



**Corso di formazione  
teorico-pratico  
per la diagnosi  
corretta della  
malattia  
di Hansen**

**25-26  
OTTOBRE  
2024**

**NAPOLI**  
P.O. dei Pellegrini  
Asl Napoli 1 Centro  
Sala del Mandato,  
Arciconfraternita della  
SS. Trinità dei Pellegrini

Con il patrocinio di:



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITÀ  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



REGIONE CAMPANIA  
Azienda Sanitaria Locale Napoli 1 Centro

# *La terapia della Lebbra*

*Gelsomina Ronza*

*Napoli 25-26 ottobre 2024*

*Presidio di Riferimento Regionale per la M. di Hansen e Lyme Dermatologia P.O dei Pellegrini  
Asl Na 1 Centro - Napoli*

# La Storia.....

Prima dell'era dei sulfoni, l'olio di chaulmoogra (*Hydnocarpus wightiana*, pianta della famiglia delle flucurtiacee), era già in uso nella medicina Indiana e Birmana, per il trattamento della malattia di Hansen, con risultati modesti e incostanti.





AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI

# La storia



Nel 1854 Mouat descrive le  
proprietà' **dell'olio di  
chaulmoogra.**

Nel 1916 Alice Augusta Ball  
scopre una tecnica per estrarre i  
principi attivi dell'olio,  
ottenendo un preparato  
iniettabile.







AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI

# La storia



- I principali componenti sono due acidi grassi insaturi a struttura ciclica detti acido chaulmoogrico e acido idrocarpico.
- La terapia è stata abbandonata per la debole attività' antibatterica e le frequenti recidive.



# La terapia moderna con i sulfoni...

- Il Dapsone, già sintetizzato nel 1908 da Emil Fromm e coll., fu inizialmente scartato perché considerato tossico.
- Il Promin fu il primo derivato dal sulfone impiegato nella terapia della lebbra, sintetizzato nel 1941 a Carville negli USA fu presto abbandonato perché poteva essere somministrato solo per e.v.



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI

# Uso dei farmaci



**1942/43 Faget inizia la terapia con i sulfoni a Carville in Louisiana ( U.S.A. )  
Hastings utilizza la talidomide nelle leproreazioni  
Jacobson studia le resistenze ed inizia la terapia con la rifampicina.**



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# Multi Drug Therapy , MDT

*L'OMS nel 1981 costituì un gruppo di studio con il compito di formulare un trattamento polichemioterapico che :*

- prevenisse l'insorgenza di farmacoresistenze
- non fosse troppo tossico
- potesse essere praticato anche da paesi in via di sviluppo





AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# I farmaci impiegati attualmente

- Dapsone
- Clofazimina
- Rifampicina
- Ofloxacina
- Minociclina
- Claritromicina





AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# Terapia

Il trattamento della lebbra è molto di più del semplice killing ....

Nei pazienti borderline , immunologicamente instabili, si deve evitare lo scatenamento di leproreazioni di tipo 1 in pz BT, BB, BL e anche LLs e di lepreazioni di tipo 2 in pz BL e LL



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# Lebbra paucibacillare ( I,TT,BT\* )

- Rifampicina 600 mg 1 volta al mese
- Dapsone 100mg al dì
- Durata del trattamento: 6 mesi
- \*le BT con lesioni multiple simmetriche possono richiedere la terapia prevista per le MB



World Health  
Organization

# Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

Organisation mondiale de la Santé

Cattura rettangolare

31 AUGUST 2018, 93th YEAR / 31 AOÛT 2018, 93<sup>e</sup> ANNÉE

No 35, 2018, 93, 445–456

<http://www.who.int/wer>

leprosy. The guidelines indicate that standard methods of clinical diagnosis should be maintained, in addition to slit-skin smears where such services are available. The 3-drug regimen comprising rifampicin, dapsone and clofazimine is now recommended for all leprosy patients, with a duration of 6 months for PB and 12 months for MB leprosy. Management of contacts is



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI





# Lebbra multibacillare (BB,BL,LL) -

Rifampicina 600mg 1 volta al mese

Clofazimina 300mg 1 volta al mese

Clofazimina 50 mg 1 volta al dì

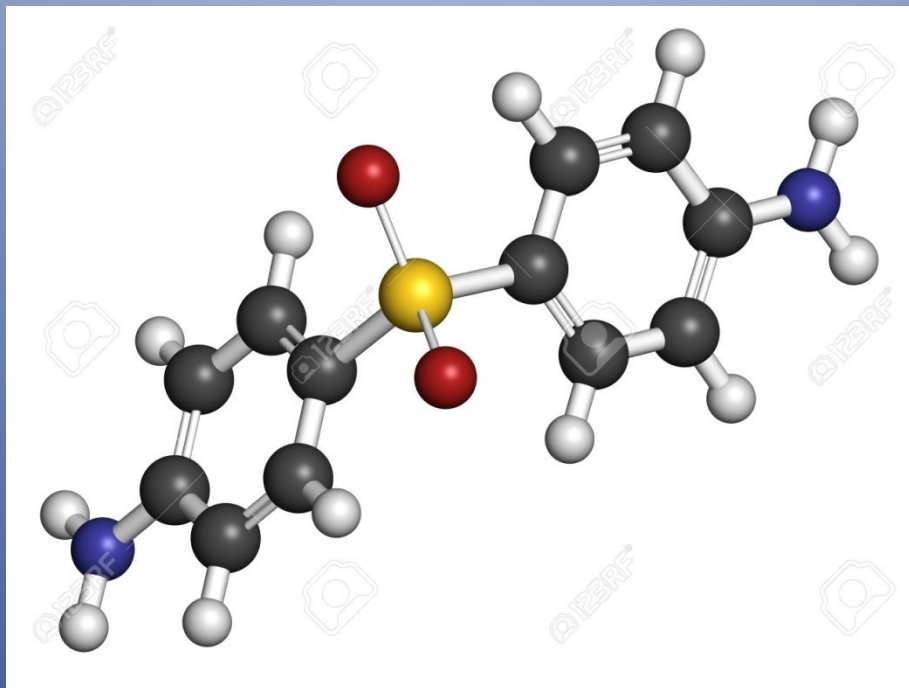
Dapsone 100 mg al dì

Il trattamento va continuato per 2 anni o comunque fino alla negativizzazione degli strisci cutanei



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI

# Dapsone



# Dapsone

**Meccanismo di azione** : il dapsone ha un'azione prevalentemente batteriostatica e debolmente battericida, interferisce con la biosintesi dell'acido folico.

L'emivita del farmaco è di 24 h, la principale via di eliminazione è quella urinaria.

Il farmaco penetra agevolmente nei tessuti dove raggiunge concentrazioni simili a quelle plasmatiche

**Effetti collaterali**: sono dose dipendenti, un'anemia emolitica di grado moderato è frequente.

# Effetti collaterali

Prima di somministrare il Dapsone dosare il glucoso-6-fosfato deidrogenasi.

Nei pazienti con deficit dell'enzima si possono verificare **gravi crisi emolitiche**.

Poco frequenti sono le reazioni da ipersensibilità: eruzione cutanea con o senza febbre  
eritema fisso da medicamento.

Una complicanza grave rara è **la sindrome da ipersensibilità** con dermatite desquamativa agranulocitosi, ingrossamento della milza, epatite e ittero, febbre.

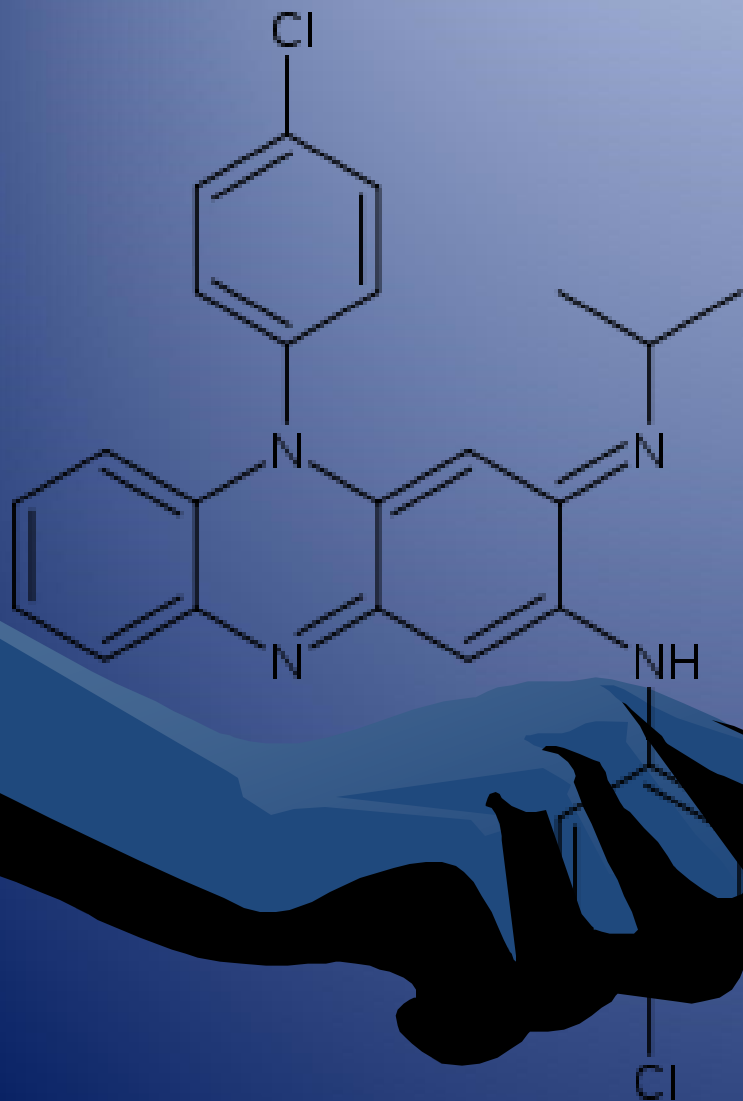
Neuropatia periferica, ittero, epatite, cefalea, insonnia e disturbi gastrointestinali





AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI

# Clofazimina



# Meccanismo di azione

La clofazimina è un iminofenazone, è disponibile in cp da 50-100 mg, il dosaggio abituale è di 50 mg al dì'.

La molecola è estremamente lipofila e si accumula nel tessuto adiposo e nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

Il meccanismo di azione non è perfettamente noto, la sua **capacità' batteriostatica è simile al dapson**e, ha una buona attività' antinfiammatoria .

La clofazimina viene eliminata con **le urine che appaiono rosso-brune**, piccole quantità' di c.vengono eliminate con il sudore.

# Effetti collaterali

Pigmentazione brunastra della cute e della cornea che è più intensa nei pazienti multibacillari con placche e noduli.

La pigmentazione regredisce lentamente alla sospensione della terapia.

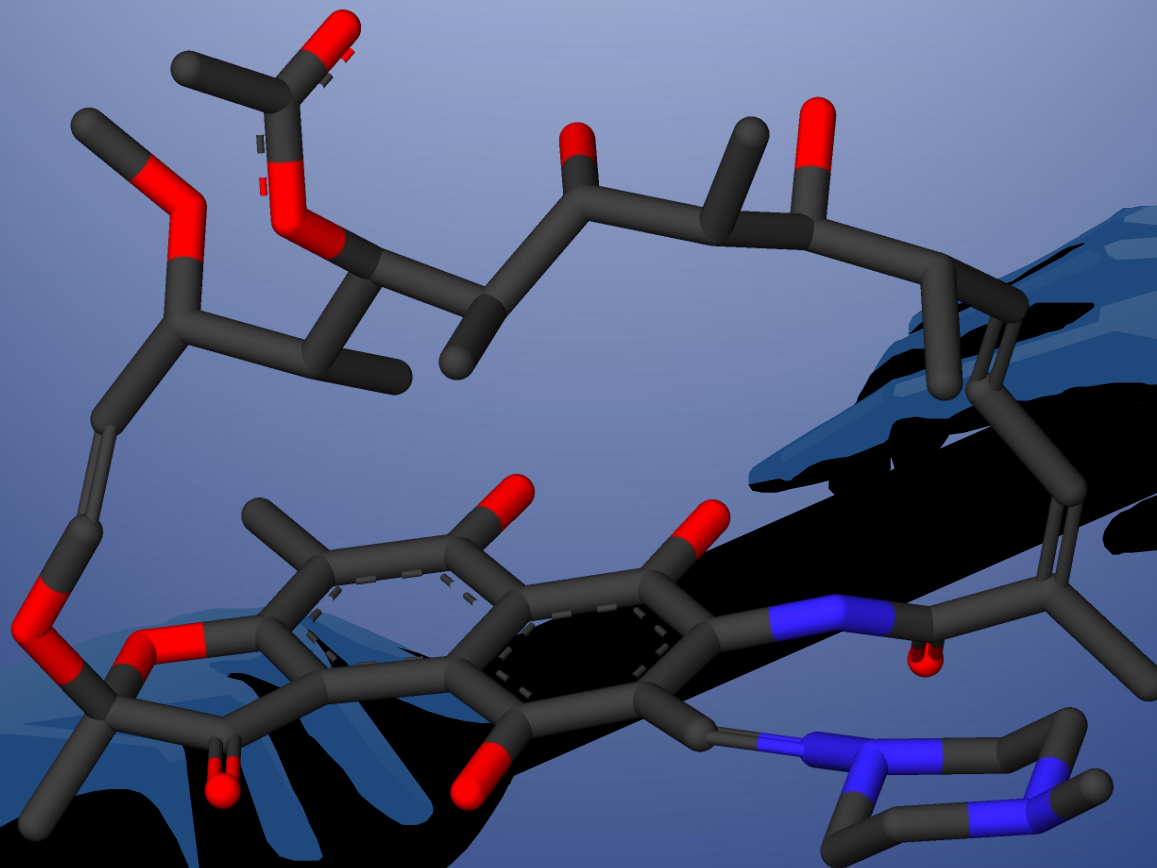
Aritmia, xerosi, cefalea, nausea, diarrea, dolore addominale, edema, vomito.

Sono stati riportati casi di enterite da massiccia deposizione di cristalli di clofazimina nell'intestino e casi mortali di pazienti che avevano assunto il farmaco ad alto dosaggio.



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI

# Rifampicina







AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# Proprietà e meccanismo di azione

La rifampicina è un antibiotico semisintetico ad ampio spettro che venne usato nel trattamento della lebbra da Leiker.

Il farmaco interferisce con la sintesi dell'acidoribonucleico inibendo la RNA polimerasi DNA dipendente, è **fortemente battericida**, se assunta a stomaco vuoto raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo poche ore e si diffonde bene nella maggior parte dei tessuti.

# Effetti collaterali

Con il dosaggio convenzionale( 600 mg/die) l'incidenza è bassa, la somministrazione discontinua di rifampicina puo' accompagnarsi ad una sindrome simil- influenzale, L'epatotossicità si osserva con dosi superiori a 600 mg. Raramente compare trombocitopenia, rara l'insufficienza renale acuta.

Le urine appaiono rosse, anche le lacrime.

La rifampicina fa diminuire i livelli plasmatici di alcuni farmaci come i cortisonici, gli anticoagulanti e i contraccettivi orali.

# Terapia in gravidanza ed allattamento

La terapia è la stessa e, deve essere continuata anche in allattamento.

Una piccola quantità di farmaci viene escreta nel latte materno e, pertanto il bambino può presentare la pelle ambrata per effetto della clofazimina.

# Follow-up terapeutico

Il controllo degli effetti della terapia viene effettuato mediante **l'Esame Clinico, la determinazione dell'Indice Morfologico, dell'Indice Batterico e con il dosaggio degli anticorpi anti PGL-1.**

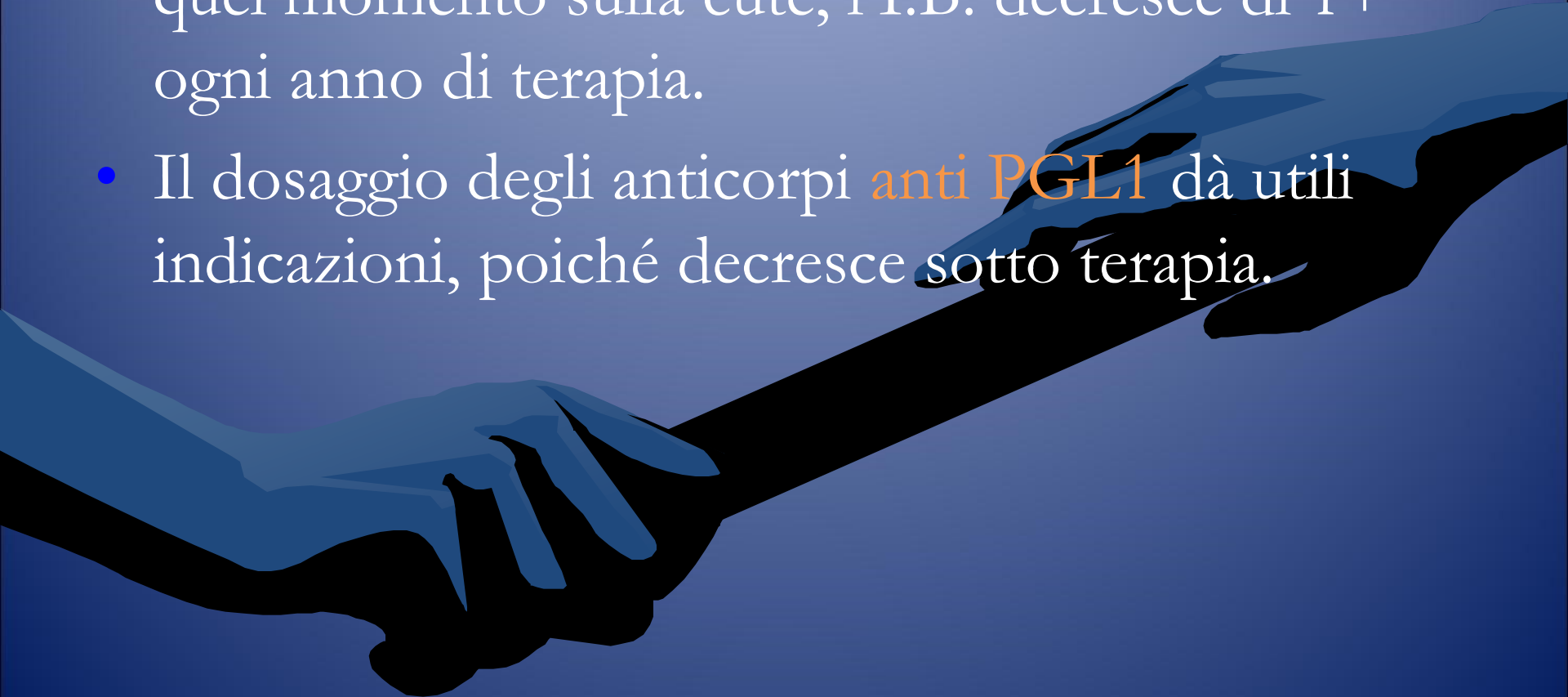
L'indice morfologico esprime la percentuale dei bacilli colorati in toto (solidi);

Sotto terapia i bacilli appaiono frammentati o granulari con  $IM=0$ .



# Follow-up terapeutico

- L'Indice Batterico indica la **carica batterica** in quel momento sulla cute, l'I.B. decresce di 1+ ogni anno di terapia.
- Il dosaggio degli anticorpi **anti PGL1** dà utili indicazioni, poiché decresce sotto terapia.





AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# LA TERAPIA DELLE LEPROREAZIONI



# Terapia della leproreazione di tipo 1

La terapia si avvale di **Prednisone** con dosaggio determinato in base alla gravità dei segni neurologici (fino a 1 mg/di Prednisone/Kg/die).

La durata è variabile in base alla risposta clinica.

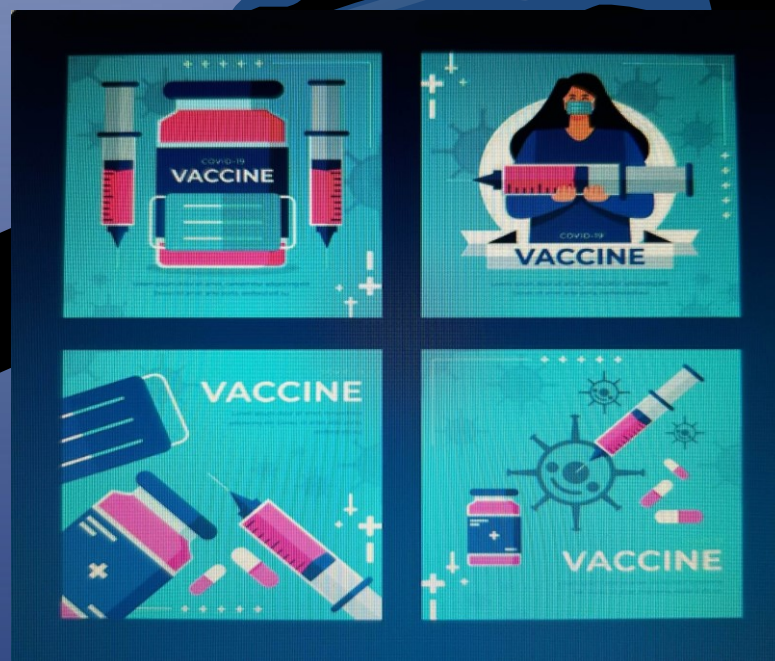
La riduzione del dosaggio deve essere graduale.

# Terapia della leproreazione di tipo 2

- **Talidomide** : 300-600 mg die
- **Prednisone** : la dose a seconda della gravità dei sintomi e la durata necessaria.
- La leproreazione di tipo 2 può cronicizzare e richiede lunghi mesi ed anni di cura.
- La terapia cortisonica mostra fenomeni rebound quando si scende al di sotto di 20 mg/die di prednisone.

# VACCINI

- Vaccino di Calmette e Guerin
- Vaccino di Calmette e Guerin + *m.leprae* uccisi
- Vaccino MIP
- Vaccino Lepvax



# Vaccino Calmette e Guérin

Il bacillo di Calmette e Guérin deriva da un ceppo di *Mycobacterium bovis* isolato dal batteriologo Albert Calmette e dal veterinario Camille Guérin, ricercatori francesi all'Istituto Pasteur di Lilla.

La vaccinazione con bacilli vivi attenuati è indurre un certo grado di resistenza nei soggetti più esposti all'infezione tubercolare.

Da' una protezione del 26%



# Vaccino Mip

Il "**Mip**" prende il nome dalla specie indigena di un micobatterio, il *Mycobacterium indicus pranii*, capace di rinforzare specifiche difese immunitarie, isolato anni fa dal direttore dell'Istituto indiano di Immunologia Pran Talwar ( India).

Il MIP è stato approvato dalla FDA

Dal 2016 è cominciata la vaccinazione che dà una protezione del 68% a tre anni, del 60% a 6 anni e del 28% a 9 anni.



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI

# Lepvax



Vaccino sperimentale sviluppato all' IDRI di Seattle.

E' un vaccino costituito da una proteina tetravalente di 89 KD chiamata LEP- FI e 4 antigeni denominati ML 2580, ML 2028, ML 2055 e ML 2531



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI




# Meccanismo di azione del Lepvax

Riduzione dell'edema intra-assonale

Ripristino delle funzioni assionali sensoriali.

Questi dati indicano che la profilassi post-esposizione con LepVax non solo appare sicura ma, a differenza del BCG, allevia e ritarda i disturbi neurologici causati dall'infezione da *M. leprae*.

# LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of *M. leprae* infection

Malcolm S. Duthie , Maria T. Pena, Gigi J. Ebenezer, Thomas P. Gillis, Rahul Sharma, Kelly Cunningham, Michael Polydefkis, Yumi Maeda, Masahiko Makino, Richard W. Truman & Steven G. Reed



AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI





AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# GRAZIE PER L'ATTENZIONE!







AUGUSTISSIMA ARCICONFRATERNITA  
ED OSPEDALI DELLA SANTISSIMA TRINITÀ  
DEI PELLEGRINI E CONVALESCENTI



# Resistenza ai Farmaci





# Resistenza ai farmaci

È stata osservata resistenza multi-farmaco a rifampicina e dapsonsone

I dati di resistenza molecolare hanno rivelato la prova della trasmissione primaria di *M. leprae* resistenti intra-familiare

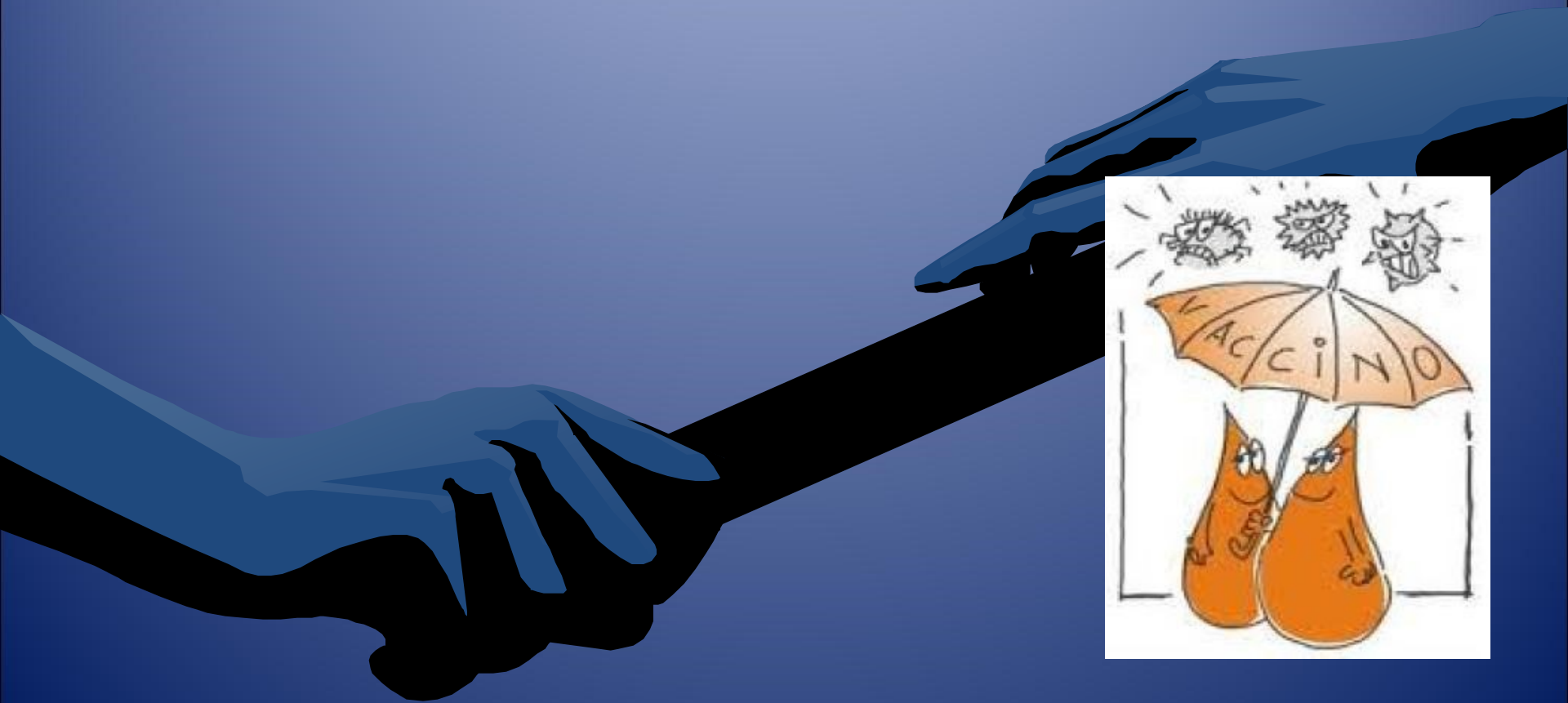
Emergence and transmission of drug/multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* in a former leprosy colony in the Brazilian Amazon". By Rosa PS et al. In: Clin Infect Dis. 2019 Jul 1. 570. 10.1093.

# Resistenza ai farmaci

I risultati hanno portato a una ricerca attiva estesa che ha coinvolto l'intera popolazione di Prata. I pazienti affetti dalla m. di Hansen sono stati studiati per la resistenza batterica usando una combinazione di test in vivo e sequenziamento diretto di geni di resistenza *folP1*, *rpoB* e *gyrA*.

# Resistenza ai farmaci

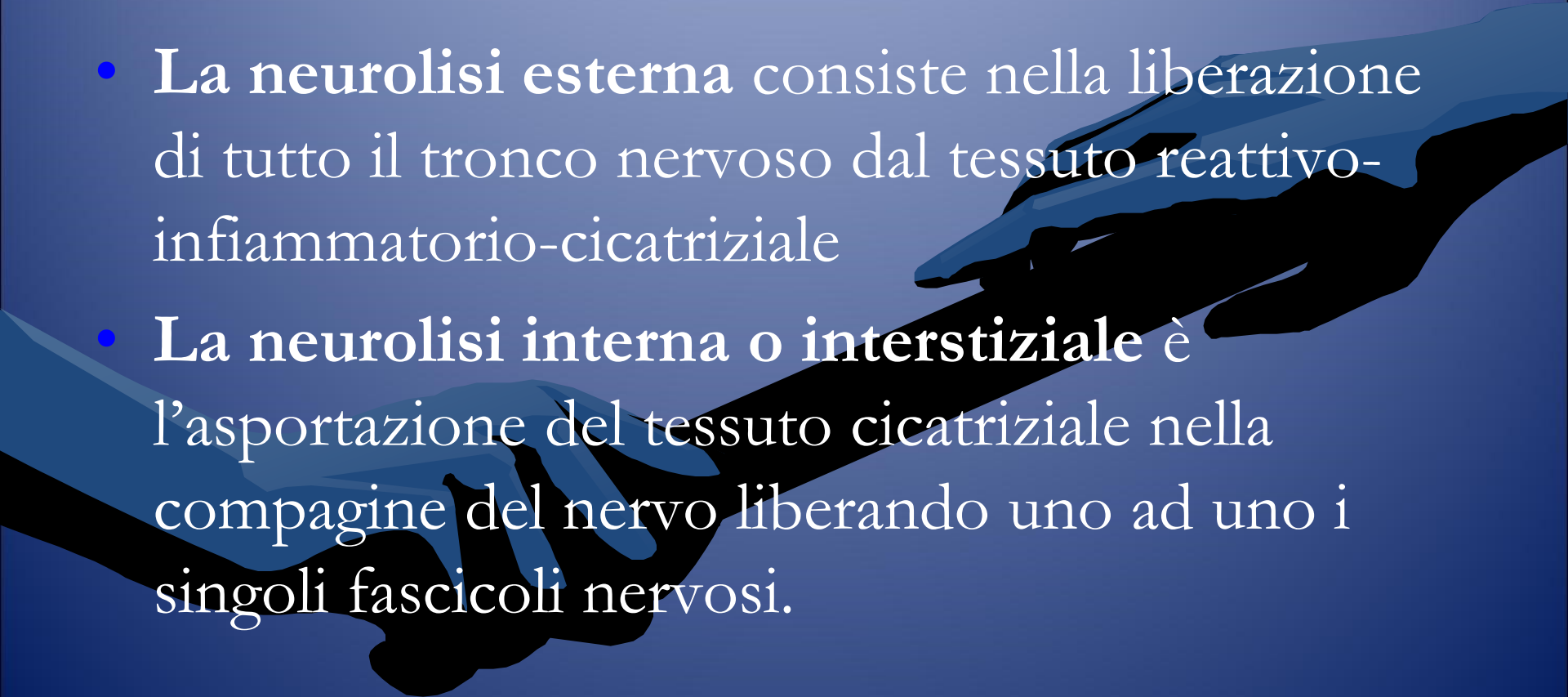
Una ricerca sistematica, basata sulla popolazione, per la resistenza di *M. leprae* in sospetti casi e contatti di ricaduta di lebbra è stata condotta nel villaggio di Prata, una ex colonia isolata e iperendemica di lebbra situata nello stato di Pará, nell'Amazzonia brasiliana.





# TERAPIA CHIRURGICA: NEUROLISI

- Procedura chirurgica con il quale si libera il nervo dal tessuto fibroso che lo comprime al punto di ostacolarne od impedire del tutto la funzione.
- **La neurolisi esterna** consiste nella liberazione di tutto il tronco nervoso dal tessuto reattivo-infiammatorio-cicatriziale
- **La neurolisi interna o interstiziale** è l'asportazione del tessuto cicatriziale nella compagine del nervo liberando uno ad uno i singoli fascicoli nervosi.









# ORTESI CORRETTIVE

- La **Molla di Codivilla** è un tutore utile in presenza di patologie come il piede valgo, piede equino, piede ciondolante o affetto da paralisi



# Scarpa per ulcere plantari dell'avampiede e mesopiede





VACCINI