fueron las más frecuentes en la lepra - dimorfa.
- 7 - Los estudios morfológicos de la sangre y del metabolismo del hierro son útiles para determinar la causa de la anemia pero en algunos casos es indispensable el estudio de la hemosiderina en médula ósea para decidir si la anemia es por deficiencia de hierro o por otra causa.
- 8 - La tinción de Fite Faraco es la que debe de usarse en - médula ósea ya que la tinción de Ziehl-Neelsen no tinte los bacilos ácido-alcohol resistentes en los histiocitos de la médula.

- 9 - Los bacilos ácido-alcohol resistentes fueron observados en el 56 % de los estudios medulares realizados en pacientes con lepra lepromatosa y no se observaron en lepra tuberculoide y dimorfa.
- 10 - La anemia y la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en médula ósea fueron más frecuentes en hombre que en mujeres.
- 11 - Los pacientes con más de dos años de tratamiento y que sufrían de lepra lepromatosa no presentaron bacilos ácido-alcohol resistentes en médula ósea y los valores de hemoglobina y hematocrito eran mayores que los que tenían menos de dos años de tratamiento.
- 12 - Los pacientes con anemia megaloblástica tenían el ácido fólico en suero disminuido pero, varios pacientes con el ácido fólico disminuido en el suero presentaban maduración normal de la médula ósea.
- 13 - Debe investigarse la posible relación existente entre los valores bajos de ácido fólico y la ingestión de DDS.
- 14 - No se observaron datos de hemólisis en pacientes sometidos a tratamiento con DDS aunque deben realizarse más estudios para afirmar o descartar esta posibilidad.
- 15 - La anemia secundaria a tratamiento con DDS es debida, más probablemente, a la inhibición de la dehidrofolato reductasa que a la hemólisis.
- 16 - De acuerdo a este estudio, el tratamiento debe ser adaptado a los diferentes tipos de anemia que se presentan en la lepra.

VII BIBLIOGRAFIA

- 1 - Saúl, A. : Lecciones de Dermatología. Editor Francisco Méndez Cervantes. México, 1983, pag. 257.
- 2 - Bryceson, A., Pfaltzgraff, R. : Leprosy. Churchill Livingstone. Londres, 1979, pag. 1.
- 3 - Karat, A. B. : Complications of leprosy. Lepr. India 50: 3, 1970.
- 4 - Bindford, C.M. : Pathology-The doorway to the understanding of leprosy. The Amer. J. Clin. Path. 51: 681, 1969.
- 5 - Karat, A.B. et al : Acute necrotizing lepromaous lymphadenitis. An erythema nodosum-leprosum like reaction in limph nodes. Brit. M.J. 4: 223, 1968.
- 6 - Sood, V.K., Grueber, M.L. : Correlation of histopathology changes in the liver and bone marrow of leprosy patients. Int. J. Lepr. 37: 28, 1969.
- 7 - Karat, A.B. : Acid-fast bacili in the bone marrow of leprosy patients. Int. J. lepr. 34: 75, 1966.
- 8 - Torrent, L., Guasp, F. : Anaemia hanseniana, Rev. lepr. Font. 6: 27, 1964.
- 9 - Jopling, W.H., Harman, R.R.H. : Leprosy. En Rook A. et al: Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific Publications. Londres, 1986, pag. 823.
- 10 - Lewis, R.A., Chaudhury, D.S. : anemia of leprosy in patients in West Africa. Int. J. Lepr. Other mycobact. Dis. 37: 288, 1969.

- 11 - Terencio de la Aguas, J.: Lecciones de leprología. Imprenta de E. Domenech S.A. Barcelona, 1973, pag. 232.
- 12 - Shwe, T., Toe, T., Tu, A.T.: Serum iron and total iron binding capacity in Burmese patients with leprosy. *Lepr. Rev.* 47: 287, 1976.
- 13 - Bharadwaj, V. P. et al: serum iron and total iron binding capacity in leprosy, *Lepr. India.* 50: 11, 1978.
- 14 - Karat, A.B., Rao, P.S.: Hematological profile in leprosy. part I, General finding. *Lepr. India.* 49: 187, 1977.
- 15 - Singh, R., Koranne, R.V.: Systemic involvement in tuberculoid leprosy. *Lepr. India* 51: 451, 1979.
- 16 - Koranne, R.V., Singh, R., Tyengar, B.: Bone marrow in tuberculoid leprosy. *Lepr. India* 50: 181, 1978.
- 17 - Banait, P., Junnarkar, R.V.: Acid-fast bacilli in the bone marrow. *Int. J. Lepr.* 39: 164, 1971.
- 18 - Pearson, J. M., Weddele, A. G.: Mycobacterium leprae in the streated muscle. *Lepr. Rev.* 41: 155, 1970.
- 19 - Desikan, K.V., Job, C.K.: Leprous lymphadenitis demonstration of tuberculoid lesions. *Int. J. Lepr.* 34: 147, 1966.
- 20 - Lawrence, C., Schreinber, A.J.: Leprosy's foot prints in bone marrow histiocytes. *N. Engl J. Med.* 12: 300, 1979.
- 21 - Kawr, S. et al: A comparative evaluation of bacteriologic and morphologic indices of M. leprae in skin, lymph nodes, nerve and muscle. *Int. J. Lepr.* 43: 55, 1975.

- 22 - Drutz, D.J., Chen, T.S., Liu, W.H.: The continuous bacteremia of lepromatous leprosy. N. Engl. J. Med. 287: 159, 1972.
- 23 - Rywlin, A. M.: Leprosy's footprints in bone marrow (letter). N. Engl. J. Med. 301: 272, 1979.
- 24 - Jopling, W. H.: Handbook of leprosy. William Heinemann. Londres 1984, pag. 24.
- 25 - Browne, S. G.: En Fitzpatrick, T. et al: Dermatology in general practice. Mc Graw Hill Book Company, New York, 1979, pag. 1504.
- 26 - Jacobson, R.R.: Hansen disease drugs in use. Current recommendations for treatment. The Star 44: 1, 1985.
- 27 - Patyn, S.R.: Treatment of Hansen disease. The Star 44: 10, 1985.
- 28 - Ramu, G.: Problems encountered in multidrugs therapy and solutions. The Star 47: 3, 1987.
- 29 - Manja, K.S. et al.: Demonstration of mycobacterium leprae and its variability in the peripheral blood of leprosy patients. Lepr. Rev. 43: 181, 1972.
- 30 - Shepard, C.C., Karat, A.B.: Infectivity of leprosy bacilli from bone marrow and liver of patients with lepromatous leprosy. Lepr. Rev. 43: 21, 1972.
- 31 - Verma, K.C. et al: anaemia of leprosy. Indian J. Med. Res. 68: 140, 1978.
- 32 - Karat, A.B.: Complications of leprosy. Lepr. India 50: 405, 1978.

- 33 - Dharmendra, Leprosy. Kothari medical publishing house. Bombay 1978, pag. 183.
- 34 - Karat, A.B, Rao, P.S.: Haematological profile in leprosy. Part II. Relationship to severity of disease and treatment status. Lepr. India 50: 18, 1978.
- 35 - Williams, J. et al: Hematology. Mc. Graw Hill Book Company. New York, 1978, Pags. 10, 22, 1356, 1359.
- 36 - Loria, A. Monge, B.: Técnicas de dosificación de hierro y capacidad de fijación del hierro. Rev. Invest. Clin. México 24: 429, 1970.
- 37 - Baker, H. et al. Microbiological method for detecting folic acid deficiency in man. Clin. Chem. 5: 875, 1959.
- 38 - Herbert, V.: Aseptic addition method for Lactobacillus casei assay of folate activity in human serum. J. Clin: Path. 19: 12, 1966.
- 39 - Heckner, F. et al. Practical microscopic hematology. Urban & Schwarzenberg. Baltimore, 1980, pag. 113.
- 40 - Laboratory techniques for leprosy. W.H.O. Ginebra, 1987, pag. 24.
- 41 - Valores normales de las pruebas de laboratorio y gabinete. Instituto Nacional de la Nutrición, División de Enseñanza. México, 1983, pag. 2.
- 42 - Weinstein, L.: Acción de los sulfamídicos. En Goodman, L.S. Gilman, A: Bases farmacológicas de la terapeutica. Editorial Interamericana. México, 1978, pags. 934 y 1021.

- 43 - Rowell, R.D. et al: The antimalarial and haemolytic properties of DDS. *Int. J. Lepr.* 35: 590, 1967.
- 44 - Khaire, D. S., Magar, N.G.: Haemolytic effects of DDS in leprosy patients. *Indian J. Med. Res.* 60: 1510, 1972.
- 45 - Jean Pastor, M. et al: Piéges de la maladie de Hansen. *Press. Med.* 12: 34, 1983.
- 46 - Aubry, P., Barabe, R., Darie, H.: Visceral manifestation of leprosy. *Acta leprol. (Genebra)* 97: 103, 1985.