

Lepra Tipe Neural Murni

(*Pure Neural Leprosy*)

Verdy, Arief Budiyanto, Agnes Sri Siswati

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FKUGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Lepra tipe neural murni (NM) adalah infeksi *Mycobacterium leprae* yang menyebabkan penebalan saraf perifer ditandai hilangnya fungsi sensoris dengan atau tanpa keterlibatan fungsi motoris dan tidak disertai lesi kulit. Lepra tipe NM menyebabkan degenerasi progresif fungsi saraf dan merupakan penyakit yang sulit didiagnosis. **Tujuan:** Untuk membahas lepra tipe NM dan secara khusus mengenai diagnosis dan terapinya. **Telaah kepustakaan:** Baku emas penegakan diagnosis lepra tipe NM adalah pemeriksaan histopatologis biopsi saraf, namun hal ini masih sulit dilakukan dengan berbagai alasan. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk lepra tipe NM antara lain pemeriksaan sitologi dengan aspirasi jarum halus, uji Mitsuda, pemeriksaan antibodi anti-PGL1, pemeriksaan elektroneuromiografi (ENMG), dan *polymerase chain reaction* (PCR). Klasifikasi lepra tipe NM berdasarkan pada temuan neurologis, imunologis, dan histopatologis. Terapi lepra tipe NM berdasarkan klasifikasi pausibasiler atau multibasiler. **Simpulan:** Temuan tanda klinis dan epidemiologis ditambah dengan perubahan elektroneuromiografi cukup untuk mendiagnosis lepra tipe NM. Terapi lepra tipe NM mengikuti regimen WHO sesuai dengan klasifikasi pausibasiler atau multibasiler.

Kata kunci: lepra tipe neural murni, *Mycobacterium leprae*, biopsi saraf, anti-PGL-1, elektroneuromiografi.

ABSTRACT

Background: Pure neural leprosy (PNL) is an infection by *Mycobacterium leprae* with clinical manifestation as nerve thickening, sensory nerve impairment, with or without motoric nerve involvement, and without skin lesion. Pure neural leprosy causes progressive degeneration of nerve function. Diagnosis establishment of PNL is difficult. **Purpose:** To discuss about PNL especially in aspects of the diagnosis and therapy. **Reviews:** Gold standard in diagnosis of PNL is histopathological examination from nerve biopsy but this procedure is still difficult for various reasons. Some investigations can be done for PNL such as cytological fine needle aspiration, Mitsuda test, serology test for antibody anti-PGL1, electroneuromyography (ENMG), and polymerase chain reaction (PCR). Pure neural leprosy classification is based on findings of abnormality in neurological, immunological, and histopathological. Pure neural leprosy therapy is based on the classification of paucibacillary or multibacillary. **Conclusions:** The clinical and epidemiological findings plus with the electroneuromyography alteration were finally accepted as sufficient criteria to diagnose PNL. Pure neural leprosy therapy follows WHO regiment in accordance with the paucibacillary or multibacillary classification.

Key words: pure neural leprosy, *Mycobacterium leprae*, nerve biopsy, anti-PGL-1, electroneuromyography.

Alamat korespondensi: Verdy, Bagian/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Jl. Farmako Gedung Radiopoetro Lt.3 Sekip Yogyakarta 55284, Indonesia. Telepon:+6274 560700, e-mail: verdyp@yahoo.com

PENDAHULUAN

Lepra tipe neural murni (NM) atau *pure neural leprosy* disebut juga *purely neural leprosy*, *primary neural leprosy*, *primary neuritic leprosy*, *polyneuritic leprosy*, adalah infeksi *Mycobacterium leprae* yang menyebabkan penebalan saraf perifer disertai hilangnya fungsi sensoris pada area distribusi dermatomal saraf tersebut dengan atau tanpa keterlibatan fungsi motoris. Kelainan saraf berupa neuritis pada lepra tipe NM kadang ditemukan. Gambaran klinis lepra tipe NM tidak

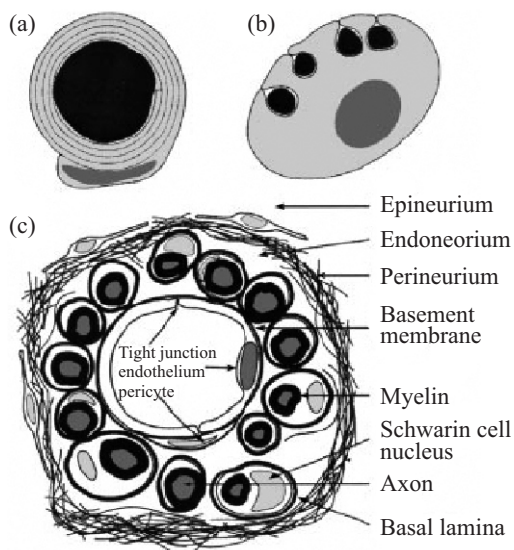
disertai lesi kulit seperti lepra pada umumnya.¹ Lepra tipe NM menyebabkan degenerasi progresif fungsi saraf dan merupakan penyakit yang sulit untuk didiagnosis.²

Manifestasi infeksi *M. leprae* dalam bentuk lepra tipe NM jarang ditemukan. Prevalensi lepra tipe NM di India bervariasi sesuai geografis yaitu 4,6% - 5,5% di India bagian barat dan 17,7% di India bagian selatan.³ Secara umum prevalensi lepra tipe NM di Asia berkisar 5% - 15% tergantung pada pelayanan lepra terpadu setempat.⁴ Prevalensi lepra tipe NM di Indonesia tidak

diketahui secara pasti dan berdasarkan data register pasien lepra di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2004 – 2014 didapatkan 3 kasus baru. Tujuan umum pembuatan makalah ini adalah mendiskusikan lepra tipe NM dan secara khusus mengenai diagnosis dan terapinya.

TELAAH KEPUSTAKAAN

Serabut saraf terdiri dari axon yang hampir seluruhnya dilapisi oleh sel Schwann. Axon terdiri dari axon bermielin dan axon tidak bermielin. Axon bermielin memiliki lapisan myelin antara sel Schwann dan axon (Gambar 1a). Lapisan myelin berasal dari sel Schwann. Axon tidak bermielin (beberapa axon sekaligus) terletak pada lekukan dalam permukaan sel Schwann (Gambar 1b). Permukaan external sel Schwann dilapisi oleh lamina basalis dan dikelilingi oleh jaringan endoneurial (Gambar 1c). Beberapa unit



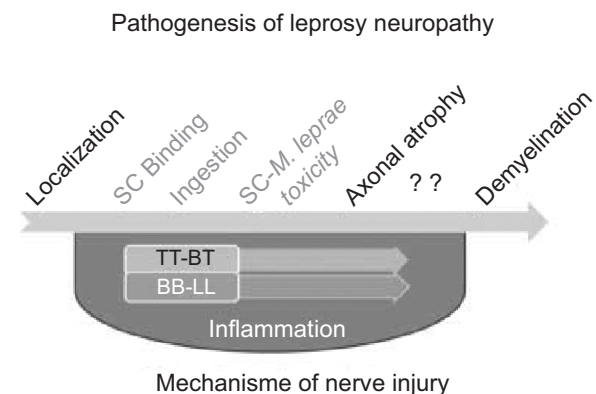
Gambar 1. Axon bermielin (a); axon tidak bermielin (b); struktur saraf perifer (c).⁵

berbeda-beda. Tiga komponen tersebut antara lain endoneurium, perineurium, dan epineurium.⁶

Mycobacterium leprae merupakan basil tahan asam yang bersifat intraseluler obligat, bermultiplikasi di dalam makrofag kulit atau saraf (sel Schwann). Basil lepra merupakan bakteri tahan asam yang bentuknya pleomorfik, dapat lurus, sedikit melengkung, atau berbentuk batang. Bakteri tersebut dapat tampak ovoid, berupa fragmen, atau granular. Pada pewarnaan apusan cukit kulit bakteri ini tampak tunggal, atau dapat juga tersusun seperti berkelompok yang disebut globi.⁷ Bakteri *M. leprae* secara mikrobiologis mirip dengan

sel Schwann/ axon yang berada di dalam endoneurium dikelilingi oleh perineurium impermeabel yang terdiri dari serat-serat kolagen yang padat. *Tight junction* antara sel endotel kapiler dan endotel membrana basalis memisahkan endoneurium dan sirkulasi (sawar darah-saraf). Kondisi ini penting untuk menjaga lingkungan psikokimiawi yang sesuai untuk axon dan melindunginya dari agen berbahaya seperti sel efektor sistem imun, akan tetapi sawar tersebut juga dapat menjadi jalur bagi bakteri atau leukosit memasuki sistem saraf perifer.⁵

Saraf pada sistem saraf tepi tersusun oleh banyak serabut saraf yang menghantarkan informasi sensoris dan motoris antara organ dengan otak dan medula spinalis. Saraf tepi tersusun oleh serabut saraf dan sel Schwann. Serabut saraf dan sel Schwann dihubungkan oleh jaringan ikat yang terdiri dari 3 komponen yang memiliki karakteristik morfologis dan fungsional yang



Gambar 2. Tahapan mekanisme patogenesis kerusakan saraf oleh *M. leprae*.¹⁵

M. tuberculosis yaitu bakteri batang yang tahan asam. Bakteri *M. leprae* berbeda dengan *M. tuberculosis* karena tidak dapat dikultur pada media kaya nutrisi maupun sel hidup.⁸

Rentang hidup basil lepra sekitar 6 bulan. Basil lepra jarang ditemukan pada lesi lepra pausibasiler (PB), tapi banyak ditemukan pada lesi lepra multibasiler (MB). Waktu perkembangbiakannya bervariasi dari 18-42 hari, dengan periode inkubasi yang bervariasi dari 2 bulan hingga 40 tahun dengan rerata 5 tahun.⁷ Genom *M. leprae* telah dikode secara lengkap dengan temuan lebih dari 50% kode genom adalah pseudogen. Gen sisa *M.*

leprae lainnya diperlukan untuk pertahanan hidup secara *in vivo* sekaligus juga diperlukan untuk patogenesis dan infeksi lepra.⁹

Sel Schwann adalah sel penyokong sistem saraf tepi yang merupakan target utama *M. leprae*.⁹ Sel Schwann pada saraf yang rusak mengalami kerusakan fungsional sebagai akibat respon infeksi dan imunologis yang berkepanjangan.¹⁰ Atrofi serabut saraf bermyelin atau demyelinisasi sekunder dapat terjadi akibat infeksi walaupun kadang tanpa disertai tanda inflamasi atau temuan basil tahan asam.¹¹ Mekanisme bagaimana masuknya *M. leprae* ke dalam saraf untuk mencapai sel Schwann saat ini masih dalam penelitian.¹² Bakteri *M. leprae* menempel pada permukaan sel Schwann dan kemudian ditelan¹³, tapi sel Schwann tidak mampu menghancurkan *M. leprae*.¹⁴ Tahapan mekanisme patogenesis kerusakan saraf oleh *M. leprae* digambarkan pada gambar 2.15

PEMBAHASAN

Berbagai penelitian menunjukkan angka morbiditas dalam bentuk deformitas akibat kerusakan saraf lebih banyak ditemukan pada lepra tipe NM. Hal ini diperkirakan akibat keterlambatan diagnosis lepra tipe NM.³ Pada simposium internasional untuk klasifikasi lepra pada tahun 1952 tidak menghasilkan kesepakatan mengenai lepra tipe NM. Lepra tipe NM merupakan bentuk khusus lepra yang cenderung tidak pasti.¹⁶

Data epidemiologis terbaru mendorong klinisi untuk mengutamakan diagnosis lepra pada pasien dengan neuropati perifer yang tidak jelas penyebabnya.¹⁷ Adanya mononeuritis multiplex, saraf yang membesar, dan disertai nyeri tekan semakin meningkatkan kecurigaan adanya lepra.¹⁸ Serabut saraf yang paling sering terkena adalah nervus ulnaris, nervus radialis, nervus aurikularis magnus, dan nervus tibialis posterior. Semua saraf tersebut dapat diperiksa dengan pemeriksaan klinis.¹⁹

Penegakan dan klasifikasi diagnosis lepra tipe NM sulit dilakukan karena secara klinis tidak ditemukan lesi kulit dan secara mikrobiologis tidak ditemukan bakteri tahan asam (BTA) pada apusan cukit kulit.²⁰ Diagnosis lepra tipe NM umumnya didasarkan pada pemeriksaan klinis terutama di daerah endemik lepra. Gambaran klinis lepra tipe NM yang sering ditemukan berupa kelainan fungsi sensoris maupun motoris, paresthesia, pembesaran saraf tepi, nyeri saraf, dan tanpa kelainan kulit. Penegakan diagnosis lepra tipe NM idealnya dilakukan dengan pemeriksaan histopatologis biopsi

saraf namun hal ini masih sulit dilakukan dengan berbagai alasan. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk lepra tipe NM antara lain pemeriksaan sitologi dengan aspirasi jarum halus (AJH)²¹, pemeriksaan imunologis seluler dengan uji Mitsuda, 22 serologis antibodi terhadap antigen phenolik-glikolipid-1 (anti-PGL1),²³ dan pemeriksaan *electroneuromyography* (ENMG),²⁴ dan *polymerase chain reaction* (PCR).¹

Sitologi aspirasi jarum halus merupakan prosedur minimal invasif yang dapat diterapkan pada lepra tipe NM. Sitologi AJH pada lepra tipe NM dengan keterlibatan satu saraf diambil dari saraf yang dicurigai. Lepra tipe NM dengan keterlibatan lebih dari satu saraf maka AJH diambil dari saraf yang penebalannya paling signifikan. Sebelum dilakukan AJH, area AJH dibersihkan dengan kapas alkohol dan dilakukan anestesi blok saraf 1 cm proksimal area AJH dengan lignocaine 2% 0,5-1 cc. Tindakan AJH dilakukan dengan jarum ukuran 22G-4cm pada spuit 10 cc yang terfiksasi dengan spuit-holder dengan teknik *single puncture – multidirectional*. Arah AJH selalu paralel terhadap saraf untuk meminimalikan kerusakan saraf. Hasil AJH difiksasi dengan etil alkohol 95% dan dicat dengan *hemotoxyline eosin* (HE) dan *fitefaraco* (FF).²⁵

Evaluasi sitologi AJH pada lepra tipe NM berdasarkan parameter selularitas, limfosit, makrofag, sel epiteloid, granuloma, sel raksasa tipe Langhans, sel Schwann, dan BTA.²⁶ Berdasarkan klasifikasi Ridley-Jopling gambaran lepra tuberkuloid dan *borderline* tuberkuloid pada sitologi AJH adalah selularitas baik, terbentuk granuloma epiteloid, sel raksasa tipe Langhans, dan index bakteriologis 0 – +1. Gambaran lepra *borderline* pada sitologi AJH adalah selularitas moderat, dominan makrofag *non-foamy* dengan beberapa campuran sel radang limfosit dan sel epiteloid, granuloma makrofag, dan index bakteriologis +2 - +3. Gambaran *borderline* lepromatosa pada sitologi AJH adalah selularitas moderat, dominan sel radang limfosit dan beberapa makrofag *foamy*, dan index bakteriologis +4 - +5. Gambaran lepra lepromatosa pada sitologi AJH adalah selularitas buruk, banyak makrofag *foamy* dan sedikit limfosit, serta index bakteriologis +6.²¹

Biopsi saraf diambil dari nervus suralis atau cabang saraf radialis. Sampel dicat dengan HE, Ziehl-Neelsen (ZN), dan imunohistokimia (IHC) untuk protein S100. Fragmen kecil biopsi dimasukkan dalam *epoxy resin* untuk membentuk ketebalan preparat 0,5 μ yang kemudian dicat dengan toluidin blue.²⁷ Gambaran

patognomonik lepra tipe NM pada biopsi saraf adalah dijumpai BTA dan granuloma epiteloid.²⁸

Uji imunologis seluler dapat dilakukan dengan uji Mitsuda. Uji Mitsuda dilakukan dengan inokulasi intradermal larutan lepromin yang mengandung bakteri *M. Leprae* yang dibunuh dengan pemanasan. Hasilnya dibaca setelah 4 minggu, dan dianggap positif bilamana ukuran papul lebih 5 mm atau ulserasi.²⁹ Uji Mitsuda untuk pasien lepra tipe NM dan PB biasanya positif, menunjukkan kemampuan inang untuk membentuk granuloma sebagai respon terhadap infeksi *M. Lepra* dan negatif untuk pasien MB.³⁰

Antibodi anti PGL-1 spesifik terhadap *M. leprae*. Titer IgM anti PGL-1 dideteksi dalam serum.³¹ Antibodi ini dapat dideteksi dengan ELISA, *passive hemagglutination test* (PHA), *hemagglutination on gelatin particle* (MLPA), dan *rapid test* seperti dipstik dan *Flow test*.³² Seropositif IgM anti PGL-1 pada pasien lepra lepromatosa (MB) ditemukan sebesar 80-100% dan untuk pasien lepra tuberkuloid (PB) adalah 30-60%.³³

Deteksi perubahan amplitudo saraf dan kecepatan konduksi saraf sensorik dan fungsi motoris pada pemeriksaan ENMG menjadi metode sensitif yang dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan saraf awal. Pada saraf yang sering terkena pada lepra tipe NM diperiksa amplitudo dan kecepatan sensitivitas dan konduksi motoriknya, kecuali untuk nervus aurikularis magnus.²⁷ Sebagian besar gambaran kelainan ENMG pada lepra tipe NM adalah tipe axonal dengan manifestasi mononeuropati multiplex.²⁴

Teknik PCR berguna dalam menunjukkan adanya BTA pada sampel lepra. Penelitian terbaru menunjukkan PCR berguna untuk diagnosis kasus lepra tipe NM yang belum dapat dipastikan dengan pemeriksaan klinis maupun histopatologis.³⁴ Data terbaru mengkonfirmasi temuan berbagai peneliti lain yang melaporkan PCR memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi *M. Leprae*.³⁵ Pemeriksaan PCR penting sebagai alat bantu laboratoris dalam diagnosis lepra tipe NM walaupun hasil pemeriksaan yang diperoleh dari PCR tetap harus dipadukan dengan temuan klinis dan histopatologis.³⁶

Kelompok studi lepra di Kolombia mengajukan 6 kriteria yang digunakan dalam diagnosis lepra tipe NM: (1) tanda dan gejala klinis: penebalan saraf tepi ekstremitas, hipoestesi atau anestesi pada tangan dan kaki, hipotrofi atau atrofi otot tangan dan gangguan motorik tangan; (2) neuritis atau inflamasi perineural

pada biopsi saraf; (3) ditemukannya basil tahan asam pada saraf; (4) pemeriksaan PCR positif untuk DNA *M. Leprae*; (5) Antibodi IgM anti-PGL-1 positif; dan (6) perubahan ENMG tanpa penyebab yang jelas. Temuan tanda klinis dan epidemiologis ditambah perubahan ENMG cukup untuk diagnosis lepra tipe NM.²³

Protokol terapi lepra tipe NM didasarkan pada klasifikasi lepra tipe NM (PB atau MB). Klasifikasi lepra tipe NM berdasarkan pada temuan neurologis, imunologis, dan histopatologis.²⁹

Lepra tipe NM termasuk PB bilamana hanya melibatkan satu kerusakan saraf dan termasuk MB jika kerusakan saraf lebih dari satu.³ Evaluasi imunologis tergantung dari hasil uji Mitsuda dan serologis IgM anti PGL-1. Pada pasien PB dengan hasil uji Mitsuda positif diharapkan serologisnya negatif, demikian sebaliknya untuk MB.¹⁹ Histopatologis biopsi saraf dapat digunakan untuk menentukan bentuk PB atau MB.⁴ Bilamana tidak ada abnormalitas histopatologis pada biopsi saraf, klasifikasi lepra tipe NM harus dilakukan berdasarkan kriteria klinis dan imunologis, jumlah saraf yang mengalami kerusakan, dan reaksi uji Mitsuda.²⁹

Badan kesehatan dunia WHO merekomendasikan bahwa *multi drug therapy* (MDT) harus diberikan dalam pengobatan lepra berdasarkan klasifikasi PB atau MB (Tabel 1).⁷ Pada tahun 2002 WHO menguji-coba regimen MDT seragam dengan kombinasi rifampisin, clofazimin, dan dapson selama 6 bulan tanpa memperhatikan klasifikasi lepra (PB atau MB) dan hasil pemantauan selama 24 bulan menunjukkan respon yang baik pada lepra PB namun tidak untuk lepra MB.³⁷

Beberapa ahli percaya MDT tidak mengeliminasi antibodi mikobakteri dari saraf dan tidak menutup kemungkinan di kemudian hari dapat terjadi neuritis dan kecacatan bahkan pada pasien yang telah mendapat terapi. Sebagian besar pasien akan membaik dengan MDT namun beberapa pasien dapat terjadi reaksi dan kekambuhan. *Relaps* atau kekambuhan dapat didefinisikan dengan munculnya tanda dan gejala, ditemukan BTA solid pada biopsi saraf. Angka kekambuhan bervariasi antara 1% sampai dengan lebih dari 40% tergantung dari regimen terapi, durasi pengobatan, durasi pemantauan.³⁸ Pasien lepra tipe NM dinyatakan sembuh secara klinis setelah mendapat regimen MDT yang adekuat dan tidak ditemukan kekambuhan. Pasien lepra tipe NM harus kembali menjalani terapi bilamana terjadi perburukan fungsi saraf atau muncul lesi baru.²⁹

Terapi pencegahan neuritis menggunakan steroid

Tabel 1. Regimen WHO pengobatan lepra⁷

Klasifikasi	Sebulan sekali	Setiap hari	Durasi pengobatan
Multibasiler	Rifampisin 600 mg dan Clofazimin 300 mg	Clofazimin 50 mg dan Dapson 100 mg.	12 bulan
Pausibasile	Rifampisin 600 mg	Dapson 100 mg	6 bulan

yang dikombinasi dengan MDT masih didiskusikan. Pada studi randomisasi, digunakan dosis awal 20 mg/hari dibandingkan plasebo, kemudian diturunkan dalam 4 bulan, menunjukkan penurunan kejadian reaksi selama penggunaan steroid dan penurunan kerusakan saraf sensorik, namun efek ini akan hilang setelah penghentian steroid.³⁹ Pada studi lain dosis steroid awal yang digunakan 40 mg/hari kemudian diturunkan dalam 12 bulan menjadi 5 mg/hari (diulang jika muncul reaksi) terbukti mampu mencegah gangguan saraf serta dapat memperbaiki fungsi motorik, namun tidak pada fungsi sensorik.⁴⁰ Penilaian elektrofisiologis pada 24 pasien lepra tipe NM PB yang diterapi dengan steroid dosis awal 60 mg/hari yang diturunkan selama 6 bulan, menunjukkan perbaikan fungsi sensorik dan motorik yang signifikan.⁴¹

Sampai dengan saat ini belum ada bukti ilmiah yang mengungkapkan secara tepat berapa lama reaksi akan terjadi setelah pemberian MDT.⁴² Pada studi kohort 594 pasien MB dan PB terungkap bahwa insidensi reaksi pada pasien MB menurun 4 tahun setelah akhir MDT dan 2 tahun pada pasien PB.⁴³

Pasien lepra tipe NM harus dipantau selama dan setelah MDT untuk memonitor hilangnya fungsi neurologis paling sedikit sampai 2 tahun, karena sebagian besar pasien adalah pasien PB. Adanya neuropati aktif secara klinis atau elektrofisiologis merupakan indikasi dimulainya terapi steroid dengan dosis 1 mg/kg/hari. Bilamana tanda ini muncul saat diagnosis, terapi harus dimulai dengan prednison bersamaan dengan MDT.²⁹

Sebagai kesimpulan, terdapat 6 kriteria diagnosis lepra tipe NM: (1) tanda dan gejala klinis: penebalan saraf tepi ekstremitas, hipoestesi atau anestesi pada tangan dan kaki, hipotrofi atau atrofi otot tangan dan gangguan motorik tangan; (2) neuritis atau inflamasi perineural pada biopsi saraf; (3) ditemukannya basil tahan asam pada saraf; (4) pemeriksaan PCR positif untuk DNA *M. Leprae*; (5) Antibodi IgM anti-PGL-1 positif; dan (6) perubahan ENMG tanpa penyebab yang jelas. Temuan tanda klinis dan epidemiologis ditambah perubahan ENMG cukup untuk diagnosis lepra tipe

NM. Terapi lepra tipe NM didasarkan klasifikasi lepra tipe NM (PB atau MB) dan diterapi sesuai dengan regimen WHO.

KEPUSTAKAAN

- Jardim MR, Antunes SLG, Santos AR, et al. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol.* 2003;250:806–9.
- Suneetha S, Arunthathi S, Chandi S, Kurian N, Chacko CJ. Histological studies in primary neuritic leprosy: changes in the apparently normal skin. *Lepr Rev.* 1998;69(4):351–7.
- Kumar B, Kaur I, Dogra S, Kumaran MS. Pure neuritic leprosy in India: an appraisal. *Int J Leprosy.* 2004;72(3):284–90.
- Garbino JA, Ura S, Belone A de FF, Marciano LHSC, Fleury RN. Clinical and diagnostic aspects of the primarily neural leprosy. *Hansenol Int.* 2004;29(2):130–6.
- Spierings E, De Boer T, Zulianello L, Ottenhoff TH. Novel mechanisms in the immunopathogenesis of leprosy nerve damage: the role of Schwann cells, T cells and *Mycobacterium leprae*. *Immunol Cell Biol.* 2000;78(4):349–55.
- Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: a text and atlas with cell and molecular biology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- Shahiduzzaman GKM, Kamal SM, Ahad MA, Islam R. *Leprosy: an overview.* *Med Today.* 2011;23(1):44–50.
- Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. *Medical microbiology.* New York: Thieme; 2005.
- Bhat RM, Prakash C. *Leprosy: an overview of pathophysiology.* *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012:181089.
- Hagge D, Oby Robinson S, Scollard D, McCormick G, Williams DL. A new model for studying the effects of *Mycobacterium leprae* on Schwann cell and neuron interactions. *J Infect Dis.* 2002; 186(9): 1283–96.
- Shetty VP, Uplekar MW, Antia MH. Immunohistological localization of mycobacterial antigens within

- the peripheral nerves of treated leprosy patients and their significance to nerve damage in leprosy. *Acta Neuropathol.* 1994;88(4):300–6.
12. Barker LP. Mycobacterium leprae interactions with the host cell: recent advances. *Indian J Med Res.* 2006;123(6):748–59.
 13. Ng V, Zanazzi G, Timpl R, et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of Mycobacterium leprae. *Cell.* 2000;103(3):511–24.
 14. Kaplan G, Cohn Z a. The immunobiology of leprosy. *Int Rev Exp Pathol.* 1986;28:45–78.
 15. Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev.* 2008;79(3):242–53.
 16. Wade HW. The classification of leprosy. A proposed synthesis based primarily on the Rio de Janeiro-Havana system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1952;20(4):429–62.
 17. Lockwood DNJ. Leprosy elimination-a virtual phenomenon or a reality? *BMJ.* 2002;324(7352):1516–8.
 18. Jenkins D, Papp K, Jakubovic HR, Shiffman N. Leprotic involvement of peripheral nerves in the absence of skin lesions. Case report and literature review. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(5):1023–6.
 19. Kaur G, Girdhar BK, Girdhar A, et al. A clinical, immunological, and histopathological study of neuritic leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1991;59(3):385–91.
 20. Menicucci LA, Miranda A, Antunes SLG, et al. Microscopic leprosy skin lesions in primary neuritic leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(4):648–52.
 21. Kumar B, Pradhan A. Fine needle aspiration cytology in diagnosis of pure neuritic leprosy. *Patholog Res Int.* 2011;2011:10–14.
 22. Maeda SM, Rotta O, Michalany NS, Camargo ZP, Sunderkötter C, Tomimori-Yamashita J. Comparison between anti-PGL-I serology and Mitsuda reaction: clinical reading, microscopic findings and immunohistochemical analysis. *Lepr Rev.* 2003;74(3):263–74.
 23. Rodriguez G, Pinto R, Gomez Y, et al. Pure neuritic leprosy in patients from a high endemic region of Colombia. *Lepr Rev.* 2013;84:41–50.
 24. Jardim MR, Chimelli L, Faria SC-R, et al. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. *Lepr Rev.* 2004;75(3):242–53.
 25. Jayaseelan E, Shariff S, Rout P. Cytodiagnosis of primary neuritic leprosy. *Int J Lepro.* 1999;67(4):429–34.
 26. Kiran CM, Menon R. Fine needle aspiration cytology as an aid to diagnosis, categorization and treatment when pure neuritic leprosy presents as nerve abscess. *J Cytol.* 2013;30(4):237–40.
 27. Report IP, Antia NH, Mehta L, Shetty V, Irani PF. Clinical, electrophysiological, quantitative, histological and ultrastructural studies of the index branch of the radial cutaneous nerve in leprosy. Preliminary report. *Int J Lepro.* 1975;43(2):106–13.
 28. Antunes SLG, Chimelli L, Jardim MR, et al. Histopathological examination of nerve samples from pure neural leprosy patients: obtaining maximum information to improve diagnostic efficiency. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(2):246–53.
 29. Garbino JA, Jr WM, Barreto JA, et al. Primary neural leprosy: systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(6):397–404.
 30. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):338–81.
 31. Jardim MR, Antunes SLG, Simons B, et al. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. *Lepr Rev.* 2005;76(3):232–40.
 32. Bühner-sékula S. PGL-I leprosy serology. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(Suppl 2):3–5.
 33. Moura RS De, Calado KL, Oliveira MLW, Bühner-sékula S. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(Suppl 2):11–8.
 34. Dayal R, Singh SP, Mathur PP, Katoch VM, Katoch K, Natrajan M. Diagnostic value of in situ Polymerase Chain Reaction in leprosy. *Indian J Pediatr.* 2005;72(12):1043–6.
 35. Banerjee S, Biswas N, Das NK, et al. Tropical medicine rounds Diagnosing leprosy: revisiting the role of the slit-skin smear with critical analysis of the applicability of polymerase chain reaction in diagnosis. *Int J Dermatol.* 2011;50(12):1522–7.
 36. Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(4):e2655.
 37. Rao PN, Suneetha S, Pratap DVS. Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multi bacillary leprosy patients over 24 months of

- observation. *Lepr Rev.* 2009;80(2):143–55.
38. Murray CK, Joyce MP, Longfield RN. Short report: Treatment failure in Hansen's disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(2):233–4.
39. Smith WCS, Anderson AM, Withington SG, et al. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). *BMJ.* 2004;328(7454):1459.
40. Capadia GD, Shetty VP, Khambati FA, Ghate SD. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. *J Clin Neurophysiol.* 2010;27(1):38–47.
41. Illarramendi X, Nascimento OJM, Nery JAC, Sales AM, Sampaio EP, Sarno EN. Pure neural leprosy: steroids prevent neuropathy progression. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(4-A):969–73.
42. Van Brakel WH, Saunderson P, Shetty V, et al. International workshop on neuropathology in leprosy – consensus report. *Lepr Rev.* 2007;78(4):416–33.
43. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Lepr Rev.* 2000;71(Suppl):S106–10.