

Artículo de opinión

El futuro de la lepra: ilusiones y realidadMax Hundeiker,¹ Ana María Perusquia-Ortiz,² Ioannis Bassukas³**RESUMEN**

Con base en la bibliografía mundial, en este artículo se argumenta que la ya desde hace décadas y constantemente anunciada “erradicación” de la lepra por diversos gremios de salud no puede ser posible. El término “erradicación”, empleado como la mera reducción de la prevalencia por debajo de 1:10,000 es una ilusión debido a que en las evaluaciones se contemplan casos asintomáticos. Lo que sí es posible es el control de la enfermedad (“*Reduction of disease incidence, prevalence, morbidity or mortality to a locally accepted level as a result of deliberate efforts*”).

Palabras clave: lepra, erradicación, *Mycobacterium leprae*.

ABSTRACT

In this paper we argue, according to the worldwide literature, that “eradication” of leprosy, announced by different professional associations for some decades, is not possible. The term “elimination” for a mere reduction of the prevalence below 1:10,000 is a delusion because of the in apparent infections counting. Possible is the control of leprosy (“*Reduction of disease incidence, prevalence, morbidity or mortality to a locally accepted level as a result of deliberate efforts*”).

Key words: leprosy, eradication, *Mycobacterium leprae*.

Desde hace más de medio siglo la medicina dispone de medicamentos clave contra *Mycobacterium leprae*, mismos que hoy en día aún son administrados. En Malta, por ejemplo, hace 40 años se logró llevar prácticamente a cero la prevalencia de la lepra a través del uso inteligente de una poliquimioterapia (PQT o *multidrug therapy MDT*) patrocinado por la asistencia alemana contra la lepra y la

tuberculosis (*Deutsche Aussätzigen-Hilfswerk, DAHW*).¹⁻⁴ Desde entonces, y por lo general bajo la dirección de la Organización Mundial de la Salud, se han logrado importantes éxitos en todas las zonas endémicas, a través de esquemas simplificados de poliquimioterapia. Así, puede decirse que el porcentaje de enfermos con respecto a la población y la prevalencia disminuyeron rápidamente y, por consiguiente, disminuyó también la frecuencia de nuevos casos de discapacidad como consecuencia de la enfermedad.⁵ También, y de manera precipitada, se anunció en un gran número de comunicados por parte de la Organización Mundial de la Salud, organizaciones nacionales y publicaciones internacionales una próxima “eliminación” e inclusive “erradicación” de la lepra.⁶⁻¹¹ Sin embargo, “eliminación de las manifestación clínica” no es lo mismo que “eliminación de la infección”. Es decir, la disminución de la prevalencia no implica necesariamente siempre la reducción de la incidencia, ya que el reporte de nuevos casos realmente no disminuyó.^{10,12-14}

¿Dónde estuvo el error en todas estas premisas y conclusiones?

Varios autores¹⁵⁻¹⁷ han señalado que en algunos casos el método de recopilación de los datos pudo llevar a la interpretación equívoca de los mismos, ya que también

¹ Fachklinik Hornheide an der Universität Münster, Deutschland (Clínica de especialidades Hornheide, Universidad de Muenster, Alemania).

² Dermatologische Klinik der Universität Münster, Deutschland. (Clínica dermatológica de la Universidad de Muenster, Alemania).

³ Dermatologische Klinik der Universität Ioannina, Griechenland. (Clínica dermatológica de la Universidad de Ioannina, Grecia).

Correspondencia: Prof. Dr. med. Max Hundeiker, Immelmannstr. 16, D-48157 Münster. Correo electrónico: max@hundeiker.de

Recibido: agosto 2013.
Aceptado: octubre 2013.

Este artículo debe citarse como: Hundeiker M, Perusquia-Ortiz AM, Bassukas I. El futuro de la lepra: ilusiones y realidad. Dermatol Rev Mex 2013;57:491-495.

www.nietoeditores.com.mx

se incluyeron los pacientes que aún estaban recibiendo tratamiento. A través de la introducción del esquema corto de poliquimioterapia establecido por la Organización Mundial de la Salud, y considerando el tiempo de tratamiento, la prevalencia de la enfermedad aparentemente disminuyó. Pero ya la misma definición de “eliminación” de la Organización Mundial de la Salud es cuestionable (“eliminación = disminución de la prevalencia en un área endémica a niveles que no representen un problema de salud pública, es decir, a menos de 1:10,000”). La razón de esta definición no es comprensible, sobre todo porque el porcentaje de infectados asintomáticos no se considera (“WHO... eliminates leprosy by changing definitions and treatment duration, which has led to the belief that leprosy has indeed been eliminated and this jeopardizes adequate leprosy control and treatment”¹⁵). La naturaleza del problema es aún más evidente, si se toma en cuenta que la lepra no sólo tiene un periodo de latencia sumamente prolongado, sino que también tiene portadores asintomáticos. También, la creencia aún difundida de que solamente los casos multibacilares son los contagiosos no puede ser plausible. En Europa central y en Estados Unidos, el porcentaje de individuos portadores asintomáticos, que bajo circunstancias especiales transmiten el bacilo pero que nunca manifiestan la enfermedad, representa tan sólo 5% de todos los individuos infectados.¹⁸⁻²⁸

Desde el punto de vista científico, la definición de “eliminación” y “erradicación” es muy diferente y separa la enfermedad de la infección.

Así, eliminación de la enfermedad y eliminación de la infección se definen de la siguiente manera: “*Elimination of disease = reduction to zero of the incidence of a specified disease in a defined geographical area as a result of deliberate efforts; continued intervention measures are required*” y “*Elimination of infections = reduction to zero of the incidence of infection caused by a specific agent in a defined geographical area as a result of deliberate efforts; continued measures to prevent reestablishment of transmission are required*”. Aplicando estos mismos criterios, la erradicación se define como: “*Permanent reduction to zero of the worldwide incidence of infection caused by a specific agent as a result of deliberate efforts. Intervention measures are no longer required*”.^{17,29}

Tomando en cuenta estas definiciones, puede decirse que, desde el punto de vista científico, todos los comunicados hasta hoy publicados de la “erradicación de la lepra”

no pueden ser tomados en serio.³⁰ Así pues, los términos arbitrarios usados por la Organización Mundial de la Salud se prestan para confundir a la población.^{15,16}

Para la erradicación mundial de la lepra se carece desafortunadamente de varios criterios fundamentales,^{17,29} ya que, por ejemplo, el ser humano no es el único huésped del bacilo de la lepra.³¹⁻⁴² En el Viejo Mundo se encuentran infecciones naturales en diversos monos. En el continente americano, por lo menos dos especies de armadillos (*Euphractus sexcinctus* y *Dasypus novemcinctus*) tienen una alta prevalencia. En el sur de Estados Unidos, éstos son una fuente conocida de infección para el ser humano. Probablemente, la lepra europea llegó en un principio a América del Sur y ésta se extendió después hacia el norte del continente. En el estado de Luisiana, Estados Unidos, la lepra se conoce desde hace aproximadamente 200 años. En el norte de Estados Unidos, la enfermedad llegó posteriormente a través de algunos emigrantes procedentes de Noruega, donde la prevalencia de la lepra era alta en el siglo XIX, después de que ésta había desaparecido prácticamente en Europa Central a partir del término de la Edad Media.⁴³ En el sur, el centro y el norte de América existen los mismos tipos patógenos que en Europa y éstos son, de acuerdo con estudios de biología molecular, diferentes a los existentes en África y la India. Al igual que en los humanos, en los animales hay periodos de incubación muy prolongados antes de la manifestación de la enfermedad. Así también en los animales y en el humano la existencia de portadores asintomáticos es frecuente.

En algunas regiones geográficas, es muy difícil evaluar la frecuencia de los portadores asintomáticos y de las recidivas tardías que ocurren como consecuencia de los insuficientes esquemas cortos de poliquimioterapia.^{19,44-48} En estudios locales en las zonas endémicas de la India y en Brasil, se encontró un alto porcentaje de personas con ADN bacilar en la mucosa nasal, sin que necesariamente manifestaran la enfermedad (portadores asintomáticos), lo que representa una fuente esencial de contagio a través de las gotas de “flush”: “*The nose is considered to be a portal of entry, suggesting an aerial route for transmission through droplet infection. The evidence suggests that many individuals from endemic countries carry Mycobacterium leprae in their nasal cavities without having obvious symptoms of leprosy*”.^{26,49-51}

En resumen, puede decirse que *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* están presentes en gran parte

del mundo, no se limitan a los seres humanos, sobreviven en el suelo por un tiempo relativamente largo⁵² y, por consiguiente, tener la esperanza de que la lepra se erradique no es realista. Lo que sí puede lograrse es el **control** de la lepra (“*Reduction of disease incidence, prevalence, morbidity or mortality to a locally accepted level as a result of deliberate efforts*”). Lo que la Organización Mundial de la Salud define como “eliminación” ¡no dice más!

Entonces, ¿qué avances contra la lepra podemos esperar realmente en el futuro? Básicamente la detección oportuna de la aparición de nuevas cepas de bacilos resistentes contra los medicamentos del esquema actual de poliquimioterapia, así como, en su caso, el desarrollo inmediato de nuevos medicamentos que las inhabiliten.⁵³⁻⁵⁹ Desafortunadamente, la idea de erradicar la lepra a través de la poliquimioterapia no puede ser exitosa,^{13,60,61} ya que para disminuir permanentemente la frecuencia de nuevos casos de infección necesitan realizarse más esfuerzos. Por ejemplo: una mejor enseñanza en las zonas endémicas del carácter infeccioso de la lepra y su tratamiento, reducción de los procedimientos burocráticos a favor de los servicios médicos, estudios sistemáticos del ADN bacilar en lugar de sólo enfocarse en estudios clínicos en busca de los estigmas de la enfermedad, cambiar los actuales esquemas cortos de tratamiento establecidos por la Organización Mundial de la Salud a los anteriores y más eficaces esquemas de poliquimioterapia.^{2-4,62}

Una mejoría real de la situación sería de esperarse a través de dos vías completamente ajenas a la poliquimioterapia.

Por un lado, la capacidad del cuerpo para hacer frente a las micobacterias está determinada genéticamente.^{21,24,40,63-67} Es decir, en una humanidad globalmente móvil, habrá, en algunas regiones, más individuos que por sí solos, y probablemente debido a su polimorfismo genético de inmunidad natural contra el bacilo de la lepra, prevalezcan libres de enfermedad. Este mismo suceso fue el responsable del descenso de la lepra en Europa Central a finales de la Edad Media.²⁸ A lo largo de la historia, también en los hombres como en las plantas y animales, ha habido mutaciones y una selección genética. Así, en diversas zonas geográficas han aumentado los grupos de personas con un sistema inmunitario natural que los protege con éxito contra *Mycobacterium leprae*.^{24,66,68}

La carga genética humana tiene muchas variantes para las estructuras moleculares que se encargan de disparar la

respuesta inmunitaria en general. Estas variantes tienen sensibilidades diferentes ante las micobacterias y manifiestan diferentes grados de la enfermedad y diferentes tipos de reacción contra la misma. Implicados en estos mecanismos están, por ejemplo, el complejo mayor de histocompatibilidad, el sistema antígeno-leucocitario humano, el sistema del complemento, el colágeno tipo III, las beta-defensinas, las ficolinas, el interferón alfa, la interleucina 4, la proteína parquina 2, etc., así como los receptores *toll-like* (TLR). Las células del sistema inmunitario reconocen diversas estructuras bacterianas como “ajenas” con ayuda de receptores especiales dispuestas en su superficie, los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR). Éstos incluyen a los TLR, que median la transducción de señales. Las moléculas tienen como característica estructural en común secuencias de repeticiones ricas en leucina, N-terminales y dominios TIR (*toll interleukin receptor*, receptor de interleucina toll). Estos receptores pueden reaccionar con estructuras bacterianas “ajenas”, que se correspondan y acoplen a los mismos, desencadenando así una serie de reacciones intracelulares. Cada uno de los receptores puede reaccionar con cada vez diferentes patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP). Éstas son estructuras moleculares presentes en la superficie de los agentes patógenos. Así, por ejemplo, los TLR 2, 4-6 dispuestos en la superficie celular reaccionan con lipopolisacáridos, lipoproteínas bacterianas y proteínas virales y los TLR 3, 7-9 con ácidos nucleicos bacterianos y virales. La respuesta inmunitaria desencadenada a través de los TLR es un mecanismo evolutivamente muy antiguo y, en términos genéticos, “altamente conservador”; sin embargo, la dotación de tales moléculas de reconocimiento no es igual en todas las personas. La distribución geográfica de los distintos polimorfismos genéticos de los TLR, que codifican proteínas colaborando en el reconocimiento bacteriano por las células del sistema inmunitario, lleva a la conclusión de que la lepra ya ha actuado como un factor de selección natural en la evolución de la humanidad.²⁸

Asimismo, se trabaja desde hace mucho tiempo en el desarrollo de vacunas eficaces contra el bacilo. Numerosas observaciones y estudios metodológicamente diferentes apuntan hacia una “inmunidad cruzada” entre las diferentes micobacterias. Los resultados de Convit y su grupo,⁶⁹ de un grupo de inmigrantes alemanes en Venezuela y que desde entonces viven aislados, demuestran un cierto efecto protector de la vacuna BCG (contra la tuberculosis) también

contra la lepra. Desafortunadamente, el objetivo de inmunización específica contra la lepra aún no se ha logrado.⁶⁹⁻⁷⁶ Una vacuna eficaz haría posible convivir sin ansiedad con personas infectadas por cepas de *Mycobacterium leprae* o *M. lepromatosis*, circunstancia que sería comparable, por ejemplo, con la situación actual de la poliomielitis. Es decir, aún sin alcanzar el objetivo de “erradicación de la lepra”, los bacilos seguirían permaneciendo entre nosotros, pero nadie enfermaría.

REFERENCIAS

1. Agius-Ferrante A, Depasquale G, Bonnici E, Paris C, Grima W. The leprosy eradication-project of Malta. *Z Tropenmed Parasitol* 1973;24:Suppl 1:49-52.
2. Freerksen E, Rosenfeld M. Leprosy eradication project of Malta. First published report after 5 years running. *Chemotherapy* 1977;23:356-386.
3. Freerksen E. Eradication of Hansen's disease and tuberculosis. *Nurs J India* 1983;74:2-4,13.
4. Briffa DV. "Eradication" of leprosy from Malta. *Lepr Rev* 1987;58:87-89.
5. WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organization. World Health Organ Tech Rep Ser 2012;968:1-61.
6. Bedi BM. Strategy for national leprosy eradication in India. *Indian J Lepr* 1986;58:659-661.
7. Chakraborty AK. National leprosy eradication programme in India. *Indian J Public Health* 1987;31:79-80.
8. Mittal BN. Current status of national leprosy eradication programme in India. *J Commun Dis* 1987;19:37-45.
9. Desikan KV. Elimination of leprosy and possibility of eradication - the Indian scenario. *Indian J Med Res* 2012;135:3-5.
10. Dogra S, Narang T, Kumar B. Leprosy - evolution of the path to eradication. *Indian J Med Res* 2013;137:15-35.
11. Butenop J. Lepra - von der Elimination zur Eradikation. Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin* 2013;3:S23-24.
12. Visschedijk J, van de Broek J, Eggens H, Lever P, et al. *Mycobacterium leprae* -millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. *Trop Med Int Health* 2000;5:388-399.
13. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ* 2005;83:230-235.
14. Talhari S, Grossi MA, Oliveira ML, Gontijo B, et al. Hansen's disease: a vanishing disease? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(Suppl 1):13-16.
15. Naafs B. Treatment of leprosy: science or politics? *Trop Med Int Health* 2006;11:268-278.
16. Nsagha DS, Bamgboye EA, Assob JC, Njunda AL, et al. Elimination of leprosy as a public health problem by 2000 AD: an epidemiological perspective. *Pan Afr Med J* 2011;9:4.
17. Patro BK, Madhanraj K, Singh A. Is leprosy "Elimination" a conceptual illusion? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:549-551.
18. Klatser PR, van Beers S, Madjid B, Day R, de Wit MY. Detection of *Mycobacterium leprae* nasal carriers in populations for which leprosy is endemic. *J Clin Microbiol* 1993;31:2947-2951.
19. Kanwar AJ. Clinical problems in leprosy. Sri Lanka Association of Dermatologists, Annual Academic Sessions and 4th joint meeting with the German Dermatological Society, Colombo and Kandy, 24-27. February 2005. Vol. of Abstracts Pp. 14-15.
20. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, et al. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:338-381.
21. Schurr E, Alcais A, de Leseleuc L, Abel L. Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. *Semin Immunol* 2006;18:404-410.
22. Worobec SM. Treatment of leprosy/Hansen's disease in the early 21st century. *Dermatol Ther* 2009;22:518-537.
23. Hotez P. Enlarging the "Audacious Goal": elimination of the world's high prevalence neglected tropical diseases. *Vaccine* 2011;29(Suppl 4):D104-10.
24. Cardoso CC, Pereira AC, de Sales Marques C, Moraes MO. Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptive immunity, and disease outcome. *Future Microbiol* 2011;6:533-549.
25. Araújo S, Lobato J, Reis Ede M, Souza DO, et al. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(Suppl 1):55-59.
26. Barreto JG, Guimarães L de S, Frade MA, Rosa PS, Salgado CG. High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst school children in the Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(Suppl 1):60-67.
27. Scollard DM. Chemotherapy of leprosy has changed (almost) everything. *Lepr Rev* 2012;83:245-246.
28. Bassukas ID, Gaitanis G, Hundeiker M. Leprosy and the natural selection for psoriasis. *Medical Hypotheses* 2012;78:183-196.
29. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ* 1998;76(Suppl 2):22-25.
30. Just I. Lepra in Indien ausgerottet? *Die Klapper* 2007;15:25.
31. Lane JE, Meyers WM, Walsh DS. Armadillos as a source of leprosy infection in the Southeast. *South Med J* 2009;102:113-114.
32. Meyers WM, Gormus BJ, Walsh GP, Baskin GP, Hubbard GB. Naturally acquired and experimental leprosy in nonhuman primates. *Am J Trop Hyg* 1991;44:24-27.
33. Meyers WM, Gormus BJ, Walsh GP. Nonhuman sources of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1992;60:477-480.
34. Clark BM, Murray CK, Horvath LL, Deye GA, et al. Case-control study of armadillo contact and Hansen's disease. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:962-967.
35. Loughry WJ, Truman RW, McDonough CM, Tilak MK, et al. Is leprosy spreading among nine-banded armadillos in the southeastern United States? *J Wildl Dis* 2009;45:144-152.
36. Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, et al. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. *J Dermatol* 2011;39:121-129.
37. Suzuki K, Tanigawa K, Kawashima A, Miyamura T, Ishii N. Chimpanzees used for medical research shed light on the pathoetiology of leprosy. *Future Microbiol* 2011;6:1151-1157.
38. Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med* 2011;364:1626-1633.
39. Peña M, Geluk A, Van Der Ploeg-Van Schip JJ, Franken KL, et al. Cytokine responses to *Mycobacterium leprae* unique

- proteins differentiate between *Mycobacterium leprae* infected and naive armadillos. *Lepr Rev* 2011;82:422-431.
40. Adams LB, Pena MT, Sharma R, Hagge DA, et al. Insights from animal models on the immunogenetics of leprosy: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(Suppl 1):197-208.
 41. Frota CC, Lima LN, Rocha Ada S, Suffys PN, et al. *Mycobacterium leprae* in six-banded (*Euphractus sexcinctus*) and nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(Suppl 1):209-213.
 42. Sharma R, Lahiri R, Scollard DM, Pena M, et al. The armadillo: a model for the neuropathy of leprosy and potentially other neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech* 2013;6:19-24.
 43. Wennberg-Hilger KK. Das seuchenhafte Auftreten von Lepra in einigen Küstenregionen West-Norwegens im 19. Jahrhundert. Mit einem ergänzenden Bericht über die entsprechende Situation in Schweden. Medizinische Dissertation, Universität Bonn 2011.
 44. Silva KKMBK, Gunasekera CN, Fernando J. Clinical and histological activity after short duration multidrug therapy for leprosy. *Sri Lanka J Dermatol* 2003;7:22-23.
 45. Kar HK, Sharma P. New lesions after MDT in PB and MB leprosy: a report of 28 cases. *Indian J Lepr* 2008;80:247-255.
 46. Fajardo TT, Villahermosa L, Pardillo FE, Abalos RM, et al. A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapse rates of four different multidrug regimens. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:330-334.
 47. Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD, Pai VV. Clinical, bacteriological and histopathological study of 62-referral relapse cases between Jan 2004 and Dec 2009 at the Foundation for Medical Research, Mumbai. *Lepr Rev* 2011;82:235-243.
 48. Guerrero-Guerrero MI, Muvdi-Arenas S, León-Franco CI. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev* 2012;83:247-260.
 49. De Wit MYL, Douglas JT, MacFadden J, Klatser PR. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium leprae* in nasal swab specimens. *J Gen Microbiol* 1993;31:502-506.
 50. Beyene D, Aseffa A, Harboe M, Kidane D, et al. Nasal carriage of *Mycobacterium leprae* DNA in healthy individuals in Lega robi village, Ethiopia. *Epidemiol Infect* 2003;131:841-848.
 51. Lavania M, Turankar RP, Karri S, Chaitanya VS, et al. Cohort study of the seasonal effect on nasal carriage and the presence of *Mycobacterium leprae* in an endemic area in the general population. *Clin Microbiol Infect* 2012 Nov 12. doi: 10.1111/1469-0691.12087. [Epub ahead of print]
 52. Turankar RP, Lavania M, Singh M, Siva Sai KS, Jadhav RS. Dynamics of *Mycobacterium leprae* transmission in environmental context: Deciphering the role of environment as a potential reservoir. *Infect Genet Evo* 2012;12:121-126.
 53. Biswas SK. WHO: Chemotherapy of leprosy. *J Indian Med Assoc* 2004;102:695-696, 698.
 54. Grossi Araújo M. 1925-2005 Evolução e estado atual da quimioterapia da hanseníase. *An Bras Dermatol* 2005;80:199-202.
 55. Dacso MM, Jacobson RR, Scollard DM, Stryjewska BM, Prestigiacomo JF. Evaluation of multi-drug therapy for leprosy in the United States using daily rifampin. *South Med J* 2011;104:689-694.
 56. Da Silva Rocha A, Cunha MD, Diniz LM, Salgado C, et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol* 2012;50:1912-1917.
 57. Gelber RH, Grosset J. The chemotherapy of leprosy: an interpretive history. *Lepr Rev* 2012;83:221-240.
 58. Legendre DP, Muzny CA, Swiatlo E. Hansen's disease (Leprosy): current and future pharmacotherapy and treatment of disease-related immunologic reactions. *Pharmacotherapy* 2012;32:27-37.
 59. Williams DL, Hagino T, Sharma R, Scollard D. Primary multidrug-resistant leprosy, United States. *Emerg Infect Dis* 2013;19:179-181.
 60. Richardus JH, Habbema JD. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev* 2007;78:330-337.
 61. Jacobson RR, Gatt P. Can leprosy be eradicated with chemotherapy? An evaluation of the Malta Leprosy Eradication Project. *Lepr Rev* 2008;79:410-415.
 62. Just I. Moderne Arzneimitteltherapie der Lepra. In: Toellner R (Hrsg.): *Lepra gestern und heute*. Regensburg: Münster, 1992;128-133.
 63. Abel L, Demenais F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean island: Desirade Island. *Am J Hum Genet* 1988;42:256-266.
 64. Abel L, Sanchez F O, Oberti J, Thuc NV, et al. Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. *J Infect Dis* 1998;177:133-145.
 65. Fitness J, Tosh K, Hill AVS. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes Immun* 2002;3:441-453.
 66. Alter A, Grant A, Abel L, Alcais A, et al. Leprosy as a genetic disease. *Mamm Genome* 2011;22:19-31.
 67. Hart BE, Tapping RI. Genetic diversity of toll-like receptors and immunity to *M. leprae* infection. *J Trop Med* 2012;2012:415057.
 68. Fava V, Orlova M, Cobat A, Alcais A, et al. Genetics of leprosy reactions: an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(Suppl 1):132-142.
 69. Convit J, Gonzales CL, Rassi E. Estudios sobre lepra en el grupo étnico alemán de la Colonia Tovar, Venezuela. *Int J Lepr* 1952;20:185-193.
 70. Chaussinand R. Tuberculose et lepre, maladies antagonistiques. *Int J Lepr* 1948;16:431-438.
 71. Lietman T, Porco T, Blower S. Leprosy and tuberculosis: The epidemiological consequence of cross-immunity. *Am J Publ Health* 1997;87:1923-1927.
 72. Gormus BJ, Baskin GB, Xu K, Bohm RP, et al. Protective immunization of monkeys with BCG or BCG plus heat-killed *Mycobacterium leprae*: clinical results. *Lepr Rev* 1998;69:6-23.
 73. Gormus BJ, Baskin GB, Xu K, Ratterree MS, et al. Antileprosy protective vaccination of sooty mangabey monkeys with BCG or BCG plus heat-killed *Mycobacterium leprae*: immunologic observations. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2000;68:434-443.
 74. Duthie MS, Gillis TP, Reed SG. Advances and hurdles on the way toward a leprosy vaccine. *Hum Vaccin* 2011;7:1172-1183.
 75. Duthie MS, Saunderson P, Reed SG. The potential for vaccination in leprosy elimination: new tools for targeted interventions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(Suppl 1):190-196.
 76. Walsh GP, De la Cruz EC, Abalos RM, Tan EV, et al. Limited susceptibility of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) to leprosy after experimental administration of *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg* 2012;87:327-336.