

LEPRA

(BOALA HANZEN)

VLADISLAV GOGU
CONFERENȚIAR UNIVERSITAR

DEFINIȚIE

Lepra este o maladie cronică, infecțioasă cauzată de *Micobacterium leprae* (bacilul Hansen), ale cărei manifestări clinice cutanate, nervoase și viscerale sunt datorate afectării sistemului reticulo-endotelial.

DATE ISTORICE

- Este cunoscută din antichitate ca una din cele mai cumplite boli, fiind descrisă încă în sec XV-X î.e.n. de egiptenii, indienii și chinezii antici
- Primele măsuri profilactice se referă la s.VIII-V î.Hr. care prevedeau izgonirea bolnavilor din localități, izolarea lor, lipsirea drepturilor de cetățean, destituirea căsătoriei.
- La fel boala este amintită în Roma și Grecia antică.
- Mai târziu prin secolele VII și VIII boala este răspândită în rândul populației langobarde (popor germanic din nordul Italiei).
- Prin secolul IX și XI boala este amintită în Würzburg, Bremen, unde a fost relatat și despre primele colonii de leproși (Leprosorium)
- În Evul Mediu, boala atinge un apogeu în secolul XIII, cruciadele fiind considerate ca unul din factorii importanți care au determinat răspândirea bolii, și dispare la sfârșitul secolului al XVI-lea, lăsând bolnavii cu forma cronică de lepră.
- Astfel în sec XIII au fost cunoscute cca 19 mii de leprozerii.
- În secolul XIX în Norvegia a avut loc o extindere mare a bolii, atingând cifra de 2800 de leproși

DATE ISTORICE

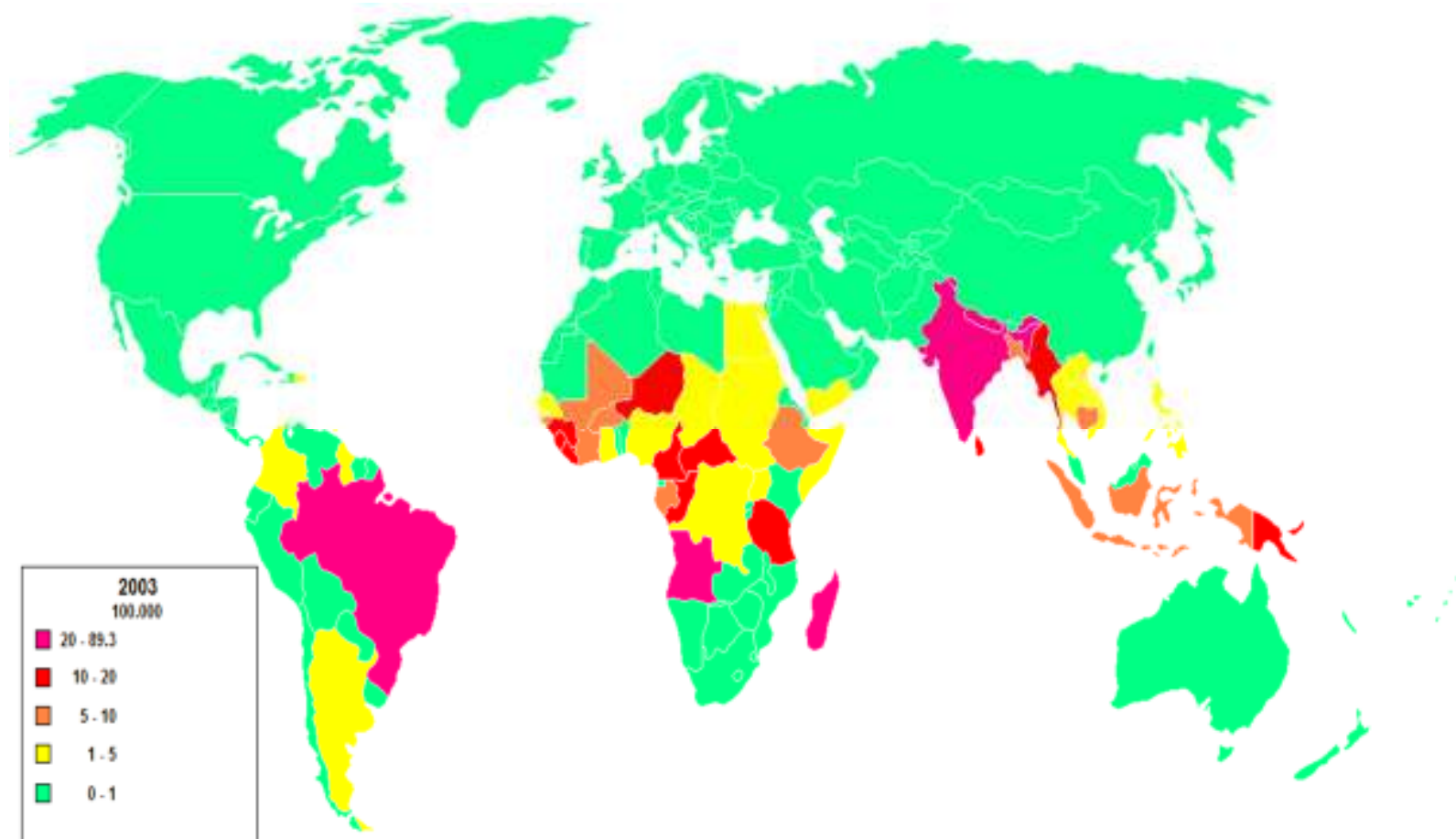


- În 1847, **Denielssen** și **Boech** au separat lepra de alte maladii asemănătoare
- În 1873 savantul norvegian **Armauer Hansen** a izolat agentul patogen.

EPIDEMIOLOGIE

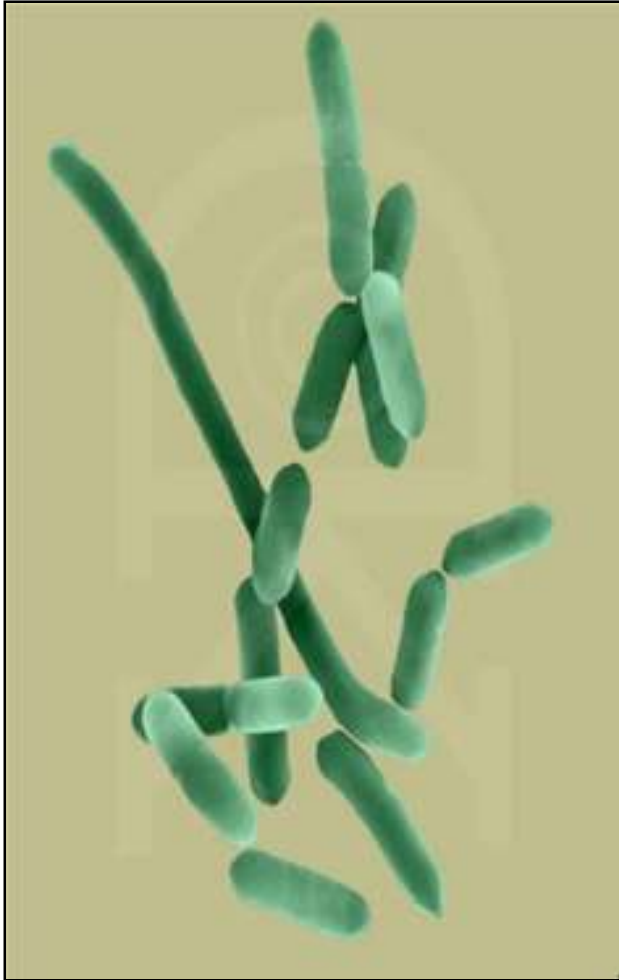
- După datele OMS, la începutul anilor 80 în lume erau înregistrate aproximativ 14 mln cazuri de lepră.
- Având în vedere eficacitatea tratamentului combinat, s-a decis scoaterea de la evidență a pacienților tratați timp de 6 – 24 luni (în dependență de formă).
- Astfel în prezent anual sunt înregistrate cca. 1 mln. de cazuri în tratament și 200-300 mii cazuri noi.
- Boala are un caracter de răspândire endemic, incluzând 91 de țări din lume și mai ales țările tropicale și subtropicale, sudul Asiei și Extremul Orient, Africa, America Centrală.

RĂSPÂNDIREA LEPREI PE GLOB 2003



- După datele OMS, la începutul anilor 80 în lume erau înregistrate aproximativ 14 mln cazuri de lepră.
- Având în vedere eficacitatea tratamentului combinat, s-a decis scoaterea de la evidență a pacienților tratați timp de 6 – 24 luni (în dependență de formă).
- Astfel în prezent anual sunt înregistrate cca. 1,8 mln. de cazuri în tratament și 200-300 mii cazuri noi.
- Numărul bolnavilor invalidizați după lepră constituie cca. 2 mln (OMS-1995)
- Boala are un caracter de răspândire endemic, incluzând 91 de țări din lume și mai ales țările tropicale și subtropicale, sudul Asiei și Extremul Orient, Africa, America Centrală.

ETIOLOGIE



- Bacilul Hansen sau *M. leprae* la fel ca agentul patogen al tuberculozei face parte din familia *Micobacteriaceae*, genul *Micobacteria*.
- Are lungimea de 1-7 μm , diametrul 0,2-0,5 μm sub formă de bastonașe cu marginile alungite.
- Este un bacil acid – alcoolo - rezistent care se colorează roșu intens după metoda Ziehl-Nielsen. Sub acțiunea medicației antileproase el își pierde acido-alcoolo-rezistența și devine cromofob, constituind cauza recidivelor bolii în absența unui tratament suficient de prelungit.
- Are o structură antigenică complexă (Ag termolabil - polisaharid; Ag termostabil -proteic, specific) dar poate avea o reactivitate încrucișată cu alte micobacterii.
- Este un agent grampozitiv, imobil cu un ciclu de replicare foarte lent (12 zile).
- Este un parazit strict intracelular și până nu demult nu a putut fi cultivat pe medii artificiale, însă actualmente s-a reușit să se cultiveze pe un mediu care necesită acid hialuronic.
- Rezistența la mediul ambiant este puțin studiată, însă se știe că poate supraviețui până la 9 zile în secretul nazal și 10-12 ani în leproamele păstrate în glicerină de 40% la temperatura de cameră.

Surse naturale de *M.leprae*



- Până nu demult se considera că *M. leprae* parazitează în exclusivitate omul infestat, dar sa stabilit că în natură mai există cel puțin trei specii de animale care sunt purtătorii acestui agent: cimpanzeu, mangabeii și tatuul (astfel 10% din tatuul din Luiziana și Taxisul de Vest sunt afectați).

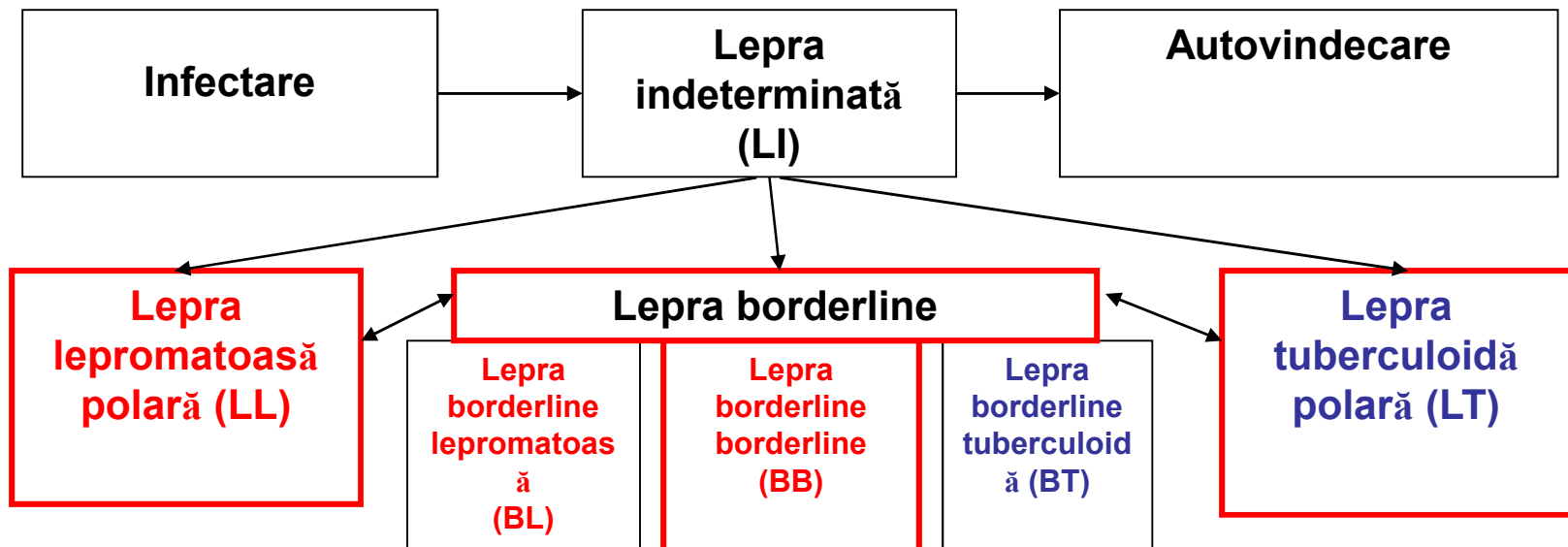
Dasypus novemcinctus



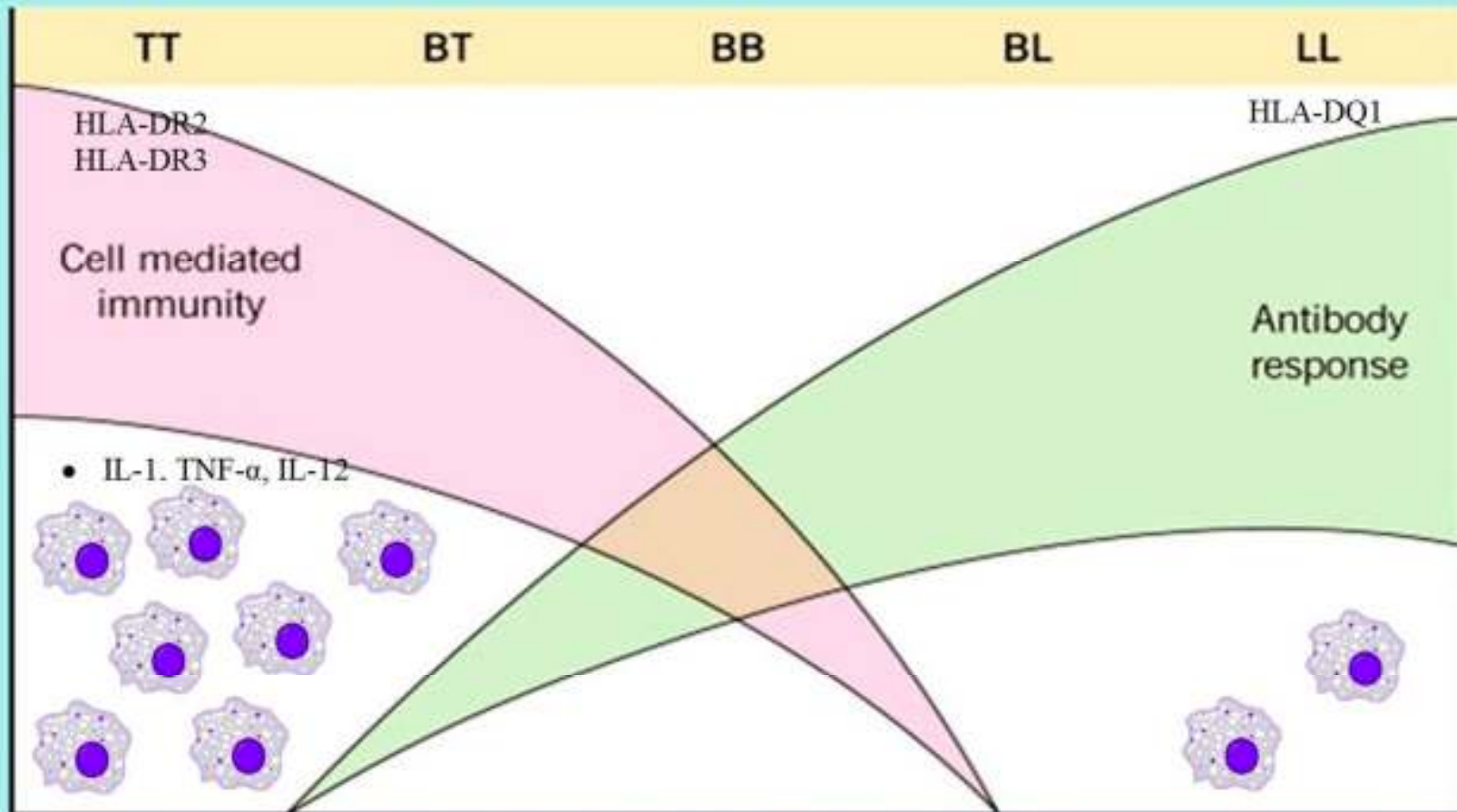
CĂILE DE CONTAMINARE

1. Contact direct îndelungat între purtător și receptor:
 - mai frecvent aerogen, prin **secreție nazală**, salivă
 - secrețiile plăcilor deschise, lapte, spermă, secreție vaginală, sânge și urină.
 2. Contact indirect prin
 - veselă
 - praful de cameră,
 - pe lenjerie și îmbrăcăminte sau alte obiecte
- Poarta de intrare este pielea dezintegrată, mucoasa nazală, organele genitale, tubul digestiv.
 - Contactul trebuie să fie mai mulți ani, mai receptivi fiind copiii.
 - Numai o mică parte de contacti iau boala, fiind vorba și de un teren predispozant.
 - Perioada de incubație este foarte variată fiind de la 2 până la de 20 ani.

CLASIFICAREA LEPREI (Ridley & Jopling)



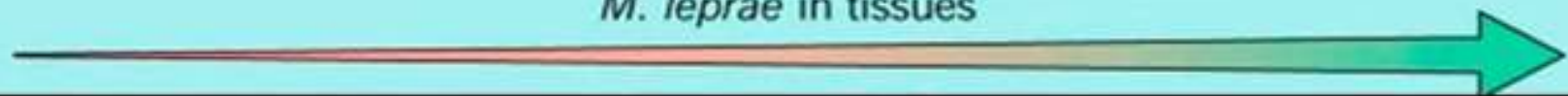
THE CLINICAL-IMMUNOLOGIC SPECTRUM OF LEPROSY



Tissue expression of cytokines

IL-2, IFN- γ , TNF- β IL-4, IL-5, IL-10, IL-13

M. leprae in tissues



Patogenia leprei

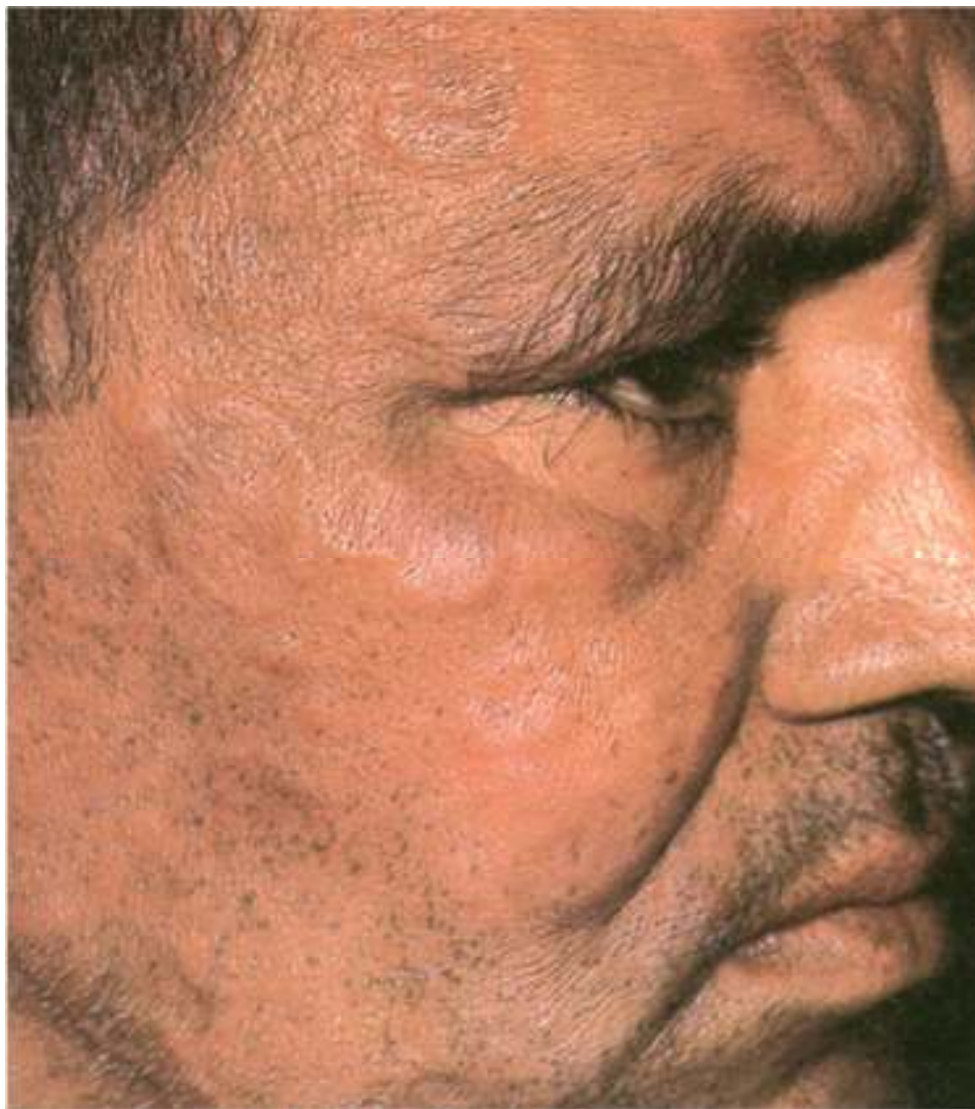
- Dezvoltarea formelor tuberculoide este mai frecventă la indivizii cu genele HLA-DR2 și HLA-DR3, iar asocierea cu gena HLA-DQ1 se întâlnește mai des la bolnavii cu forme lepromatoase.
- În cazul formelor multibacilare de lepră se realizează un răspuns imun mediat preponderent de limfocitele Th2, care generează un profil citokinic antiinflamator (IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13). Aceste citokine inhibă activitatea macrofagilor, care la rândul lor au un rol decisiv în eliminarea agentului patogen din organism, și ridică concentrația serică de imunoglobuline, care, cu regret, nu au valoare semnificativă în distrugerea bacilului Hansen.
- În cazul formelor paucibacilare de lepra, unde se depistează un număr mic de bacterii în focare, răspunsul imun în mare măsură este generat de limfocitele Th1 CD4⁺, prin intermediul citokinelor proinflamatoare IL-2, IFN- γ și TNF- β , expresiei unei proteine antimicrobiene numită granulozina și stimulării activității macrofagilor. Pă lângă faptul că, macrofagii sunt stimulați de limfocitele Th1, ele mai au un ciclu de stimulare autocrin, prin eliberarea citokinelor IL-1, TNF- α și IL-12.
- Defectele în imunitatea înăscută care, în formele multibacilare de lepră, blochează expresia receptorilor TLRs (Toll-like-receptors), în special TLR1 și TLR2, și respectiv, reduce la minim prezența în focare al celulelor prezentatoare de antigen CD1b⁺, limfocitelor Th1 și macrofagilor.

Manifestări clinice	LL	BL	BB	BT	TT	I
Tipul de leziuni	Macule Papule Nodozități Infiltrație difuză	Macule Papule Infiltrație difuză	Plăci denivelate cu depesiuni punctiforme	Plăci infiltrate	Plăci infiltrate, adesea hipopigmentate	Macule, deseori hipopigmentate
Numărul leziunilor	Multiple	Multe	Multe	Unice cu leziuni satelite (mai mult de 5)	Una sau câteva (până la 5)	Una sau câteva
Distribuția leziunilor	Simetrică	Tendința spre simetrie	Asimetrie evidentă	Asimetrică	Asimetrie localizată	Variabilă
Demarcajul leziunilor	Limita neclară	Limite prost conturate	Limite prost conturate	Limite bine conturate	Limite bine conturate	Variabilă
Sensibilitatea	Scăzută în faza tardivă	Scăzută	Scăzută	Absentă	Absentă	Scăzută
Bacili în piele	Foarte mulți	Mulți	Mulți	Puțini (unice)	Absenți	De obicei absenți

LEPRA LEPROMATOASĂ

- Este cea mai gravă formă care se supune terapiei destul de greu și fără tratament se termină cu deces letal în 8-10 cazuri la sută
- Se caracterizează prin erupții cutanate variate,
- Împlicarea precoce în proces a mucoaselor și a organelor interne
- Atingere mai tardivă a sistemului nervos periferic
- În toate leziunile se depistează o cantitate mare de agenți patogeni
- Proba la lepromină (sau reacția Mitsuda) este negativă

LEPRA LEPROMATOASĂ



- **Leziunile cutanate** apar inițial sub formă de **macule eritematoase și hipopigmentate** de dimensiuni mici și fără limite bine conturate.

- Erupțiile sunt aranjate **simetric** cu localizare electivă pe **față, urechi, frunte și membrele superioare.**

- Treptat erupțiile devin mai infiltrate, de o **culoare galben-maronie**, aspect uleios și un luciu caracteristic, grație hiperfuncției glandelor sebacee.

LEPRA
LEPROMATOASĂ



LEPRA LEPROMATOASĂ



La fel se notează o **hipofuncție progresivă a glandelor sudoripare** și o **cădere a părului la nivelul arcadelor supraorbitale** și alte zone faciale cu excepția scalpului.

LEPRA LEPROMATOASĂ





LEPRA
LEPROMATOASĂ

- Ulterior pe zonele infiltrate apar elemente sub formă de **tubercule și nodozități** indolore, de consistență **dur-elastică** cu diametrul de la 1-2 mm până 2-3 cm (numite **leproame**)





- care realizează un aspect caracteristic de **“facies leonin”**, cu fruntea îngroșată mult, cu pliuri profunde, cu zona sprâncenelor proeminentă și fără păr, cu nasul și buzele monstruoase sau cu urechile lățite.

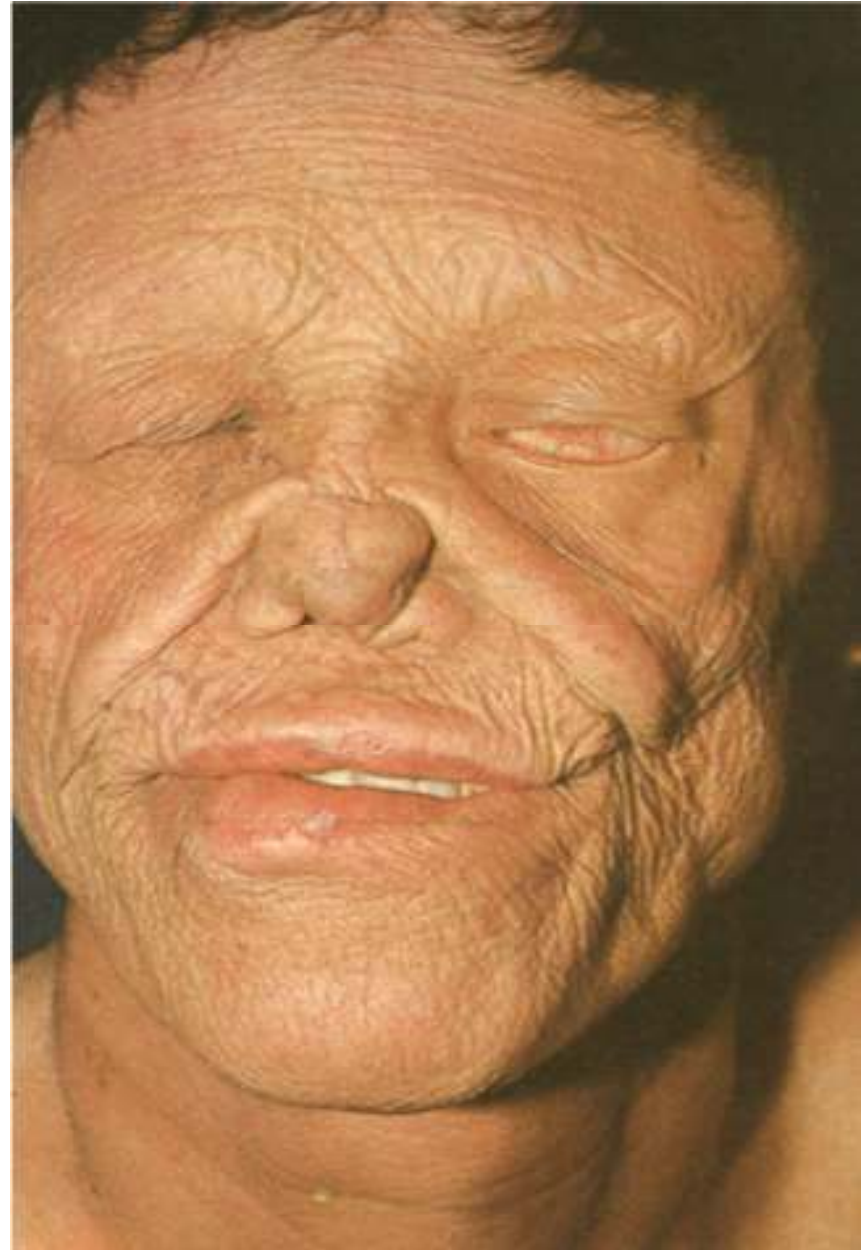


- Treptat leproamele se rămolesc și exulcerează, formând **ulcerații cu fundul murdar și marginile neregulate**, care au tendință lentă spre cicatrizare.



Leziuni ale mucoaselor

- coriză, rinită atrofică,
- ulcerații și perforații nazale,
- înfundarea nasului,
- infiltrate cu ulcerații și distrugerii la nivelul mucoasei bucale, faringelui, laringelui și tractului esofago-gastral.



Leziunile oculare



cheratite, iridociclite, episclerite, conjunctivite, blefarite (sunt frecvente și grave, ducând la orbire).

Atingerile nervoase

- tulburări de sensibilitate dureroasă și termică;
- hipertrofia nervului cubital și a altor nervi periferici;
- nevralgii intense,
- tulburări trofice sub formă de ulcerații, mal perforant, mutilații.

Atingerile nervoase



Atingerile nervoase



LEZIUNI UNGHIALE



LEPRA LEPROMATOASĂ

- **Manifestările viscerale**
 - slăbire progresivă,
 - febră,
 - adenopatii, orhoepididimită,
 - splenomegalie,
 - hepatomegalie,
 - leziuni endocrine, renale, pulmonare, digestive
ș.a.
- **Sistemul osos (grav afectat)**
 - osteoporoză difuză,
 - osteoartrite,
 - osteoliză.



LEPRA TUBERCULOIDĂ

- Este un tip benign de lepră, necontagios, în care sunt afectați, în special nervii periferici, dar este atinsă și pielea
- Leziunile sunt lipsite de păr și insensibile la atingere, temperatură sau durere
- În leziuni nu se evidențiază bacili
- Reacția la lepromină este intens pozitivă.

LEPRA TUBERCULOIDĂ

Leziunile cutanate sunt prezentate de **macule și plăci** cu marginile ușor ridicate, de culoare discret eritematoasă sau hipopigmentată, puțin numeroase dispuse asimetric



LEPRA TUBERCULOIDĂ

Ele au o tendință
la extensie
excentrică
centrifugă cu
vindecare centrală



LEPRA TUBERCULOIDĂ



LEPRA TUBERCULOIDĂ



LEPRA TUBERCULOIDĂ



LEPRA TUBERCULOIDĂ



LEPRA TUBERCULOIDĂ



LEPRA TUBERCULOIDĂ

(manifestări neurologice)

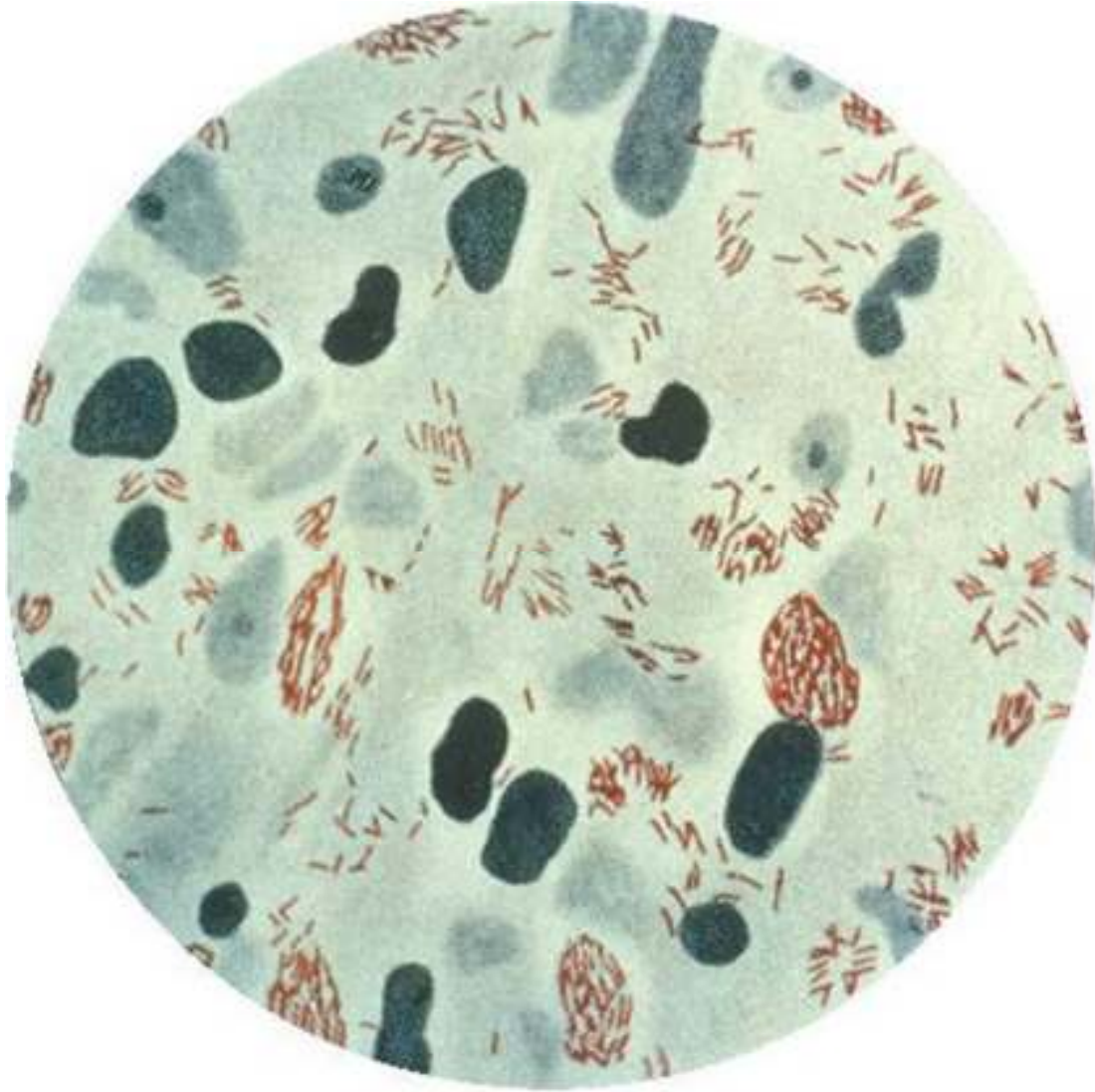
- În focarele cutanate inițial se dereglează sensibilitatea termică apoi dolică și tactilă
- În apropierea leziunilor cutanate putem observa nervi periferici îngroșați și bine palpabili.
- Afectarea nervilor duce la atrofie musculară (mai ales mușchii mâinilor), contracturi ale mâinilor și picioarelor, ulcere neurotrofice plantare (mal perforant) și mutilații falangiene.
- La afectarea nervului facial poate apărea lagoftalmul, cheratita și consecutiv ulcerul corneei cu orbire.







Examenul paraclinic



Examenul bacterioscopic al materialului luat de pe mucoasa nazală prin raclaj, din erupțiile cutanate prin incizie, sau din ganglionii limfatici, cu colorația după Ziehl-Nielsen, care permite vizualizarea bacilului Hanzen. În dependență de cantitatea bacililor evidențiați se stabilește **indexul bacteriologic (IB)**, care poate varia între 0 (nici un bacil/100 câmpuri) și 6 (peste 1000 bacili/câmp).

Examenul paraclinic

Examenul histopatologic

- **LL:** este relevant, cu evidențierea unui infiltrat dermic, localizat predominant în jurul vaselor și nervilor, constituit din histiocite macrofage spumoase, ce conțin în citoplasmă bacili Hansen (celule Virchow).
- **TT:** se denotă granuloame tuberculoide dispuse în ciorchine în jurul structurilor neurovasculare, compuse din celule epitelioid și uneori celule gigante Pirogov-Langhans, înconjugate de limfocite.

Examenul paraclinic

- **PCR** (reacția de amplificare genică în lanț), permite identificarea urmelor de AND microbial. Este de o importanță mai mare în formele paucibacilare de lepră, atunci când depistarea agentului patogen prin examenul microscopic prezintă dificultăți.
- **Teste serologice** pentru identificarea anticorpilor antileproși, unde ca antigen servesc glicolipidul I fenolic (PGL-1) și analogii săi semisintetici. Sunt mai relevante pentru formele multibacilare de lepră, deoarece, nivelul anticorpilor plasmatici crește direct proporțional cu cantitatea de bacili care au invadat organismul uman. Sensibilitatea acestor teste este de peste 95%.
- **Proba biologică** – prevede inocularea materialului examinat la mamiferele tatu, temperatura corpului al cărora de 30-35°C este optimală pentru dezvoltarea baciului Hanzen în ficat, splină și ganglionii limfatici.

TESTUL LA LEPROMINĂ

(nu are importanță diagnostică)

Se efectuează prin injectarea intradermală a **0,1 ml. de lepromină**.

În cazul testului pozitiv, peste 48 ore apare un eritem sau o papulă (**reacția Fernandes**) iar peste 2-4 săptămâni apare un tubercul cu necroză (**reacția Mitsuda**). Testul pozitiv evidențiază o reactivitate antileproasă bună cu probabilitatea minimă de contaminare și o evoluție mai benignă de lepră în caz de îmbolnăvire. Testul negativ prevede o vulnerabilitate maximală pentru contaminare și un pronostic evolutiv nefavorabil al bolii.



Probe funcționale (farmacodinamice)

- Permit identificarea atingerilor la nivelul sistemului nervos periferic:
 - **Proba cu histamină**, pentru evaluarea funcției sistemului nervos periferic. Pe zona cutanată afectată și pe o porțiune de piele intactă (martor) se aplică câte o picătură de soluție de histamină 1:1000 cu scarificare ulterioară. În mod normal, timp de 2-5 minute se instalează toate fazele ale reacției Lewis, secundare unui reflex de axon (eritem de câteva centimetri centrat de o urtică sau papulă). În cazul erupțiilor leproase, unde este afectată și inervația periferică, reacția Lewis este scăzută sau chiar absentă.
 - **Proba cu pilocarpină**, pentru evaluarea funcției glandelor sudoripare. Pe zona cutanată afectată și pe o porțiune de piele intactă (martor) se aplică tictură de iod 5%, se lasă să se usuce, apoi se injectează intradermal 0,2 ml de soluție de pilocarpină 1:1000 cu aplicarea ulterioară de pudră de amidon. În mod normal amidonul se colorează în albastru grație transpirației produse de pilocarpină. În focarele cutanate leproase amidonul se schimbă la culoare în mozaic, sau nu se decolorează deloc.

TRATAMENTUL LEPREI

- Speranța vindecării complete a bolnavilor de lepră a apărut numai în 1943, când medicul american Guy Henry Faget (1891–1947) a raportat despre efectul benefic al preparatelor sulfonice.
- Monoterapia îndelungată a adus însă, la apariția tulpinilor rezistente, care au făcut pronosticul terapeutic rezervat. Acest fapt a determinat tratarea pacienților metode de chimioterapie combinată

TRATAMENTUL LEPREI

- Preparatele sulfone (și anume DDS, sau diaminodifenilsulfona)
 - DDS (câte 50-200 mg/zi)
 - rifampicina (câte 300-600 mg/zi)
 - clofazimina (câte 100 mg/zi).
 - chinolonele și macrolidele din ultima generație. (recent se află în curs de evaluarea eficacității)
- Cura de tratament a leprei lepromatoase durează cel puțin 2-4 ani, dar această formă necesită tratament (cu întreruperi periodice) toată viața.
- Tratamentul leprei tuberculoase este cu mult mai scurt și durează aproximativ 6 luni de zile, după care este nevoie încă de 1-2 ani de tratament de siguranță

MDT Regimens

**It is crucial
that patients understand
which drugs they have
to take once a month and which
every day.**

Each blister pack contains treatment for 4 weeks.



PB adult treatment:

- Once a month: Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Once a day: Days 2-28
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Full course: 6 blister packs

PB adult blister pack



PB child treatment (10-14 years):

- Once a month: Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg+150 mg)
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Once a day: Days 2-28
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Full course: 6 blister packs

PB child blister pack

For children younger than 10, the dose must be adjusted according to body weight.



MB adult treatment:

- Once a month: Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 3 capsules of clofazimine (100mg X 3)
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Once a day: Days 2-28
 - 1 capsule of clofazimine (50 mg)
 - 1 tablet of dapsone (100 mg)
- Full course: 12 blister packs

MB adult blister pack



MB child treatment (10-14 years):

- Once a month: Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg+150 mg)
 - 3 capsules of clofazimine (50 mg X 3)
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Once a day: Days 2-28
 - 1 capsule of clofazimine every other day (50 mg)
 - 1 tablet of dapsone (50 mg)
- Full course: 12 blister packs

MB child blister pack

For children younger than 10, the dose must be adjusted according to body weight.

REAȚII LEPROASE

În timpul tratamentului cu antibiotice la 50% din pacienți apar reacții de acutizare, care se numesc reacții leproase.

- **Reacția tip I-** apare în timpul tratamentului bolnavilor cu lepra borderline (BB) și se manifestă prin accentuarea manifestărilor inflamatorii: edem și nevrita acută în zonele afectate. Se indică prednisolon 40-80 mg/zi.
- **Reacția tip II-** care se mai numește Eritema nodosum leprosum, se întâlnește la bolnavii cu lepra lepromatoasă (LL) și se manifestă prin apariția papulelor, preponderent pe membre, de culoare roșie, însoțite de dureri. La fel se notează. Frisoane, limfadenită, artralгии și nevrite. Formele ușoare se tratează cu aspirină și alte antiinflamatoare nesteroidice. Formele grave se cuplează cu talidomidă 400mg/zi pe noapte, sau prednisolon 40-80 mg/zi.

REAȚII LEPROASE



- **Reacția tip I**- apare în timpul tratamentului bolnavilor cu lepra borderline (BB) și se manifestă prin accentuarea manifestărilor inflamatorii: edem și nevrita acută în zonele afectate. Se indică prednisolon 40-80 mg/zi.

Profilaxia leprei

- majorarea bunăstării materiale a populației și ameliorarea condițiilor de alimentare și de trai,
- examenul profilactic periodic al populației din zonele endemice,
- depistarea precoce a bolnavilor, izolarea pacienților cu forme contagioase și tratamentul complet,
- monitorizarea persoanelor care au fost în contact îndelungat cu bolnavii de lepră și tratamentul preventiv în caz de necesitate,
- vaccinarea și revaccinarea prin tulpina atenuată BCG.