

Epidemiologia e terapia farmacologica della lebbra

A. Corpolongo

Epidemiologia

Parlando dell'epidemiologia della lebbra inizio facendo dei piccoli cenni storici.

Innanzitutto l'etimologia della parola lebbra:

Leprae in latino ed esso dal greco *lepra*: scabroso. Malattia in cui la pelle si copre di croste che rendono scabrosa la pelle¹.

Morbo di Hansen, dal nome del dermatologo norvegese che nel 1873 identificò il *M leprae* come agente eziologico della Lebbra.

Non si conosce con certezza l'epoca della comparsa di questa malattia ma si pensa che abbia avuto origine in India o in Africa².

La malattia chiaramente ha accompagnato gli esseri umani lungo le rotte di migrazione, colonizzazione, e commerciali adottate fin dai tempi antichi.

Nel 2009 vengono rinvenuti i resti scheletrici più antichi che risalgono al 2000 a.C. a Balathal, nel Rajasthan, nord-ovest dell'India e nel sito archeologico di Harappa, in Pakistan³.

Le interpretazioni della presenza della lebbra sono state fatte sulla base di descrizioni in antiche fonti documentarie indiane (Atharvaveda e Kausika Sutra), greche e mediorientali (Tzaraath) che descrivono le affezioni della pelle nel 600 a.C.⁴.

Nonostante retrospettivamente le descrizioni dei sintomi simili alla lebbra siano difficili, se ne trova traccia in testi di Ippocrate nel 460 a.C. Intorno al 400 a.C. la lebbra fece la sua comparsa in Cina; il libro *Feng zhen shi*, scritto tra il 266 e il 246 a.C., è il primo testo cinese che descrive i sintomi della lebbra, definita sotto la parola generica *li*癩 (per i disturbi della pelle)⁴.

La lebbra fu descritta anche nell'antica Roma dagli autori Aulo Cornelio Celso (25 a.C.- 45 d.C. autore del primo trattato completo di Medicina) e Plinio il Vecchio (23-79 d.C.)⁴.

Attualmente la principale fonte di dati epidemiologici è rappresentata dai report settimanali e annuali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che fornisce dati di prevalenza, incidenza, trattamenti completati.

A livello globale, i dati sono disponibili dal 1985 in poi. In quell'anno la prevalenza della lebbra era di circa 4 milioni; nel 2014 vi è stato un declino con circa 175.554 casi⁵.

L'introduzione della terapia combinata per la lebbra nel 1981, raccomandata dal WHO, ne ha cambiato l'epidemiologia.

Nella Fig. 1 vengono mostrati i dati di prevalenza dal 1985 al 2014⁶.

Il grafico 1 mostra i tassi di prevalenza e di incidenza dal 2000 al 2015⁷. Si ricorda che per Incidenza si intende il numero di nuovi casi/100.000 abitanti e per prevalenza il numero di casi/10.000 abitanti.

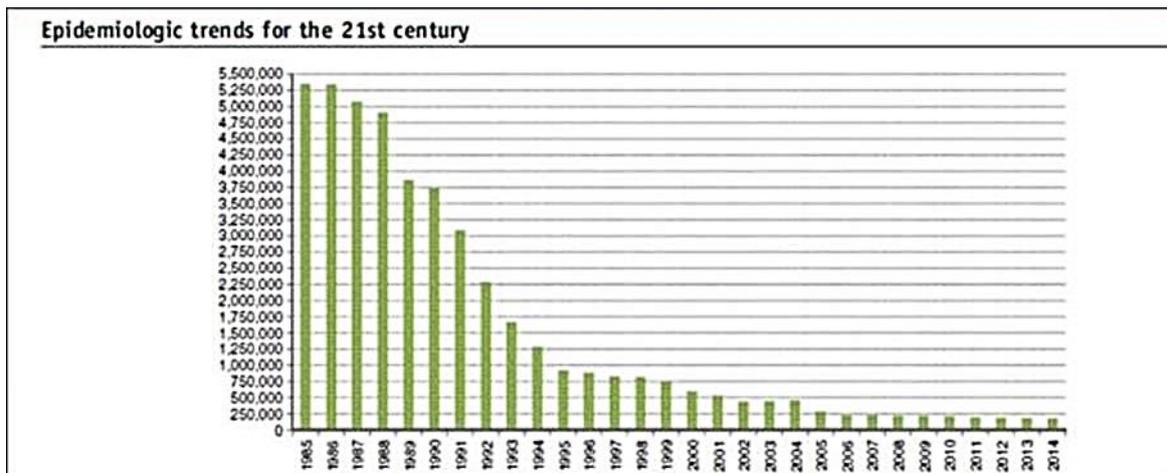
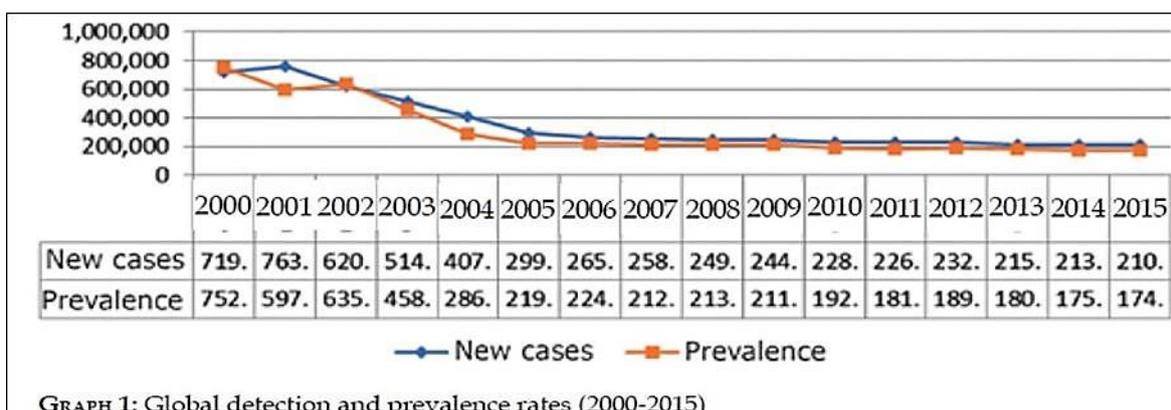


Fig. 1: Global registered point prevalence of leprosy from 1985 to 2014 (WER 2015). From: Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends for the 21st century. Clinics in Dermatology 2016; 34: 24-31.



GRAPH 1: Global detection and prevalence rates (2000-2015)

Grafico 1: Global detection and prevalence rates (2000-2015). From: Cruz RCDS, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. An Bras Dermatol 2017; 92: 761-73.

La riduzione globale della prevalenza della malattia, ha portato l'OMS a stabilire come obiettivo raggiungibile entro il 1991 quello dell'eliminazione della lebbra come problema di salute pubblica, intendendo con ciò l'aver meno di una persona affetta ogni 10.000 abitanti.

Nel 2015 in tutto il mondo sono stati rilevati 210.758 nuovi casi di lebbra, corrispondenti ad una incidenza di 3,2 casi per 100,000 abitanti e prevalenza di 0,29/10000 abitanti⁷.

Quindi l'obiettivo di meno di una persona affetta ogni 10.000 abitanti è stato raggiunto.

La Fig. 2 mostra l'incidenza di lebbra dal 1985 al 2014. Stabile dal 1985 al 1997, con una variabilità tra 550.000 e 700.000 casi. I 2 picchi osservati nel 1998 e nel 2001 sono dovuti probabilmente ad una maggiore notifica di caso. Dal 2002 al 2005 vi è stato rapido calo che è proseguito più lentamente dal 2006 al 2014⁶.

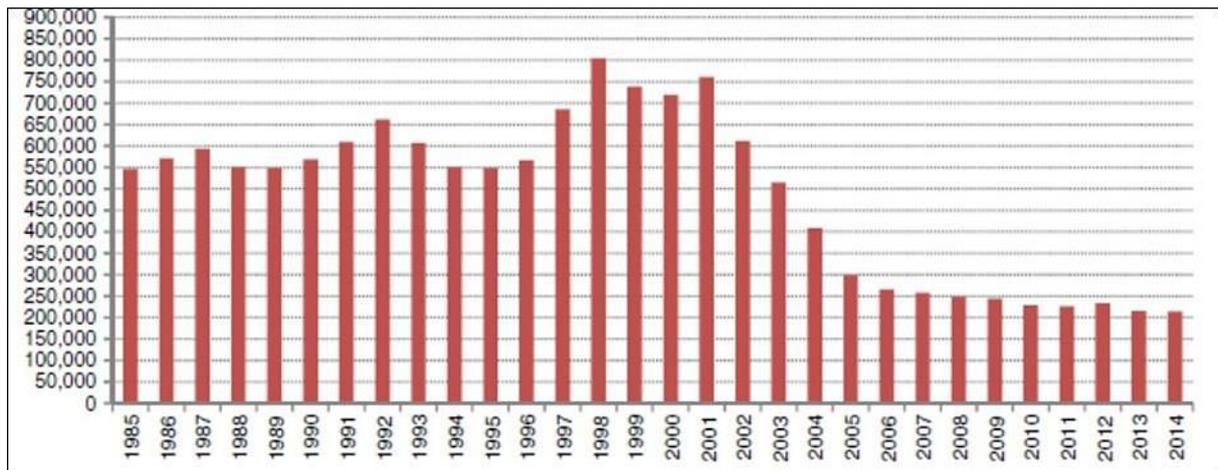


Fig. 2: Global new cases of leprosy (new case detection) from 1985 to 2014. From: Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends for the 21st century. Clinics in Dermatology 2016; 34: 24-31.

Per quanto riguarda l'incidenza nel 2013 sono stati registrati 215.656 casi, nel 2014 sono stati 213.899: 72% nel sud est asiatico, 16% America, 8,7% Africa; nel 2015 211.973 (2,9 nuovi casi per 100.000 persone)⁷.

Attualmente i primi cinque paesi che ospitano più dell'80% dei nuovi casi di lebbra che vengono rilevati ogni anno sono situati in regioni (sub) tropicali: India, Brasile, Indonesia, Bangladesh ed Etiopia⁸.

Il periodo di incubazione è lungo, da 2 a 12 anni, con una media stimata di 5 anni⁹. I tassi di incidenza aumentano con un picco tra i 10 e i 20 anni¹⁰. In proporzione sono colpiti più uomini; la forma più frequente è la multibacillare con un rapporto crescente da forma tubercoloide verso forma lepromatosa¹¹.

Gli uomini più delle donne sviluppano disabilità serie. La lebbra è comunemente vista come una malattia della povertà. I ricercatori hanno dimostrato che è la carenza di cibo il fattore socioeconomico correlato alla lebbra e allo sviluppo dei segni clinici. È noto come la malnutrizione riduca l'immunità e renda le persone più vulnerabili alle malattie infettive¹².

Terapia farmacologica

Prima di parlare della terapia farmacologica è utile ricordare le varie classificazioni utilizzate negli anni dall'OMS.

Nel 1941, Rabello fu uno dei primi a stabilire il concetto di forme polari di lebbra. Individui con lebbra indeterminata (LI), non curata, possono evolvere in forma tubercoloide (LT) o lepromatosa (LL), a seconda della risposta immunitaria a *M. leprae*¹³.

Al congresso di lebbra del 1953, che ebbe luogo a Madrid, i criteri proposti da Rabello furono mantenuti e fu aggiunto un nuovo gruppo di pazienti, identificato come borderline (B). Questo gruppo clinicamente instabile nel corso del suo decorso è caratterizzato da manifestazioni che non si adattano alle forme polari¹⁴. La migliore denominazione sarebbe interpolare, poiché questi pazienti non presentano semplicemente le due forme polari della malattia. Clinicamente, possono presentare caratteristiche vicine ai poli T o L e anche forme intermedie.

Negli anni '60, Ridley e Jopling proposero di modificare la classificazione di Madrid, basandosi sugli aspetti istologici e immunologici che dividevano i pazienti borderline (B) in borderline-tuberculoid (BT),

borderline-borderline (BB) e borderline-lepromatous (BL). Nella maggior parte dei casi, la manifestazione clinica iniziale di questi pazienti è una forma indeterminata¹⁵. Tale classificazione è rappresentata nella Fig. 3.

Le differenti forme correlano con la risposta immune dell'ospite: nella TT vi è una forte risposta Th1, nella LL vi è una forte risposta Th2. Gli stati borderline sono instabili immunologicamente e possono essere complicati da reazioni dovute ad iper-reazione, quando i pazienti sviluppano una risposta cellulo-mediata aumentata e si associano ad infiammazione della cute e dei nervi; una iporeazione che si ha quando i pazienti borderline hanno la perdita dell'immunità cellulo-mediata e vanno verso il polo lepromatoso (Fig. 4).

Nel 1982, si semplifica la classificazione in: paucibacillare (PB) e multibacillare (MB)¹⁶.

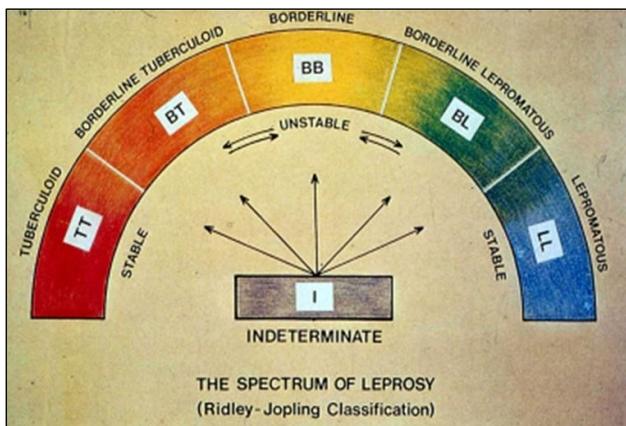


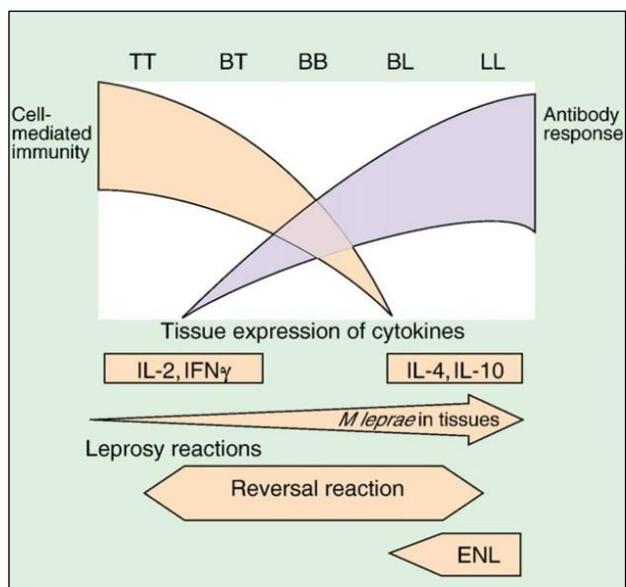
Fig. 3: The spectrum of leprosy (Ridley-Jopling Classification). From: Leiker DL, Nunzi E. Leprosy in the light skin: an illustrated manual. Bologna: OCSI, 1985.

Nel gruppo PB, sono inclusi i pazienti con lebbra I, T e BT, con indice bacilloscopico inferiore a 2+; i MB comprendono pazienti con forme cliniche L, BB, BL e BT, con index ≥ 2 bacilloscopico.

Nel 1987, i pazienti con bacilloscopia negativa hanno iniziato a essere considerati paucibacillari; e casi con bacilloscopia positiva, multibacillare, indipendentemente dall'indice batterico¹⁷.

Nel 1995, ci fu un nuovo cambiamento: l'OMS raccomandò la classificazione operativa, in base al numero di lesioni cutanee - PB quando sono presenti fino a cinque lesioni e MB quando vi sono più di cinque lesioni¹⁸.

Nel 1998 sono stati proposti tre gruppi di classificazione: PB con lesione singola, PB con 2-5 lesioni e MB con più di 5 lesioni¹⁹ (Fig. 5).



g

Fig. 4: The Ridley-Jopling Classification and the relationship with host immunity. From: Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy. Clinics in Dermatology 2007; 25: 165-72.

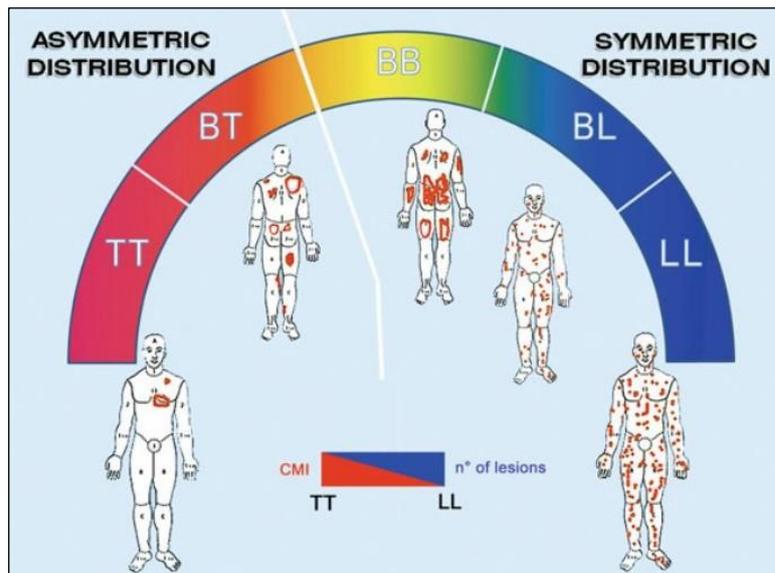


Fig. 5: Arrangments of skin lesions according to the leprosy spectrum. Da: Nunzi E, Leiker DL. Manuale di Leprologia. Bologna: AIFO, 1990.

A questo punto possiamo parlare della terapia farmacologica.

Il primo trattamento efficace della lebbra è stato il dapsonsone nel 1940.

Qualche decennio successivamente, la rifampicina e la clofazimina si sono dimostrate molto efficaci contro *M. leprae*.

Nel 1981, quando comparve la resistenza al Dapsone, l'OMS raccomandò la terapia di combinazione (Multi Drug Therapy, MDT) con rifampicina e dapsonsone per le forme PB o rifampicina, dapsonsone e clofazimina per le forme MB²⁰.

Dal 1985 14 milioni di persone hanno ricevuto il trattamento.

Per la forma MB:

- adulti: Rifampicina: 600 mg una volta al mese + Dapsone: 100 mg al giorno + Clofazimina: 300 mg una volta al mese e 50 mg al giorno. Durata = 12 mesi.
- bambini: Rifampicina: 450 mg una volta al mese + Dapsone: 50 mg al giorno +

Clofazimina: 150 mg una volta al mese e 50 mg al giorno. Durata = 12 mesi.

Per la forma PB:

- adulti: Rifampicina: 600 mg una volta al mese + Dapsone: 100 mg al giorno. Durata = 6 mesi
- bambini: Rifampicina: 450 mg una volta al mese + Dapsone: 50 mg al giorno. Durata = 6 mesi.

Lesione cutanea singola lebbra paucibacillare:

- adulti: una dose singola di: Rifampicina: 600 mg, Ofloxacina: 400 mg, Minociclina: 100 mg

In caso di intolleranze, resistenze o fallimento terapeutico degli agenti di prima linea si possono utilizzare farmaci di seconda linea: fluorochinoloni, minociclina, claritromicina.

I regimi alternativi prevedono:

- *Resistenza o tossicità a rifampicina:*

clofazimina 50mg + minociclina 100mg + ofloxacina 400mg: durata 6 mesi

clofazimina 50mg + claritromicina 500mg + ofloxacina 400mg: durata 6 mesi

clofazimina 50mg + minociclina 100mg: durata 18 mesi

clofazimina 50mg + ofloxacina 400mg: durata 18 mesi

- *Tossicità a dapsone:*

rifampicina 600mg + clofazimina 50mg (nelle forme PB): durata 6 mesi. Non sono necessarie modificazioni nelle forme MB.

- *Tossicità a clofazimina:*

può essere sostituita da ofloxacina 400mg o minociclina 100mg.

Circa il 40% dei pazienti può sviluppare due tipi di stati reattivi:

- 1) *reazione inversa (RR)*: si presenta nelle forme borderline (il 30% di esse). Si tratta di una infiammazione delle lesioni cutanee che acquisiscono un aspetto gonfio e possono diventare ulcerate; può comparire una neurite acuta grave per cui i tronchi nervosi aumentano di dimensioni e diventano spontaneamente dolorosi, in particolare al tatto (Fig. 6a, 6b).

La terapia di tale reazione dipende dal tipo di manifestazione. Nelle forme lievi (poche papule eritematose e nessun segno di coinvolgimento di altri organi tranne la pelle) si possono utilizzare farmaci analgesici e antinfiammatori come un'aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Per reazioni leggermente più gravi e accompagnate da febbre, leucocitosi e coinvolgimento di altri organi eccetto nervi, occhi o testicoli, si possono utilizzare, per alcuni giorni, antimoniali in aggiunta agli inibitori delle prostaglandine.

Quando la reazione interessa articolazioni o nervi sono utili la cloroquina e i FANS.

Nei casi gravi con orchite, iridociclite, glaucoma, neurite, bisognerà ricorrere ai corticosteroidi o alla talidomide.

- 2) *eritema nodoso leproso (ENL)*: si verifica principalmente nei pazienti LL e meno frequentemente nei pazienti BL. È una reazione infiammatoria sistemica, mediata da immunocomplessi. C'è spesso febbre e compromissione della salute generale. Oltre ad una vasculite con noduli eritematosi eruttivi e dolorosi, possono esserci febbre, e interessamento degli altri organi: tumefazione articolare, interessamento dei muscoli, dei tendini, delle ossa, dei linfonodi, degli occhi, dei testicoli, del fegato e di altri organi sono colpiti, neuropatia con conseguente deformità e disabilità (Fig. 7).

In questo caso si utilizza il prednisone 60-80mg/die oppure la talidomide 100-400mg/die

- 3) *fenomeno di Lucio*: è una rara manifestazione legata alla reazione lepromatosa (BL, LL) specialmente in pazienti non in terapia. Si osserva più frequentemente in Messico e in America Centrale. È una vasculite granulomatosa con macule necrotiche dolorose; essa è dovuta al liposaccaride micobatterico che induce le cellule mononucleate a rilasciare chemochine proinfiammatorie, come IL1 e TNF alfa, che a livello endoteliale stimolano la produzione di prostaglandine, IL6 e fattore III. Si ha quindi lo shift trombotico che secondariamente porta all'insorgenza di necrosi a carico degli arti.

In questo caso si utilizza la terapia specifica per la lebbra associata a prednisone, o talidomide, o pentossifilina (Tab. 1)²¹.



Fig. 6: a) Facial inflammatory plaques during T1R in a BL patient. b) Enlarged median nerve in type 1 reaction. From: Naafs B, van Hees CLM. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). Clinics in Dermatology 2016; 34: 37-50.



Fig. 7: T2R nodules on the dorsum of the wrist. Copyright of figure: Bernard Naafs.

Treatment	Clinical case			
	1 ^a	2	3 ^{b,c}	4 ^b
Dapsone (100 mg)	—	Daily	Daily	Daily
Clofazimine (50 mg)	Daily	Daily	Daily	Daily
Rifampin (600 mg)	—	600 mg/monthly	daily ^b /13 days 600 mg/monthly	daily ^b /7 days 600 mg/monthly
Prednisone reduction	1.0 mg/kg/day (10 mg/10 days)	0.5 mg/kg/day (5 mg/5 days)	0.7 mg/kg/day (10 mg/10 days)	—
Thalidomide (100–200 mg)	Daily/45 days	—	—	—
Pentoxifylline (800–1200 mg)	—	—	Daily/75 days	Daily/12 days
Ofloxacin (800 mg)	Daily/30 days	—	Daily/50 days	—
Hospital stay	75 days	40 days	75 days	15 days
Evolution	Death	MDT ^b	MDT ^b	MDT ^b

^aCase 1 received other antibiotic combinations indicated in the text.
^bCases 3 and 4 after receiving rifampin daily continued on the multibacillary scheme of WHO/MDT at the out-patient clinic.
^cCase 3 received the treatment indicated in the text for the correction of anemia.

Tab. 1: Treatment applied to patients with lepromatous leprosy. Lucio's phenomenon and concomitant infections, with the respective duration of hospitalization and evolution. From: Da Silva Souza C, Ferreira Roselino AM, Figueiredo F, Tiraboschi FossN. Lucio's phenomenon: clinical and therapeutic aspects. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 2001; 68: 417-25.

BIBLIOGRAFIA

1. Lebbra: definizioni, etimologia e citazioni nel Vocabolario Treccani, su www.treccani.it.
2. Monot M, Honoré N, Garnier T, et al. On the origin of leprosy. *Science* 2005; 308: 1040-2.
3. Robbins G, Mushrif Tripathy V, Misra VN, et al. Ancient Skeletal Evidence for Leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS ONE* 2009; 4: e5669.
4. McLeod KCD, Yates RDS. Forms of Ch'in Law: An Annotated Translation of The Feng-chen shih. *Harvard J Asiatic Studies* 1981; 41: 111-63.
5. WHO Global leprosy update 2014: Need for early case detection. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90: 461-76.
6. Schreuder PAM, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends of leprosy for the 21 st century. *Clinics Dermatol* 2016; 34: 24-31.
7. Da Silva Cruz RC, Penna MLF, Thalari S, Buhner-Sekula S, Penna GO. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 761-73.
8. Global leprosy update: need for early case detection. *Wkly Epidemiol Rep* 2015; 90: 461-76.
9. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 464-70.
10. Fine PE. The epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 161-88.
11. Varkeisser CM, Lever P, Alubo O, et al. Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil. *Lepr Rev* 2009; 80: 65-76.
12. Feenstra SG, Nahar Q, Pahan D, Oskam L, Richardus JH. Recent food shortages is associated with leprosy disease in Bangladesh: A case-control study. *PloS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1029.
13. Rabello FE, Fraga S. Hanseníase: definição, conceituação e sintomatologia geral. In: Rabello FE, Fraga S. *Atlas de Dermatologia: Fundamentod de Medicina Cutânea*. Guanabara: Rio de Janeiro; 1970. Pgg. 166-77.
14. Bechelli LM, Curban GV. Classificação da lepra. 6. Congresso Internacional de Leprologia. Madrid, 1953. In: Bechelli LM, Curban GV. *Compendio de Dermatologia*. São Paulo: Atheneu; 1975. pgg. 124-5.
15. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int J Lepr Other Mycobcy Dis* 1966; 34: 255-73.
16. Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO study group. *Technical Report Series, 675*. WHO: Geneva; 1982.
17. WHO Expert Committee on Leprosy. *Technical Report series, 768. Sixt Report*. WHO Geneva; 1988.
18. WHO. Enhanced global strategy for further reduce the disease burden due to leprosy (plan period 2011-2015). *Regional Office for South East Asia*. New Delhi, 2009.
19. World Health Assembly (WHA). *Resolutions on Neglected Tropical Diseases; 1948-2013*. Geneva: WHO, 2013.
20. WHO Chemoterapy of leprosy. *Technical Report Series Report No. 847*. Geneva, Switzerland: WHO. 1994.
21. Souza CS, Roselino AMF, Figueiredo F, Foss NT. Lucio's phenomenon: clinical and therapeutic aspects. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2000; 68: 417-25.

Dott.ssa Angela Corpolongo, Dirigente Medico UOC Malattie Infettive e Tropicali ad elevata intensità di cura e altamente contagiose, INMI Lazzaro Spallanzani, Roma

Per la corrispondenza:
angela.corpolongo@inmi.it