

Λέπρα ή νόσος του Hansen. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας και νεότερα δεδομένα

**Τσιατούρα Α.
Κοντοχριστόπουλος Γ.
Κατσάμπας Α.**

*Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα
Β' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα
Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα*

Περίληψη

Η λέπρα είναι μια χρόνια κοκκιωματώδης νόσος που οφείλεται στο Μυκοβακτηρίδιο της λέπρας. Προσβάλλονται συνήθως το δέρμα και τα περιφερικά νεύρα. Η λέπρα έχει ένα φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές παραμορφώσεις, αναπηρία και κοινωνικό στιγματισμό. Η ακαθόριστη λέπρα είναι συνήθως η αρχική μορφή της νόσου που εμφανίζει αυτόματη υποχώρηση ή μετάπτωση σε κάποια άλλη μορφή. Η ηερωματώδης μορφή είναι η πιο μεταδοτική και προσβάλλει κυρίως το δέρμα. Η φυματιοειδής προσβάλλει το δέρμα και τα περιφερικά νεύρα, με λίγες συνήθως εκδηλώσεις από το δέρμα. Οι ενδιάμεσες μορφές εμφανίζουν μικτά χαρακτηριστικά. Η κύρια θεραπεία σήμερα περιλαμβάνει τρεις φαρμακευτικούς παράγοντες: τη δαψόνη, τη ριφαμπικίνη και την κλοφαζιμίνη. Μόνο όταν οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς των ενδημικών περιοχών αποκτήσουν πλήρη γνώση της νόσου και των αρχικών της φάσεων, η λέπρα θα αποτελεί ήσσον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία.

Leprosy or Hansen's Disease. Update and Review of the Literature

Tsiatoura A., Kontochristopoulos G., Katsambas A.

Summary

Leprosy is a chronic infectious disease caused by the bacillus *M. leprae*. The skin and peripheral nerves are the most affected organs. Leprosy has a number of distinct clinical presentations. Indeterminate leprosy is frequently the initial form consisting of few lesions that either evolves into other forms or resolves spontaneously. Lepromatous leprosy is the more contagious form and affects mainly the skin. The tuberculoid form affects the skin and nerves, although usually there are few lesions. There is also a borderline form between the lepromatous and tuberculoid forms. Current treatment of leprosy involves 3 drugs: rifampicin, clofazimine and dapsone. Only when physicians, other health workers and patients in endemic countries become fully aware of the disease, will leprosy become a less significant public health problem.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Νόσος Hansen, λέπρα, φυματιοειδής, ηερωματώδης, οριακή, ενδιάμεση

KEY WORDS • Hansen's disease, leprosy, tuberculoid, lepromatous, borderline

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΙΣΤΟΡΙΑ

Η λέπρα ή νόσος του Hansen είναι μια χρόνια κοκκιωματώδης νόσος που οφείλεται στο Μυκοβακτηρίδιο της Λέπρας (*Mycobacterium leprae*) και προσβάλλει κατά κύριο λόγο το δέρμα

και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Η λέπρα λόγω των δυσμορφιών και των δερματικών βλαβών που επιφέρει έχει ιστορικά συσχετιστεί με έντονο κοινωνικό στιγματισμό.

Οι παλαιότερες ακριβείς περιγραφές προέρχονται από την Ινδία το 600 π.Χ. από όπου μεταφέρθηκε

στην Αίγυπτο, αν και πιο πιθανή είναι η πολυεστιακή εμφάνισή της.¹ Από εκεί επεκτάθηκε στην Κίνα και την Ιαπωνία τον 4^ο αιώνα π.Χ. Ακολουθούν αναφορές για τη νόσο σε αρχαία Αιγυπτιακά κείμενα και στην Παλαιά Διαθήκη.² Στην αρχαία Ελλάδα η νόσος εμφανίστηκε στο τέλος του 4^{ου} αιώνα π.Χ., από όπου μεταδόθηκε στα παράλια της Μεσογείου και την υπόλοιπη Ευρώπη.

Η λέπρα στην Ευρώπη έλαβε επιδημικές διαστάσεις τον 12^ο-13^ο αιώνα και οι χανσενικοί οδηγούντο σε απομόνωση και έντονο κοινωνικό στιγματισμό.³ Η Ελλάδα λόγω της γεωγραφικής θέσης της ήταν συνεχώς εκτεθειμένη στον κίνδυνο της λέπρας. Ουδέποτε όμως η νόσος έλαβε επιδημικό ή πανδημικό χαρακτήρα, παρά μόνο ενδημικό σε εστίες, όπου και σήμερα εμφανίζονται σποραδικά κρούσματα.⁶ Τέτοιες εστίες βρισκόταν σε νησιά, όπως η Κρήτη, η Χίος, η Σάμος, η Εύβοια, η Ζάκυνθος, η Θάσος και σε παραθαλάσσιες περιοχές της ηπειρωτικής Ελλάδας, όπως η Ήπειρος, η Αιτωλοακαρνανία, η Μαγνησία κ.α.

Πρόοδοι στην κατανόηση και αντιμετώπιση της νόσου επιτεύχθηκαν με την ανακάλυψη του *M. Lep-rae* από τον Νορβηγό ιατρό G.A. Hansen το 1873 και την εφαρμογή των σουλφονών στη θεραπεία της λέπρας το 1943.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση της λέπρας παγκοσμίως αναφέρεται ότι είναι περίπου 1 ανά 10000 πληθυσμού. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 υπολογιζόταν ότι 11-15 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από Λέπρα.⁴ Η συχνότητα της νόσου έχει ελαττωθεί μετά την εισαγωγή από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) του σύντομου οχήματος πολυφαρμακευτικής θεραπείας το 1982. Στις αρχές του 2007 αναφέρονται 224700 περιπτώσεις παγκοσμίως, ενώ στις αρχές του 2008 το σύνολο των περιπτώσεων μειώθηκε στις 212802.⁵ Στόχος της ΠΟΥ είναι να επιτευχθεί μία επίπτωση μικρότερη του 1:10000 παγκοσμίως. Οι χώρες με τη μεγαλύτερη επίπτωση είναι η Βραζιλία, το Κονγκό, η Ινδία, η Ινδονησία, η Μαδαγασκάρη, η Μοζαμβίκη, το Νεπάλ και η Τανζανία. Στις ΗΠΑ αναφέρονται 200-300 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο, οι περισσότερες εκ των οποίων έχουν αποκτηθεί σε αναπτυσσόμενες χώρες.⁷

Η Ελλάδα ανήκει στις χώρες με πολύ χαμηλή ενδημικότητα (λιγότερο από 1:100000 πληθυσμού). Μεγάλο ποσοστό των νεοδιαγνωσμένων περιστατικών είναι οικονομικοί μετανάστες από Ανατολική

Ευρώπη, Μέση Ανατολή, Αφρική, Ινδία και Νοτιοανατολική Ασία. Η λέπρα στην Ελλάδα, λοιπόν, αν και δεν αποτελεί πλέον κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, δεν έχει πλήρως εκριζωθεί.^{8,9}

Προσβάλλονται όλες οι φυλές, με υπεροχή της φυματιοειδούς μορφής στη μαύρη φυλή και της λεπρωματώδους στη λευκή και κίτρινη φυλή.

Οι ηλικιακές ομάδες που προσβάλλονται συχνότερα είναι 10-14 ετών και 35-44. Στα παιδιά η νόσος είναι πιο σπάνια, αλλά είναι πιο ευάλωτα και τείνουν να εμφανίζουν την φυματιοειδή μορφή.

Στους ενήλικες η λεπρωματώδης μορφή είναι συχνότερη και οι άνδρες προσβάλλονται 2 φορές συχνότερα από τις γυναίκες.

Οι τρεις απαραίτητες προϋποθέσεις για τη μετάδοση της Λέπρας είναι: ένας μολυσματικός ασθενής, ένα προδιατεθειμένο άτομο και η στενή ή άμεση επαφή μεταξύ αυτών. Ο χρόνος επώασης ποικίλλει από μήνες έως και 30 χρόνια, αλλά συνήθως κυμαίνεται από 4 (φυματιοειδής λέπρα) έως 10 έτη (λεπρωματώδης). Ο μικροοργανισμός μεταδίδεται κυρίως μέσω ρινοφαρυγγικών εκκρινμάτων από άτομο που νοσεί και πολύ λιγότερο μέσω διαβρώσεων του δέρματος. Ο μικροοργανισμός μπορεί να επιζήσει από μία έως 7 ημέρες εκτός του ανθρώπινου οργανισμού αναλόγως με το θερμο-υδρολογικό μικροκλίμα της γεωγραφικής περιοχής. Ίσως έτσι να εξηγείται η μεγαλύτερη επίπτωση σε ορισμένες τροπικές χώρες.¹⁷ Κύρια δεξαμενή του μυκοβακτηριδίου είναι ο άνθρωπος. Μπορεί όμως να ανευρεθεί και σε ποντικούς, πιθήκους και armadillos.¹⁰

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Το μυκοβακτηρίδιο ή βάκιλος της Λέπρας είναι ένα υποχρεωτικά ενδοκυττάριο, οξεάντοχο, Gram (+) βακτηρίδιο που ζει και πολλαπλασιάζεται κυρίως στα μακροφάγα και κύτταρα του Schwann. Εισέρχεται στον οργανισμό μέσω του δέρματος ή του αναπνευστικού συστήματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ανάπτυξή τους περιορίζεται στο σημείο εισόδου τους. Όσα μυκοβακτηρίδια επιζήσουν, πολλαπλασιάζονται στα μακροφάγα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαγγείων και των αιμοφόρων τριχοειδών και μέσω αυτών μεταφέρονται στους επικάριους λεμφαδένες, στα όργανα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και σε ολόκληρο το σώμα, όπου ανάλογα με το επίπεδο της κυτταρικής ανοσίας αναπτύσσονται οι διάφορες μορφές του κλινικού φά-

σματος της λέπρας.²¹ Προσβάλλονται συνηθέστερα τα περιφερικά νεύρα, το δέρμα, οι βλεννογόνοι τα οστά και σπλάχνα (όπως το ήπαρ και οι όρχεις).¹¹ Το μυκοβακτηρίδιο πολλαπλασιάζεται και ζει σε θερμοκρασία 35°C και προτιμά τις ψυχρότερες περιοχές του σώματος, όπως τη μύτη, τους όρχεις, τα λοβία των ώτων. Ο αργός πολλαπλασιασμός τους μέσα στα κύτταρα του Schwann ενεργοποιεί την κυτταρική ανοσία που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση. Ως αποτέλεσμα αυτού, το προκαλούμενο οίδημα του περινευρίου οδηγεί σε ισχαιμία, ίνωση και νέκρωση των νευραξόνων. Από την άλλη, το μυκοβακτηρίδιο διατηρεί στο γονιδίωμά του γονίδια για τον σχηματισμό κυτταρικού τοιχώματος που αποτελεί το αντιγονικό υπόβαθρο για την παραγωγή IgM ανοσοσφαιρινών από τον ξενιστή. Επομένως η επάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή καθορίζει την κλινική μορφή της νόσου. Σε ύπαρξη ισχυρής κυτταρικής ανοσίας με ασθενή χυμική ανοσία έχουμε ήπιες μορφές της νόσου με λίγα προσβεβλημένα νεύρα και χαμηλά βακτηριακά φορτία (φυματιοειδής λέπρα). Το αντίθετο συμβαίνει σε ισχυρή χυμική ανοσία με απύουσα κυτταρική ανοσία, όπου προεξάρχουν εκτεταμένες μορφές προσβολής δέρματος και νεύρων και υψηλά βακτηριακά φορτία (λεπρωματώδης μορφή).

Η πλειοψηφία των ατόμων που έρχονται σε επαφή με το μυκοβακτηρίδιο δεν εκδηλώνουν τη νόσο και η ευπάθεια καθορίζεται από γενεικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Γενεικοί τύποι που σχετίζονται με προδιάθεση είναι η περιοχή 10p13 του χρωμοσώματος 6. Επίσης τα άτομα που φέρουν τα μόρια HLA-DR2 και HLA-DR3 έχουν προδιάθεση για την εμφάνιση της φυματιοειδούς μορφής της λέπρας, σε αντίθεση με εκείνους που φέρουν τα HLA-DQ1 που συνήθως αναπτύσσουν τη λεπρωματώδη μορφή.^{12,14} Επίσης με ευπάθεια σχετίζονται και διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων όπως εκείνων που ελέγχουν την παραγωγή του TNF-α, IL-10, του υποδοχέα της βιταμίνης D, και των Toll like receptors (TLR).^{13,43}

Τα μακροφάγα, ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στο *M. Leprae*. Παράγουν όταν έρθουν σε επαφή με το μυκοβακτηρίδιο, κυτοκίνες όπως η IL-1, ο TNF-α και η IL-12 που με τη σειρά τους προσελκύουν και άλλα μακροφάγα. Σε επαρκή κυτταρική ανοσία (φυματιοειδής λέπρα) προεξάρχει η TH1 CD4+ απάντηση, που με τη σειρά της οδηγεί σε παραγωγή IL-2, INF-γ και TNF-β, οι οποίες συντηρούν τη φλεγμονή. Στην λεπρωματώδη λέπρα κυ-

ριαρχεί η TH-2 απάντηση, που οδηγεί στην απελευθέρωση διαφορετικών κυτοκινών όπως IL-4, IL-10 και IL-13, που καταστέλλουν τη δραστηριότητα των μακροφάγων.¹⁵ Επίσης σε δερματικές βλάβες φυματιοειδούς λέπρας υπερέχουν κατά πολύ τα CD4(+) T-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν την αντιμικροβιακή πρωτεΐνη "γκρανουλυσίνη" σε σύγκριση με βλάβες λεπρωματώδους λέπρας. Σε βλάβες φυματιοειδούς λέπρας επίσης υπάρχει μεγαλύτερη έκφραση των TLR που πυροδοτούν αντιμικροβιακή δραστηριότητα ενεργοποιώντας τα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Επίσης σε λεπρωματώδεις μορφές υπάρχει υπερέκφραση γονιδίων, που ανήκουν στην οικογένεια LHR (leukocyte immunoglobulin-like receptor family), τα οποία καταστέλλουν την άμυνα του ξενιστή οδηγώντας τα μακροφάγα στην παραγωγή IL-10 αντί IL-12.¹⁶

ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η νόσος του Hansen χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων που αντανακλούν τις διαφορετικές μορφές κυτταρικής ανοσίας και κοκκιωματώδους απάντησης των ιστών του ξενιστή στο μυκοβακτηρίδιο της λέπρας. Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης που πρότειναν οι Ridley και Jorling το 1966, διακρίνονται 5 κατηγορίες, οι οποίες σχηματίζουν το φάσμα της νόσου. Το σύστημα αυτό βασίζεται σε κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία συνδέονται άμεσα με το βαθμό της ανοσίας έναντι του *M. Leprae*.^{18,19,20}

Στον ένα πόλο του φάσματος βρίσκεται η υψηλού βαθμού κυτταρικής ανοσίας πολική φυματιοειδής μορφή (TT), ενώ στον άλλο πόλο η πολική λεπρωματώδης μορφή (LL), που χαρακτηρίζεται από χαμηλή ή πλήρη έλλειψη κυτταρικής ανοσίας. Μεταξύ αυτών τοποθετούνται η οριακή φυματιοειδής (BT), η οριακή (BB) και η οριακή λεπρωματώδης (BL). Η λεπρωματώδης μορφή διακρίνεται ακόμη σε υποπολική (LLs) και καθαρά πολική μορφή (LLp). Ανάλογα με τον βαθμό ανοσολογικής ικανότητας, το φάσμα της νόσου έχει ως εξής: TT, BT, BB, BL, LLs, LLp. Από τις μορφές αυτές μόνο η TT και LLp θεωρούνται σταθερές και όλες οι άλλες χαρακτηρίζονται από ανοσολογική αστάθεια. Μπορεί να υπάρξει μετακίνηση από την BT στην BL και την LLs, ενώ μετά από θεραπευτική αγωγή, η μετακίνηση στο φάσμα μπορεί να είναι ακριβώς αντίστροφη. Πιο συχνές μορφές είναι η BT, BL και LLp. Η πολική μορφή TT είναι πολύ σπάνια και περιπτώσεις που θεωρούνται TT στην

πραγματικότητα είναι ΒΤ. Επίσης σπάνια είναι και η ΒΒ μορφή, επειδή είναι ασταθής και μεταπίπτει εύκολα στην ΒΤ ή ΒΛ. Πιο συχνές είναι η ΒΤ, ΒΛ και LLp.

Στην πιο πάνω ταξινόμηση δεν περιλαμβάνεται η ακαθόριστη μορφή (I),²¹ η οποία μπορεί να εμφανιστεί στα αρχικά στάδια, καθώς δεν συγκεντρώνει τα κλινικο-ιστολογικά χαρακτηριστικά που θα την τοποθετούσαν μέσα στο φάσμα. Δεν περιλαμβάνεται επίσης και η πρωτοπαθής νευρική μορφή (PN), από την οποία απουσιάζουν εντελώς οι δερματικές εκδηλώσεις.

Το 1982 προτάθηκε από την ΠΟΥ ένα απλό σύστημα ταξινόμησης που βασίζεται κυρίως σε βακτηριολογικά ευρήματα και με αυτό καθοριζόταν η θεραπευτική αγωγή του ασθενούς. Έτσι διακρινόταν δύο μορφές,²² η ολιγοβακτηριδιακή (ΤΤ, ΒΤ, Ι, PN) με βακτηριδιακό δείκτη (ΒΙ) <2+ και η πολυβακτηριδιακή (ΒΒ, ΒΛ, LL) με βακτηριδιακό δείκτη (ΒΙ) ίσο ή >2+. Ο βακτηριδιακός δείκτης ορίζεται ως ο αριθμός των μυκοβακτηριδίων ανά οπτικό πεδίο, ενώ μορφολογικός δείκτης είναι ο λόγος των ζωντανών μυκοβακτηριδίων προς τα συνολικά ανά οπτικό πεδίο. Το 1997 η WHO πρότεινε μια πιο λειτουργική διαίρεση προκειμένου να γίνει πιο εύκολη η θεραπεία της λέπρας στις ενδημικές περιοχές, χωρίς να απαιτούνται εργαστηριακές εξετάσεις. Η κατάταξη λοιπόν έχει ως εξής: (1) Ολιγοβακτηριδιακή λέπρα με μια μονήρη δερματική βλάβη, (2) Ολιγοβακτηριδιακή λέπρα με 2 έως 5 δερματικές βλάβες και (3) Πολυβακτηριδιακή λέπρα (>5 δερματικές βλάβες). Η απλοποιημένη αυτή κατάταξη βασίζεται μόνο στον αριθμό των δερματικών βλαβών και δεν εξαρτάται από το μέγεθός τους, την εντόπιση και την ιστολογική εικόνα. Η τοποθέτηση ενός ασθενή στη σωστή θέση μέσα στο φάσμα, δηλαδή η σωστή ταξινόμηση της νόσου, έχει μεγάλη σημασία για πολλούς λόγους, γιατί καθορίζει την επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού σχήματος, τις αναμενόμενες λεπρικές αντιδράσεις, την πρόληψη επιπλοκών και καταστροφής των νεύρων, καθώς και την πρόγνωση της νόσου.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα της λέπρας χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά μεγάλη πολυμορφία, που εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ του πολλαπλασιασμού των λεπρικών βακίλων και της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή.

Η εισβολή της νόσου είναι συνήθως σταδιακή

και ύπουλη. Προηγείται συνήθως η εμφάνιση μιας υπόχρωμης ή ερυθριματώδους κηλίδας με ασαφή όρια, διαμέτρου λίγων εκατοστών και εντόπιση κυρίως στο πρόσωπο, τον κορμό ή τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων. Δεν υπάρχει νευρική προσβολή. Πρόκειται για την ακαθόριστη μορφή (I),²⁴ που στο 70% οδηγείται σε ίαση ενώ στο υπόλοιπο παραμένει ως έχει ή μεταπίπτει σε κάποια άλλη μορφή. Η αναισθησία επίσης μιας περιοχής δέρματος ή πάνω από τη βλάβη μπορεί να αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα. Άλλες πρώιμες εκδηλώσεις μπορεί να είναι η μυϊκή αδυναμία, η ατροφία, ο πόνος κατά μήκος των περιφερικών νεύρων, οι αιμωδιές και ο χρόνιος κνησμός. Σπάνια υπάρχει απότομη έναρξη με συστηματικές εκδηλώσεις όπως πυρετός και κακουχία.

Στην πολική φυματιοειδή (ΤΤ) μορφή υπάρχουν 1-2 σαφώς αφορισόμενες βλάβες κηλιδώδεις, υπομελαγχρωματικές ή ερυθριματώδεις, συχνά ελαφρώς λεπιδώδεις και μερικές φορές δακτυλιοειδείς. Έχουν σχήμα στρογγυλό ή ωοειδές και διάμετρο συνήθως έως 10 εκατοστά. Χαρακτηρίζονται από αναισθησία, εκτός και αν εντοπίζονται στο πρόσωπο που έχει πλούσια αισθητική νευρώση. Η έκφυση τριχών και η έκκριση ιδρώτα είναι μειωμένες και η επιφάνειά των βλαβών είναι ξηρή και λεπιδώδης ή ψωριασιόμορφη. Η νευρική προσβολή περιορίζεται σε 1-2 νεύρα και είναι σοβαρή, η εν τω βάθει όμως αισθητικότητα παραμένει ανέπαφη. Η καταστροφή των νεύρων περιλαμβάνει συχνά αισθητικές, κινητικές και αυτόνομες ίνες και προκύπτουν διαταραχές της αισθητικότητας, κινητικότητας και νευροτροφικές διαταραχές με τελικό αποτέλεσμα δυσμορφίες και αναπηρίες.²⁵

Στον οριακή φυματιοειδή (ΒΤ) μορφή οι βλάβες είναι λίγες (<10), σαφώς αφορισόμενες υπό ή αναισθητικές και ασύμμετρες. Μοιάζουν με την ΤΤ μορφή με ορισμένες όμως διαφορές: η περιφέρειά τους είναι λιγότερο διηθημένη και μεταπίπτουν βαθμιαία στο φυσιολογικό δέρμα, ενώ συχνά περιβάλλονται από δορυφόρα στοιχεία. Η έκφυση τριχών είναι μειωμένη. Η υποχρωμία, η ξηρότητα και η απολέπιση είναι λιγότερο εκσεσημασμένες. Η νευρική προσβολή αφορά λίγα νεύρα, είναι σοβαρή και ασύμμετρη. Η καταστροφή των νεύρων είναι το πιο χαρακτηριστικό στοιχείο της μορφής αυτής.

Στην οριακή μορφή (ΒΒ) υπάρχουν αποκλειστικά δακτυλιοειδείς βλάβες με ευρεία όρια, νορμο- ή ελαφρώς υπαισθητικές και συμμετρικές. Η νευρική προσβολή μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο σοβαρή και συμμετρική. Γενικά υπάρχουν κλινικά χαρακτηριστικά και των 2 μορφών που συχνά προκαλούν σύγχυση. Είναι η πιο ασταθής μορφή και παρι-

στά μια στιγμή στη διαδρομή της νόσου, καθώς αυτή βελτιώνεται ή επιδεινώνεται.

Στην οριακή λεπρωματώδη μορφή (BL) υπάρχουν πολυάριθμες (>10) τόσο δακτυλιοειδείς, όσο και βλατιδοοζώδεις βλάβες συμμετρικές και νορμοαισθητικές. Είναι λείες, στυλπνές, ερυθρές ή χαλκόχρωες και χωρίζονται μεταξύ τους με περιοχές φαινομενικά υγιούς δέρματος. Η απώλεια των βλεφαρίδων και των τριχών των οφθάλμων δεν είναι πλήρης και η προσβολή της ρινός και του λάρυγγα δεν είναι τόσο σοβαρή. Το ίδιο και οι εκδηλώσεις από την προσβολή των οφθαλμών και των όρχεων, εκτός και αν υπάρξει μετάπτωση προς LL. Η νευρική προσβολή είναι περισσότερο ή λιγότερο σοβαρή και συμμετρική.

Στην πολική λεπρωματώδη μορφή (LL) υπάρχει πολύ μεγάλος αριθμός βλαβών (>100). Οι πιο πρώιμες βλάβες είναι οι κηλίδες. Είναι μικρές πολυάριθμες και συμμετρικές, χωρίς σαφή όρια με επιφάνεια λεία, στυλπνή, υποχρωματική ή ερυθρηματώδη. Σε ραγδαία εξέλιξη της νόσου, τείνουν να συνενωθούν, ώστε όλο το σώμα να καλύπτεται ομοιόμορφα. Οι πιο θερμές περιοχές μένουν απρόσβλητες για πολλά χρόνια (τριχωτό κεφαλή, μασχάλες, βουβώνες, περίνεο, παλάμες, πέλματα, μέση γραμμή ράχης). Χωρίς θεραπεία, οι βλάβες εμφανίζουν διήθηση, γίνονται βλατιδοοζώδεις (λέπρωμα), ενώ μπορεί να συγχωνεύονται δίνοντας την εικόνα "λεόντειου προσώπου" με απώλεια των φρυδιών και των βλεφαρίδων. Είναι νορμοαισθητικές με συμμετρική ή διάχυτη διήθηση.⁴⁸ Η νευρική προσβολή είναι αρχικά ήπια και συμμετρική.²¹ Οι εκδηλώσεις από την καταστροφή των νεύρων εμφανίζονται πολύ αργά. Υπάρχει ανιδρωσία, εκτός από μη προσβεβλημένες περιοχές, όπου μπορεί να υπάρχει ανυδραστική υπεριδρωσία (μασχάλες). Η LL θεωρείται συστηματική νόσος με έντονη βακλαιμία και προσβολή πολλών οργάνων (βλεννογόνος ρινός, φάρυγγας, λάρυγγας, υπερώα, οφθαλμός, οστά, μύες, ήπαρ σπλήνας καρδιαγγειακό σύστημα, όρχεις). Οι συνηθέστερες αιτίες θανάτου είναι η νεφρική ανεπάρκεια στο 10-40%, οι οξείες επιλοϊμώξεις 10-25% (πνευμονία, σπλαιμία) και η φυματίωση 10-30%.

Η ιστοειδής λέπρα είναι μια σπάνια κλινική και ιστολογική παραλλαγή της λεπρωματώδους λέπρας και χαρακτηρίζεται από σταθερά ερυθρηματώδη οζίδια και πλάκες μερικές φορές εξελκωμένες και υποδόρια οζίδια. Οι βλάβες είναι σαφώς αφορισόμενες και έχουν επιφάνεια λεία, στυλπνή και χροιά ερυθρηματώδη και εμφανίζονται στο σημείο παλαιάς ιαθείσας βλάβης ή σε υγιές δέρμα. Συνήθως εμφανίζο-

νται σε ράχη, οσφύ, μασχάλες, θώρακα και αυχένα. Εμφανίζεται ως υποτροπή BL ή LL, σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί για πολλά χρόνια σε μονοθεραπεία με δαψόνη και ανέπτυξαν αντίσταση στο φάρμακο ή είχαν υποβληθεί σε ανεπαρκή διακεκομμένη θεραπεία.

Η λέπρα του Lucio θεωρείται ο πιο αμιγής τύπος λεπρωματώδους λέπρας και είναι αποτέλεσμα απόλυτης έλλειψης αντίστασης του ξενιστή. Περιγράφηκε το 1852 από τους Lucio και Alvarado και είναι σπάνια εκτός Μεξικού και Κεντρικής Αμερικής.²⁶ Χαρακτηρίζεται από διάχυτη διήθηση του δέρματος του προσώπου και του μεγαλύτερου τμήματος του σώματος, χωρίς την παρουσία οζιδίων. Ονομάζεται και "όμορφη λέπρα" (*lepra bonita*), επειδή η διήθηση του προσώπου απαλύνει τις ρυτίδες. Η απώλεια αισθητικότητας είναι εκτεταμένη, ενώ το δέρμα περιέχει άφθονους βακίλους. Πολλές φορές συχέεται με το σκληρόδερμα. Η μορφή αυτή έχει ροπή προς ένα σοβαρό είδος λεπρικής αντίδρασης, το "φαινόμενο Lucio".

Η πρωτοπαθής νευρική μορφή λέπρας (PN), χαρακτηρίζεται από προσβολή των νεύρων, χωρίς δερματικές βλάβες λόγω αιματογενούς διασποράς. Εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών με λέπρα. Συναντάται κυρίως στην Ινδία και προσβάλλει πιο συχνά τους άνδρες. Αφορά συνήθως το ωλένιο νεύρο. Σπανιότερα προσβάλλονται περισσότερα νεύρα σε ασύμμετρη κατανομή. Οι περιπτώσεις αυτές ανήκουν στις ΒΤ και ΤΤ μορφές και πιο σπάνια στην BL.²⁷ Η πρόγνωση μετά από θεραπεία είναι καλή, ενώ παρατηρείται κάποιες φορές και αυτόματη ίαση.

Η λέπρα προσβάλλει τα εξής περιφερικά νεύρα: ωλένιο (στον αγκώνα), μέσο νεύρο (στον καρπό), πλάγιο ιγνυακό (στο γόνατο), οπίσθιο κνημιαίο (κοινά στο σφυρό) και το προσωπικό νεύρο. Προκαλείται μεγέθυνση των νεύρων αυτών, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί τοπικό άλγος, υπο- ή αναισθησία, αδυναμία ή και παράλυση στις περιοχές που νευρώνονται από τα αντίστοιχα νεύρα. Έτσι μπορεί να ευθύνεται για σπαστικότητα, παραμορφώσεις (γαμψοχειρία, πτώση καρπού και άκρου ποδός, γαμψοδακτυλία άκρων ποδιών, λαγόφθαλμο), ιστική νέκρωση, πελματιαία έλκωση, κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα, σταδιακή απόπτωση δακτύλων άκρων χεριών και ποδιών.

Άλλα όργανα που μπορεί να προσβληθούν (σε λεπρωματώδη μορφή), όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι οι οφθαλμοί (κερατίτιδα, ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα), το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (μύτη με παραμόρφωση και καταστροφή αυτής, στόμα, λάρυγγας, φά-

ρυγγας), οστά (δάκτυλα άκρων χεριών και ποδιών), νεφροί και όρχεις.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΛΕΠΡΑΣ

Οι λεπρικές αντιδράσεις είναι επεισόδια οξείας φλεγμονής που μπορούν να εκδηλωθούν στο δέρμα, τα νεύρα, τα μάτια, τους βλεννογόνους, αλλά και σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος κατά τη χρόνια διαδρομή της νόσου του Hansen.²⁸ Αναπαριστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε αντιγονικά στοιχεία του *M. leprae* και προκαλούνται συνήθως μετά από διαταραχή της προϋπάρχουσας ανοσολογικής ισορροπίας. Προκαλούνται σε όλες τις μορφές της νόσου, εκτός από την ακαθόριστη μορφή (I). Εμφανίζονται αυτόματα ή μετά την επίδραση διαφόρων εκλυτικών παραγόντων, όπως δραστική αντιλεπρική θεραπεία, εφηβεία, κύηση, τοκετός, stress, χειρουργικές επεμβάσεις, ανοσοθεραπεία κ.α. Έχουν περιγραφεί τρεις τύποι αντιδράσεων, από τους οποίους οι πιο σημαντικοί είναι οι I και II.

Τύπος I λεπρικής αντίδρασης ή ανάστροφη αντίδραση

Αποτελεί παράδειγμα αντίδρασης υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (τύπος IV). Αντιπροσωπεύει αλλαγή στο βαθμό της κυτταρικής ανοσίας του ασθενούς και παρατηρείται στις ασταθείς ανοσολογικά μορφές BT, BB και BL και πολύ σπάνια στις TT και LL. Μπορεί να είναι βελτιωτικού ή επιδεινωτικού τύπου.

Κλινικά και οι δύο αυτές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από μεταβολή των ήδη υπάρχουσών βλαβών που γίνονται ερυθματώδεις, οίδηματώδεις και επώδυνες και σπάνια μπορεί να εμφανίσουν εξέλκωση και νέκρωση. Η προσβολή ενός ή περισσότερων νεύρων είναι έντονη και έχει σοβαρές επιπτώσεις. Το πρόσωπο, τα χέρια και τα πόδια είναι οίδηματώδη, ενώ οι συστηματικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες. Η διάρκεια των αντιδράσεων αυτών κυμαίνεται μεταξύ 3 και 9 μηνών, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να φτάσει τα 2 χρόνια.

Οι **βελτιωτικές αντιδράσεις** (upgrading/reversal reaction) μπορούν να εμφανιστούν αυτόματα ή σαν αποτέλεσμα δραστικής θεραπείας κατά τους 6 πρώτους μήνες από την έναρξή της. Η κυτταρική ανοσία ισχυροποιείται πιθανώς λόγω των αντιγόνων που απελευθερώνονται από τους νεκρούς βάκιλους.²⁹ Η νόσος μετακινείται προς τον φυματιοειδή πόλο και

μειώνεται ο βακτηριδιακός και μορφολογικός δείκτης.

Ιστοπαθολογικά, οι βελτιωτικές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο οίδημα, αύξηση του όγκου των βλαβών και αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, των επιθηλιοειδών κυττάρων και των γιγαντοκυττάρων Langhans. Μπορεί να υπάρξει νέκρωση και τοπική διήθηση από πολυμορφοπύρνα. Η επούλωση συχνά συνοδεύεται από ίνωση.²⁸

Ανοσοϊστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των δερματικών βλαβών στις βελτιωτικές αντιδράσεις είναι η αύξηση των CD4+ κυττάρων σε σχέση με τα CD8+, καθώς και του αριθμού των κυττάρων που συνθέτουν IL-2. Με τη μέθοδο PCR βρέθηκαν στις δερματικές βλάβες μεγάλες ποσότητες IL-2, INF-γ και λεμφοτοξίνης, κυτταροκινών που παράγονται κυρίως από τον Th1 υποπληθυσμό των CD4+ κυττάρων, καθώς επίσης και IL-1β, TNF-α και GM-CSF.²⁸

Οι βελτιωτικές αυτές αντιδράσεις αποτελούν υπεράνοση αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας που οδηγεί στην κάθαρση των βακίλων από τις βλάβες, μπορούν όμως να προκαλέσουν και σοβαρή ιστική καταστροφή. Σε αυτό παίζει ρόλο η INF-γ που ενεργοποιεί τα T κυτταροτοξικά κύτταρα οδηγώντας σε λύση των μακροφάγων που περιέχουν το *M. Leprae* και ταυτόχρονη βλάβη των γειτονικών ιστών. Επίσης εκδηλώσεις αυτοανοσίας μπορούν να οδηγήσουν σε ιστική καταστροφή, καθώς το *M. Leprae* εκφράζει κοινά αντιγόνα με το δέρμα και τον νευρικό ιστό.

Οι **επιδεινωτικές αντιδράσεις (downrading reactions)** συμβαίνουν είτε αυτόματα ή σαν αποτέλεσμα διακοπής της θεραπείας. Αναπαριστούν μια σχετική αύξηση της κυτταρικής υπερευαισθησίας έναντι του αυξημένου αντιγονικού φορτίου λόγω του έντονου πολλαπλασιασμού των βακίλων.²⁹ Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε πτώση της κυτταρικής ανοσίας και η νόσος μετακινείται προς τον λεπρωματώδη πόλο, ενώ ο βακτηριακός και μορφολογικός δείκτης αυξάνονται. Οι αντιδράσεις αυτές, αντίθετα με τις βελτιωτικές έχουν μελετηθεί λιγότερο και αναγνωρίζονται δύσκολα.

Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από μη καλά οργανωμένο κοκκίωμα και από μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων έναντι των αδιαφοροποίητων μακροφάγων και επιθηλιοειδών κυττάρων και ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο οίδημα. Το κοκκίωμα δεν συνοδεύεται από οίδημα.

Στις επιδεινωτικές αντιδράσεις η κυτταρική ανοσιακή απάντηση στρέφεται κατά αντιγονικών καθορι-

στών που είναι άσχετοι με την επιβίωση του *M. Leprae*, με αποτέλεσμα ο πολλαπλασιασμός των μυκοβακτηριδίων να συνεχίζεται και να υπάρχει επιδείνωση της νόσου. Έτσι, η εμφάνιση της μίας ή της άλλης αντίδρασης τύπου I σχετίζεται με κυτταρική ανοσιακή απάντηση έναντι διαφορετικών αντιγονικών καθοριστών.

Τύπος II λεπρικής αντίδρασης ή οζώδες λεπρικό ερύθημα (ENL)

Αποτελεί νόσο από ανοσοσυμπλέγματα (τύπος I-II), η οποία δεν συνοδεύεται από μεταβολή της κυτταρικής ανοσίας και μετακίνηση κατά μήκος του ανοσολογικού φάσματος. Είναι συχνός στις μορφές LL και BL και εμφανίζεται είτε αυτόματα, είτε 1-2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν οι περισσότεροι βάκιλοι είναι κατακερματισμένοι. Ο μορφολογικός δείκτης είναι μικρότερος του 5% και οι βλάβες βρίσκονται σε ύφεση. Το 50% των ασθενών με LL και το 25% με BL θα εμφανίσουν σε κάποια φάση της νόσου λεπρικό οζώδες ερύθημα. Αντιγονικά στοιχεία που προέρχονται από τους νεκρούς βακίλους αντιδρούν με αντισώματα και σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα, ικανά να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα στους ιστούς και την κυκλοφορία. Μπορεί να εναποτίθενται στα αγγεία με επακόλουθη φλεγμονή και νέκρωση (φαινόμενο Arthus) ή με την κυκλοφορία να εναποτίθενται σε άλλα όργανα με συμπτώματα πυρετού, αρθραλγιών κ.α. (ορονοσία).²⁸

Κλινικά υπάρχει αιφνίδια εμφάνιση πολλαπλών, επώδυνων, ερυθρών οζιδίων ή πλακών που διαρκούν λίγες ημέρες και εμφανίζονται στο πρόσωπο και τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων ή οπουδήποτε στο σώμα. Οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι φυσαλιδώδεις, φλυκταινώδεις ή νεκρωτικές, ενώ οι προϋπάρχουσες δεν επιδεινώνονται. Μπορεί να υπάρχουν συστηματικές εκδηλώσεις. Το ήπιο λεπρικό οζώδες ερύθημα υποχωρεί σχετικά εύκολα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όμως μπορεί να διαρκέσει για χρόνια και να έχει κακή πρόγνωση.

Ιστοπαθολογικά, παρατηρούνται παλαιές κοκκιωματώδεις βλάβες που βρίσκονται σε αποδρομή. Υπάρχει διήθηση από πολυμορφοπύρνα και στο κέντρο της βλάβης παρατηρούνται κατακερματισμένα *M. Leprae*. Η αγγείτιδα είναι σταθερό εύρημα σε βαριές μορφές.

Η ανοσοπαθόγνεση του ENL είναι αρκετά περίπλοκη. Για πολλά χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι αποτελεί νόσο από ανοσοσυμπλέγματα (τύπος III). Αντιγονικά στοιχεία, δηλαδή, των *M. leprae* αντι-

δρούν με αντισώματα και σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα ικανά να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα στην κυκλοφορία ή στους ιστούς. Νεότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής κυτταρικών ανοσολογικών μηχανισμών στην παθογένεια του ENL. Παρατηρείται, λοιπόν, στο περιφερικό αίμα αύξηση του λόγου CD4+/CD8+ και υψηλά επίπεδα TNF-α, IL-1β, IL-6 και INF-γ. Στις δερματικές βλάβες υπερέχουν τα CD4+ έναντι των CD8+. Υπάρχει αύξηση των IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 και IL-10.

Τύπος III λεπρικής αντίδρασης ή φαινόμενο του Lucio

Ονομάζεται έτσι γιατί εμφανίζεται μόνο σε ασθενείς με λέπρα του Lucio, συνήθως πριν την έναρξη της θεραπείας. Πρόκειται για μια νεκρωτική αγγειίτιδα σε ασθενείς με πολύ ανεπαρκή ανοσολογικό μηχανισμό. Έτσι τα βακτηριακά αντιγόνα έρχονται σε επαφή με τα κυκλοφορούντα αντισώματα, δημιουργείται απόφραξη των αγγείων και νέκρωση του υπερκείμενου δέρματος.

Κλινικά εμφανίζονται τριγωνικές ερυθηματώδεις επώδυνες κηλίδες κυρίως στα άκρα. Στη συνέχεια γίνονται πορφυρικές, νεκρώνονται και εξελκωνονται, αφήνοντας υπόχρωμες επιφανειακές ουλές.²⁸ Ιστολογικά, υπάρχει εικόνα νεκρωτικής αγγειίτιδας. Με ανοσοφθορισμό, διαπιστώνεται εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος στο τοίχωμα των αγγείων και εξωαγγειακά.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ HANSEN

Βακτηριολογική εξέταση

Αυτή θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με υποψία λέπρας. Λαμβάνονται επιχρίσματα με τη μέθοδο της χάραξης και απόξεσης από τα λοβία των ώτων και από μία τουλάχιστον δερματική βλάβη και ρινικό επίχρισμα από το πρωινό "φύσηγμα" της μύτης. Τα πλακίδια βάφονται με τη μέθοδο Zielh-Neelsen ή Fite-Faraco.

Ο **βακτηριολογικός δείκτης (ΒΙ)** ορίζεται ως ο αριθμός των βακίλων που παρατηρούνται στο μικροσκοπικό πεδίο και διαβαθμίζεται ως εξής σύμφωνα με την κλίμακα του Ridley:

- 0 = κανένας βάκιλος σε κανένα από τα 100 πεδία
- 1+ = 1-10 βάκιλοι σε 100 πεδία
- 2+ = 1-10 βάκιλοι σε 10 πεδία
- 3+ = 1-10 βάκιλοι σε κάθε πεδίο

- 4+ = 10-100 βάκιλοι σε κάθε πεδίο
 5+ = 100-1000 βάκιλοι σε κάθε πεδίο
 6+ = περισσότεροι από 1000 σε κάθε πεδίο.

Ο βακτηριολογικός δείκτης ελαττώνεται καθώς προχωράμε από την LL μορφή στην TT.

Ο **μορφολογικός δείκτης** είναι το ποσοστό των ομοιόμορφα κεχρωσμένων (πιθανώς ζώντων) βακίλων σε σχέση με τον ολικό αριθμό των βακίλων στα επιχρίσματα. Μεταβάλλεται ευκολότερα από τον ΒΙ. Στην LL υπό θεραπεία αρχίζει να πέφτει λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη.

Ιστοπαθολογική εξέταση

Η βιοψία των βλαβών είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της μορφής της νόσου. Οι βιοψίες πρέπει να προέρχονται από το ενεργό μέρος της βλάβης και να φθάνουν μέχρι το υπόδημα. Το ιστοτεμάχιο εξετάζεται τόσο για ύπαρξη βακίλων, όσο και για κοινή ιστολογία.³⁰

Στην λεπρωματώδη μορφή υπάρχει διήθηση από κύτταρα του Virchow, πλασματοκύτταρα και λεμφοκύτταρα στο χόριο, υποδόριο, λεμφαδένες, σπλάγχνα, όρχεις και μυελό των οστών. Τα κύτταρα αυτά είναι μακροφάγα με πολυάριθμους βακίλους και σταγόνες λιπιδίων στο κυτταρόπλασμά τους και έχουν αφρώδη εμφάνιση. Υπάρχει μία ζώνη φυσιολογικού χορίου που χωρίζει την επιδερμίδα από τη διηθημένη περιοχή και καλείται ζώνη Grenz. Τα δερματικά νεύρα εμφανίζουν πολλά στρώματα στο περινεύριό τους, που τους δίνει εικόνα φλοιού κρεμμυδιού.

Στη φυματιοειδή μορφή υπάρχει κοκκιωματώδης διήθηση του χορίου με γραμμικό πρότυπο καθώς ακολουθεί την πορεία του νεύρου. Υπάρχουν επιθηλιοειδή κύτταρα, γιγαντοκύτταρα και κύτταρα Langhans περιβαλλόμενα από λεμφοκύτταρα. Τα δερματικά νεύρα είναι οίδηματώδη και δεν υπάρχουν μικροοργανισμοί. Αυτό το ιστοπαθολογικό πρότυπο κοκκιωματώδους νόσου διαφέρει από την σαρκοείδωση και τις άλλες κοκκιωματώδεις νόσους στο ότι υπάρχει φλεγμονή και κατάπτωση των νευρικών ινών.

Οι ενδιαμέσες μορφές χαρακτηρίζονται από μικτά ιστολογικά στοιχεία (κύτταρα Virchow και κοκκίωματα) και η υπερίσχυση κάποιων από αυτών χαρακτηρίζει τη μορφή ως BL, BB ή BT.

Η ακαθόριστη λέπρα δύσκολα αναγνωρίζεται ιστολογικά. Υπάρχουν διηθήσεις από λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα γύρω από αιμοφόρα αγγεία χωρίς κύτταρα Virchow ή κοκκίωματα.

Ανίχνευση DNA του βακίλου με τεχνική PCR

Έχει περιγραφεί αυτή η τεχνική σε νωπά ιστοτεμάχια και επιχρίσματα δέρματος. Μπορεί επίσης να διενεργηθεί και σε ιστοτεμάχια ρινικού βλεννογόνου και είναι πολύ ευαίσθητη.^{31,44}

Ανοσοϊστοχημεία

Η ανίχνευση ανοσοϊστοχημικά του αντιγόνου PGL-1 (φαινολικού γλυκολιπιδίου 1) μπορεί να φανεί χρήσιμη σε ολιγοβακτηριδιακές μορφές. Δυστυχώς η ορολογική ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του PGL-1 είναι ευαίσθητη και ειδική μόνο σε ασθενείς με πολυβακτηριδιακή μορφή.

Δοκιμασίες ισταμίνης, πιλοκαρπίνης και δοκιμασία λεπρομίνης

Χρησιμοποιούνται σπάνια σήμερα για τη διάγνωση και την πρόγνωση.

Στην πρώτη³² τοποθετείται μια σταγόνα ισταμίνης 0,001% σε υγιές δέρμα και στην ύποπτη βλάβη. Ακολουθεί σκαριφισμός του δέρματος κάτω από την σταγόνα και καταγράφεται το μέγεθος και η έκταση του πομπού 10 λεπτά αργότερα. Η αντίδραση αυτή εξαρτάται από την ακεραιότητα των συμπαθητικών νευρικών ινών. Σε βλάβες που οφείλονται στη λέπρα, το ερύθημα εμφανίζεται με καθυστέρηση, είναι ασθενές ή απουσιάζει εντελώς, ενώ είναι ζωηρό στο φυσιολογικό δέρμα.

Στην δεύτερη ελέγχεται η απάντηση των ιδρωτοποιών αδένων, η οποία είναι μειωμένη σε νόσο του Hansen. Ενίεται ενδοδερμικά 0,1 ml πιλοκαρπίνης 0,06% σε βλάβη και σε υγιή περιοχή. Γίνεται επίληψη με διάλυμα ιωδίου και αφού στεγνώσει τοποθετείται σκόνη αμύλου. Η απάντηση ελέγχεται κατευθείαν με το μάτι με την αλλαγή του χρώματος από λευκό σε μπλε, καθώς ο ιδρώτας χρωματίζει τους κόκκους μπλε.

Για την αντίδραση λεπρομίνης χρησιμοποιούνται διαλύματα νεκρών *M. Leprae* που ονομάζονται λεπρομίνες. Ενίεται ενδοδερμικά 0,1 ml διαλύματος λεπρομίνης στην καμπυλική επιφάνεια του αντιβραχίου. Μπορούν να παραχθούν δύο τύποι αντίδρασης. Είναι η πρώιμη, ή αντίδραση Fernandez, η οποία διαβάεται σε 48-72 ώρες. Αυτή είναι μια τυπική αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας ανάλογης με την αντίδραση Mantoux. Η όψιμη αντίδραση (Mitsuda) διαβάεται 3-4 εβδομάδες από την ενδοδερμική ένεση και αντανάκλα την ικανότητα ενός α-

τόμου να παράγει ανοσολογικό κοκκίωμα παρουσία άθικτων (νεκρών) *M. leprae*. Θετική θεωρείται η εμφάνιση ψπλαφτικού οζιδίου στο σημείο της αντίδρασης. Έχει προγνωστική, αλλά όχι διαγνωστική σημασία και είναι θετική στην ΤΤ και ΒΤ μορφή.³²

Ορολογικές δοκιμασίες

Δεν υπάρχουν αξιόπιστες ορολογικές δοκιμασίες, παρά τις προόδους που υπάρχουν σήμερα στις ορολογικές τεχνικές (ELISA).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πολλές δερματοπάθειες θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τη λέπρα.

Στις κηλιδώδεις βλάβες θα πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση από λευκή πιτυρίαση, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, υποχρωμική σαρκοείδωση, υπομελαγχρωματική σπογγοειδή μυκητίαση, αναιμικό σπίλο, λεύκη, ποικιλόχρου πιτυρίαση, επαγγελματική λευκοδερμία, διατροφική δυσχρωμία, μετά kala-azar δερματική λεισημανίαση, ονκοκερκίαση.

Στις διηθημένες βλατιδώδεις ή οζώδεις βλάβες από δακτυλιοειδές κοκκίωμα, δερματοφυτία κορμού, σαρκοείδωση, πολύμορφο κοκκίωμα, ερυθηματώδη λύκο, ψωρίαση, ομαλό λειχήνα, φυματίωση, σύφιλη, λεισημανίαση, ονκοκερκίαση, σάρκωμα Karosi.^{33,34}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της λέπρας περιλαμβάνει την πρώιμη φαρμακοθεραπεία και την κοινωνική και ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς. Οι στόχοι της φαρμακοθεραπείας είναι να μειωθεί η μετάδοση, να ελαττωθεί η νοσηρότητα, να αποφευχθούν οι επιπλοκές και να εκριζωθεί η νόσος. Η ΠΟΥ έχει καθιερώσει από το 1981 την πολυφαρμακευτική θεραπεία της νόσου του Hansen (MDT), η οποία μειώνει ταχέως την μολυσματικότητα, τις υποτροπές, την εμφάνιση λεπρικών αντιδράσεων και την εγκατάσταση αναπηρίας, ενώ είναι αποτελεσματική και στις περιπτώσεις που υπάρχει αντίσταση στη δαψόνη.

Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει από 6 μήνες έως 2 χρόνια. Οι ασθενείς δεν είναι πλέον μολυσματικοί μετά την 1^η-2^η εβδομάδα θεραπείας (πρακτικά μετά την 1η δόση) και οι δερματικές βλάβες υποχωρούν συνήθως εντός του πρώτου έτους της θεραπεί-

ας, αν και μερικές φορές μπορεί να επιμένουν έως και 5 χρόνια σε πολυβακτηριδιακές μορφές.

Οι τρέχουσες συστάσεις της WHO για τη θεραπεία της νόσου του Hansen είναι οι ακόλουθες:³⁵

Ολιγοβακτηριδιακή μορφή (ακαθόριστη και οριακή φυματιοειδής): Χορηγείται δαψόνη σε δόση 100 mg/ημέρα (λαμβανόμενη στο σπίτι) και ριφαμπικίνη 600 mg μία φορά το μήνα (χορηγούμενη υπό επίβλεψη) για 6 μήνες.

Πολυβακτηριδιακή μορφή (οριακή, οριακή λεπρωματώδης, λεπρωματώδης μορφή): Χορηγείται δαψόνη σε δόση 100 mg/ημέρα (λαμβανόμενη στο σπίτι), ριφαμπικίνη 600 mg μία φορά το μήνα (χορηγούμενη υπό επίβλεψη) και κλοφαζιμίνη 300 mg μία φορά το μήνα (υπό επίβλεψη), καθώς και 50 mg κλοφαζιμίνης ημερησίως (λαμβανόμενη στο σπίτι). Δίνεται για τουλάχιστον 1 χρόνο (Στις ΗΠΑ χορηγείται για 2 χρόνια).

Σε μονήρη δερματική βλάβη (πολική φυματιοειδής): Χορηγείται μία εφάπαξ δόση ριφαμπικίνης (600 mg), οφλοξασίνης (400 mg) και μιννοκυκλίνης (100 mg).^{36,37,51}

Τα φάρμακα εκλογής, λοιπόν είναι η δαψόνη, κλοφαζιμίνη και ριφαμπικίνη. Δεύτερης εκλογής φάρμακα είναι η μιννοκυκλίνη (100 mg μία φορά την ημέρα p.os), οφλοξασίνη (400 mg μία φορά την ημέρα p.os) και κλαριθρομυκίνη (500 mg μία φορά την ημέρα) που χρησιμοποιούνται σε μονήρη δερματική βλάβη ή σε υπερεισοθησία στη δαψόνη.

Προφυλάξεις κατά τη χορήγηση δαψόνης: (Η δόση των 100 mg των ενήλικων γίνεται 50 mg σε παιδιά 10-14 ετών και 25 mg σε παιδιά <10 ετών). Δεν πρέπει να χορηγείται σε έλλειψη G6PD. Απαιτείται γενική εξέταση αίματος κάθε εβδομάδα κατά τον 1^ο μήνα, στη συνέχεια κάθε μήνα για το επόμενο εξάμηνο και κατόπιν κάθε 6 μήνες. Απαιτείται διακοπή αν μειωθούν πολύ τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια ή υπάρχουν σημεία αιμόλυσης και μειωμένης αιμοποίησης.

Προφυλάξεις κατά τη χορήγηση ριφαμπικίνης: (Η παιδιατρική δόση είναι 10-20 mg/kg p.os ή ενδοφλεβίως. Δεν πρέπει να ξεπερνά τα 600 mg/ημέρα). Επάγει το κυτόχρωμα P450 και θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν λαμβάνονται φάρμακα που μεταβολίζονται με το ίδιο ενζυμικό σύστημα (βαρβιτουρικά, αντισυλληπικά, β-αποκλειστές, αντιπηκτικά κ.α.). Χαρακτηριστική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η πορτοκαλί χρώση των ούρων και των σωματικών υγρών.

Προφυλάξεις κατά τη χορήγηση κλοφαζιμίνης: (σε παιδιά >14ετών χορηγείται σε δόση 300 mg p.os μία φορά το μήνα και 50 mg p.os την ημέρα για 1 χρόνο. Σε παιδιά 10-14 ετών δίνονται 150 mg p.os μία φορά το μήνα και 50 mg p.os την ημέρα για 1 χρόνο). Δημιουργεί ερυθρή έως πορφυροκαφεοειδή χρώση στο δέρμα και τις εκκρίσεις. Άλλες παρενέργειες είναι το κοιλιακό άλγος, η ψευδοαπόφραξη, η σοβαρή διάρροια και η απώλεια βάρους.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΛΕΠΡΑΣ

Αν οι αντιδράσεις εμφανιστούν κατά τη χορήγηση MDT, θα πρέπει αυτή να συνεχιστεί και να χορηγηθεί επικουρική θεραπεία.

Θεραπεία αντίδρασης τύπου I

Η θεραπεία εκλογής είναι τα κορτικοστεροειδή.²⁸ Θα πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Η δόση της πρεδνιζολόνης είναι 1 mg/kg την ημέρα και διατηρείται έως ότου επέλθει κλινική βελτίωση της νευρίτιδας και στη συνέχεια μειώνεται σταδιακά μέσα σε διάστημα 4-6 μηνών. Στη μέτρια αντίδραση τύπου I χορηγείται ακετυλοσαλικυλικό οξύ (2-3 gr/ημέρα). Η κλοφαζιμίνη (100 mg/ημέρα) μπορεί επίσης να εξασθενήσει την αντίδραση αυτή.

Θεραπεία αντίδρασης τύπου II (λεπρικό οζώδες ερύθημα)

Η θεραπεία εκλογής είναι η θαλιδομίδη.^{28,47} Χορηγείται σε αρχική δόση 300-400 mg/ημέρα, μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων και μειώνεται σταδιακά κατά 100 mg/εβδομάδα μέχρι τα 100 mg/ημέρα. Στη συνέχεια μειώνεται κατά 50 mg κάθε εβδομάδα. Είναι γνωστό νευροτοξικό φάρμακο και απαγορεύεται αυστηρά στην κύηση.

Σε περίπτωση μέτριας αντίδρασης τύπου II ή όταν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση θαλιδομίδης μπορούν να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή όπως πρεδνιζολόνη σε δόση 1-1,5 mg/kg την ημέρα, πεντοξυφυλλίνη 1200-2400 mg/ημέρα, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (2-3 gr/ημέρα), χλωροκίνη (300-400 mg/ημέρα), κολχικίνη (100-200 mg/ημέρα). Στο σοβαρό λεπρικό οζώδες ερύθημα έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς κυκλοσπορίνη και πλασμαφαίρεση.

Θεραπεία αντίδρασης τύπου III (φαινόμενο Lucio)

Η θεραπεία εκλογής είναι τα κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη) σε δόση 2 mg/kg την ημέρα.^{28,46} Η θαλιδομίδη και η κλοφαζιμίνη δεν προσφέρουν σημαντικά στην αντίδραση αυτή.

Χειρουργική θεραπεία

Μπορεί να χρειαστεί όταν υπάρχει λέοντιο προσωπίο, απώλεια φρυδιών και βλεφαρίδων, ρινικές δυσμορφίες, γαμπσοχειρία, πτώση του καρπού, πτώση άκρου ποδός και γαμπσοδακτυλία άκρων ποδιών. Διενεργείται επίσης σε ύπαρξη δευτεροπαθών παραμορφώσεων, σε παλαμιαία και πελματιαία έλκη, οστεΐτιδα και κατάγματα. Επείγουσα χειρουργική επέμβαση χρειάζεται επίσης σε νευρικό απόστημα ή απώλεια της νευρικής λειτουργίας λόγω συμπίεσης.

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Δεν συνιστάται η χημειοπροφύλαξη με δαψόνη ή ριφαμπικίνη, λόγω της παρατήρησης εκτεταμένων ανθεκτικών στη δαψόνη στελεχών στην πρώτη περίπτωση και της δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών στην ριφαμπικίνη στη δεύτερη περίπτωση.⁴⁵

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Έχει βρεθεί ότι το εμβόλιο BCG που περιέχει νεκρά (μετά από θερμότητα) *M. leprae* (HKML) παρέχει κάποια ανοσία έναντι στην εισβολή του μυκοβακτηριδίου. Η αποτελεσματικότητά του κυμαίνεται από 34%-80%^{38,39,40} και συνιστάται στις ενδημικές περιοχές. Ωστόσο υπάρχει διχογνωμία για το ποιοι πρέπει να εμβολιάζονται και πόσο συχνά για να επιτευχθεί η μέγιστη προστασία. Ένα πρόγραμμα μαζικού εμβολιασμού θα είχε σημαντικό κόστος και σήμερα, στην εποχή της MDT δεν θεωρείται πρώτης προτεραιότητας όσο παλαιότερα.⁴¹

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Εξαρτάται από τη μορφή της νόσου. Η ΒΤ καταλήγει γρήγορα σε σοβαρές νευρικές βλάβες. Η LL είναι χρόνια κατάσταση με μακροχρόνιες επιπλοκές. Η πρόγνωση εξαρτάται επίσης από την πρόσβαση

στη θεραπεία, τη συνεργασία του ασθενούς και τη πρώιμη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

Υποτροπή συμβαίνει σε ποσοστό 0,01-0,14% των ασθενών το χρόνο⁴² κατά τα πρώτα 10 έτη. Το 5-10% των ασθενών εμφανίζουν τύπου I αντίδραση κατά τον πρώτο χρόνο μετά την ολοκλήρωση της MDT.⁴⁹ Κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να παρατηρηθούν αντιδράσεις (κυρίως τύπου II) ή υποτροπή, λόγω χαμηλής κυτταρικής ανοσίας.⁵⁰ Στα παιδιά η πρόγνωση είναι καλή, γιατί σπάνια εμφανίζουν πολυβακτηριακές μορφές ή λεπρικές αντιδράσεις.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν εξηγήσεις ως προς τη διάγνωση και την πρόγνωση της νόσου. Χρειάζεται ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών, καθώς ο κοινωνικός στιγματισμός είναι συνυφασμένος με τη νόσο. Θα πρέπει να διαβεβαιώνονται ότι μέσα σε λίγες ημέρες από την έναρξη της MDT παύουν να είναι μολυσματικοί και μπορούν να διάγουν μία φυσιολογική ζωή.

Οι ασθενείς χρειάζονται εκπαίδευση σχετικά με την πιθανή αναισθησία ή υπαισθησία που μπορεί να εμφανίζουν στα χέρια ή τα πόδια τους. Πρέπει να ελέγχουν καθημερινά τα άκρα τους για τυχόν ύπαρξη τραύματος και να φορούν κατάλληλα υποδήματα, ενώ αν παρατηρήσουν μυϊκή αδυναμία ή έναρξη συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λεπρικές αντιδράσεις, θα πρέπει να ζητήσουν ιατρική βοήθεια.

Αν και η λέπρα σήμερα είναι μία θεραπεύσιμη νόσος με καλή πρόγνωση και άριστη επιβίωση, μπορεί να οδηγήσει σε δυσμορφίες, αναπηρίες και στιγματισμό. Είναι πολύ σημαντική η πρώιμη διάγνωση και η εξέταση των οικείων του ασθενούς, καθώς η πρώιμη έναρξη της θεραπείας προλαμβάνει τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Μόνο όταν οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς των ενδημικών περιοχών αποκτήσουν πλήρη γνώση της νόσου και των αρχικών της φάσεων, η λέπρα θα αποτελεί ήσυχον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Skinsnes OK. Notes from the history of leprosy. *Int J Lepr* 1973; 41:220-237.
2. Trautman JR. A brief history of Hansen's disease. *The Star* 1990; 50(1):3-16.
3. Andersen JG. The Mediaeval "leper". *The Star* 1991; 50(6):7-16.
4. WHO. Leprosy today. <http://www.who.int/lep/en/>
5. WHO. Prevalence of Leprosy. <http://www.who.int/lep/situation/prevalence/en/index.html>
6. Αρώνη Ε, Λαμψίδη Ο. Αναδρομή εις την Σπιναλόγκαν. *ΑΡΧ ΙΑΤΡ ΕΤΑΙΡ* 1975; 1(2):292-310.
7. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004; 363(9416):1209-19.
8. Kyriakis KP, Kontochristopoulos GJ, Panteleos DN. Current profile of active leprosy in Greece; a five-year retrospective study (1988-1992). *Int. J. Lepr Other Mycobact Dis*. 1994; 62(4):547-51.
9. Kyriakis K. Leprosy in Greece at the End of the 20th Century (1988-2000). *Int. J. Lepr Other Mycobact Dis*. 2003; 71(4):257-60.
10. Ramos-Silva M, Rebello PFB. Leprosy. Recognition and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2:203-11.
11. Sehgal VN. Leprosy. *Dermatol Clin*. 1994; 12:629-44.
12. Vanderborght PR, Pacheco AG, Moraes ME et al. HLA-DRB1*04 and HLADRB1*10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients. *Genes Immun*. 2007; 8(4):320-4
13. Fabozzi G, Modiano G, Poccia F, et al. Is there a genetic basis for human susceptibility to Leprosy? *IUBMB Life*. 2005; 57:119-21.
14. Geluk A, Ottenhoff TH. HLA and leprosy in the pre and postgenomic eras. *Hum Immunol*. 2006; 67(6):439-45.
15. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991; 254:177-9.
16. Bleharski JR, Li H, Meinken C, et al. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. *Science* 2003; 12;301(5639):1527-30.
17. Tadesse Argaw A, Shannon EJ, Assefa A, et al. A geospatial risk assessment model for leprosy in Ethiopia based on environmental thermal-hydrological regime analysis. *Geospat Health*. 2006; (1):105-13.
18. Ridley DS, Waters MFR. Significance of variations with the lepromatous group. *Lepr Rev* 1969; 40:143-152.
19. Ridley DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bull WHO* 1974; 51:451-465.
20. Dharmendra. Classifications of leprosy. In *Leprosy*. Hastings RC (ed). Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London, Melbourne 1985:88-99.
21. Katsambas A. D, Lotti T.M. Θεραπευτικά των Δερματικών Νοσημάτων, 2η Έκδοση, Αθήνα, Εκδ. Παρισιάνου, 2005.
22. WHO Study Group. Chemotherapy of Leprosy for control programmes. Technical Report Series 675. World Health Organization. Geneva 1982.
23. Ramos-e-Silva M, Rebello PF. Leprosy. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2(4):203-11.
24. Sehgal VN, Srivastava G. Indeterminate leprosy. A passing phase in the evolution of leprosy. *Lepr Rev* 1987; 58:291-299.
25. Pearson JMH, Ross WF. Nerve involvement in leprosy: pathology, differential diagnosis and principles of management. *Lepr Rev* 1975; 46:199-212.
26. Ortiz Y, Giner M. Lucio's leprosy. Diffuse lepromatous

- leprosy. Recent advances: clinical and laboratory data. *Dermatologia (Mexico City)* 1978; 22:141-163.
27. Κοντοχριστόπουλος Γ. Ανοσοϊστοχημική μελέτη σε διάφορες μορφές λέπρας. Αθήνα 1992.
 28. Κοντοχριστόπουλος Γ. Αντιδράσεις ανοσολογικής φύσεως στη νόσο του Hansen. Λεπρικές αντιδράσεις. *Ιατρική* 1996; (69):574-581.
 29. Clenerman P. Etiological factors in delayed-type Hypersensitivity reactions in leprosy. *Int J Lepr* 1987; 55:702-712.
 30. Lucas SB, Ridley DS. The use of Histopathology in leprosy diagnosis and research. *Lepr Rev* 1989; 60:257-262.
 31. Kang TJ, Kim SK, Lee SB et al. Comparison of two different PCR amplification products (the 18-kDa protein gene vs RLEP repetitive sequence) in the diagnosis of *Mycobacterium Leprae*. *Clin Exp Dermatol*.2003; 28:420-4.
 32. JA da Costa Nery, PAM Schreuder et al. Hansen's disease in general hospital: uncommon presentations and delay in diagnosis. *JEADV* 2009; 23:150-156.
 33. Canizares O, Harman R (eds) *Clinical Tropical Dermatology*, 2nd edn. Boston: Blackwell Scientific, 1992:165-200.
 34. Sehgal VN. Leprosy. *Dermatol Clin*.1994; 12:629-44.
 35. World Health Organization. WHO-recommended MDT regimens. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/>
 36. Franzblau SG, Hastings RC. In vitro and in vivo activity of macrolides against *M. leprae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32:1758-62.
 37. Grosset JH, Ji BH et al. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*.1990; 58:281-95.
 38. Smith WC. What is the best way to use BCG to protect against leprosy: When, for whom and how often? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004; 72:48-9.
 39. Convit J, Ulrich M. Immunotherapy and immunoprophylaxis of leprosy. *Indian J Lepr* 2000; 72:21-32.
 40. Anonymous World Health Organization. Leprosy.2005.
 41. VN Sehgal, Sardana K, et al. Immunoprophylaxis of leprosy. Current status and future prospects. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73:71-2.
 42. Ludwig RJ, Henke U, et al. Persistence of peri-neural granulomas after successful treatment of leprosy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(10):1414-6.
 43. McInturff JE, Modlin RL et al. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol*. 2005; 125(1):1-8.
 44. Scollard DM, Gillis TP et al. Polymerase chain reaction assay for the detection and identification of *M. leprae* in patients in the United States. *Am J Clin Pathol*. 1998; 109(5):642-6.
 45. Smith WC. Chemoprophylaxis in the prevention of leprosy *BMJ*. 2008; 336(7647):730-1.
 46. Costa IM, Kawano LB et al. Lucio's phenomenon: a case report and review of the literature.*J Dermatol*. 2005; 44(7):566-71.
 47. Crawford CL. No role for thalidomide in the treatment of leprosy. *J. Infect. Dis Jun* 2006; 193(12):1743-4; author reply 1744-5.
 48. Chimenos Kustner E, Pasqual Cruz M et al. Lepromatous leprosy: a review and a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(6):E474-9.
 49. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(3):417-26.
 50. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. *Clin Dermatol*. 2007; 25(2):165-72.
 51. Εμμανουήλ Π., Τσελέ Ε., Ασβέστη Α., Τσέγκα Α., Καραμέρης Α. Νόσος Hansen: Δυσκολίες στη Διάγνωση και στη Θεραπευτική Αντιμετώπιση. Παρουσίαση Περιστατικού. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*. 2005; 16(1)55-57.

Αλληλογραφία: Α. Τσιατούρα

Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική
Νοσοκομείο "Α. Συγγρός", Αθήνα
Τηλ.: 210 7265000

Topiderm[®]

flutrimazole 1%

NEA
ΜΟΡΦΗ

CREAM

SOLUTION

Ολοκληρωμένη Επιλογή
στις Μυκητιάσεις
του Δέρματος

Από την Κορυφή

Μέχρι τα Άκρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΣΤΙΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ - ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: TOPIDERM® κρέμα 1% w/w. TOPIDERM® δερματικό διάλυμα 1% w/v. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κρέμα: Κάθε g κρέμας TOPIDERM® περιέχει 0,01 g (1% w/w) Flutrimazole. Δερματικό διάλυμα: Κάθε ml διαλύματος TOPIDERM® περιέχει 10 mg Flutrimazole (1% w/v). **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** 1. Κρέμα. 2. Δερματικό διάλυμα.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Θεραπευτικές ενδείξεις: Σε δερματικές μυκητιάσεις όπως: -Tinea pedis -Tinea cruris -Tinea corporis -Tinea faciei και barbae -Tinea inguinalis οφειλόμενες στα στελέχη: -Trichophyton species (eg. T. rubrum, T. mentagrophyton, T. tonsurans) -Microsporum species (eg. M. canis, M. gypseum) -Epidermophyton floccosum. Επιπλέον ενδείκνυται: -σε επιφανειακές καντινιάσεις, που οφείλονται σε μύκητες του γένους Candida (eg. C. albicans, C. parapsilosis, C. guillemondii, C. tropicalis) -σε θεραπεία για Pityriasis versicolor (οφείλεται στο Malassezia furfur γνωστό σαν Pityrosporum ovale). **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Ενήλικες και παιδιά άνω των 10 ετών: Μία φορά την ημέρα. Η κρέμα ή το διάλυμα εφαρμόζεται τοπικά με επάλειψη, αφού προηγουμένα έχει καθαρισθεί η πάσχουσα και η γύρω από αυτή περιοχή. Η εφαρμογή της πάσχουσα περιοχή επιτυγχάνεται με μικρές ποσότητες κρέμας ή διαλύματος προς αποφυγή λέπτυνσης του δέρματος. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το είδος της μόλυνσης, τον μικροοργανισμό και από την περιοχή που έχει μολυνθεί. Βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και ανακούφιση από τον κνησμό εμφανίζεται από τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, εν τούτοις η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας για την πρόληψη υποτροπής είναι: • 4 εβδομάδες για Tinea pedis ή μεσοδακτύλια μυκητίαση, • 2-3 εβδομάδες για Tinea corporis, • 1-2 εβδομάδες για Pityriasis versicolor, • 2-4 εβδομάδες για δερματολογικές καντινιάσεις. Η διάγνωση επανεκτιμάται εάν δεν έχει επέλθει κλινική βελτίωση μέσα σε 4 εβδομάδες θεραπείας. **Αντενδείξεις:** Αντενδείκνυται σε καταστάσεις γνωστής υπερευαισθησίας σε ανιμικτυικά του τύπου της Imidazole ή σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το συγκεκριμένο προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός ή ευαισθησία κατά τη διάρκεια της χρήσης του προϊόντος, διακόψτε τη θεραπεία και συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Πρέπει να δίδεται μεγάλη σημασία στην προσωπική υγιεινή για την αποφυγή επιμόλυνσης. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία:** Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβryo, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Η χρήση του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη να γίνεται μόνο αν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν η flutrimazole ή σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος να αποφεύγεται η χρήση της στη διάρκεια του θηλασμού. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Η χρήση TOPIDERM® δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κρέμα: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του TOPIDERM® έχουν παρατηρηθεί στο 8% των ασθενών σε κλινικές μελέτες με το φάρμακο. Οι συνθετικές των ενεργειών αυτών ήταν ελαφρό αίσθημα καύσου, ερεθισμός, κνησμός και ερυθρότητα στην περιοχή επάλειψης. Δερματικό διάλυμα: Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανάλογη με την ποσότητα του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκε για επάλειψη. Σε ποσοστό 35% των ασθενών με διάγνωση ποικιλόχρου πιτυρίαση και οι οποίοι ακολουθούσαν το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα εμφανίστηκαν ερυθρήματα της περιοχής επάλειψης και κνησμός τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Αντιθέτως μόνο το 5% των ασθενών με διάγνωση δερματοφυτίαση και δερματική καντινιάση εμφάνισαν ερυθρήματα και κνησμό στην περιοχή εφαρμογής. **Υπερδοσολογία:** Καμία γνωστή περίπτωση υπερδοσολογίας μέχρι σήμερα. Εάν από απροσεξία το προϊόν ληφθεί από το στόμα πρέπει να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Μηχανισμός δράσης: Η flutrimazole είναι ένα τοπικό ανιμικτυικό ιμιδαζολικού τύπου. Όπως και άλλα ιμιδαζολικά παράγωγα, η flutrimazole δρα τροποποιώντας την κυτταρική μεμβράνη του μύκητα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση της εργοστερόλης με παρεμπόδιση της δράσης του ενζύμου lanosterol-14a-demethylase. Μικροβιολογία: In vitro η flutrimazole εμφανίζει ανιμικτυική δράση έναντι των ζυμομυκήτων, δερματοφυτών και των ευρωμυκήτων. Το φάρμακο των ζυμομυκήτων που μελετήθηκαν περιλαμβάνει τους μύκητες *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillemondii*, *C. krusei*, και *Torulopsis glabrata*. Προοριζόταν σε ελάχιστη δραστική συγκέντρωση (ΕΔΣ) του φαρμάκου και για τα περισσότερα από τα μελετηθέντα στελέχη ήταν στην περιοχή από 0.5 έως 5.0 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικότητα διαφορετικών στελεχών διαφόρων δερματοφυτών συμπεριλαμβανομένων των Trichophyton mentagrophytes, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* και *Epidermophyton floccosum*. Οι τιμές της ΕΔΣ βρέθηκαν στη περιοχή μεταξύ 0.15 και 2.50 µg/ml. Μελετήθηκε η δραστικότητα στελεχών των ακοιλούθων ευρωμυκήτων: *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *Scopulariopsis brevicaulis*. Οι περισσότερες από τις τιμές ΕΔΣ των ειδών *Aspergillus* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.25 και 2.50 µg/ml. Οι αντίστοιχες τιμές για τα είδη *Scopulariopsis* ήταν στην περιοχή μεταξύ 0.15 και 0.60 µg/ml. Τα αποτελέσματα in vivo μελετών σε ζώα (κολπική καντινιάση σε αρουραίους και δερματοφυτίαση σε ινδικά χοιρίδια) που προσομοιάζουν με παθολογικές καταστάσεις σε ανθρώπους οι οποίες απαιτούν τοπική θεραπεία, επιβεβαιώνουν την ανιμικτυική δράση της flutrimazole. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Η διαδερμική απορρόφηση της flutrimazole in vivo είναι πολύ μικρή και μελέτες κατανομής του φαρμάκου στο δέρμα έδειξαν ότι η flutrimazole κατακρατείται κύρια στη στιβάδα των ακανθωικών κυττάρων (στιβάδα πολυεδρικών κυττάρων της βλαστικής στιβάδας της επιδερμίδας), στην κοκκώδη και στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας η οποία λειτουργεί ως φραγμός και παρεμποδίζει τη διέλευση του φαρμάκου. Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση του φαρμάκου επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής μελέτης που έγινε σε ανθρώπους. Στη μελέτη αυτή μετά από την τοπική εφαρμογή κρέμας που περιείχε 1% [¹⁴C]-flutrimazole, δεν ανιχνεύτηκε ραδιενέργεια στο πλάσμα και τα κόπρανα, ενώ η ανάκτηση του φαρμάκου από τα ούρα δεν ήταν μεγαλύτερη του 0.65% της χορηγηθείσης δόσης. Από τις in vitro μελέτες του μεταβολισμού της flutrimazole φαίνεται ότι το φάρμακο δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P₄₅₀ των μικροσωμάτων των κυττάρων του ανθρώπινου δέρματος, αλλά από τα ηπατικά μικροσώματα τόσο στον άνθρωπο όσο και στο σκύλο. **Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια:** Η περιορισμένη διαδερμική απορρόφηση της flutrimazole είναι ενδεικτική της ύπαρξης ενός ελάχιστου κινδύνου εμφάνισης συστηματικής τοξικής δράσης από το φάρμακο. Παρά ταύτα, μελέτες τοξικότητας μετά από συστηματική χορήγηση flutrimazole έδειξαν πολύ μικρή οξεία τοξικότητα, και η μόνη δράση που παρατηρήθηκε σε μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου και σε μελέτες επίδρασης στην αναπαραγωγή, σχετίζεται με τη βιοσύνθεση των στεροειδών, δράση που είναι γνωστή για όλα τα ιμιδαζολικά ανιμικτυικά. Δεν υπάρχουν ενδείξεις γενοτοξικότητας ή τερατογένεσης, και η φύση της ένωσης καθώς και η οδός και η διάρκεια χορήγησης στους ανθρώπους δείχνει ότι το φάρμακο δεν έχει καρκινογενετική δράση. Η τοπική εφαρμογή της flutrimazole δεν προκαλεί ευαισθητοποίηση ή αντιδράσεις φωτοτοξικότητας. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Κατάλογος με τα έκδοχα:** Κρέμα: Benzyl alcohol, macrogol cetostearyl ether 20-22, cetostearyl alcohol, glycerol monostearate 40-50, diisopropyl adipate, disodium phosphate (anhydrous), sodium dihydrogen phosphate (dihydrate), macrogol 400, purified water. Δερματικό διάλυμα: Octyldecanol, Macrogol 400, Ethanol, Trolamine. **Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή μέχρι σήμερα. **Διάρκεια ζωής:** Κρέμα: 5 (πέντε) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης. Δερματικό διάλυμα: 2 (δύο) χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι το προϊόν φυλάσσεται κλειστό, στην αρχική του συσκευασία σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:** Διατηρείται σε δροσερό και ξηρό μέρος, θερμοκρασία μικρότερη από 25°C. **Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Κρέμα: Σωληνάριο από αλουμίνιο με βιδωτό πάμα από πολυαιθυλένιο, το οποίο περιέχει 30 g προϊόντος. Δερματικό διάλυμα: Χάρτινο κουτί συσκευασίας, το οποίο περιέχει γαλακτοχρωμο φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο με αντλία για τη δημιουργία spray. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 ml προϊόντος. **Οδηγίες για τη χρήση:** Το προϊόν προορίζεται μόνο για εξωτερική χρήση. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:** OLIVOS SCIENCE A.E. Αχιλλέως 2, 104 37 Αθήνα Τηλ. 210 5281850 **Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** 3856/21-1-2005. Τιμή: Κρέμα: 8,96 ευρώ. Δερματικό διάλυμα: 7,87 ευρώ