

## LA LEBBRA

E. Nunzi\*, S. Deepak\*\*, A. Clapasson\*, S. Noto\*

(\*)**Centro di riferimento nazionale per il Morbo di Hansen.  
U.O. Dermatologia Sociale. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di  
Genova.**

(\*\*) **Associazione Italiana Amici di R. Follereau. Bologna.**

### INTRODUZIONE

La lebbra è una malattia importante per la comunità in quanto contagiosa e per l'individuo malato in quanto invalidante. I dati epidemiologici più recenti forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) risalgono all'inizio del 2006: 219.000 i malati di lebbra inseriti nei registri di trattamento (prevalenza); 296.499 i nuovi casi diagnosticati nel corso dello anno 2005 (incidenza). Da questi dati sono esclusi i paesi europei che nel 2002 presentavano una prevalenza di 45 malati e 34 nuovi casi diagnosticati.

### DEFINIZIONE

La **lebbra** è una malattia infettiva che si manifesta, in individui suscettibili, dopo il contatto con il *Mycobacterium leprae*. La speciale affinità di questo micobatterio per i nervi periferici e la sua localizzazione cutanea si estrinsecano, dopo un lungo periodo di incubazione, in manifestazioni cliniche che rappresentano il risultato della reazione tissutale dell'organismo (Nunzi e Leiker, 1995).

### PATOGENESI

Il *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) è un bacillo acido-resistente (BAR), individuato da Hansen nel 1872 e considerato un parassita a vita intracellulare obbligata. Il *M. leprae* non è coltivabile *in vitro* ( terreni e colture cellulari); può essere invece coltivato *in vivo* nel cuscinetto plantare del topo immunocompetente (Shepard, 1960). Nel topolino "nudo" o timentomizzato la moltiplicazione bacillare non si arresta e l'infezione si generalizza coinvolgendo organi interni e i nervi periferici.

In tutti i paesi con lebbra endemica, anche in quelli con maggiore prevalenza, i malati non sono distribuiti uniformemente sul territorio ma si localizzano in determinate zone (distribuzione in "spots") dove la prevalenza è nettamente superiore alla media nazionale. Le caratteristiche ambientali rappresentano uno dei fattori che giustificano questo raggruppamento: un ambiente degradato dal punto di vista sociale ed igienico contribuisce a mantenere attiva la catena di trasmissione del bacillo della lebbra favorendo il contatto tra bacilli riversati all'esterno dai malati e le persone sane.

La storia naturale della lebbra inizia con l'ingresso del *M. leprae* nell'organismo umano attraverso la cute non integra o le alte vie respiratorie che rappresentano la principale via di entrata diretta. La immunità cellulo-mediata (ICM) dell'ospite condiziona la sorte del *M. leprae* penetrato nel corpo umano. La maggior parte della popolazione (oltre il 95%) non sviluppa la malattia, anche se ha contatti stretti con malati: il bacillo penetra nell'organismo, causa una transitoria infezione e poi viene eliminato.

In una piccola percentuale dei casi il bacillo riesce a superare le difese dell'organismo prolungando lo stato di infezione subclinica, evidenziabile mediante il dosaggio di anticorpi anti-*M. leprae*. Dopo un periodo più o meno lungo questo stadio sub-clinico può sfociare nella lebbra malattia oppure può evolvere a guarigione spontanea, secondo il livello di ICM dell'ospite. È l'ICM infatti che condiziona

l' insorgenza della malattia e che determinerà l'espressione della lebbra nelle sue varie forme cliniche. I fattori che vengono considerati rilevanti nel determinare il tipo di ICM verso il *M. leprae* sono la via di penetrazione del bacillo nell'organismo ospite, i precedenti contatti con micobatteri ambientali e i fattori genetici. Dall' interazione di questi fattori nasce la dicotomia della lebbra malattia: forme ipergiche con pochi bacilli o paucibacillari (PB) e forme ipo-energie con abbondante carica batterica o multibacillari (MB).

La limitata carica bacillare che può penetrare nell'organismo per via transcutanea induce una forte risposta ICM, genetica permettendo, creando un ambiente ostile al *M. leprae*. Sfuggono alla aggressione immunitaria i bacilli localizzati in strutture non raggiungibili dalle cellule deputate alla ICM( derma papillare, muscolo erettore del pelo, ghiandole sudoripare, cellule di Schwann). In questi siti, al riparo dall' ICM, il bacillo si moltiplica e, approfittando di diminuzioni intercorrenti della immunità, si diffonde localmente attraverso il sistema nervoso periferico cutaneo. Il periodo di incubazione di circa 3 - 5 anni finisce con la comparsa di una forma di lebbra iperergica e paucibacillare in cui le lesioni cliniche rappresentano l'estrinsecazione della aggressione immunocellulare al *M. leprae*.

L'altro braccio della dicotomia è quello caratterizzato dalla ipo-energia dell'organismo nei confronti del bacillo che entra in grandi quantità attraverso le vie aeree. Il *M. leprae*, in questo caso, non essendo aggredito può installarsi in siti ottimali di crescita; nella cute il bacillo si localizza e moltiplica nel plesso vascolare superficiale del derma, caratterizzato da bassa temperatura (circa 30°C) e da un ricco apporto di ossigeno. In questa situazione di ipo-energia immunologica la carica bacillare aumenta senza provocare reazioni da parte dell'organismo ed i bacilli si diffondono per via ematica su tutto l'ambito cutaneo e in organi interni, particolarmente in quelli ricchi di sistema reticolo-istiocitario (linfonodi, fegato, milza). Con questa modalità si sviluppano le forme multibacillari in cui le lesioni cutanee rappresentano l'effetto del lento e continuo accumulo di bacilli nel derma. Questo meccanismo di formazione delle lesioni spiega il lungo periodo di incubazione che può raggiungere i 15 anni. L'anergia dell'organismo nei confronti del *M. leprae* fa sì che, nel periodo di incubazione, con bacillemia già in atto, il paziente sia completamente asintomatico. Solo nel periodo che precede immediatamente la comparsa della sintomatologia possono manifestarsi segni clinici prodromici .

## **CLASSIFICAZIONE**

Dal grado di ICM dell'ospite, che ha condizionato l' avvenuta infezione ed il suo sfociare nella malattia, dipende la carica batterica, il tipo e la distribuzione dell'infiltrato cellulare e l'espressione clinica della " lebbra malattia".

Ridley e Jopling (1962), basandosi sul grado di ICM, hanno raggruppato i vari quadri clinici componendo uno spettro che comprende 5 forme. Queste forme si estendono da un polo ipergico a forte ICM, pochi bacilli e poche lesioni rappresentato dalla **forma tubercoloide** o **TT**, a un polo anergico, a debole o nulla ICM, con miliardi di bacilli diffusi sull'ambito cutaneo ed in organi interni, lesioni cutanee numerose e diffuse su tutto il corpo, costituito dalla **forma lepromatosa** o **LL**.

Tra le due forme polari si colloca un gruppo intermedio o borderline in cui Ridley e Jopling hanno riconosciuto 3 forme: la **borderline tubercoloide** o **BT**, la **borderline centrale** o **BB** e la **borderline lepromatosa** o **BL**.

Nelle regioni dove la lebbra è in estinzione i nuovi casi insorgono in età più avanzata, mostrano la tendenza a comparire raggruppati, in zone rurali e più frequentemente appartengono a forme multibacillari (BL, LL).

## ESAME CLINICO DEL MALATO

Le **lesioni cutanee** in cui si esprime la malattia attiva sono: macule, papule, placche, noduli, infiltrazione diffusa. Queste lesioni sono variamente presenti nelle forme di lebbra.

La ICM oltre che determinare la distribuzione delle lesioni e il tipo di lesione, ne condiziona le **caratteristiche morfologiche**. I *bordi* netti, a volte rilevati, sono propri delle forme iperergiche paucibacillari, mentre i bordi sfumati sono una caratteristica delle forme ipo-energetiche multibacillari. L'esame obiettivo deve essere completato dalla ricerca, con la palpazione nei siti di reperi, di nervi ipertrofici o di consistenza fibrosa. I punti di reperi corrispondono al tragitto superficiale di un nervo o al transito **di tronchi nervosi in canali osteo-fibrosi**.

Nei malati che hanno subito episodi di leproreazione, **alla palpazione si apprezza un ingrossamento fusiforme** a monte dello strozzamento che si forma al passaggio del nervo nei canali osteo-fibrosi. Un nervo infiammato (edematoso) per leproreazione (vedi oltre) appare dolente o dolorabile non solo nel punto di reperi ma anche lungo il decorso a monte dello strozzamento. Le leproreazioni ripetute accelerano la comparsa di danni ai tronchi nervosi periferici e quindi l'apparire di invalidità.

Nelle forme avanzate LL i nervi si palpano come cordoni di consistenza fibrosa. Nella forma lepromatosa tardiva non trattata l'interessamento dei nervi periferici è multiplo, simmetrico e a lenta evoluzione.

## ESAMI PARACLINICI E DI LABORATORIO

La **ricerca della sensibilità** (tattile, termica, dolorifica) viene effettuata su lesioni o in aree di innervazione dei tronchi nervosi colpiti dal processo morboso. La sensibilità termica è generalmente compromessa per prima; segue la dolorifica e poi la tattile.

L'esame della sensibilità va condotto con calma e tranquillità, il paziente non deve osservare le manualità dell'esaminatore. È necessario confrontare le risposte ottenute sulla parte lesa con quelle ottenute su un'area controlaterale clinicamente indenne.

La **ricerca di bacilli acido resistenti** (BAR) viene effettuata in lesioni cutanee e in "zone fredde", es. nei lobi auricolari, mediante lo "striscio cutaneo". I vetrini si colorano con la metodica di Ziehl-Nielsen. Gli strisci vengono osservati al microscopio ottico in immersione. Il *M. leprae* si colora in rosso; appare di forma bastoncellare, sia isolato che raccolto in *mazzi* o in globi.

L'**esame istologico** è indispensabile per la diagnosi di lebbra indeterminata e delle forme neuritiche pure. È necessario inoltre, secondo la normativa italiana, per la conferma diagnostica delle forme di lebbra conclamata dello spettro. I preparati vengono colorati con ematossilina-eosina per studiare il tipo e la localizzazione dello infiltrato e con metodica di Fite-Faraco ( **rappresenta una modifica** della colorazione di Ziehl-Nielsen) per individuare i BAR.

## FORME PAUCI E MULTIBACILLARI

L'OMS, introducendo nel 1982 la polichemioterapia, distingueva **secondo la carica bacillare** i pazienti in multibacillari e paucibacillari; sono paucibacillari (PB) le forme I, TT e parte della BT; mentre le multibacillari (MB) sono una parte della BT e le BB, BL e LL. In seguito (OMS, 1988) semplificava l'indagine microbiologica basando la distinzione tra PB e MB sulla positività o negatività degli strisci cutanei: i pazienti con striscio cutaneo positivo erano classificati come multibacillari, mentre quelli con esame dello striscio negativo erano paucibacillari.

## TERAPIA

Per impedire l'insorgenza di ceppi di *M. leprae* resistenti i sei farmaci che attualmente possono essere utilizzati negli schemi polichemioterapici non devono essere somministrati in monoterapia

**Farmaci di prima scelta:** Dapsone (DDS), Rifampicina (la rifampicina era e rimane il farmaco dotato di maggior potere battericida nei riguardi del *M. lepre*), e Clofazimina

**Farmaci di seconda scelta:** da utilizzare in caso di comparsa di effetti collaterali nell'uso dei farmaci di prima scelta: Ofloxacina, Minociclina e Claritromicina .

**Schema terapeutico OMS 1982:** Nel 1982 l'OMS ha proposto per la cura della lebbra due schemi polichemioterapici: con 2 farmaci (Dapsone e Rifampicina) per un totale di 6 mesi per i malati paucibacillari e con 3 farmaci (Dapsone, Rifampicina e Clofazimina) per 24 mesi per i multibacillari. **Questo schema è stato adottato dalle "Linee guida per il controllo del morbo di Hansen in Italia".**

## LE LEPROREAZIONI

Le leproreazioni rappresentano episodi acuti infiammatori che compaiono generalmente nel corso della malattia ma a volte possono rappresentarne l'esordio. Le leproreazioni possono essere scatenate da stress, terapia, gravidanza e infezioni intercorrenti.

In corso di lebbra ogni episodio acuto è da considerare in prima istanza leproreazione.

Si riconoscono due tipi di leproreazioni ben distinte per patogenesi e clinica: tipo 1 e tipo 2.

Il **Tipo 1 o reazione reversal** compare nelle forme borderline. Il cardine della patogenesi è rappresentato dal T linfocita sensibilizzato verso antigeni del *M leprae* ; è clinicamente rappresentata dalla trasformazione infiammatoria di lesioni cutanee preesistenti o dalla comparsa di nuove lesioni edematose e eritematose; oltre alla cute possono essere colpiti i nervi periferici con neuriti. Cute e sistema nervoso periferico possono essere interessati contemporaneamente. Le leproreazioni possono apparire in modo subdolo con scarsa sintomatologia cutanea, con neuriti "silenti" e rimanere in uno stadio sub-acuto. Le **leproreazione di tipo 2** compaiono nelle forme lepromatose o borderline lepromatose, rappresentano una patologia da immunocomplessi che può interessare la cute ( eritema nodoso, orticaria), articolazioni, linfonodi, epididimo, apparato oculare, reni.

La diagnosi di leproreazione deve essere precoce per evitare il costituirsi di danni irreversibili in particolare ai nervi periferici. Le reazioni rappresentano l'unica situazione di emergenza della lebbra.

## COMPLICANZE DA DANNO DEI NERVI PERIFERICI

L'interessamento dei nervi periferici è parte integrante della storia naturale della lebbra. Una diagnosi precoce, un trattamento efficace, leproreazioni prontamente riconosciute e trattate adeguatamente evitano il danno permanente dei nervi. Anche dopo la fine della terapia il danno dei nervi periferici può riproporsi in modo acuto e doloroso (leproreazione) o silente (recidiva), con o senza la comparsa di segni cutanei.

I controlli post-terapeutici sono quindi necessari e devono comprendere l'esame della funzionalità dei nervi periferici mediante gli esami neurofisiologici e/o il controllo clinico. La comparsa di dolori neuritici e l'ampliamento di aree di anestesia sono sintomi che segnalano il progredire del danno dei nervi periferici.

Nella lebbra le branche vegetativa, sensoriale e motoria del sistema nervoso periferico sono

coinvolte in successione dando rispettivamente, come riscontro clinico ipo-anidrosi, anestesia e paralisi muscolare.

**Per prevenire le invalidità è necessario:**

- proteggere le estremità anestetiche;
- individuare e curare le infezioni cutanee il più precocemente possibile;
- idratare, applicando prodotti topici, la cute secca delle estremità;
- correggere con plantari o scarpe ortopediche le posizioni viziate;
- intervenire con neurelisi sui nervi compressi nel loro passaggio in canali osteo-fibrosi;
- educare i pazienti spiegando loro come si formano le invalidità ed insegnare a prevenirle evitando ustioni alle mani e lunghe camminate ecc. Inoltre è necessario utilizzare scarpe adatte e controllare quotidianamente i piedi, le mani e gli occhi per individuare i primi segni di danno o infezione;
- eseguire esercizi di fisioterapia.

In corso di lebbra **l'apparato oculare** può essere coinvolto secondariamente all'interessamento del nervo facciale e del trigemino e per invasione dei bacilli. L'occhio può essere interessato acutamente in corso di leproreazione di tipo2.

## **LA LEBBRA IN ITALIA**

In Italia fino agli anni '60 - inizio anni '70 la lebbra autoctona era concentrata in piccoli focolai rurali nella riviera ligure di ponente, costa ionica calabrese e siciliana; casi sporadici erano presenti in Puglia, Sardegna, Molise, Toscana, foci del Po. Oggi questi focolai si possono considerare quasi del tutto estinti; non totalmente perché nell'ultimo decennio pochi casi autoctoni sono comparsi in Calabria e Sardegna nei siti dei tradizionali focolai.

Negli anni '50 si ebbe un aumento dei casi dovuto al ritorno di militari che, per cause belliche, avevano soggiornato in paesi con lebbra endemica (Somalia, Etiopia, Kenia, India). Nel nostro Paese la lebbra è oggi principalmente sostenuta dai casi di importazione: italiani che hanno soggiornato in Paesi con lebbra endemica e immigrati provenienti da questi paesi.

La lebbra può quindi apparire in ogni punto del territorio. Il legame tra lebbra ed immigrazione in Italia è dimostrato dall'esame dei nuovi casi tra il 1970 e il 2003. Dal 1970 al 1979 sono stati diagnosticati 102 casi di lebbra di cui 16 immigrati (16%) mentre tra il 1980 e il 1989 sono stati identificati 76 di lebbra, di questi 25 erano immigrati (33%). Dal 1990 al 1999 i casi di lebbra diagnosticati ammontavano a 112 di cui 77 immigrati (69%). Nel quinquennio 2000-2004 sono stati diagnosticati 47 nuovi casi di cui il 77, 4% tra gli immigrati.

Infine il controllo della lebbra in Italia è reso più complesso dalla presenza di immigrati irregolari.

I punti qualificanti del controllo della lebbra in Italia devono essere: la didattica, un laboratorio esperto sovraregionale ( la maggior parte delle false diagnosi sono attribuibili ad errori di laboratorio), centri in grado di stabilire il ciclo terapeutico e di trattare le complicanze. Questi punti sono state ripresi dal “ **Documento di linee-guida per il controllo del Morbo di Hansen in Italia**” (G.U. del 29/7/1999, suppl. ord. N.176) e riconosciuti dal **Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri** del maggio 2001( G.U. n.182 del 7/8/2001).

Elementi importanti delle **linee guida** sono: l'adozione del trattamento OMS del 1982 e dei nuovi farmaci di seconda linea, la necessità degli esami microbiologici a scopo diagnostico e nel follow up post-terapeutico che viene mantenuto. In questo documento sono inoltre indicate le definizioni da utilizzare per compilare i dati epidemiologici: è malato di Morbo di Hansen chi è trattato,

mentre non sono definiti malati i “soggetti” sotto controllo post-terapeutico e i “soggetti” già trattati che mostrano invalidità permanenti da Morbo di Hansen. Inoltre vengono individuati casi selezionati che necessitano di **ricovero temporaneo** e ciò per abolire i ricoveri a vita.

Il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri è indicato come “ **Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome in materia di Morbo di Hansen**”; questo documento istituisce centri territoriali a livello regionale e riconferma i quattro Centri di riferimento nazionale. Ai centri di riferimento nazionale spetta la conferma della diagnosi e lo stabilire i protocolli terapeutici; devono diventare inoltre centri di educazione permanente per la malattia. Questi centri di primo e secondo livello sono scelti tra strutture dermatologiche del Sistema Sanitario Nazionale(SSN). L’ Atto di indirizzo istituisce una commissione nazionale esperti e un **laboratorio sovregionale per il Morbo di Hansen** presso il Centro di riferimento nazionale di Genova a disposizione delle strutture del SSN.

### **EVOLUZIONE DELLA LEBBRA NEGLI ULTIMI 15 ANNI**

L’intensificazione delle attività di ricerca, diagnosi e cura della lebbra all’inizio degli anni novanta ha portato ad un aumento dell’incidenza della malattia in molti paesi del mondo. L’intenso lavoro di controllo comincia ora ad avere un impatto benefico anche sull’incidenza sebbene la riduzione sia molto graduale. L’unica eccezione a questa situazione è l’India, dove negli ultimi 3 anni, il numero di nuovi casi è drasticamente diminuito a più del 50% creando qualche sospetto che sia una diminuzione “politica” per poter dimostrare al mondo che il paese è capace di “eliminare” la lebbra. La tabella N.1 presenta un’analisi sotto questo aspetto nei paesi con maggior epidemia di lebbra (OMS, 2006).

### **Bibliografia**

- **Nunzi E. e Leiker D. L. (1995), Manuale di Leprologia, 2° edizione, OCSI-Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau, Bologna.**
- **OMS (2006), Weekly Epidemiological Record, 11 August 2006, OMS, Geneva, Switzerland**
- **Ridley D.S. e Jopling W.H. (1962) A classification of leprosy for research purposes. Leprosy Review 33, 119-128.**
- **Shepard C.C. (1960) The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. Journal of Experimental Medicine 112,445-454.**

**Tabella 1: Evoluzione di nuovi casi nei paesi con maggiore endemia della lebbra**

<b>Paese</b>	<b>1993</b>	<b>2002</b>	<b>2005</b>
Angola	339	4272	1877
Bangladesh	6.943	9.844	7.882
Brasile	34.235	38.365	38.410
Cina	3.755	1.646	1.658
Repubblica Democratica del Congo	3.927	5.037	10.737
Egitto	1.042	1.318	1.134
Etiopia	4.090	4.632	4.698
India	456.000	473.658	161.457
Indonesia	12.638	12.377	19.695
Madagascar	740	5.482	2.709
Mozambico	1.930	5.830	5.371
Myanmar	12.018	7.386	3.571
Nepal	6.152	13.830	6.150
Nigeria	4.381	5.078	5.024
Filippine	3.442	2.479	3.130
Sri Lanka	944	2.214	1.924
Tanzania	2.731	6.497	4.237