

Helena Biasizzo<sup>1</sup>, Petra Grbec<sup>2</sup>

## Lepra (gobavost)

### Leprosy

#### IZVLEČEK

---

KLJUČNE BESEDE: lepra, klasifikacija, klinična slika, zdravljenje

Lepra (gobavost) je kronična infekcijska bolezen, ki prizadene predvsem kožo in periferno živčevje. Povzročata jo bakteriji *Mycobacterium leprae* in *Mycobacterium lepromatosis*. Kljub velikim naporom Svetovne zdravstvene organizacije in številnih nevladnih organizacij lepra v nekaterih državah tropskega in subtropskega pasu še vedno predstavlja veliko zdravstveno težavo. Ocenjujejo, da je na svetu približno dva milijona ljudi, ki so zaradi lepree trajno invalidni. V prispevku je predstavljena patofiziologija, klinična slika in klasifikacija bolezni. Opisan je tudi sodoben način zdravljenja s kombinacijo več različnih antibiotikov.

#### ABSTRACT

---

KEY WORDS: leprosy, classification, clinical picture, treatment

Leprosy is a chronic infectious disease, which primarily affects the skin and peripheral nervous system. It is caused by two pathogens: *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*. Despite the efforts of the World Health Organization and numerous non-governmental organisations, leprosy still presents a major public health problem in some tropical and subtropical countries. It is estimated that there are around two million people worldwide permanently disabled because of leprosy. In this article, we present the pathophysiology, clinical picture and classification of the disease. Contemporary treatment with different antibiotics is also described.

---

<sup>1</sup> Helena Biasizzo, dr. med., Oddelek za infektologijo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; helena.biasizzo@gmail.com

<sup>2</sup> Petra Grbec, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

## UVOD

Lepra (gobavost) je kronična infekcijska granulomatozna večsistemska bolezen, ki jo povzročata bakteriji *Mycobacterium leprae* in nedavno odkrita *Mycobacterium lepromatosis*. Klinično se kaže predvsem s prizadetostjo kože, perifernega živčnega sistema, v sklopu bolezni pa so lahko prizadete tudi ledvice, oči, moda in drugi organi (1–4).

Včasih so ji rekli tudi »smrt pred smrtjo«, saj je bila lepra v preteklosti in je še danes ena izmed bolezni, ki bolnike najbolj telesno pohabi in stigmatizira (1). Zaradi stigmatizacije bolnikov z omenjeno boleznijo Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča uporabo imena hansenioza (angl. *hanseniosis*) oz. *Morbus Hansen*, po odkritelju bolezni, Norvežanu Gerhardu Armauerju Hansnu. Vendar se kljub priporočilom v medicinski literaturi še vedno večinoma uporablja ime lepra, zato bomo, da se izognemo nesporazumom, to besedo uporabljali tudi v tem prispevku (4).

Prvi zapisi o lepri se pojavijo že v starem veku v Indiji, Egiptu, Mezopotamiji in na Kitajskem. Bolezen se je iz Azije širila po celotni Evropi in dosegla epidemične razsežnosti v času križarskih vojn (11.–13. stoletje). To je bila bolezen fevdalne dobe v pravem pomenu besede (1). V 15. stoletju je epidemija nekoliko pojenjala, še do 19. stoletja pa so se po posameznih predelih Evrope ohranila endemična žarišča, npr. v Skandinaviji. V Novi svet se je širila iz Zahodne Afrike (trgovina s sužnji) in iz Evrope (raziskovalci, trgovci, vojaki) (5). Bolnike

so nastanili v posebnih ustanovah, imenovanih leprozoriji, ki so služili predvsem za osamitev bolnikov od okolice in niso imeli nobene vloge pri zdravljenju obolelih. Leprozorije so včasih imenovali tudi lazareti, po svetem Lazarju, ki je bil zaščitnik bolnikov z lepro. Obolelim so bile odvzete vse pravice, njihovi zakoni so bili izničeni, ponekod pa so bili proglašeni celo za mrtve. V 40. letih 20. stoletja je bilo na voljo prvo učinkovito zdravljenje z antibiotikom dapsonom, vendar se je z nesmotrno uporabo proti njemu hitro razvila odpornost. Danes imamo za lepro na voljo učinkovito zdravljenje s kombinacijo več različnih antibiotikov (1, 4).

Kljub učinkovitemu zdravljenju pa lepra v nekaterih državah še vedno ostaja velika zdravstvena težava. Ocenjujejo, da je na svetu približno dva milijona ljudi s trajnimi posledicami zaradi lepree. Te so večinoma deformacije udov, iznakažen obraz in slepota (6). Zaradi naraščajočega števila mednarodnih potnikov v endemična področja pa je prav, da to bolezen poznamo tudi pri nas.

## EPIDEMIOLOGIJA

Lepra je endemična predvsem v subtropskih in tropskih deželah in je povezana z revščino in slabimi bivanjskimi razmerami. Leta 2017 so zabeležili 210.671 novoodkritih primerov lepree, od tega več kot polovico v Indiji, sledita Brazilija in Indonezija (7). Število novoodkritih primerov po posameznih državah je prikazano v tabeli 1.

**Tabela 1.** Države z največjim številom novoodkritih bolnikov z lepro leta 2017 (7).

Država	Število novoodkritih primerov
Indija	126.164
Brazilija	26.875
Indonezija	15.910
Bangladeš	3.754
Demokratska republika Kongo	3.649

Čeprav se lepra pojavlja predvsem v državah, kjer je endemična, pa obstajajo posamezni opisi bolnikov (npr. v Franciji), ki so zboleli za to boleznijo in niso nikoli živeli v endemičnih področjih ali tja potovali (8).

## POVZROČITELJ

Še do nedavnega je veljalo, da lepro povzroča le obvezna znotrajcelična bakterija *M. leprae*. Leta 2008 pa je bil odkrit do tedaj še neznan povzročitelj, *M. lepromatosis* (2). *M. lepromatosis* povzroča najhujšo obliko lepree, tj. difuzna nenodularna lepromatozna lepra, ki je opisana v nadaljevanju prispevka. Mikroskopsko sta bacila identična, razlikovanje je možno le z molekularnimi metodami. Obe mikobakteriji sta po Gramu pozitivna bacila, velikosti  $0,3 \mu\text{m} \times 8 \mu\text{m}$ , po velikosti in zgradbi spominjata na *Mycobacterium tuberculosis* (3, 4). Med evolucijo sta bakteriji izgubili veliko genov in sta sposobni opravljati le nekaj osnovnih biokemičnih poti (9). Ne rasteta na klasičnih mikrobioloških gojiščih, možno pa ju je gojiti v podplatih laboratorijskih miši (10). Bakteriji se razmnožujeta zelo počasi (germinacijski čas je 13 dni), zato je tudi inkubacijska doba bolezni dolga. Kažeta tropizem za makrofage in Schwannove celice. Glede na to, da bacila najuspešneje rasteta pri temperaturi  $33^\circ\text{C}$ , so predilekcijska mesta pri človeku hladnejši predeli telesa (uhlji, nosna sluznica, udi, moda) (3, 4).

Povzročitelja lepree je leta 1873 v Bergnu na Norveškem odkril Gerhard Armauer Hansen. To je bil prvi primer dokaza patogena kot vzroka za infekcijsko obolenje v zgodovini medicine (1, 4).

## NAČIN OKUŽBE

Mehanizem prenosa do danes še ni povsem jasen. Glavna dejavnika tveganja za okužbo sta življenje v prenaseljenih skupnostih in dolgotrajen tesen stik z obolelim. Preko nosne sluznice bolnikov z lepromatozno obliko bolezni se dnevno z nosnimi izločki iz-

ločajo velike količine bacilov, ki lahko v okolju preživijo tudi do teden dni. Glede na to je najverjetnejša pot prenosa preko nosne sluznice. Poleg tega se lahko bacili izločajo tudi preko kožnih razjed bolnikov, pri lepromatozni obliki bolezni pa se manjše količine bacilov izločajo tudi z luščenjem kože (3, 4). Nedavno so bili opisani primeri lepree pri pasovcih v Louisiani in Teksasu in po sedanjih dognanjih bi lahko lepra v teh predelih predstavljala zoonozo (11). Bacili lepree se pri doječih materah nahajajo v mlečnih žlezah in mleku, zato lahko pride do prenosa z matere na otroka med dojenjem. Prav tako naj bi lahko prišlo do znotrajmaterničnega prenosa z matere na plod. Opisani so tudi primeri prenosa preko tetoviranja (12).

## INKUBACIJSKA DOBA

Inkubacijska doba je zelo različna. Najkrajša zabeležena je nekaj tednov, najdaljša pa 40 let. V povprečju inkubacijska doba znaša 3–10 let (3, 4).

## PATOFIZIOLOGIJA

Raznolike klinične slike lepree so posledica različnega imunskega odziva organizma na bacile. V imunskem odzivu proti bacilom lepree osrednjo vlogo igra celično posredovana imunost (CPI). Za boljše razumevanje bolezni si predstavljamo tuberkuloidno lepro (dober imunski odziv na bacile lepree) in lepromatozno lepro (slab oz. ničn imunski odziv na bacile lepree) kot dve polarnosti imunskega odziva organizma na bacile lepree. Med tema dvema skrajnostma so meje (angl. *borderline*) oblike (3, 4, 13).

Pri tuberkuloidni lepri je CPI izrazita, zato so bolezenske spremembe omejene oz. lokalizirane. Leprominski test je pri tej obliki lepree močno pozitiven. Za lepromatozno obliko lepree je značilna zelo šibka oz. nična CPI na bacile lepree. Zaradi tega se lahko ti nenadzorovano razmnožujejo v različnih tkivih. Leprominski test je negativen. Imunski odziv pri mejnih oblikah lepree se nahaja med opisanimi skrajnima poloma in je

prav zaradi tega značilno nestabilen ter se lahko med boleznijo zaradi različnih okoliščin spreminja. To se izrazi v prehajanju ene klinične oblike v drugo oz. vpliva na nastanek lepra reakcij. Uporaben in do nedavnega edini diagnostični test je bil t. i. leprominski test, ki hkrati omogoča oceno bolnikovega imunološkega stanja (3, 4).

## Leprominski test

S testom določimo sposobnost organizma za tvorbo imunskega odziva po intradermalni injekciji suspenzije *M. leprae*. Suspenzijo so včasih pridobivali iz nodularnih kožnih sprememb bolnikov z lepro, danes pa jo pridobivajo iz tkiv obolelih pasavcev. Test izvedemo tako, da bolniku intradermalno injiciramo 0,1 ml omenjene suspenzije ter opazujemo kožno reakcijo na mestu vboda. Reakcija, ki se pojavi v prvih 48 urah kot eritem, predstavlja alergični odziv organizma na *M. leprae*. Imenujemo jo tudi Fernandezova reakcija in je prisotna pri vseh kliničnih oblikah lepre. Pozna reakcija oz. reakcija Mitsuda se pojavi približno po štirih tednih in je močno pozitivna pri tuberkuloidni obliki lepre, običajno negativna ali blago pozitivna pri mejnih oblikah ter negativna pri lepromatozni obliki lepre. Reakcija Mitsuda kaže na dober imunski odziv organizma na bacile lepre in s tem ugoden potek bolezni (4).

## HISTOLOGIJA

Za tuberkuloidno lepro so v prizadetem tkivu značilni dobro oblikovani granulomi, sestavljeni iz epiteloidnih celic (histiocitov), ki jih obdaja plašč limfocitov T, ki na svoji površini izražajo označevalce pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation 4*, CD4+). Bacilov lepre je v teh lezijah malo ali pa so popolnoma odsotni (4, 13).

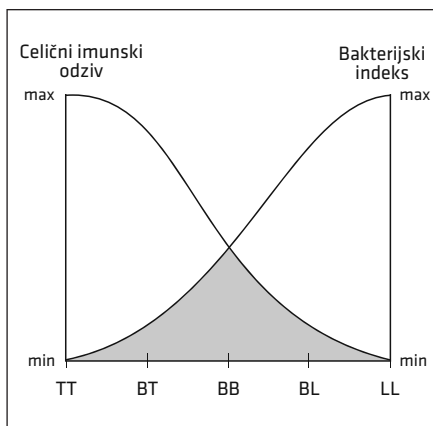
Pri razviti lepromatozni lepri so granulomi slabo oblikovani. Tkivo vsebuje veliko število bacilov lepre, ki se nahajajo v Virchowovih celicah (histiocitih). Limfocitov CD4+ je malo (4).

## Bakterijski indeks

Bakterijski indeks (BI) je pomemben za določitev bakterijskega bremena, razvrstitve bolezni v ustrezen razred klasifikacije in za sledenje uspešnosti zdravljenja. BI določimo tako, da iz skarifikata kože, ki jo odvajemo iz roba aktivne kožne spremembe in obeh ušesnih mečic, pod mikroskopom določimo povprečno število bacilov v vidnem polju. Skarifikat obarvamo po Ziehl-Neelsnu. Rezultat izrazimo v logaritmski skali v vrednostih 0 do 6+ (0 – v 100 pregledanih mikroskopskih poljih ne najdemo nobenega bacila; 6+ – v enem vidnem polju je prisotnih več kot 1.000 bacilov). Povečava je 1.000-kratna (4).

## KLASIFIKACIJA

Najpogosteje uporabljamo Ridley-Joplingovo klasifikacijo, ki upošteva klinične, imunske in histološke posebnosti različnih oblik lepre. Po tej klasifikaciji razdelimo lepro na pet kliničnih oblik (13, 14). Značilnosti posameznih oblik lepre so prikazane v tabeli 2, odnos med CPI, BI in klinično sliko pa na sliki 1.



**Slika 1.** Odnos med celičnim imunskim odzivom, bakterijskim indeksom in klinično sliko lepre (3). BB – mejna lepra (angl. *borderline leprosy*), BL – mejna lepromatozna lepra (angl. *borderline lepromatous leprosy*), BT – mejna tuberkuloidna lepra (angl. *borderline tuberculoid leprosy*), LL – lepromatozna lepra (angl. *lepromatous leprosy*), TT – tuberkuloidna lepra (angl. *tuberculoid leprosy*).

Drugo klasifikacijo je razvila SZO, da bi bila diagnoza lepre preprostejša, saj je v svetu največ novih primerov lepre v predelih, ki so odmaknjeni od zdravstvenih ustanov in zahtevnejša diagnostika ni mogoča. Je enostavnejša za uporabo, saj razdelitev temelji na številu kožnih lezij, ki se pojavijo pri bolniku, kot je razvidno iz tabele 3 (3, 15).

Klasifikaciji se prekrivata, tako da lahko istovetimo paucibacilarno lepro s tuberkuloidno lepro in multibacilarno lepro z lepromatozno lepro (3).

## KLINIČNA SLIKA Tuberkuloidna lepra

Za to klinično obliko je značilna hipopigmentirana ali eritematozna, običajno osamljena kožna sprememba s privzdignjenimi robovi, ki je dobro ločena od okolice in anestetična (bolnik v predelu lezije ne čuti dotika). Značilna je odsotnost kožnih adneksov in anhidroza. Pogosto zatipamo zadebeljen periferni živec, ki vodi do kožne spremembe, lahko pa gre tudi za nevritično obliko lepre, brez kožnih sprememb. Bolezenske spremembe so po telesu razporejene asimetrično.

**Tabela 2.** Ridley-Joplingova klasifikacija kliničnih oblik lepre (13). BB – mejna lepra (angl. *borderline leprosy*), BL – mejna lepromatozna lepra (angl. *borderline lepromatous leprosy*), BT – mejna tuberkuloidna lepra (angl. *borderline tuberculoid leprosy*), LL – lepromatozna lepra (angl. *lepromatous leprosy*), TT – tuberkuloidna lepra (angl. *tuberculoid leprosy*).

	TT	BT	BB	BL	LL
<b>Kožne spremembe in druge klinične značilnosti</b>	asimetrično razporejene makule s privzdignjenimi robovi, anhidroza, anestezija, odsotnost kožnih adneksov na mestu kožnih lezij	podobne kot pri TT, vendar številčnejše in večje	po obliki, številu in razporeditvi spominjajo na BB in LL	kot pri LL, vendar manj številne, odsotnost drugih kliničnih znakov, značilnih za LL	simetrično razporejene multiple makule/papule, ki napredujejo v plake/nodule, edem nog, hipogonadizem pri moških, madarozna, <i>facies leonina</i>
<b>Prizadetost perifernega živčevja</b>	številni asimetrično razporejeni, zadebeljeni periferni živci, pogosto tipni v bližini kožne spremembe	številni prizadeti, zadebeljeni periferni živci	pogosta	podobno kot pri LL, a se pojavi prej v poteku bolezni	pojavi se razmeroma pozno
<b>Leprominski kožni test</b>	močno pozitiven	močno pozitiven	negativen	negativen	negativen

**Tabela 3.** Klasifikacija oblik lepre Svetovne zdravstvene organizacije (15). BB – mejna lepra (angl. *borderline leprosy*), BL – mejna lepromatozna lepra (angl. *borderline lepromatous leprosy*), BT – mejna tuberkuloidna lepra (angl. *borderline tuberculoid leprosy*), LL – lepromatozna lepra (angl. *lepromatous leprosy*), TT – tuberkuloidna lepra (angl. *tuberculoid leprosy*).

	Paucibacilarna lepra	Multibacilarna lepra
<b>Število kožnih lezij</b>	≤ 5	≥ 6
<b>Prekrivanje z Ridley-Joplingovo klasifikacijo</b>	TT, BT	LL, BL, BB

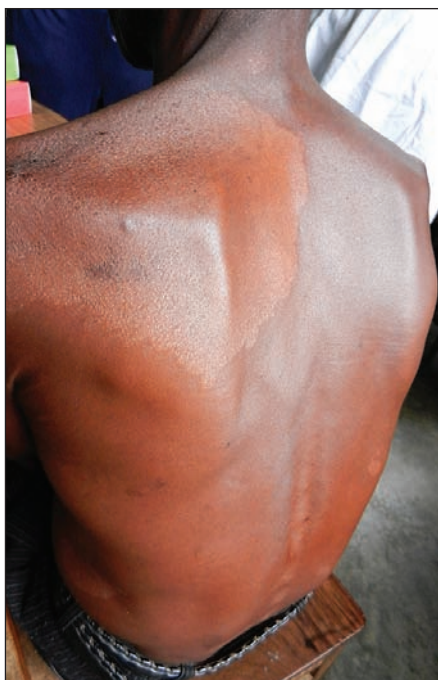
Pri tuberkuloidni lepri gre za dober imunski odziv organizma na povzročitelja, ki uspe bolezenske spremembe zamejiti in v nekaterih primerih lahko bolezen izzveni tudi spontano (3, 4, 13).

### Mejna tuberkuloidna lepra

Kožne spremembe so podobne spremembam pri tuberkuloidni lepri, vendar niso tako dobro razmejene od okolice, anhidroza ni tako močno izražena, prav tako v kožnih spremembah ni opaziti izrazite odsotnosti kožnih adneksov. Zadebeljeni periferni živci so številčnejši (3, 4, 13).

### Mejna lepra

Pri tej obliki so kožne spremembe po svojih značilnostih (število in oblika) nahajajo med tuberkuloidno in lepromatozno lepro. Največkrat gre za eritematozne makule ali plake, ki imajo nepravilne robove in hipopigmentiran center (slika 2) (3, 4, 13).



**Slika 2.** Obsežna hipestetična in hipopigmentirana makula na hrbtu pri bolniku z mejno obliko lepre.

### Mejna lepromatozna lepra

Kožne spremembe so makule, papule in noduli, ki spominjajo na lepromatозno obliko, vendar niso tako številčni, tudi njihova razporeditev po telesu ni popolnoma simetrična. Prizadetost perifernih živcev se pojavi prej v poteku bolezni kot pri lepromatozni obliki. Odsotni so klinični znaki, ki so tipični za lepromatозno obliko: izpadanje trepalnic in obrvi (madaroz), keratitis in *facies leonina* (3, 4, 13).

### Lepromatozna lepra

Kožne spremembe so številne papule in/ali makule, ki so slabo ločene od okolice in po telesu razporejene simetrično. Značilno je, da niso anestetične, prav tako ne anhidrotične. Sčasoma se število kožnih sprememb večja, makule in papule nastajajo na novo, starejše kožne spremembe pa napredujejo v plake in nodule (slika 3). Zaradi zadebelitve kože obraza dobi bolnik značilen izgled – *facies leonina* ali levji obraz. Ob tem se značilno zadebelijo tudi uhlji. Pogosto se pojavi edem zgornjih in spodnjih okončin, posledično pa dobijo predvsem spodnje okončine voščen in sijoč videz. Pojavi se madroza, prizadeta je lahko sluznica zgornjih dihal v smislu rinitisa, lahko pa pride tudi do predrtja nosnega pretina in značilnega posedanja nosnega korena. Pri nekaterih bolnikih pride lahko do hripavosti zaradi infiltracije glasilk z bacili lepre. Za lepromatозno lepro niso značilni zadebeljeni periferni živci, razen če je bolezen napredovala iz mejnih oblik. Najprej se pojavijo senzorični nevrološki izpadi in šele kasneje motorični izpadi, zato imajo ti bolniki na okončinah opekline, majhne poškodbe in razjede. Sčasoma pride zaradi teh okvar do sekundarnih bakterijskih okužb ran, resorpcije kostnine in na koncu do amputacij delov okončin (slika 4, slika 5) (1, 3, 4, 13).

Zaradi prizadetosti kosti se pojavi osteoporoza in patološki zlomi. Pri moških pride zaradi infiltracije mod z bacili lepre



**Slika 3.** Bolnik z lepromatozno obliko lepre. Na koži hrbta so vidni številni plaki.



**Slika 4.** Trofične spremembe, značilne za bolnike z lepromatozno obliko lepre, ki nastanejo zaradi okvare perifernega živčevja.



**Slika 5.** Bolnik z lepromatozno obliko lepre. Amputirani prsti zaradi resorpcije kostnine in kot posledica več poškodb in opeklin zaradi izgube občutka za dotik.

do bolečine v modih, neplodnosti in ginekomastije. Pri lepromatozni obliki bolezni so prizadete tudi ledvice (glomerulonefritis, nefritis ali amiloidoza ledvic) in prav odpoved ledvic je pri teh bolnikih pogost vzrok smrti (16, 17).

### **POSEBNE KLINIČNE OBLIKE LEPRE** **Indeterminirana lepra**

To je »predstopnja« v razvoju bolezni. Kliničnih in histoloških sprememb ne moremo razvrstiti v noben razred Ridley-Joplingove klasifikacije. Običajno gre za posamezno makulo, ki lahko sčasoma spontano izzzveni ali napreduje v tuberkuloidno ali lepromatozno obliko lepre. Histološke spremembe spominjajo na kronični dermatitis (18).

### **Nenodularna difuzna lepra** **(Lucijeva lepra)**

Gre za skrajno obliko lepromatozne lepre, ki se pojavlja predvsem v predelih Mehike in Karibskih otokov in za katero je značilna

difuzna infiltracija kože, živcev in trebušnih organov (predvsem jeter in vranice) z *M. lepromatosis*. Koža ima miksedematozen in voskast izgled, kožni noduli ali makule so odsotni. Pri starejših bolnikih te kožne spremembe privedejo do zgglajenja kožnih gub na obrazu in mladostnejšega videza, zato to obliko lepre imenujejo tudi lepa lepra (špan. *lepra bonita*). Značilne so še zadebeljene ušesne mečice in rdečina zgornjih in spodnjih okončin. Druge spremembe, ki se pojavijo pri tej obliki, so še madarozna, obstruktivni rinitis, posedanje nosnega korena, glomerulonefritis in polinevropatija (19–21).

### **Nevritična lepra**

Za to obliko je značilna zgolj prizadetost perifernih živcev brez prizadetosti kože. Prisotna je pri 4–8 % obolelih. V večini primerov gre za mejno lepro ali mejno tuberkuloidno obliko lepre, ki se klinično kaže kot multipla mononevropatija. Bolezen lahko ostane omejena na periferno živčevje, sčasoma,



tudi čez več let, pa se lahko dodatno pojavijo za lepro značilne kožne spremembe (22, 23).

## LEPRA REAKCIJE

Lepra reakcije so akutna poslabšanja klinične slike pri bolnikih z lepro, ki nastanejo zaradi spremembe imunskega razmerja med bacili lepre in bolnikom. Sprožilni dejavniki lepra reakcij so lahko uvedba antibiotične terapije, nosečnost, okužba, hormonske spremembe in drugi, za bolnika stresni dejavniki. Ocenjujejo, da 20–30% bolnikov z lepro vsaj enkrat med potekom bolezni utрпи lepra reakcijo (3, 4). Poznamo dve obliki lepra reakcij, ki imata svoje značilnosti in jih lahko pričakujemo pri določenih kliničnih oblikah lepre.

### Lepra reakcija tipa 1 ali reverzna reakcija

Ta reakcija se pojavlja pri mejno lepromatozni in lepromatozni klinični obliki lepre, največkrat po uvedbi zdravljenja, ko se zmanjša bakterijsko breme in je organizem sposoben organizirati uspešnejšo obrambo proti bacilom lepre. Obstoječe kožne spremembe postanejo intenzivnejše – bolj eritematozne in edematozne. Pogosto se pojavi nevritis perifernih živcev, ki postanejo boleči in zadebeljeni, ob nepravočasnem ukrepanju pa se lahko pojavi ireverzibilna paraliza okvarjenega perifernega živca (3, 4).

### Lepra reakcija tipa 2

Lepra reakcija tipa 2 (lat. *erythema nodosum leprosum*) nastane ob razpadu velikih količin bacilov lepre. Ti sproščajo antigene, ki povzročijo alergično reakcijo. Značilni so sistemski znaki: bolniki imajo povišano telesno temperaturo, se slabo počutijo in imajo bolečine v sklepih in mišicah. Na okončinah se na novo pojavijo kožne spremembe, ki so značilne za nodozni eritem: podkožni vozlički, ki so boleči in pordeli (3, 4).

Posebna oblika te reakcije je Lucijev fenomen oz. reakcija, ki se pojavlja pri bolnikih s t. i. Lucijevo lepro (difuzno nenodularno ob-

liko lepre). Na okončinah se pojavijo eritematozne makule, ki napredujejo v ulkuse, ti pa za seboj puščajo trajne brazgotine (20, 21).

## LEPRA IN OKUŽBA Z VIRUSOM ČLOVEŠKE IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI

Ob nastopu svetovne epidemije okužb s HIV oz. aids v 80. letih prejšnjega stoletja je bilo pričakovati, da se bo med bolniki, ki so okuženi s HIV, povečala incidenca lepre, tako kot je bilo to opaziti pri drugih boleznih, ki so povzročene z mikobakterijami (tuberkuloza, okužba z *Mycobacterium avium complex*). Vendar se incidenca lepre pri teh bolnikih ni povečala, pa tudi klinična slika lepre pri bolnikih z dvojno okužbo ni bila izrazitejša. To je nenavadno, saj se pri lepri, tako kot pri okužbah z drugimi mikobakterijami, tvorijo granulomi. Za tvorbo teh so potrebne celice CD4+, katerih število je pri obolelih z aidsom zmanjšano. Zakaj ima okužba z virusom HIV vpliv na (ne)tvorbo granulomov pri tuberkulozi, na (ne)tvorbo granulomov pri lepri pa ne, do danes še ni dokončno pojasnjeno (24).

Z uvedbo visoko učinkovitega protiretrovirusnega zdravljenja (angl. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) pa iz predelov sveta, kjer sta okužbi z virusom HIV in lepro endemični (npr. Manaus v Amazoniji), poročajo o poslabšanju predhodnega kliničnega stanja lepre ali pa o kliničnem izražanju prej prikriti okužbe po uvedbi HAART. V teh primerih naj bi šlo za vnetni sindrom imunske obnove (angl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) (25–27).

## KLINIČNI PREGLED IN LABORATORIJSKE PREISKAVE

Prvi klinični znaki, ki se pojavijo pri bolnikih z lepro, so v večini primerov kožne spremembe. Natančno moramo pregledati celotno površino kože in opredeliti kožne spremembe, testirati občutek za dotik v spremembah, ugotavljati morebitno odsotnost kožnih adneksov ter prisotnost/odsotnost

potenja v samih spremembah. Iščemo morebitne majhne poškodbe kože, opekline ali razjede, ki nastanejo na okončinah zaradi okrnjene senzorične funkcije (3, 4).

Izvesti moramo natančen nevrološki pregled, opisati morebitne mišične atrofije, oceniti grobo mišično moč in oceniti izpade senzorične. Nato sledi palpacija perifernih živcev. Ta naloga je precej zahtevna za neizkušene preiskovalca in potrebno je kar nekaj vaje, da tehniko usvojimo. Periferne živce palpiramo na značilnih mestih v njihovem poteku, kjer ti potekajo tik pod površino kože in ob kosti, tako da jih lahko pri palpaciji pritisnemo ob tršo površino. Pozorni smo tudi na morebitno bolečino ob palpaciji živcev, ki se pojavi pri lepra reakcijah (22, 23).

Iščemo tudi znake, ki se pojavijo pri lepromatozni obliki lepree, kot so izpadanje trepalnic in obrvi, hripavost, posedanje nosnega korena in predrtje nosnega pretina, zadebelitev ušesnih mečic ter preoblikovanje obraza (*facies leonina*) (3, 4).

Obvezen je pregled pri oftalmologu zaradi opredelitve morebitne prizadetosti oči v sklopu bolezni (4).

Odvzamemo kri za osnovne laboratorijske preiskave: C-reaktivno beljakovino (angl. *C-reactive protein*, CRP), hemogram, ionogram, hepatogram, albumini. Zaradi opredelitve delovanja ledvic je treba pregledati tudi seč (3, 4).

## DIAGNOZA

Zlati standard za diagnozo predstavlja biopsija kožne spremembe, ki omogoča natančen opis histoloških sprememb v koži in je

nujna za ustrezno klasifikacijo in posledično ustrezno zdravljenje. Histološke rezine obarvamo s hematoksilinom in eozinom za določitev histološke zgradbe in dodatno še po Ziehl-Neelsnu za obarvanje bacilov v tkivu. V zadnjem času se uveljavlja dokazovanje *M. leprae* in *M. lepromatosis* v koži s pomočjo verižne reakcije s polimerazo. Zaporedne biopsije prizadete kože nam omogočajo spremljanje uspeha zdravljenja. V primeru, da gre zgolj za prizadetost perifernega živčevja ali v primeru, da biopsija kože ni povedna, je na mestu biopsija perifernega živca. Treba je določiti tudi BI iz skarifikata kože, odvzete na več mestih (3, 4).

## ZDRAVLJENJE

V 40. letih 20. stoletja so začeli za zdravljenje lepree uporabljati sulfonamidni kemo-terapevtik dapson. To je bila prva učinkovita terapija proti prej neozdravljivi bolezni, bolniki pa so ga morali jemati do smrti. Za *M. leprae* in *M. lepromatosis* je dapson šibko baktericiden, zato se je nanj hitro razvila odpornost (4). Leta 1981 je SZO, podobno kot za zdravljenje tuberkuloze, uvedla zdravljenje z več antibiotiki hkrati (angl. *multi-drug-treatment*, MDT) (28). Cilj te terapije je bil preprečiti odpornost bacilov lepree na antibiotike in istočasno izkoreniniti ali vsaj zmanjšati pojavnost lepree v svetu. Terapija je sestavljena iz treh antibiotikov (dapson, rifampicin in klofazimin) in se razlikuje glede na to, ali gre za multibacilarno ali paucibacilarno obliko lepree (tabela 3). Zdravila SZO podari vsem državam, kjer je lepra endemična. Večino bolnikov je mogoče

**Tabela 3.** Režim zdravljenja za paucibacilarno in multibacilarno lepro (28).

	<b>Paucibacilarna lepra</b>	<b>Multibacilarna lepra</b>
<b>Dnevna doza</b>	dapson 100 mg	dapson 100 m klofazimin 50 mg
<b>Mesečna doza (enkrat mesečno v enkratnem odmerku)</b>	rifampicin 600 mg	rifampicin 600 mg klofazimin 300 mg
<b>Trajanje zdravljenja</b>	6–12 mesecev	24 mesecev

zdraviti ambulantno, bolnišnično zdravljenje je potrebno le v primeru, ko gre za hujše zaplete, kot so sepsa zaradi sekundarne bakterijske okužbe ali lepra reakcije (14).

### Zdravljenje lepra reakcij

Za zdravljenje lepra reakcij tipa 1 uporabljamo prednizolon v odmerkih 40–60 mg dnevno. Ker so v teh primerih ponovitve boleznih pogoste, s steroidi ne smemo prehitro prenehati in nadaljujemo zdravljenje z nizkimi vzdrževalnimi odmerki še nekaj mesecev (3, 4, 28).

Pri zdravljenju lepra reakcij tipa 2 lahko uporabljamo steroide, vendar je zdravljenje običajno dolgotrajno, zato se jih izogibamo. V teh primerih se poslužujemo talidomida, v odmerku 100–300 mg dnevno. Ker talidomid deluje teratogeno, moramo ob tem obvezno poskrbeti tudi za kontracepcijo (3, 4, 28).

Pojavnost lepra reakcij se je v zadnjih desetletjih močno zmanjšala, kar pripisujemo zdravljenju s klofaziminom, ki ima poleg antibiotičnega tudi močan protivnetni učinek (4).

### PREPREČEVANJE INVALIDNOSTI

Posebno mesto zavzema preprečevanje invalidnosti. Bolnike je treba natančno poučiti o poteku bolezni in mehanizmu nastanka poškodb na udih. Pomembno je poudariti, da je možno poškodbe in njihove posledice preprečiti, če izvajamo ustrezne ukrepe. Tako kot vsi bolniki z nevropatijo se morajo tudi bolniki z lepro držati določenih navodil, da bi se v čim večji meri izognili poškodbam udov, ki nastanejo kot posledica okrnjene senzorične funkcije prizadetih živcev. Nositi morajo primerno ortopedsko obutev, pravilno skrbeti za stopala in jih redno pregledovati (29, 30).

### CEPIVO

Cepljenje s cepivom bacille Calmet-Guerin (BCG), ki se sicer uporablja za cepljenje proti tuberkulozi, ima po opravljenih raziska-

vah v različnih geografskih področjih zelo različno učinkovitost proti razvoju lepre. Učinkovitost cepiva se giblje v razponu 34–80 % (14). V Braziliji se je cepljenje dojenčkov z BCG izkazalo kot učinkovita zaščita proti lepri (31). Indijska raziskava, ki je preučevala učinkovitost cepiva BCG z dodatkom inaktiviranega bacila *M. leprae*, je pokazala 64 % učinkovitost (32). Priporočila o cepljenju se razlikujejo glede na države in ni sprejete enotne svetovne doktrine glede cepljenja proti lepri. Potekajo številne raziskave, ki si prizadevajo razviti učinkovito cepivo (4).

### PREPREČEVANJE PRENOSA

Glede profilakse družinskih članov so mnenja deljena. V nekaterih endemičnih področjih se priporoča kemoprofilaksa z dapsonom pri svojih bolnikov, saj je tesen dolgotrajen stik z obolelim dejavnik tveganja za razvoj lepre. V neendemičnih državah se kemoprofilakse z dapsonom ne priporoča (14). Svoje moramo natančno poučiti o značilnostih lepre, ti pa morajo v primeru kakršnih koli znakov takoj poiskati zdravniško pomoč (4).

Naj še enkrat poudarimo, da je za uspešen prenos in okužbo z bacili lepre potreben dolgotrajen in tesen stik z obolelo osebo. Izolacija bolnikov, ki se je izvajala v preteklosti, ponekod pa še danes, nima nikakršne znanstvene osnove. Tudi medicinsko osebje pri pregledovanju in zdravljenju takih bolnikov potrebuje le osnovne zaščitne ukrepe (3, 4).

### ZAKLJUČEK

Kljub temu da je lepra svoj epidemični vrh dosegla v fevdalni dobi, pa v nekaterih državah tropskega in subtropskega pasu ostaja prisotna še danes. Število obolelih je ponekod še vedno veliko, bolniki so pogosto odkriti v poznih fazah bolezni, ko so telesne okvare že nepovratne, posledica pa je trajna invalidnost obolelih. Trenutni svetovni programi se osredotočajo na zgodnje odkrivanje bolnikov, čimprejšnje ustrezno

zdravljenje in preprečevanje trajnih posledic. Največ se pričakuje od morebitnega cepiva, ki bi prebivalstvo v endemičnih deželah zaščitilo pred boleznijo.

## ZAHVALA

Zahvaljujeva se prof. dr. Piklju za vztrajnost, potrpežljivost in neprecenljivo strokovno

mentorstvo pri nastajanju prispevka. Prav tako se zahvaljujeva osebjju St. Francis Hospital Buluba v Ugandi za gostoljubje, strokovno vodstvo in enkratno izkušnjo pri vpogledu v obravnavo bolnikov z lepro. Tam so bile z dovoljenjem medicinskega osebja in pacientov posnete tudi vse fotografije, ki so last avtoric članka.

---

## LITERATURA

- Šercer A, Grmek MD. Lepra. In: Medicinska enciklopedija. Zagreb: Jugoslavenski lekskografski zavod; 1969. p. 270–5.
- Han XY, Sizer KC, Velarde-Felix JS, et al. The leprosy agents *Mycobacterium lepromatosis* and *Mycobacterium leprae* in Mexico. *Int J Dermatol*. 2012; 51 (8): 952–9.
- Gill GV, Beeching NJ. *Lecture Notes on Tropical Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Chicester: Blackwell Science Ltd; 2004.
- Farrar J, Hotez P, Junghanss Gagandeep T, et al., eds. *Manson's Tropical Diseases*. 22<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Ltd; 2009.
- Monot M, Honore N, Garnier T, et al. On the origin of Leprosy. *Science*. 2005; 308 (5724): 1040–2.
- Lockwood D, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005; 83 (3): 230–5.
- World Health Organization. *Weekly epidemiological record*. WHO. 2017; 93: 445–56.
- Ezzedine K, Malvy D, Beylot C, et al. Autochthonous leprosy in metropolitan France presenting with a diffuse infiltration of the face and febrile illness. *Int J Dermatol*. 2009; 48 (1): 69–72.
- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001; 409 (6823): 1007–11.
- Katoch VM. The contemporary relevance of the mouse foot pad model for cultivating *M. leprae*. *Lepr Rev*. 2009; 80 (2): 120–3.
- Truman RW, Singh P, Sharma R, et al. Probable zoonotic leprosy in the Southern United States. *N Engl J Med*. 2011; 364 (17): 1626–33.
- Ghorpade A. Inoculation (tattoo) leprosy: a report of 31 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16 (5): 494–9.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966; 34 (3): 255–73.
- Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet*. 2004; 363 (9416): 1209–19.
- WHO Expert Committee on Leprosy. *Seventh report*. Geneva: World Health Organization. Tech Rep Ser. 1998; 874: 1–43.
- Bezzera da Silva G, Alves Barbosa D, de Moura Barros R, et al. Amiloidose e insuficiencia renal cronica terminal associada a hanseniose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010; 43 (4): 474–6.
- Bezzera da Silva G, de Francesco Daher E. Renal involvement in leprosy: retrospective analysis of 461 cases in Brazil. *Braz J Inf Dis*. 2006; 10 (2): 107–12.
- Eichelmann K, Gonzalez SE, Salas-Alanis JC, et al. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104 (7): 554–63.
- Golchai J, Zargari O. Lepromatous leprosy with extensive unusual ulcerations and cachexia. Is it the first case of Lucio's phenomenon from Iran? *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2004; 72 (1): 56–9.

20. Ang P, Tay YK, Ng SK, et al. Fatal Lucio's phenomenon in 2 patients with previously undiagnosed leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48 (6): 958–61.
21. Kaur C, Thami GP, Mohan H. Lucio phenomenon and Lucio leprosy. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30 (5): 525–7.
22. Jardim MR, Antunes SL, Santos AR, et al. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol.* 2003; 250 (7): 806–9.
23. Khadilkar SV, Yadav RS, Soni G. A practical approach to enlargement of nerves, plexuses and roots. *Pract Neurol.* 2015; 15 (2): 105–15.
24. Daps PD, Lockwood DN. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102 (10): 966–8.
25. Schettini APM, Jonas BR, Rebello PF, et al. Leprosy and AIDS in the Amazon basin. *Int J Lepr and Other Mycobact Dis.* 1996; 64 (2): 171–3.
26. Talhari C, De Lima Ferreira LC, Ribamar Araujo J, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome of upgrading type 1 reaction? Report of two AIDS patients presenting a shifting from borderline lepromatous leprosy to borderline tuberculoid leprosy. *Lepr Rev.* 2008; 79 (4): 429–35.
27. Talhari C, Lima Machado PR, Ferreira LC, et al. Shifting of the clinical spectrum of leprosy in an HIV-positive patient: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome? *Lepr Rev.* 2007; 78 (2): 151–4.
28. WHO Study Group on Chemotherapy of Leprosy & World Health Organization. Chemotherapy of leprosy: report of a WHO study group; 1993 Nov 1–5; Geneva, Switzerland. Geneva (Switzerland): World Health Organization; c1994.
29. Brandsma JW, Van Brakel WH. WHO disability grading: operational definitions. *Lep Rev.* 2003; 74 (4): 366–73.
30. Yadav N, Kar S, Madke B, et al. Leprosy elimination: a myth busted. 2014; 5 (1): 28–32.
31. Duppre NC, Camacho LA, da Cunha SS, et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102 (7): 631–8.
32. Sharma P, Mukherjee R, Talwar GP, et al. Immunoprophylactic effects of the anti-leprosy Mw vaccine in household contacts of leprosy patients: clinical field trials with a follow up of 8-10 years. *Lepr Rev.* 2005; 76 (2): 127–43.

Prispelo 18. 4. 2017