

## *PARTE I.*

# *MALATTIE DA MICOBATTERI*

I micobatteri possono essere classificati in:

- *M. tuberculosis complex* (che causa la tubercolosi):  
*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microbi*
- *M. leprae* che causa la malattia di Hansen o lebbra
- NTM (NonTuberculous Mycobacteria) sono micobatteri responsabili di altre malattie polmonari, linfadenopatie, malattie cutanee o malattie disseminate.

Il prefisso “myco”, in latino può indicare sia ‘fungo’ che ‘cera’. In questo caso si riferisce ai residui cerosi nella parete delle cellule. Infatti i micobatteri sono caratterizzati da cellule con parete a più strati, che risulta idrofoba, cerosa e ricca di acido micolico. Tale caratteristica contribuisce a rendere molto resistenti tali agenti patogeni. In particolare il *M. tuberculosis* ha un notevole contenuto di lipidi nella parete cellulare che gli conferisce un’elevata resistenza agli agenti.

Sono aerobi obbligati. La frequenza della replicazione e l’attività metabolica sono legati alla concentrazione di ossigeno e al pH dell’ambiente.



## 2. LEBBRA

### 2.1 Definizione della patologia

La lebbra è una malattia infettiva con basso grado di patogenicità, a decorso cronico spesso preceduto da una fase di incubazione di diversi anni, che si manifesta in persone suscettibili dopo il contatto con *Mycobacterium leprae* (ML). Il ML è un bacillo alcol-acido resistente (BAR), che appartiene all'ordine degli *Actinomycetales* (famiglia *Mycobacteriaceae*). Questi batteri comprendono circa quaranta specie, delle quali diciannove sono considerate patogene.

La classificazione di *Ridley-Jopling*, proposta nel 1966 si fonda su criteri clinici, istologici, batteriologici e immunologici e distingue cinque forme di lebbra, risultato della reazione del sistema immunitario dell'organismo nei confronti del bacillo di Hansen:

**LL** - *Lepromatosa*, dove la carica batterica è alta in quanto la risposta dell'organismo è bassa (reazione *anergica*)

**BL** - *Borderline lepromatosa*

**BB** - *Borderline*

**BT** - *Borderline tubercoloide*

**TT** - *Tubercoloide*, dove la carica batterica è bassa in quanto la risposta dell'organismo è alta (reazione *iperergica*)

In aggiunta esiste una forma indeterminata che viene considerata uno stadio iniziale della malattia, dalla quale si può guarire o evolvere verso una delle cinque forme; tale forma è detta:

**I** - *Lebbra indeterminata*.

Oltre le forme esposte, che rappresentano il modo comune di manifestarsi della lebbra, ve ne è una che, invece, non si rispecchia in nessuna di queste ed è chiamata

**N** - *Lebbra neuritica*.

In tale forma infatti non si ha alcuna manifestazione cutanea (es: macule, papule), ma essenzialmente gli effetti si concentrano sul sistema nervoso dell'ammalato.

Nel 1982 l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha proposto una classificazione fondata su criteri batteriologici destinata a semplificare l'applicazione dei protocolli terapeutici. Questa nuova classificazione definisce paucibacillari (PB) i pazienti con striscio cutaneo negativo per BAR, e multibacillari (MB) quelli con striscio positivo. Il gruppo paucibacillare (PB), nel quale i germi sono indimostrabili, schematicamente corrisponde alle forme TT e BT; nel gruppo multibacillare (MB), costituito da soggetti con indice batteriologico pari o superiore a 1+, confluiscono alcune forme BT, nonché le forme BB, BL ed LL.

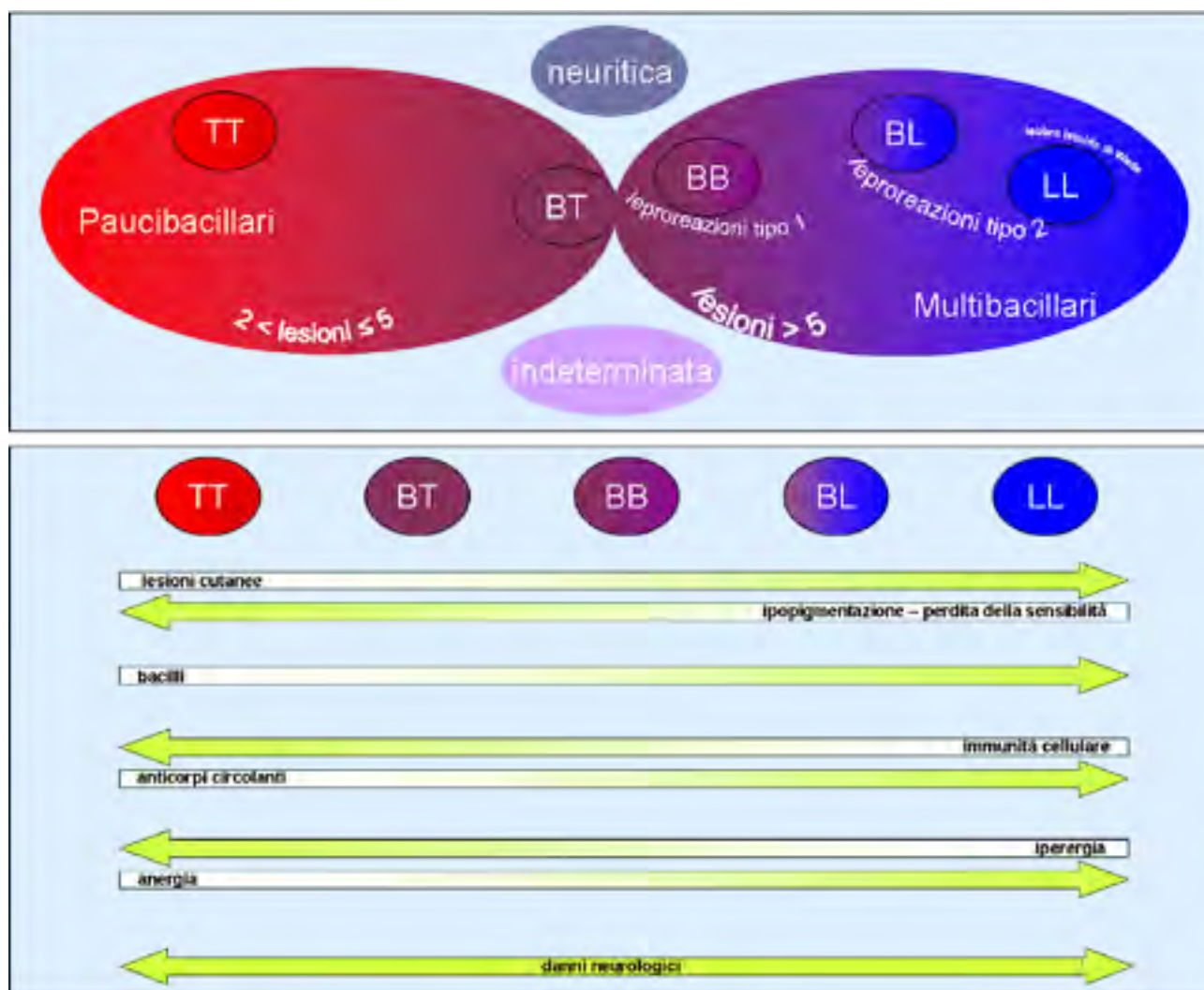


Figura 4 - Visione schematica dello spettro della lebbra con l'utilizzo della teoria degli insiemi

Di recente l'OMS invita a tralasciare gli esami microbiologici, considerando paucibacillari i pazienti che mostrano da 2 a 5 lesioni cutanee, multibacillari i pazienti con più di 5 lesioni. Inoltre, è stata introdotta una nuova forma caratterizzata da "una singola lesione con perdita della sensibilità e senza interessamento dei tronchi nervosi periferici"; questa forma è definita "PB con una singola lesione".

Vanno ricordate anche:

#### Leproreazioni

Modificazioni dell'immunità cellulo-mediata (ICM) nei confronti di *M. leprae* che hanno luogo nei pazienti borderline (*leproreazioni di tipo 1*) o nelle forme multibacillari LL e BL (*leproreazioni di tipo 2*). Tra queste ricordiamo una rara forma di leproreazione, definita: *fenomeno di Lucio*, nota anche come "eritema necrotizzante", termine con cui fu descritta la prima volta. L'aspetto clinico si presenta con placche rosso-bluastré, circondate da un alone eritematoso, lievemente infiltrate, non dolenti.

#### Lebbra istioide di Wade

Forma rara di lebbra lepromatosa estremamente bacillifera dall'aspetto clinico (noduli "fibrosi") e istologico (istiociti fusiformi) particolare. Gli istiociti vi abbondano talmente da ricordare il quadro istologico di un istiocitoma.

## 2.2 Cenni storici

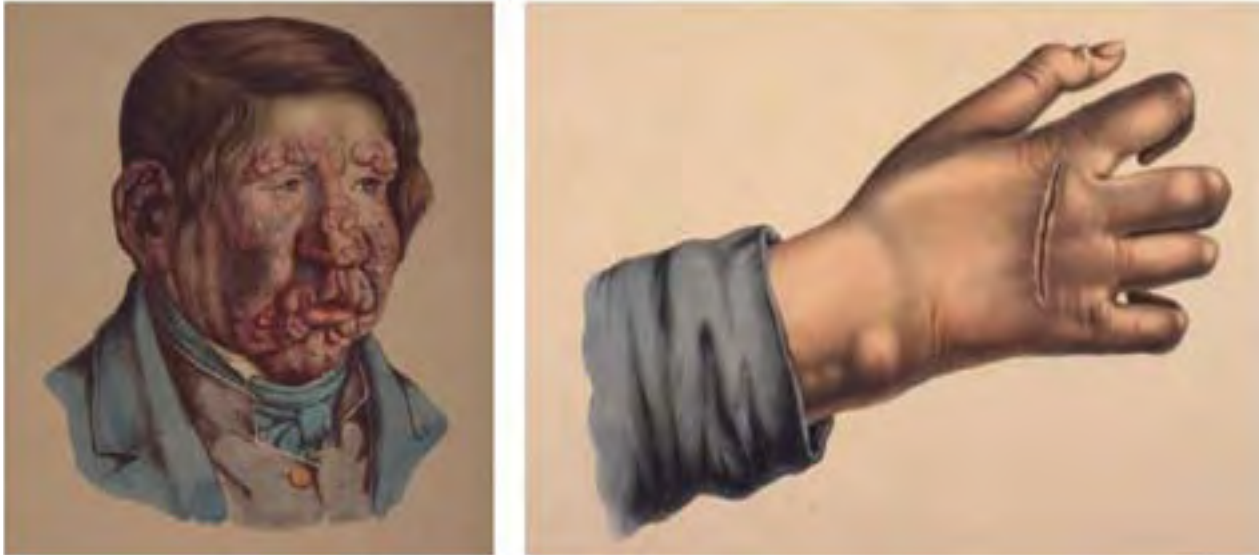
La parola lebbra deriva dal greco “λεπρος (lepròs)”, scabro; benché sia generalmente considerata la malattia più antica del mondo, non si conosce con certezza l'epoca precisa della sua comparsa probabilmente in India o in Africa. Quasi certamente quella che nell'Antico Testamento, nel Levitico, è chiamata impropriamente lebbra (in ebraico “*Tzaraath*”) non è la stessa malattia che noi conosciamo, ma già all'inizio del XV secolo a.C., nelle leggi di Manu nei Veda indiani, sono riportate istruzioni per la prevenzione della lebbra ed intorno al 400 a.C. la lebbra fa la sua comparsa in Cina: Da Feng nel “*Nei Jing*” intorno al 190 a.C. segnalava le tipiche lesioni cutanee anestesiche della lebbra; mentre non c'è menzione di quadri clinici riconducibili alla lebbra negli scritti di Ippocrate (IV secolo a.C.). La malattia probabilmente è stata portata in Europa dai soldati di Alessandro il Grande di ritorno dall'India (326 a.C.). Il reperto più remoto di resti umani con segni indubbi di lebbra risale al VI secolo (due mummie copte dell'alto Egitto).

Nel 1830 in Norvegia c'è stato un alto incremento dei casi di lebbra tale da concentrare l'attenzione del governo promuovendo una serie di ricerche che hanno portato nel 1873 alla scoperta del bacillo da parte di Gerhard Hansen. La documentazione sviluppata all'epoca è raccolta nel “*Leprosy Harchives*” in Bergen, documento riconosciuto dall'UNESCO. In questo archivio è presente il primo registro nazionale dei pazienti affetti da lebbra e un atlante a colori del quale riportiamo alcune immagini.



Figura 5 - Atlante storico a colori<sup>4</sup>

<sup>4</sup> fonte: [www.digitalarkivet.no/lepra](http://www.digitalarkivet.no/lepra)



*Figura 6 - Immagini storiche<sup>4</sup>*

Il *Mycobacterium leprae* o bacillo di Hansen (BH) fu il primo batterio descritto come patogeno per l'uomo, una decina d'anni prima delle scoperte di Robert Koch.



*Figura 7 - Gerhard Henrik Armauer Hansen (29 luglio 1841 – 12 febbraio 1912)*

<sup>4</sup> fonte: [www.digitalarkivet.no/lepra](http://www.digitalarkivet.no/lepra)

## 2.3 Eziologia

L'agente eziologico è il *Mycobacterium leprae* o Bacillo di Hansen (BH), bacillo alcol-acido resistente (si colora con la metodica di Ziehl-Neelsen), molto simile a *Mycobacterium tuberculosis* o bacillo di Koch (BK), intracellulare obbligato, poco patogeno ma molto immunogeno. E' difficile stabilirne la contagiosità perché è difficile diagnosticare i quadri asintomatici. Il BH si moltiplica molto lentamente e raddoppia in 18-42 giorni, meglio nelle parti più fredde del corpo (la pelle, le orecchie, le vie respiratorie superiori, la camera anteriore dell'occhio, i nervi periferici, i testicoli).

## 2.4 Epidemiologia

E' difficile stimare il numero dei casi di lebbra attualmente nel mondo, secondo l'OMS negli anni '80 erano circa 12 milioni e negli anni '90 sarebbero scesi drasticamente a circa 2,5 milioni. Nel 2000, l'OMS ha definito come aree di endemia per la lebbra 91 nazioni, le maggiori prevalenze si hanno in India, Africa sub-Sahariana e Sud America.

<b>Incidenza della Lebbra</b>		
<b>WHO Region</b>	<b>Prevalenza registrata (tasso per popolazione 10.000)</b>	<b>Nuovi casi nel 2005 (tasso per popolazione 100.000)</b>
Africa	40.830	42.814
Americhe	32.904	41.780
Mediterraneo Orientale	4.024	3.133
Sud Est Asia	133.422	201.635
Pacifico Occidentale	8.646	7.137
Europa		
<b>Mondo</b>	<b>219.826</b>	<b>296.499</b>

Tabella IV – Incidenza globale della lebbra registrata all'inizio del 2006<sup>5 6</sup>

<sup>5</sup> Si noti che questa tabella esclude il piccolo numero di casi segnalati in Europa.

<sup>6</sup> modificati da fonte dati: <http://www.who.int/lep/>

Paesi	Nuovi casi rilevati				
	1993	2002	2003	2004	2005
Angola	339	4.272	2.933	2.109	1.877
Bangladesh	6.943	9.844	8.712	8.242	7.882
Brasile	34.235	38.365	49.206	49.384	38.410
Cina	3.755	1.646	1.404	1.499	1.658
Congo	3.927	5.037	7.165	11.781	10.737
Egitto	1.042	1.318	1.412	1.216	1.134
Etiopia	4.090	4.632	5.193	4.787	4.698
India	456.000	473.658	367.143	260.063	161.457
Indonesia	12.638	12.377	14.641	16.549	19.695
Madagascar	740	5.482	5.104	3.710	2.709
Mozambico	1.930	5.830	5.907	4.266	5.371
Myanmar	12.018	7.386	3.808	3.748	3.571
Nepal <sup>7</sup>	6.152	13.830	8.046	6.958	6.150
Nigeria	4.381	5.078	4.799	5.276	5.024
Filippine	3.442	2.479	2.397	2.254	3.130
Sri Lanka	944	2.214	1.925	1.995	1.924
Tanzania	2.731	6.497	5.279	5.190	4.237
<b>Totale</b>	<b>555.307</b>	<b>599.945</b>	<b>495.074</b>	<b>389.027</b>	<b>279.664</b>
<b>Numero globali di casi</b>	<b>590.933</b>	<b>620.638</b>	<b>514.718</b>	<b>407.791</b>	<b>296.499</b>
<b>Incidenza</b>	<b>93,97%</b>	<b>96,67%</b>	<b>96,18%</b>	<b>95,40%</b>	<b>94,32%</b>

Tabella V - Nuovi casi rilevati in 17 paesi che hanno segnalato 1.000 casi (o più) durante il 2005 (rispetto agli anni 1993, 2002, 2003 e 2004)<sup>6</sup>

All'inizio del 2006, la prevalenza stimata dei casi di lebbra a livello mondiale era di 219.826 casi (Tabella IV). Il numero di nuovi casi rilevati durante il 2005 è stato pari a 296.499, circa un terzo dei casi registrati nel 1998 (804.000) e negli ultimi tre anni, il numero totale rilevato di nuovi casi è continuato a diminuire drasticamente. Tuttavia il controllo completo della lebbra ad oggi rimane un problema di sanità pubblica in 6 paesi dell'Africa, in 2 dell'Asia sudorientale ed in 1 paese dell'America Latina. Il controllo completo della lebbra è fallito principalmente in alcune zone dell'Angola, del Brasile, della Repubblica Centrafricana, della Repubblica democratica del Congo, in India, Madagascar, Mozambico, Nepal e Repubblica Unita di Tanzania, paesi che rappresentano circa il 75% dell'incidenza globale della malattia, dove la lebbra è ancora da considerarsi un problema di sanità pubblica. Secondo le ultime informazioni disponibili, intensi sforzi sono ancora necessari per raggiungere l'obiettivo di eliminazione della lebbra in questi 9 paesi che hanno, comunque, intensificato le loro attività di controllo in questo campo.

<sup>6</sup> modificati da fonte dati: <http://www.who.int/lep/>

<sup>7</sup> Il periodo di rilevazione dei nuovi casi rilevati è metà novembre 2004-metà novembre 2005

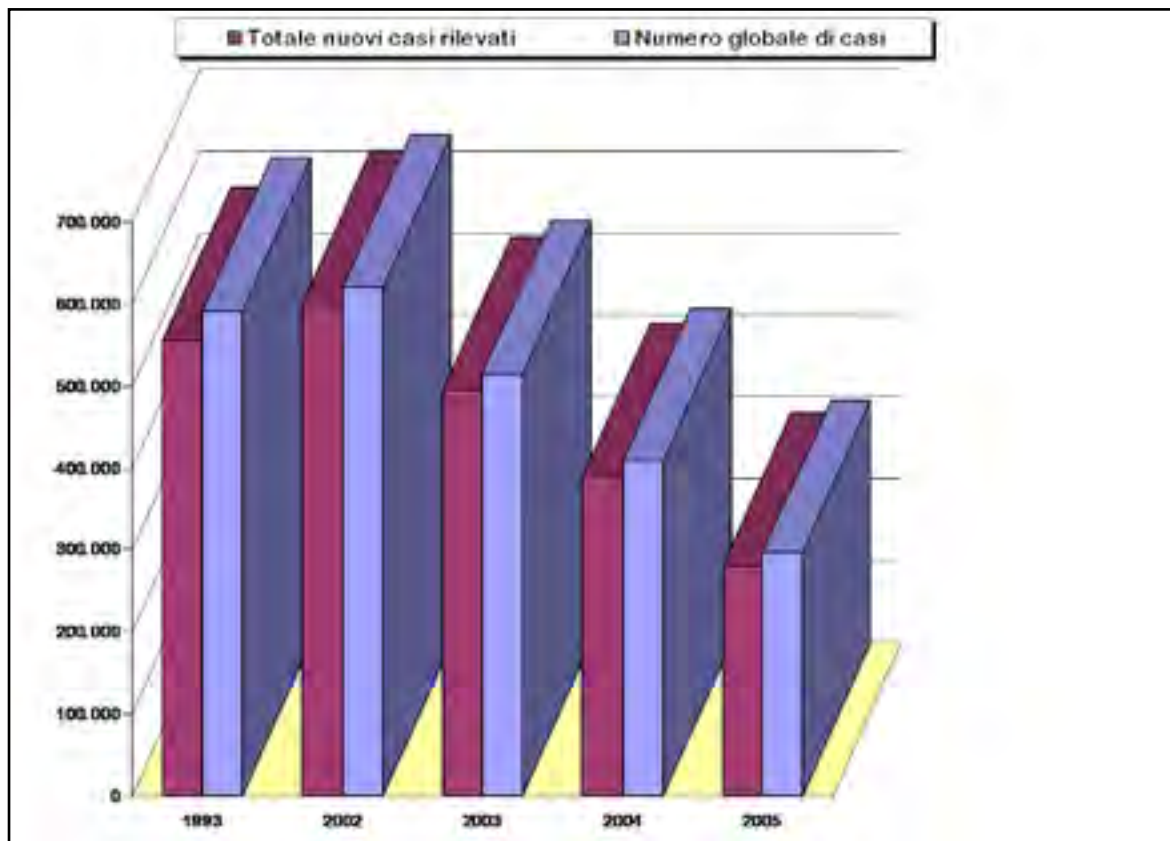


Figura 8 - Sintesi dei nuovi casi rilevati in 17 paesi (riportati nella tabella precedente) che hanno segnalato 1.000 casi (o più) durante il 2005<sup>6</sup>

## 2.5 Trasmissione della malattia

Le modalità di trasmissione dell'infezione non sono del tutto chiarite. Si ritiene, comunque, che non esistano altre importanti fonti di infezione oltre quella rappresentata dal soggetto malato, sebbene siano stati rinvenuti armadilli selvatici e scimmie infettati da micobatteri indistinguibili da *M. leprae*. Il grado di contagiosità di un paziente affetto da lebbra dipende dalla carica batterica, pertanto i pazienti lepromatosi, portatori di un gran numero di batteri, saranno più contagiosi dei soggetti *borderline* o *tuberculoidi*. Questi ultimi ospitano in realtà un numero esiguo di batteri e possono essere considerati non contagiosi. Nelle forme *borderline* la contagiosità non dipende solo dal numero di batteri ma anche dalla fase in cui si trova la malattia; questi pazienti durante le *leproreazioni* presentano maggiore contagiosità.

Sulla cute intatta di soggetti lepromatosi sono presenti pochi bacilli vitali; al contrario le mucose ne ospitano grandi quantità e rappresentano quindi la principale via di diffusione di *M. leprae* nell'ambiente. Milioni di bacilli vengono eliminati con le secrezioni nasali quando il paziente si soffia il naso, con la tosse e attraverso le goccioline di Flügge.

<sup>6</sup> modificati da fonte dati: <http://www.who.int/lep/>

## 2.6 Semeiotica della patologia: elenco dei sintomi/segni e loro caratteristiche

### *Lebbra indeterminata*

<i>sintomi/segni</i>	<i>frequenza</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Macula ipopigmentata	molto frequente	alto
Macula con bordi sfumati	molto frequente	alto
Numero di lesioni <3 di piccole dimensioni	molto frequente	alto
Macula con sensibilità alterata	occasionale	alto



Figura 9 - Lebbra indeterminata: macula ipopigmentata a bordi sfumati



Figura 10 - Lebbra indeterminata: macule ipopigmentate

### *TT – Lebbra tubercoloide*

<i>sintomi/segni</i>	<i>frequenza</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Macula eritematosa	molto frequente	alto
Macula ipopigmentata	molto frequente	alto
Macula con bordi netti	molto frequente	alto
Numero di lesioni $\leq 5$	molto frequente	alto
Macule confluenti a configurazione policiclica	frequente	alto
Placche	frequente	alto
Anidrosi	frequente	alto
Parestesia	frequente	alto
Anestesia	frequente	alto

Nota:

- la macula generalmente appare eritematosa su pelle bianca e ipocromica su pelle scura



Figura 11 - Lebbra tubercoloide - TT: macule ipopigmentate a bordi netti, parzialmente confluenti

### **BT – Lebbra borderline tubercoloide**

<b>sintomi/segni</b>	<b>frequenza</b>	<b>grado di appartenenza</b>
Macula eritematosa	molto frequente	alto
Macule confluenti a configurazione policiclica	molto frequente	alto
Numero di lesioni tra 3 e 5	molto frequente	alto
Macula con bordi netti	frequente	alto
Anestesia	frequente	alto
Parestesia	frequente	alto
Placche	frequente	alto
Nodosità in corrispondenza dei nervi	frequente	alto
Macula ipopigmentata	frequente	alto
Anidrosi	frequente/occasionale	alto
Macule distribuite in modo simmetrico	frequente	medio



Figura 12 - Lebbra borderline tubercoloide: macula ipopigmentata a bordi ben definiti in corrispondenza della spalla

### ***BB - Lebbra borderline***

<b><i>sintomi/segni</i></b>	<b><i>frequenza</i></b>	<b><i>grado di appartenenza</i></b>
Macula con bordi sfumati	molto frequente	alto
Anestesia	frequente/occasionale	alto
Parestesia	frequente/occasionale	alto
Macula eritematosa	molto frequente	medio
Anidrosi	frequente	medio
Placche	frequente	medio
Macule a distribuzione simmetrica	frequente	medio
Lesioni nodulari	occasionale	medio
Macula ipopigmentata	occasionale	basso

*Nota:*

- *la lebbra borderline si caratterizza per la presenza di lesioni anulari, in numero estremamente variabile*

### ***BL - Lebbra borderline lepromatosa***

<b><i>sintomi/segni</i></b>	<b><i>frequenza</i></b>	<b><i>grado di appartenenza</i></b>
Macula ipopigmentata	molto frequente	alto
Macula con bordi sfumati	molto frequente	alto
Placche	molto frequente	alto
Macule a distribuzione simmetrica	molto frequente	alto
Macula eritematosa	frequente	alto
Lesioni nodulari	frequente	medio
Parestesia	occasionale	medio
Anestesia	occasionale	medio
Madarosi	occasionale	medio
Macula ruvida/secca	occasionale	basso
Papule	molto frequente	basso

### ***LL - Lebbra lepromatosa***

<b><i>sintomi/segni</i></b>	<b><i>frequenza</i></b>	<b><i>grado di appartenenza</i></b>
Macula eritematosa	molto frequente	alto
Macula ipopigmentata	molto frequente	alto
Macula con bordi sfumati	molto frequente	alto
Placche	molto frequente	alto
Lesioni nodulari	molto frequente	alto
Madarosi	molto frequente	alto
Macule a distribuzione simmetrica	molto frequente	alto
Infiltrazione diffusa della cute del viso (facies leonina)	frequente	alto
Anidrosi	occasionale	alto
Naso a sella	occasionale	alto/medio
Anestesia	frequente	medio
Parestesia	frequente	medio
Papule	molto frequente	basso

*Nota:*

- *Nella lebbra lepromatosa le lesioni sono, in genere, bilaterali e simmetriche in numero superiore a 50.*



Figura 13 - Lebbra lepromatosa: lesioni nodulari della regione frontale, associate a infiltrazioni diffuse del volto e lesioni nodulari del padiglione auricolare particolarmente evidenti a livello dell'elice

### ***Lebbra neuritica***

<b><i>sintomi/segni</i></b>	<b><i>frequenza</i></b>	<b><i>grado di appartenenza</i></b>
Mano ad artiglio	molto frequente	alto
Anestesia	frequente	alto/medio
Parestesia	frequente	alto/medio
Perdita della sensibilità del nervo ulnare e/o radiale	molto frequente	medio
Paralisi dei muscoli interossei e lumbricales	molto frequente	medio
Disestesia tattile, termica e dolorifica (nervo surale)	molto frequente	medio
Disestesia tattile, termica e dolorifica (nervo sopraorbitario)	frequente	medio
Paralisi del muscolo orbicolare dell'occhio (ramo temporo-facciale)	frequente	medio
Abbassamento dell'angolo della bocca (ramo cervico-facciale)	frequente	medio
Atrofia dei muscoli dell'eminenza tenar	frequente	medio
Flessione delle falangi distali del 2° e 3° dito	frequente	medio
Piede cadente	frequente	medio
Iperflessione delle falangi distali delle dita del piede	frequente	medio
Lagofalmo (abbassamento della palpebra inferiore)	frequente	medio
Ectropion	frequente	medio
Anidrosi	frequente	medio
Ipotrofia ed eventuale paralisi muscolare	frequente	medio

### *Leproreazioni di tipo 1*

<i>sintomi/segni</i>	<i>frequenza</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Neurite acuta	molto frequente	alto
Infiammazione e aumento delle lesioni	molto frequente	alto
Aggravamento o insorgenza di ipo-anestesi locali	frequente	alto
Paralisi o anestesia completa dei distretti interessati	frequente	alto
Edemi del volto, delle mani e dei piedi	frequente/occasionale	medio



*Figura 14 - Lebbra neuritica: Ectropion bilaterale da contrattura spastico paralitica del muscolo orbicolare e iniziale crollo della piramide nasale*



Figura 15 - Leproreazioni di tipo I: edema del dorso delle mani



Figura 16 - Leproreazioni di tipo 1.  
Notevole edema declive del piede destro



Figura 17 - Leproreazioni di tipo 1 edema e lesioni nodulari dell'arto inferiore

### **Leproreazioni di tipo 2**

<b>sintomi/segni</b>	<b>frequenza</b>	<b>grado di appartenenza</b>
Lesioni nodulari e nodosità eritematose calde e dolenti	molto frequente	alto
Febbre	frequente	medio
Malessere	frequente	medio
Uveite	occasionale	basso
Iridociclite	occasionale	basso
Artralgie	occasionale	basso
Neurite acuta	occasionale	basso
Linfoadenopatia	occasionale	basso
Miosite	occasionale	basso
Orchiepididimite	occasionale	basso
Glomerulonefrite	occasionale	basso



*Figura 18 - Leproreazioni di tipo 2: Eritema Nodosum Leprosum (ENL)  
lesione eritemato-nodulare infiltrata della regione zigomatica*

<b><i>Lebbra istioide di Wade</i></b>		
<b><i>sintomi/segni</i></b>	<b><i>frequenza</i></b>	<b><i>grado di appartenenza</i></b>
Lesioni nodulari fibrose	molto frequente	alto
Anestesia	frequente	medio

## 2.7 Complicanze della malattia e loro caratteristiche

<i>manifestazione clinica</i>	<i>frequenza</i>	<i>grado di specificità</i>	<i>organo colpito</i>
Rinite	frequente	alto/medio	Naso
Perforazione del setto nasale	frequente	alto/medio	
Atrofia dei muscoli dell'eminenza tenar	frequente	medio	Nervo mediano
Flessione delle falangi distali del 2° e 3° dito	frequente	medio	
Iridociclite (infiammazione dell'iride e del corpo ciliare)	frequente/occasionale	medio	Cornea Iride
Cecità	frequente/occasionale	medio	
Afonia	frequente/occasionale	medio/basso	Palato molle Laringe
Epatomegalia (ingrossamento del fegato)	frequente	medio/basso	Fegato
Tumefazione testicolare	frequente/occasionale	medio/basso	Testicoli
Atrofia testicolare	frequente/occasionale	medio/basso	
Orchite	frequente/occasionale	medio/basso	
Sterilità	frequente/occasionale	medio/basso	
Ematuria (sangue nelle urine)	frequente/occasionale	basso	Reni
Albuminuria (albumina nelle urine)	frequente/occasionale	basso	
Cilindruria (presenza di cilindri nelle urine)	frequente/occasionale	basso	
Glomerulonefrite	frequente/occasionale	basso	
Insufficienza renale amiloidosica	frequente/occasionale	basso	



Figura 19 - Complicanze neurologiche nei pazienti affetti da lebbra: vasta lesione ulcerativa lungo il decorso del nervo mediano con riassorbimento delle falangi distali



*Figura 20 - Complicanze neurologiche nei pazienti affetti da lebbra: deformazione completa dei piedi con scomparsa dell'arcata plantare, lesioni ulcerative e riassorbimento delle falangi*



*Figura 21 - Complicanze nei pazienti affetti da lebbra: riassorbimento delle falangi*



Figura 22 - Complicanze neurologiche nei pazienti affetti da lebbra: abbassamento dell'angolo della bocca e della palpebra inferiore (Ectropion), dovuta a contrattura spastico-paralitica del muscolo orbicolare

## 2.8 Accertamenti e loro grado di specificità

<b>accertamento</b>	<b>generico</b>	<b>specifico</b>	<b>tipo di lebbra</b>
Indagine immunologia (Reazione di Mitsuda)	medio/basso		TT, BT, BB, BL, LL
Esami ematici specifici per gli anticorpi	medio/basso		Tutte
Indagine istopatologica delle fibre nervose – degenerazione schiumosa con estesa demielinizzazione segmentaria con degenerazione Walleriana assonale	medio		LL, BL
Esami ematici specifici per gli autoanticorpi	medio		Tutte
Indagine istopatologica: atrofia dell'epidermide	medio		Tutte
Indagine istopatologica: zona <i>Grenz</i>	medio		Tutte
Indagine istopatologica: presenza di infiltrato specifico (composto da cellule giganti di tipo <i>Langhans</i> , epitelioidi, di <i>Virchow</i> )	medio		Lebbra indeterminata
Falsa positività per la lue (sifilide)	medio		TT
Indagine istopatologica delle fibre nervose – granulomi epitelioidi intorno alle cellule di Schwann e distruzione sia delle cellule stesse che degli assoni, con interessamento vascolare	medio		TT, BT, LL, BL, BB
Indagine istopatologica: presenza di infiltrato aspecifico (linfo-istiocitico)	alto/medio		Tutte

<i>accertamento</i>	<i>generico</i>	<i>specifico</i>	<i>tipo di lebbra</i>
Esami ematici specifici per la falsa positività per la lue (sifilide)	alto		Tutte <i>tranne</i> Lebbra indeterminata
Proteina C reattiva	alto		Tutte <i>tranne</i> Lebbra indeterminata
Crioglobuline	alto		Tutte <i>tranne</i> Lebbra indeterminata
Immunocomplessi	alto		Tutte
Esami delle urine - ematuria (presenza di globuli rossi) e cilindruria (presenza di cilindri)	alto		Tutte
Test all'istamina	alto		Tutte
Sweat test (test al sudore)	alto		Tutte
Radiografia torace	alto		Tutte
Radiografia rene	alto		Tutte
Radiografia mano	alto		Tutte
Ecografia milza	alto		Tutte
Ecografia fegato	alto		Tutte
Ecografia reni	alto		Tutte
TAC (total body)	alto		Tutte
RMN (total body)	alto		Tutte
Esame microscopico e colturale ( <b>presenza di bacilli nel naso o nella cute del padiglione auricolare</b> ): SLIT SKIN SMEAR		<i>assolutamente certo</i>	TT, BT, BB, LL, BL
Indagine istopatologica: presenza bacilli		<i>assolutamente certo</i>	Tutte <i>tranne</i> Lebbra indeterminata

*Nota:*

- *quando l'indice batteriologico (IB) che corrisponde alla conta batterica per campo, è inferiore a 2+ (da 1 a 10 bh per 10 campi), poniamo diagnosi delle forme Tuberculoidi, se maggiore a 2 delle forme Lepromatose*

## 2.9 Protocolli di cura

Indicazioni per l'utilizzo dei farmaci.

### FARMACI DI PRIMA SCELTA

- Rifampicina
- Dapsone
- Clofazimina

### Dapsone

posologia adulti	lebbra paucibacillare: 100 mg/d PO <sup>8</sup> per 6-12 mesi lebbra multibacillare: 100 mg/d PO <sup>8</sup> per 24 mesi
posologia pediatrica	1-2 mg/kg/d PO <sup>8</sup> ; non superare i 100 mg
controindicazioni	documentata ipersensibilità; deficit di G-6-PD <sup>9</sup> ; porfiria; anemia
interazioni	Può inibire gli effetti anti-infiammatori della Clofazimina; le reazioni ematologiche possono aumentare con gli antagonisti dell'acido folico come la pirimetamina (si consiglia di monitorare l'emocromo per la possibilità di agranulocitosi durante il secondo e terzo mese di terapia); <i>probenecid</i> aumenta la tossicità da Dapsone; <i>trimethoprim</i> con il Dapsone può aumentare la tossicità di entrambi i farmaci; a causa dell'aumento della clearance renale, i livelli di Dapsone possono diminuire in maniera significativa quando somministrato con la Rifampicina
precauzioni	<ul style="list-style-type: none"><li>• può avvenire neuropatia periferica (rara)</li><li>• fototossicità dopo esposizione ai raggi UV</li></ul>

### Rifampicina

posologia adulti	lebbra paucibacillare: 600 mg/mese PO <sup>8</sup> /EV per 6 mesi lebbra multibacillare: 600 mg/mese PO <sup>8</sup> /EV per 24 mesi
posologia pediatrica	10-20 mg/kg PO/EV; non superare i 600 mg/die
controindicazioni	Documentata ipersensibilità; leproreazioni o ENL; tossicità epatica
interazioni	Induttore enzimatico, può ridurre gli effetti di acetaminofene, anticoagulanti orali, barbiturici, benzodiazepine, beta-bloccanti, cloramfenicolo, contraccettivi orali, corticosteroidi, mexiletina, ciclosporina, digitossina, disopiramide, estrogeni, idantoina, metadone, clofibrato, quinidina, dapsone, tazobactam, sulfaniluree, teofillina, tocinide, e digossina; pressione arteriosa può aumentare se somministrata con enalapril; co-somministrata con isoniazide può determinare epatotossicità
precauzioni	può determinare colorazione rossa delle urine, feci, saliva, sudore, sputo

<sup>8</sup> Per Os (= per via orale); EV=Endovena

<sup>9</sup> Glucosio-6-fosfatodeidrogenasi

## Clofazimina

posologia adulti	50 mg/d PO <sup>8</sup> per 24 mesi in combinazione con Dapsone e Rifampicina
posologia pediatrica	1 mg/kg/die PO <sup>8</sup> in combinazione con Dapsone e Rifampicina (quando è in autosomministrazione) e 6 mg/kg/die PO <sup>5</sup> se sotto supervisione
controindicazioni	documentata ipersensibilità
precauzioni	I pazienti dovrebbero essere avvertiti che la Clofazimina può causare iperpigmentazioni cutanee e delle feci; il colore cambia da rosa a marrone-nero

### ■ 2.9.1 Principi base degli schemi terapeutici (OMS)

- Non si utilizzano farmaci in monoterapia per evitare fenomeni di farmaco-resistenza.
- Si utilizzano contemporaneamente 2 o 3 farmaci a seconda della carica batterica.

La Rifampicina va sempre somministrata sotto controllo medico; questo farmaco è dotato delle maggiori proprietà battericide nei riguardi di *M. leprae*.

Cicli terapeutici limitati nel tempo; la limitazione della durata del trattamento migliora l'aderenza alla terapia.

#### SCHEMI TERAPEUTICI PROPOSTI DALL'OMS

adulti	farmaco	posologia	durata del trattamento
<b>Paucibacillari</b> (esame dello striscio cutaneo negativo)	Dapsone	100 mg/die in autosomministrazione	6 mesi L'assunzione delle 6 dosi mensili deve essere completata entro 9 mesi
	Rifampicina	600 mg una volta al mese sotto controllo medico	
<b>Paucibacillari con singola lesione cutanea</b>	Rifampicina Ofloxacina Minociclina	più più <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicina: 600 mg</li> <li>• Ofloxacina: 400 mg</li> <li>• Minociclina: 100 mg</li> </ul> in singola dose	6 mesi
<b>Multibacillari</b> (esame dello striscio cutaneo positivo)	Dapsone Clofazimina Rifampicina	più più il primo giorno del mese: 300 mg di Clofazimina 600 mg di Rifampicina 100 mg di Dapsone  Gli altri giorni del mese: 50 mg di Clofazimina 100 mg di Dapsone	12 mesi
bambini (10-14 anni)	farmaco	posologia	durata del trattamento
<b>Paucibacillari</b>	Dapsone	1 mg/Kg/die uguale a 50 mg/die	6 mesi
	Rifampicina	10 mg/Kg una volta al mese la dose non deve superare i 450 mg	
<b>Multibacillari</b>	Rifampicina Dapsone Clofazimina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicina: 10 mg/Kg una volta al mese, la dose non deve superare i 450 mg</li> <li>• Dapsone: 50 mg/die</li> <li>• Clofazimina: 150 mg una volta al mese e 50 mg/die</li> </ul>	12 mesi

8 Per Os (= per via orale); EV=Endovena

I regimi MDT (Multi Drug Therapy) adottati sia per la lebbra PB che per la forma MB contengono Rifampicina. Il composto confrontato con gli altri componenti della MDT, Dapsone e Clofazimina, presenta la più efficace attività battericida contro *M. leprae* ed è la base dei regimi MDT.

L'emergere di ceppi del bacillo Rifampicina-resistenti e la loro ampia disseminazione pone non pochi problemi riguardo all'efficacia dei programmi di controllo e di eradicazione della malattia. Il *WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control* (TAG) raccomanda di eseguire tramite PCR la sequenza del DNA e di analizzare il gene "rpoB" per identificare in modo rapido i ceppi di *M. leprae* Rifampicina-resistente.

#### FARMACI DI SECONDA SCELTA

- Ofloxacina
- Minociclina
- Claritromicina

adulti	farmaco	posologia	durata del trattamento
	Dose ROM (Rifampicina, Ofloxacina, Minociclina)	600 mg di Rifampicina più 400 mg di Ofloxacina più 100 mg di Minociclina una volta al mese	Durata: 24 mesi

Note:

- in caso di resistenza alla Rifampicina l'OMS consiglia la somministrazione giornaliera di Clofazimina (50 mg) associata a:
  - a. due dei seguenti farmaci: Ofloxacina (400 mg), Minociclina (100 mg) o Claritromicina (500 mg) per 6 mesi;
  - b. un solo farmaco, da scegliere tra Minociclina (100 mg) e Ofloxacina (400 mg) per altri 18 mesi;
  - c. in caso di effetti collaterali causati dal Dapsone i multibacillari continuano con Rifampicina e Clofazimina solamente, mentre i paucibacillari sostituiscono il Dapsone con Clofazimina.
- i farmaci sono confezionati in blister mensili. La terapia deve avvenire sotto controllo medico
- i pazienti sono considerati non contagiosi dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento
- la terapia per i pazienti con una sola macula cutanea non è universale, poiché l'80% delle lesioni singole guarisce spontaneamente; tuttavia l'OMS raccomanda una singola dose di 600 mg di Rifampicina più 400 mg di Ofloxacina più 100 mg di Minociclina come indicato in tabella.

#### ■ 2.9.2 Leproreazioni

tipo	farmaco	posologia	durata del trattamento
Leproreazione di tipo 1	Prednisone	1 mg/Kg/die	Il dosaggio viene gradualmente ridotto sulla base della risposta clinica e la somministrazione viene sospesa solo dopo la risoluzione dell'episodio reattivo.
Leproreazione di tipo 2	Talidomide ( <b>controindicazione assoluta in gravidanza</b> )	300 mg/die fino al controllo clinico ed in seguito diminuita a 100 mg/die	Durante la leproreazione la terapia antimicobatterica non deve essere interrotta

Note:

- durante le leproreazioni la terapia antimicobatterica non deve essere interrotta
- in presenza di danno ad evoluzione rapida dei nervi periferici (nervi ulnare, mediano, tibiale posteriore) può rendersi necessaria la neurolisi per decomprimere il tronco nervoso dalla costrizione nel passaggio attraverso i canali osteo-fibrosi.



*Figura 23 - Reazione allergica al Dapsone: desquamazione palmare.  
E' presente una dermatite esfoliativa delle regioni palmari*



*Figura 24 - Lebbra tubercoloide: reazione al Dapsone*



*Figura 25 - Lebbra tubercoloide: reazione al Dapsone (particolare della figura precedente)*



*Figura 26 - Dermatite fototossica in paziente in trattamento con Clofazimina; è evidente l'iperpigmentazione della regione centro-facciale*



*Figura 27 - Dermatite fototossica in paziente in trattamento con Clofazimina: iperpigmentazione diffusa del volto, degli avambracci e delle mani*



*Figura 28 - Esantema eczematiforme diffuso: reazione al Dapsona in paziente in polichemioterapia, si evidenzia anche la facies leonina con infiltrazione dei tessuti del volto*

### ■ 2.9.3 Immunoprofilassi

Sebbene l'efficacia preventiva del vaccino sembri limitata, la capacità di indurre una risposta immunitaria cellulo-mediata nella lebbra multibacillare sembra, invece, essere efficace. Il ruolo preventivo della vaccinazione nella lebbra è stato investigato in un trial clinico randomizzato e in tre trials clinici, dai quali è emerso che la vaccinazione con il Bacillus di Calmette-Guerin, confrontata con nessun intervento o con placebo, è in grado di ridurre significativamente l'incidenza della lebbra. Il grado di protezione della malattia varia da Paese a Paese e sembra correlato alla prevalenza e incidenza della malattia. In altri due trials clinici randomizzati è stata investigata la vaccinazione con il Bacillus di Calmette-Guerin più *M. leprae* ucciso, verso placebo. Il vaccino è risultato capace di ridurre solo lievemente l'incidenza della lebbra.

Un altro studio ha investigato l'efficacia di due vaccini nel ridurre l'incidenza della malattia: un vaccino a base di *M. welchii* e il vaccino dell'Indian Cancer Research Center (ICRC). Entrambi si sono dimostrati capaci di ridurre l'incidenza della lebbra. Alcuni studiosi hanno proposto vaccini con funzione terapeutica in grado di ridurre la severità della lebbra multibacillare. I risultati di questi ultimi studi necessitano di essere valutati da studi di follow-up a lungo termine.

## ■ 2.9.4 Campagne di eradicazione

L'eradicazione della lebbra passa attraverso il miglioramento delle condizioni socio-economiche dei paesi dove essa è maggiormente presente. La lebbra è una malattia per la quale l'eradicazione è comunque possibile in quanto:

- può essere diagnosticata sulla base dei soli segni clinici, che assieme alla perdita della sensibilità in corrispondenza della sede cutanea interessata, sono specifici della malattia.
- La MDT è risultata essere altamente efficace nel trattamento della malattia e nella interruzione della trasmissione. È facile da usare, ha un tasso estremamente basso di ricaduta ed impedisce l'emersione di resistenza.
- Le evidenze scientifiche suggeriscono che l'uomo costituisce la riserva di *M. leprae* più importante. Si parla di *esposizione* quando l'individuo viene in contatto con l'agente infettante; *infezione* è il periodo durante il quale *M. leprae* invade l'ospite umano senza causare sintomi; *malattia* è la fase che inizia con l'evidenziarsi dei sintomi o dei segni clinici.

I tre punti di riferimento nella trasmissione della lebbra sono: i momenti di inizio della esposizione, dell'infezione e della malattia. Molti sono gli individui esposti al *M. Leprae*, solamente alcuni tra loro si infettano e pochissimi tra questi ultimi si ammaleranno. La natura ed in particolare la gravità con la quale i sintomi della malattia si svilupperanno sono correlati alle capacità immunitarie dell'ospite. La diagnosi precoce della lebbra ed il conseguente trattamento del paziente, prima che sopravvengano le temibili complicazioni della malattia, possono essere alla portata di qualsiasi sistema sanitario. E' aumentata la diffusione dei centri che erogano la MDT, ed è resa più efficace l'individuazione dei pazienti paucibacillari che, pur avendo una carica bacillare più bassa rispetto ai multibacillari, sono più numerosi e quindi nel complesso potrebbero avere un ruolo epidemiologico apprezzabile nella trasmissione della malattia (il loro potenziale collettivo come sorgente di infezione non deve essere sottostimato). Nel maggio 1991, la *World Health Assembly* ha adottato la risoluzione WHA44.9<sup>10</sup> riguardante l'eradicazione della lebbra come un problema di sanità pubblica per l'anno 2000, commissionando ai governi dei paesi endemici di raggiungere il target globale di prevalenza stimato su meno di un caso per 10.000 abitanti.

Durante la prima conferenza internazionale per l'eliminazione della lebbra come problema di salute pubblica (Hanoi, Vietnam 4-7 luglio 1994), i capi di stato di molti paesi ribadiscono il loro impegno per l'eliminazione della lebbra. La seconda conferenza internazionale (Nuova Delhi, India, 11-13 ottobre 1996) ribadisce la strategia globale dell'OMS. Alla terza conferenza (Abidjan, Costa d'Avorio, 15-17 novembre 1997) l'OMS ed i suoi partners lanciano l'Alleanza Globale per l'eliminazione della lebbra come problema di salute pubblica nel 2005.

Nel 2000 l'obiettivo è stato realizzato in molti paesi, ma non in quelli dove vivono la maggior parte (85%) dei pazienti con lebbra: India, Brasile, Nigeria, Myanmar, Madagascar e Indonesia. E' stato fatto osservare che il numero di nuovi casi registrati (l'incidenza), non era diminuito ma aumentato. L'OMS attribuisce questo aumento agli sforzi realizzati per trattare tutti i pazienti affetti da lebbra, alla maggiore consapevolezza dell'opinione pubblica e all'individuazione dei casi attivi. Malgrado i progressi costanti nello screening e nel trattamento della lebbra, questa malattia rimane endemica in molti paesi in via di sviluppo delle regioni intertropicali del globo. La sua incidenza è considerevolmente diminuita, ma si

<sup>10</sup> World Health Assembly Resolution WHA44.9 in 1991 committed Member States to the goal of reducing the global prevalence of leprosy to less than one case per 10 000 population by the year 2000.

è lontani dall'eradicazione auspicata, soprattutto per le forme contagiose: multibacillare e lepromatosa. La prevalenza a qualsiasi punto nel tempo è una funzione della durata del trattamento e dell'incidenza, la strategia primaria dell'iniziativa di eradicazione è stata ridurre la prevalenza attraverso l'istituzione di regimi di cura basati sulla breve durata e molteplicità di medicinali. Si era anche sperato che l'uso di questi regimi di cura di breve durata e di medicinali più efficaci tendesse a ridurre la trasmissione dell'infezione, abbassando in tal modo efficacemente l'incidenza dell'infezione e in definitiva della malattia.

Il programma ha avuto un effetto massiccio sulla prevalenza riportata. Secondo i dati forniti dall'OMS il traguardo dell'eliminazione fu raggiunto globalmente nel 2000 (usando come denominatore il totale della popolazione umana), e alla fine del 2005 tutti i paesi meno 6 hanno riportato alla fine dell'anno una prevalenza al di sotto di 1 su 10.000. Se si guarda, però, attentamente ai dati pubblicati, non è chiaro che cosa sia in realtà accaduto.

L'iniziativa dell'eradicazione ha incoraggiato alcuni cambiamenti importanti, questi includono:

- *modifiche nelle politiche di identificazione dei casi*: indagini massicce casa per casa, trovano nuovi casi e conducono a picchi di scoperte, ma molti diagnosticati al principio dell'anno vengono rimossi alla fine di dicembre, pertanto non vengono inclusi nella prevalenza riportata.
- *cambiamenti nella classificazione*: un nuovo sistema basato sul numero di lesioni viene applicato in modo differente in paesi diversi, rendendo di difficile interpretazione i dati.
- *cambiamenti nella registrazione*, alcuni paesi non hanno registrato casi con lesioni singole, oppure hanno voluto che ci fosse una conferma di tutte le diagnosi da parte di gruppi ricercatori distrettuali; in entrambi i casi si riduce la prevalenza ufficiale.

Per quel che riguarda la cura, alcuni paesi non hanno seguito le linee guida dell'OMS, mantenendo invece i casi di cura per lunghi periodi, il che aumenta la prevalenza. Non è possibile avere dati certi su questi cambiamenti, pur essendo essenziale per interpretare i dati provenienti da singoli paesi. Questi dati dovrebbero essere inclusi nei reports annuali dell'WER. Sebbene la prevalenza sia diminuita, è meno chiaro fino a che punto ci sia stata una riduzione dell'incidenza. Alcune analisi dimostrano che la riduzione è stata minima o addirittura nulla come risultato dell'iniziativa. Il declino dell'incidenza è cominciato in molti paesi prima dell'inizio di questo programma; e questo potrebbe essere attribuito al miglioramento delle condizioni socio-economiche. E' interessante notare che non c'è evidenza che l'iniziativa globale abbia portato all'"eradicazione locale" dell'infezione o della malattia in nessuna popolazione. Questa persistenza allunga la lista dei misteri di questa antica malattia. Forse ci vorrà più tempo per dimostrare l'impatto determinato dalle recenti iniziative sull'incidenza o forse non c'è alcun effetto, perché non riusciamo a comprendere alcuni importanti aspetti della storia naturale di questa patologia. Sembrerebbe che il bacillo della lebbra possa essere mantenuto come infezione silente delle cavità nasali nelle regioni endemiche. Sono necessarie ulteriori ricerche per approfondire questi problemi. Talvolta l'eccessiva retorica del programma ha portato a far credere che in alcune zone la lebbra non esista più, e questo non è corretto. La campagna, incoraggiando cambiamenti ripetuti di definizioni, procedure di accertamento e convenzioni diagnostiche e di registrazione, ha in pratica eliminato la nostra abilità a monitorare e comprendere ciò che è realmente accaduto. Ed è arrivata molto vicina ad eliminare la ricerca sulla lebbra. Né i finanziatori, né i giovani ricercatori sono attratti da una malattia ufficialmente "eliminata" – anche se si tratta in realtà di una malattia onnipresente. La lebbra e le disabilità associate, non potranno scomparire per molto tempo ancora, forse mai. Come è stato riconosciuto nella Strategia Globale dell'OMS per il periodo 2006 – 2010, continuerà ad esserci

bisogno di capacità di ricerca scientifica sulla lebbra e di esperienza clinica specialistica.

L'OMS dovrebbe essere più critica con la sua retorica dell'eliminazione della lebbra per evitare che anche gli sforzi necessari contro la malattia siano eliminati.

Nel 2006, è stato sviluppato uno studio, in alcune regioni dell'Etiopia (Oromia e Amhara), relativo alla definizione di un modello di valutazione del rischio basato sull'analisi del regime termico-idrologico dell'ambiente. Nello studio, gli autori, identificano come parametri ambientali da correlare con la prevalenza della lebbra il Normalized Difference Vegetation Index (NDVI), il daytime earth surface temperature (Tmax) e il climate surface grid (ACT Climate). Tali parametri definiscono lo stato termico e idrologico dell'ambiente che, secondo gli autori, influenza la capacità di trasmissione di *M. leprae* al di fuori dell'organismo ospite. In sintesi, questo studio, dimostra che i fattori ambientali condizionano la prevalenza della lebbra e che occorre tenerne conto nei programmi di eradicazione della malattia.

Paesi	Prevalenza registrata			Numero di nuovi casi registrati		
	inizio 2004	Inizio 2005	Inizio 2006	Inizio 2004	Inizio 2005	Inizio 2006
Brasile	79.908	30.693	27.313	49.206	49.384	38.410
Congo	6.891	10.530	9.785	7.165	11.781	10.737
Madagascar	5.514	4.610	2.094	5.104	3.710	2.709
Mozambico	6.810	4.692	4.889	5.907	4.266	5.371
Nepal	7.549	4.699	4.921	8.046	6.958	6.150
Tanzania	5.420	4.777	4.190	5.279	5.190	4.237
<b>Totale</b>	<b>112.092</b>	<b>60.001</b>	<b>53.192</b>	<b>80.707</b>	<b>81.289</b>	<b>67.614</b>

Tabella VI - Paesi che non hanno ancora raggiunto l'obiettivo di eradicazione<sup>11</sup>

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato il documento strategico 2006-2010 per la riduzione della lebbra ed il sostegno alle attività di controllo della malattia. L'approccio adottato dalla nuova strategia dell'OMS rappresenta uno straordinario successo per quelle organizzazioni, che promuovono da sempre un approccio alla lebbra centrato sulla persona, basato su interventi di carattere comunitario nel pieno rispetto del contesto locale, focalizzato su attività di prevenzione, riabilitazione, diagnosi precoce ed educazione socio-sanitaria. Tale approccio segna una svolta storica rispetto alle precedenti politiche dell'OMS nei confronti della lebbra, centrate solo sulla riduzione del numero di casi in trattamento (prevalenza). Gli elementi principali della strategia sono i seguenti:

- sostenere le attività di controllo della lebbra in tutti i paesi endemici
- usare il rilevamento di nuovi casi come indicatore principale per monitorare il progresso
- assicurare diagnosi di alta qualità, registrazione e monitoraggio dei casi in tutte le comunità endemiche
- sviluppare strumenti e procedure che siano basate sulla comunità locale, integrate e appropriate al contesto per la prevenzione delle disabilità e per la fornitura di servizi di riabilitazione

11 Elaborato da fonte dati: WER, 81, No.32 11 August 2006 Global leprosy situation 2006

- promuovere la ricerca al fine di migliorare l'implementazione di una strategia sostenibile
- incoraggiare il lavoro di supporto con i partners a tutti i livelli.

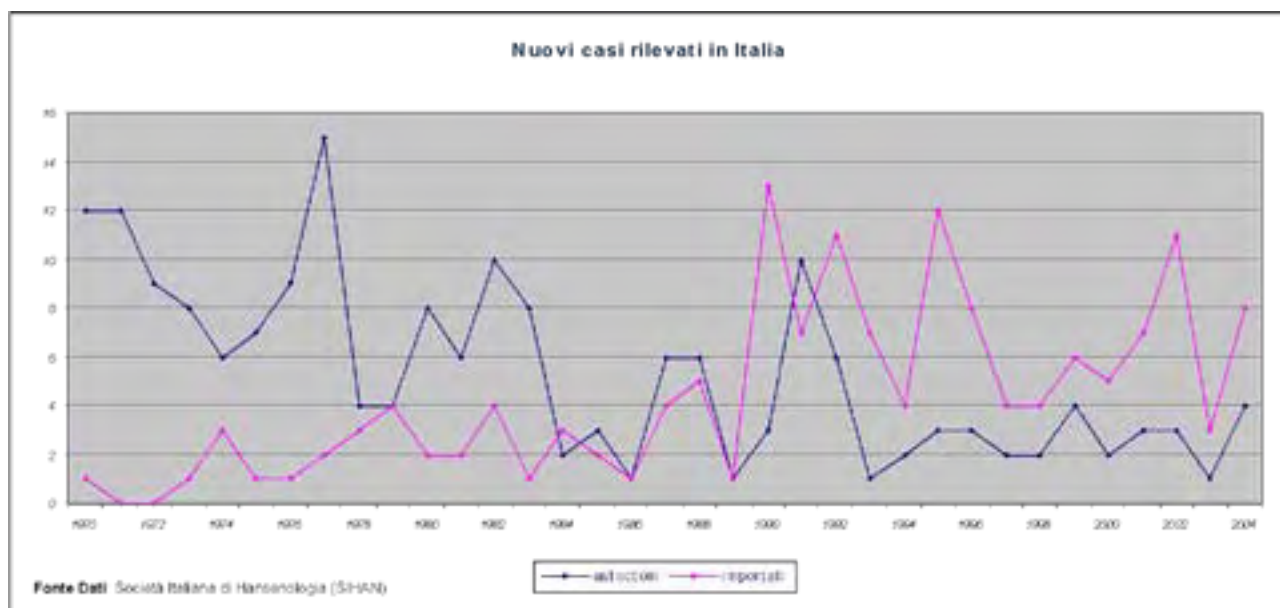


Figura 29 - Italia, nuovi casi di lebbra 1970-2004

I dati sulla lebbra in Italia provengono principalmente dal Centro di Riferimento Nazionale per la malattia di Hansen dell'Ospedale S. Martino di Genova (dati posteriori al 1990), dalla Società Italiana di Hansenologia (SIHAN) e dall'Istituto Superiore di Sanità (dati precedenti al 1980). La SIHAN compie annualmente una indagine epidemiologica mediante l'invio di questionari ai quattro Centri di riferimento per la malattia di Hansen (Genova, Cagliari, Messina e Gioia del Colle) ed alle U.O. universitarie ed ospedaliere di dermatologia e malattie infettive in Italia. L'analisi dei dati disponibili ha evidenziato che l'incidenza della lebbra in Italia dal 1970 ad oggi ha un andamento oscillante di anno in anno ma costante nel periodo storico considerato. In media in Italia in questo periodo sono stati riportati annualmente 10 casi di lebbra. Diversa risulta l'evoluzione temporale di questo indicatore se si scorporano i dati tra casi italiani e stranieri. Si è osservata una progressiva riduzione dei casi italiani fino al 1993; da allora l'incidenza è stabile si 1-2 casi all'anno. Mentre per quanto riguarda i casi di lebbra fra gli stranieri in Italia si nota un progressivo aumento a partire dal 1970.

Riguardo all'Italia, si può affermare che la vecchia epidemia è finalmente conclusa, i secolari focolai calabresi, liguri, pugliesi si sono esauriti, rimangono in costante osservazione circa 400 pazienti; il temuto aumento dovuto agli immigrati è stato contenuto grazie al lavoro svolto negli ultimi 20 anni dai 4 Centri Nazionali (Genova, Messina, Cagliari, Gioia del Colle), non solo sotto il profilo diagnostico e terapeutico, ma anche per il lavoro di ricostruzione di vecchie lesioni grazie alle nuove tecniche chirurgiche e fisioterapiche. Tuttavia continua ad essere necessario un attento monitoraggio, soprattutto nei centri di accoglienza per gli immigrati provenienti dai paesi delle aree endemiche.

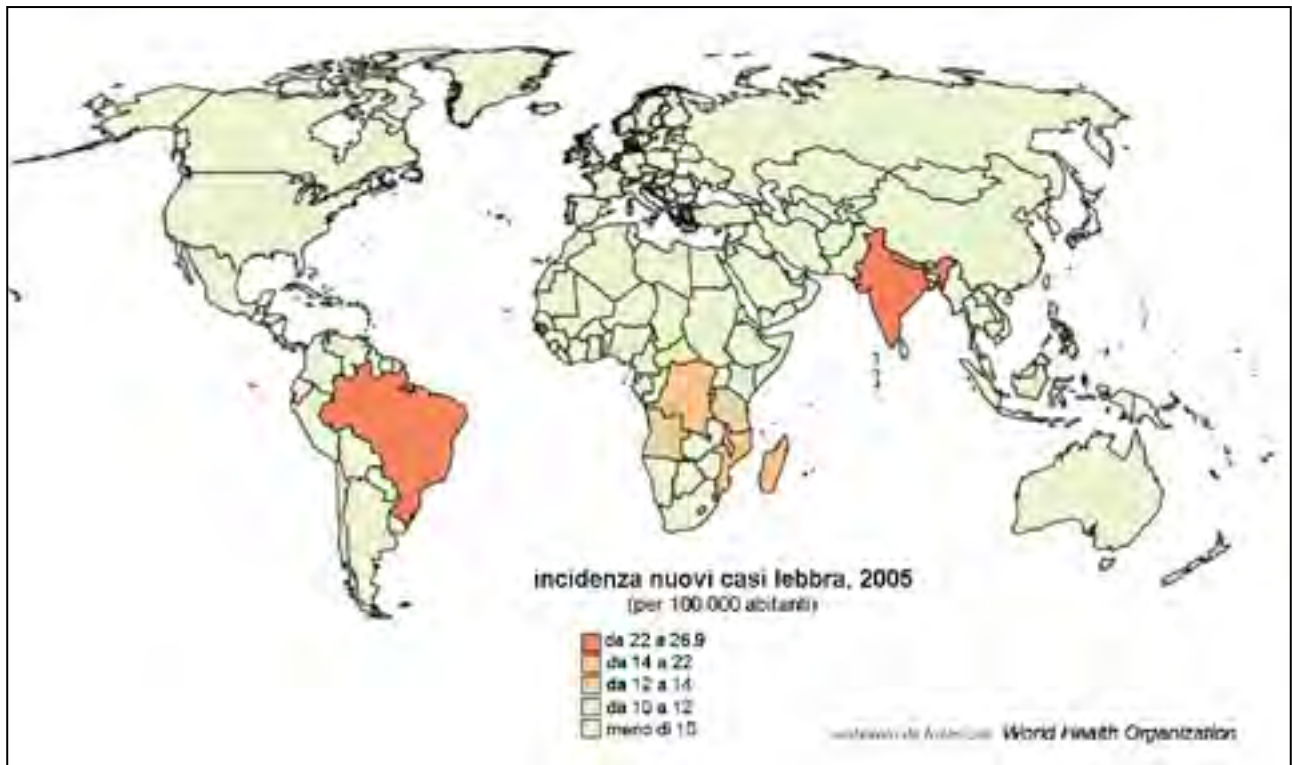


Figura 30 - Tasso di rilevazione dei nuovi casi di lebbra, 2005

## 2.10 Compendio della patologia: principali sintomi/segni e accertamenti per la diagnosi

### ■ 2.10.1 Semeiotica della patologia: elenco dei sintomi con un alto grado di appartenenza alla patologia

<b>Lebbra indeterminata</b>	
<b>sintomi/segni</b>	<b>grado di appartenenza</b>
Macula ipopigmentata	alto
Macula con bordi sfumati	alto
Numero di lesioni <3 di piccole dimensioni	alto
Macula con sensibilità alterata	alto



Figura 31 - Lebbra indeterminata: macula ipopigmentata con bordi sfumati in corrispondenza della regione estensoria del braccio



Figura 32 - Lebbra indeterminata: vasta macula ipopigmentata



Figura 33 - Lebbra tuberculoide: macule anidrosiche ipopigmentate a bordi netti in corrispondenza della superficie dorsale della mano e del polso



*Figura 34 - Lebbra indeterminata: macula ipopigmentata con sensibilità alterata*



*Figura 35 - Lebbra tubercoloide: vasta macula ipopigmentata a bordi netti del tronco. Queste lesioni sono caratteristicamente anidrosiche*



*Figura 36 - Lebbra indeterminata: macula ipopigmentata*

### ***TT - Lebbra tubercoloide***

<b><i>sintomi/segni</i></b>	<b><i>grado di appartenenza</i></b>
Macula eritematosa	alto
Macula ipopigmentata	alto
Macula con bordi netti	alto
Numero di lesioni $\leq 5$	alto
Macule confluenti a diffusione policiclica	alto
Placche	alto
Anidrosi	alto
Parestesia	alto
Anestesia	alto



*Figura 37 - Lebbra tubercoloide: macule ipopigmentate a bordi netti*

### ***BT - Lebbra borderline tubercoloide***

<b><i>sintomi/segni</i></b>	<b><i>grado di appartenenza</i></b>
Macula eritematosa	alto
Macule confluenti a configurazione policiclica	alto
Numero di lesioni tra 3 e 5	alto
Macula con bordi netti	alto
Anestesia	alto
Parestesia	alto
Placche	alto
Nodosità in corrispondenza dei nervi	alto
Macula ipopigmentata	alto
Anidrosi	alto

<b>BB - Lebbra borderline</b>	
<i>sintomi/segni</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Macula con bordi sfumati	alto
Anestesia	alto
Parestesia	alto

<b>BL - Lebbra borderline lepromatosa</b>	
<i>sintomi/segni</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Macula ipopigmentata	alto
Macula con bordi sfumati	alto
Placche	alto
Macule a distribuzione simmetrica	alto
Macula eritematosa	alto

<b>LL - Lebbra lepromatosa</b>	
<i>sintomi/segni</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Macula eritematosa	alto
Macula ipopigmentata	alto
Macula con bordi sfumati	alto
Placche	alto
Lesioni nodulari	alto
Madarosi	alto
Macule a distribuzione simmetrica	alto
Infiltrazione diffusa della cute del viso (facies leonina)	alto
Anidrosi	alto
Naso a sella	alto/medio



*Figura 38 - Lebbra lepromatosa: lesioni nodulari del padiglione auricolare e dell'ala esterna del naso*



*Figura 39 - Lebbra lepromatosa: lesioni nodulari del dorso della mano*



*Figura 40 - Lebbra lepromatosa: placche genitali in corrispondenza del glande*



*Figura 41 - Lebbra lepromatosa: naso a sella per crollo della piramide nasale*



*Figura 42 - Lebbra lepromatosa: si noti l'intensa xerosi cutanea associata a riassorbimento delle falangi*



*Figura 43 - Lebbra lepromatosa: lesioni nodulari diffuse degli arti inferiori*



*Figura 44 - Lebbra lepromatosa: madarosi (rarefazione del terzo esterno della regione sopraciliare)*



*Figura 45 - Lebbra lepromatosa: lesioni nodulari dell'arto inferiore con evidente deformazione del piede*



*Figura 46 - Lebbra lepromatosa: naso a sella per crollo della piramide nasale*



*Figura 47 - Lebbra lepromatosa: facies leonina con alterazione della motilità delle regioni palpebrali e coinvolgimento oculare*

<i>Lebbra neuritica</i>	
<i>sintomi/segni</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Mano ad artiglio	alto
Anestesia	alto/medio
Parestesia	alto/medio



*Figura 48 - Lebbra neuritica: paralisi del nervo mediano e ulnare*



*Figura 49 - Lebbra neuritica: mani ad artiglio per paralisi dei nervi ulnari e mediani*



Figura 50 - Lebbra neuritica: mano ad artiglio per paralisi del nervo ulnare e mediano con lesioni ipocromiche diffuse

<b>Lepreazioni di tipo 1</b>	
<b>sintomi/segni</b>	<b>grado di appartenenza</b>
Neurite acuta	alto
Infiammazione delle lesioni	alto
Aggravamento o insorgenza di ipo-anestesia locali	alto
Paralisi o anestesia completa dei distretti interessati	alto



Figura 51 - Placca eritematosa di aspetto figurato particolare di lebbra in corso di lepreazioni di tipo 1

## *Leproreazioni di tipo 2*

<i>sintomi/segni</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Lesioni nodulari e nodosità eritematose calde e dolenti	alto



*Figura 52 - Leproreazioni di tipo 2: lesioni eritemato-nodulari di consistenza teso-elastica, diffuse agli arti inferiori*

<i>Lebbra istioide di Wade</i>	
<i>sintomi/segni</i>	<i>grado di appartenenza</i>
Lesioni nodulari fibrose	alto



*Figura 53 - Lebbra istioide di Wade: Lesioni nodulari del volto, in parte isolate in parte confluenti in placche*

### ■ 2.10.2 Accertamenti con un alto grado di specificità alla patologia

<i>accertamento</i>	<i>generico</i>	<i>specifico</i>	<i>tipo di lebbra</i>
Esame microscopico e colturale (presenza di bacilli nel naso o nella cute del padiglione auricolare): SLIT SKIN SMEAR		<i>assolutamente certo</i>	TT, BT, BB
Indagine istopatologica: presenza bacilli		<i>assolutamente certo</i>	Tutte

## 2.11 Bibliografia

- Araoz R, Honore N, Banu S, et al. *Towards an immunodiagnostic test for leprosy*. *Microbes Infect.* 2006 Jul;8(8):2270-6.
- Araoz R, Honore N, Cho, et al. *Antigen Discovery: a Postgenomic Approach to Leprosy Diagnosis*. *Infect. Immun.* 2006;74: 175-182
- Boddingius J. *The Hansen Bacillus (Mycobacterium leprae): A Recapitulation of its Properties*. *The Star*, March/April 1995, vol. 54, n. 4.
- Britton W.J. *Immunology of Leprosy*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 87, (5), 508-514.
- Britton W.J., Lockwood D.N. *Leprosy*. *Lancet* 2004;363:1209-19
- Bryceson, R. E. Pfaltzgraff *Leprosy*, Churchill Livingstone Edinburgh, 1990
- Bushby SRM *Chemotherapy In: Leprosy in Theory and Practice*, 2nd edn (eds RG Cochrane & TF Davey) John Wright and Sons Ltd, Bristol, 1964
- International Labour Organization, United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization and the World Health Organization *CBR: a strategy for rehabilitation, equalization of opportunity, poverty reduction and social inclusion of people with disabilities*: joint position paper; WHO, Geneva, 2004
- Cook G. *Manson's Tropical Diseases*. 12<sup>th</sup> ed. Saunders, Oxford, 1998
- Daumerie D. *Current World Health Organization-sponsored studies in the chemotherapy of leprosy* *Lepr Rew*, 2000, 71:88-90
- Faber W.R., Jensem A.J., Goldschmidt W.F. *Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab*. *N Engl J Med.* 2006 Aug 17;355(7):739.
- Fine PEM *Is it really M Leprae?* *Int J Lepr* 2004;72:317-9
- Galanti M., Greco D. *Rapporto sulla lebbra in Italia 1920-1980. Rapporti ISTISAN 198*, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 1981
- Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. *Relapses in multibacillary leprosy: effect of the length of treatment*. *Lepr Rev*, 2000 71, 144-153.
- Global Strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities [www.who.int/entity/lep/resources/GlobalStrategy.pdf](http://www.who.int/entity/lep/resources/GlobalStrategy.pdf) (Period 2005-2010)
- Groathouse NAAmin A., Marques M.A., Spencer J.S., et al. *Use of protein microarrays to define the humoral immune response in leprosy patients and identification of disease-state-specific antigenic profiles*. *Infect Immun.* 2006 Nov;74(11):6458-66
- Hansen AH *Facultative oder obligatorische Isolation der Lepräsen*. *Report 1st Int. Lep. Conf. (1897) III*, 1-10.
- Hastings R.C. *Leprosy*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994
- Ishii N, Nagaoka Y, Mori S, Suzuki K. *Present leprosy situation in the world in 2006* *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi*. 2007 Feb;76(1):19-28.
- Jacobson R.R. *Treatment of relapsed leprosy*. *Indian J Lepr.* 1995 Jan-Mar;67(1):99-102.
- Jacobson R.R., Krahenbuhl J.L. *Leprosy*, *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):655-660
- Jacobson RR, Yoder, LJ *Bacterial Infections of Humans, Epidemiology and Control*, In: Evans AS, Brachman PS (eds) *Leprosy*, Plenum, New York, 1998.
- Jardim M.R., Antunes S.L., Santos A.R., et al. *Criteria for diagnosis of pure neural leprosy*. *J Neurol* 2003; 250: 806-809.
- Ji B, Jamet P, Sow S, et al. *High relapse rate among lepromatous leprosy patients treated with rifampin plus ofloxacin daily for 4 weeks*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Sep;41(9):1953-6
- Jopling W.H. *Hand Book of Leprosy*, 2nd ed. 1978, W. Heinemann, London.
- Klioz A.M., Ramos-Caro F.A. *Visceral leprosy*. *Int J Dermatol* 2000; 39 (9):641-58
- Lais A.M., Alice M., Atunes S.L., et al. *Microscopic leprosy skin lesions in primary neuritic leprosy*. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 648-653

- Leiker D *On the mode of transmission of M leprae.* Lepr Rev, 1977:9-16
- Leiker D.L. Nunzi E. *Leprosy in the Light Skin an Illustrated Manual*, page 30-32 AIFO, Bologna 1986 Italy.
- Leiker D.L., McDougall A.C. *Technical Guide for Smear Examination for Leprosy.* Dahw, Würzburg, 1987.
- Lockwood D. *Leprosy.* Clin Evid. 2006 Jun;(15):1079-87.
- Lockwood D.N.J. *Leprosy elimination, a virtual phenomenon or a reality?* Br Med J 2002; 324:1516-8.
- Lockwood D.N.J. Suneetha S. *Leprosy: too complex a disease for a simple elimination*, Bull World Health Organ, 2005 Mar;83(3):230-5
- Mahajan P.M., Jogaikar D.G., Mehta J.M. *A study of pure neuritic leprosy: clinical picture.* Indian J Lepr 1996; 68: 137-141
- Mandell G., Bennett J., Dolin R., ed *Principles and practice of infectious diseases.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 2005
- Milleron R., Fujisaki T., Reich M. *TDR's contribution to the development of multidrug therapy for leprosy: a report.* Geneva, World Health Organization, 1998 (document TDR/ER/RD/98.4)
- Naafs B *The treatment of leprosy.* In: *Mycobacterial Disease: Developments in Serodiagnosis and Therapy* (ed. DW Mulder,) Royal Tropical Institute, Amsterdam, Bull. 1988, 313, 58-78.
- Naafs B, Silva E, Vilani-Moreno F, et al. *Factors influencing the development of leprosy: an overview.* Int. J Lepr. 69 2001 26-33.
- Naafs B. *Treatment of leprosy: science or politics?* Trop Med Int Health. 2006 Mar;11(3):268-78.
- Naafs B. *Viewpoint: leprosy after the year 2000.* Trop Med Int Health. 2000 Jun;5(6):400-3.
- Nakayama E.E., Ura S., Fleury R.N., et al. *Renal lesions in Leprosy: a retrospective study of 199 autopsies.* Am J Kidney Dis 2001;38(1):26-30
- Narang T., Kaur I., Kumar B., et al. *Comparative evaluation of immunotherapeutic efficacy of BCG and mw vaccines in patients of borderline lepromatous and lepromatous leprosy.* Int J Lepr Other Mycobact Dis. 2005 Jun;73(2):105-14
- Neira M. *Disease elimination and eradication - Lessons learnt from leprosy. State of the Art Lecture*, 16th International leprosy Congress, Salvador de Bahia, Brazil 2002.
- Noordeen S K. *Epidemiology and Control of Leprosy – A Review of Progress over the last 30 years.* Trans R Soc Trop Med Hyg, 1993,87 (5), 515-517
- Nunzi E., Fiallo P. *La lebbra per immagini*, Firenze, Technological Research, 1966
- Nunzi E., Leiker D.L. *Manuale di Leprologia.* AIFO– OCSI, Bologna., 1990
- Pfältzgraff R E., Bryceson A *Clinical Leprosy*, in *Leprosy*, Robert C. Hastings, 1985. Churchill Livingstone
- Raja Rao B. *New case-detection trends in a multi-drug therapy programme: definite reduction in sight.* Indian J Lepr. 2006 Apr-Jun;78(2):123-36
- Rees R.J.W. *The significance of the lepromin reaction in man.* Prog Allergy, 1964, 8:224-258.
- Ridley D.S., Jopling W.H. *A classification of leprosy for research purposes.* Lepr Rev, 1962, 33:119-128.
- Ridley D.S., Jopling W.H. *Classification of leprosy according to immunity: a five-group system.* Int J Lepr Other Mycobact Dis, 1966, 34:255-273
- Ridley MJ, Waters MF, Ridley DS. *Effect of Mycobacterium leprae in peripheral nerve trunk on the evolution of skin lesions.* Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1994 Mar;62(1):99-107
- Schurr E., Alcais A., de Leseleuc L., et al. *Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to Mycobacterium leprae.* Semin Immunol 2006 Sep 12
- Scollard D.M *Leprosy research declines, but most of basic questions remains unanswered.* Int J Lepr 2005;73:25-7
- Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P. et al *The continuing challenges of leprosy.* Clin Microbiol Rev. 2006 19:338-81
- Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P., et al. *The continuing challenges of leprosy.* Clin Microbiol Rev. 2006 Apr;19(2):338-81.
- Sehgal V.N. *Reactions in leprosy.* Int J Dermatol 1987; 26: 278-285.
- Sehgal V.N., Sardana K.S. *Lepna vaccine: misinterpreted myth.* Int J Dermatol. 2006 Feb;45(2):164-7.

- Sehgal V.N., Sardana K.S. *“Intriguing” repercussions of primary neuritic leprosy during the evolution of leprosy across the leprosy spectrum.* Int J Dermatol. 2006 Sep;45(9):1121-3.
- Setia M.S., Steinmaus C., Ho C.S., et al. *The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis.* Lancet Infect Dis. 2006 Mar;6(3):162-70.
- Shepard C.C., Levy L., Fasal P. *Rapid bactericidal effect of rifampicin on Mycobacterium leprae.* Am J Trop Med Hyg, 1972, 21:446–449.
- Shepard C.C. *Capreomycin: activity against experimental infection with Mycobacterium leprae.* Science, 1964, 146:403–404.
- Shepard C.C. *Vaccination against infection with M. leprae.* Am J Epidemiol, 1965, 81:150–163.
- Singh N., Bhatia A., Lakra A. *Comparative cytomorphology of skin, lymph node, liver and bone marrow in patients with lepromatous leprosy.* Cytopathology. 2006 Oct;17(5):257-61.
- Skacel M., Antunes S.G.L., Rodrigues M.M.J., et al. *The diagnosis of leprosy among patients with symptoms of peripheral neuropathy without cutaneous lesions: a follow up study.* Arq Neuro-Psiquiatr 2000; 58: 800–807.
- Smith WCS, Smith CM, Cree IA, et al. *Int J Lepr* 2004; 72:269-77
- The International Federation of Anti-Leprosy Associations *IILEP Learning Guide Four: How to prevent disability in leprosy.* IILEP, London, 2006
- Türk J.L. *Cell-mediated immunological processes in leprosy.* Bull World Health Organ, 1969, 41:779–792.
- Ustianowski AP, Lockwood DN. *Leprosy: current diagnostic and treatment approaches.* Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 421-427.
- Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, et al. *The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline.* Lepr Rev. 2005 Dec;76(4):277-95.
- Veronesi R., Focaccia R. *Tratado de Infectologia.* São Paulo, Atheneu, 1996
- Walker SL, Lockwood DN. *The clinical and immunological features of leprosy.* Br Med Bull. 2006;77-78:103-21.
- Weng XM, Chen SY, Ran SP, et al. *Immuno-histopathology in the diagnosis of early leprosy.* Int J Lepr Other Mycobact Dis. 2000 Dec;68(4):426-33.
- WHO *Report on the third meeting of the WHO technical advisor group on elimination of leprosy.* (WHO/CDS/CPE/CEE/2002.29) WHO, Geneva.
- WHO *Global forum on elimination of leprosy as a public health problem.* WHO. Geneva 2006
- WHO *Global leprosy situation 2006,* Wkly Epidemiol Rec. 2006 Aug 11;81(32):309-16
- WHO *Multidrug Therapy against leprosy Development and Implementation over the last 25 years* Geneva, World Health Organization, 2004
- WHO *Chemotherapy of Leprosy. Report of a WHO Study Group.* Geneva, World Health Organization. TRS 847, 1994
- WHO *Leprosy Elimination Monitoring (LEM),* WHO/CDS/CPE/2000.17, WHO, Geneva, 2000
- WHO *Guide to Leprosy Control,* WHO, Geneva, 1988
- WHO *Laboratory Techniques for leprosy,* WHO/CSD/LEP/86.4; pages 21-29. WHO, Geneva, 1987.
- WHO *The World health report 2000: health systems: improving performance.* World Health Organization, Geneva, 2000
- WHO *Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (plan period 2006-2010).* (WHO/CDS/CEE/2005.53). WHO, Geneva, 2005
- WHO Expert Committee on Leprosy *Seventh report.* (WHO Technical Report Series, No. 874). World Health Organization, Geneva, 1998
- WHO Expert Committee on Leprosy. *Sixth report,* (WHO Technical Report Series, No. 768). World Health Organization, Geneva 1988
- WHO Expert Committee on Leprosy. *Fifth report.,* (WHO Technical Report Series, No. 607). World Health Organization, Geneva 1977
- WHO Technical Advisory Group (TAG) on Leprosy *Report of the Eighth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control Aberdeen, Scotland,* World Health Organization, New Delhi, 2006