



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani
Ambulatorio di Malattie Infettive e Tropicali e Malattie infettive Rare
UOC Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura e Altamente Contagiose

Emanuele Nicastrì Angela Corpolongo - tel. 0655170393/232/237

emanuele.nicastrì@inmi.it; angela.corpolongo@inmi.it

Via Portuense 292, 00149 Roma Italia

MALATTIA DI HANSEN
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

a cura dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani

Versione 1 (Aprile 2023)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	3
3. Terapia	4
4. Controlli di salute	4
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	5
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	6
7. Rapporti con le Associazioni	7

1. Inquadramento della malattia

La malattia di Hansen è una malattia infettiva e cronica, causata dal batterio *Mycobacterium leprae*, bacillo alcol-acido resistente, intracellulare obbligato.

Il numero di casi di Malattia di Hansen (MH) nel mondo, si è drasticamente ridotto negli anni '90 a 2,5 milioni, in seguito al vasto impegno dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) che nel 1982 ha infatti fornito le indicazioni per il trattamento polichemioterapico e ha largamente sostenuto i programmi nazionali di terapia e di diagnosi precoce.

Nell'ultimo decennio il mondo ha fatto notevoli progressi nella lotta contro il MH. Nel 2019 sono stati rilevati poco più di 200.000 casi di lebbra in 118 Paesi del mondo. Il 96% dei nuovi casi a livello mondiale si concentra in 14 paesi, di cui 6 si trovano in Africa (Brasile, India, Indonesia, Etiopia, Repubblica Democratica del Congo, Nigeria, Bangladesh, Costa d'Avorio, Madagascar, Birmania, Nepal, Filippine, Sri Lanka e Tanzania).[1]

Circa il 5% dei casi, pari a 1.4 per milione di abitanti, presentava deformità visibili al momento della diagnosi, - una riduzione del 40% rispetto al 2014. A livello globale, l'incidenza di nuovi casi infantili è stata di 7,9 per milione di bambini, ridotti significativamente rispetto al tasso del 2014 che era pari a 10,1.

Tutti i nuovi casi, inoltre, possono ora essere curati entro sei-dodici mesi.

Nel 2020 sono stati rilevati 127558 nuovi casi di lebbra al mondo, notificati da 139 Paesi, di essi 8.629 sono bambini al di sotto dei 15 anni. L'incidenza tra la popolazione infantile è pari a 4,4 per milione di bambini. [2]

Nel 2016 l'OMS nel Global Leprosy Strategy 2016–2020 ha sottolineato la necessità di sostenere le competenze e aumentare il numero di personale qualificato, di migliorare l'accesso delle persone malate ai servizi specifici dedicati, e ha sottolineato l'importanza della ricerca e una migliore raccolta e analisi dei dati.[3]

La Global Leprosy Strategy 2021-2030 [4] "Verso una lebbra zero" ha l'obiettivo di contribuire al raggiungimento degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile. È strutturata su quattro pilastri:

- (i) attuare tabelle di marcia integrate e nazionali per l'eliminazione della lebbra in tutti i Paesi endemici;
- (ii) aumentare la prevenzione della lebbra insieme alla rilevazione attiva integrata dei casi;
- (iii) gestire la lebbra e le sue complicazioni e prevenire nuove disabilità; e
- (iv) combattere lo stigma e garantire il rispetto dei diritti umani. L'interruzione della trasmissione e l'eliminazione della malattia sono al centro della strategia.

Oggi in Italia la lebbra, compresa tra le malattie rare con codice esenzione RA0010 (elenco malattie rare), si presenta come patologia di importazione in italiani che hanno soggiornato in paesi con lebbra endemica.

L'ultimo caso autoctono risale al 2002 e non c'è evidenza di casi secondari in Italia, grazie al fatto che non vi sono le condizioni favorevoli alla trasmissione. Nel 2017 sono stati notificati 8 nuovi casi.

Riferimenti bibliografici

[1] <https://www.cdc.gov/leprosy/world-leprosy-day/index.html>

[2] weekly epidemiological record WHO <https://reliefweb.int/report/world/weekly-epidemiological-record-wer-9-september-2022-vol-97-no-36-2022-pp-429-452-enfr>

[3] global leprosy strategy 2016-2020

[4] <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789290228509>

2. Strumenti per la diagnosi

Il paziente che accede presso il centro di malattie rare dell' INMI "L Spallanzani" viene sottoposto ad una serie di visite specialistiche (dermatologiche, neurologiche tra le altre) insieme alla combinazione di tecniche microbiologiche istopatologiche e molecolari. Si procede alla ricerca di *M. leprae* nel muco nasale o in scraping/biopsie cutanee da altri siti significativi (ad esempio gomiti e ginocchia). Viene eseguita contemporaneamente l'analisi istopatologica di biopsie cutanee e la ricerca nelle stesse lesioni di DNA di *M. leprae*.

Dapprima viene eseguito lo striscio sulle lesioni cutanee e sui lobi auricolari, anche se apparentemente indenni e si calcola l'Indice Batterico (IB) che fornisce una stima della carica batterica cutanea e l'Indice Morfologico (IM) che esprime la percentuale di bacilli vitali

Se viene effettuata la biopsia. Il reperto fissato in formalina e paraffinato viene colorato sia con ematosilina-eosina che con la colorazione di istochimica di Ziehl-Neelsen modificata (Ziehl-Neelsen Carbol-Fuchsin o colorazione di Wade-Fite) per evidenziare i batteri acido-alcol resistenti (AARB). L'esame microscopico è spesso insoddisfacente nella forma precoce o indeterminata della malattia di Hansen, a causa della scarsità dell'infiltrato linfocitario o della scarsità di batteri rendendo la diagnosi microscopica solo presuntiva. Per contro, *M. leprae* è facilmente riscontrabile a livello delle lesioni lepromatose multibacillari. Poiché altre specie di Mycobacterium possono causare floride infezioni cutanee in pazienti immunocompromessi, la presenza di AARB di per sé non è sufficiente a giustificare la diagnosi di Malattia di Hansen; in tal caso assume rilievo patognomonico la localizzazione dei micobatteri in prossimità delle terminazioni nervose periferiche, del muscolo erettore del pelo o nei macrofagi perivascolari a livello dei piccoli vasi del derma (Lucio phenomenon) e comunque si dovrà procedere all'identificazione del DNA del microorganismo all'interno del campione biotico mediante rivelazione tramite PCR. Il DNA totale, purificato, viene estratto dai campioni biotici attraverso una procedura di estrazione da materiale paraffinato automatizzata ("EZ1 DNA Tissue Kit", "BioRobot EZ1 workstation", www.qiagen.com) disponibile presso la U.O.C. di Anatomia Patologica. In alternativa, ove non fosse disponibile materiale biotico, è possibile effettuare l'estrazione del DNA da vari materiali biologici quali cellule di sfaldamento della cute, tamponi nasali, sangue, ecc., attraverso un sistema commerciale (Qiagen cell sorter). Il DNA viene quantificato mediante micro-analisi spettrofotometrica (A260/A280) ed una aliquota (10-50 ng) viene utilizzato per una reazione di PCR. Nel corso degli ultimi 15 anni sono stati individuati numerosi bersagli genici utili ai fini del rilevamento specifico del DNA di *M. leprae*, quali i geni hsp18, rpoB, groEL1 ed il gene per 16S rRNA. Per la diagnosi di certezza il vetrino viene inviato al centro nazionale di riferimento (Genova) o, come alternativa, a centri internazionali di riferimento.

Riferimenti bibliografici

- [1] Towards zero leprosy. Global leprosy (Hansen's Disease) strategy 2021–2030. 15 April 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/97892902285091>.
- [2] Visco-Comandini U, Longo B, Cuzzi T, Paglia MG, Antonucci G. Tuberculoid leprosy in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(11-12):881-3.
3. De Nardo P, Giancola ML, Noto S, Gentilotti E, Ghirga P, Tommasi C, Bellagamba R, Paglia MG, Nicastrì E, Antinori A, Corpolongo A. Left thigh phlegmon caused by *Nocardia farcinica* identified by 16S rRNA sequencing in a patient with leprosy: a case report. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:162
4. Ascenzi P, De Marinis E, Visca P, Ciaccio C, Coletta M. Peroxynitrite detoxification by ferryl Mycobacterium leprae truncated hemoglobin O. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Mar 6;380(2):392-6.
5. Ascenzi P, De Marinis E, Coletta M, Visca P. H₂O₂ and NO scavenging by Mycobacterium leprae truncated hemoglobin O. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Aug 22;373(2):197-201.
6. Ascenzi P, Bolognesi M, Visca P. *NO dissociation represents the rate limiting step for O₂-mediated oxidation of ferrous nitrosylated Mycobacterium leprae truncated hemoglobin O. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Jun

8;357(3):809-14.

7. Ascenzi P, Milani M, Visca P. Peroxynitrite scavenging by ferrous truncated hemoglobin G1bO from *Mycobacterium leprae*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Dec 15;351(2):528-33.
8. Fabozzi G, Ascenzi P, Renzi SD, Visca P. Truncated hemoglobin G1bO from *Mycobacterium leprae* alleviates nitric oxide toxicity. *Microb Pathog*. 2006 May;40(5):211-20. Epub 2006 Mar 9.
9. Ascenzi P, Bocedi A, Bolognesi M, Fabozzi G, Milani M, Visca P. Nitric oxide scavenging by *Mycobacterium leprae* G1bO involves the formation of the ferric heme-bound peroxynitrite intermediate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jan 6;339(1):450-6.
10. Fabozzi G, Modiano G, Poccia F, Visca P, Ascenzi P. Is there a genetic basis for human susceptibility to leprosy? *IUBMB Life*. 2005 Feb;57(2):119-21.
11. Visca P, Fabozzi G, Milani M, Bolognesi M, Ascenzi P. Nitric oxide and *Mycobacterium leprae* pathogenicity. *IUBMB Life*. 2002 Sep;54(3):95-9.
12. Visca P, Fabozzi G, Petrucca A, Ciaccio C, Coletta M, De Sanctis G, Bolognesi M, Milani M, Ascenzi P. The truncated hemoglobin from *Mycobacterium leprae*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Jun 28;294(5):1064-70.

3. Terapia

La terapia specifica viene iniziata sulla base delle linee guida nazionali (Linee guida per il controllo della Malattia di Hansen in Italia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, serie generale n.176, 29 luglio 1999) ed internazionali dell'OMS ed in accordo con i colleghi del centro nazionale di riferimento di Genova.

La terapia specifica viene richiesta dal farmacista dell' INMI direttamente all'Organizzazione Mondiale della Sanità e consegnata durante le visite direttamente dal medico al paziente.

La diagnosi precoce e il trattamento completo con una terapia antibiotica di associazione (Multi Drug Therapy) rimangono le strategie chiave per ridurre i casi di malattia di Hansen.

Le Linee Guida 2018 per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della lebbra pubblicate dall'OMS, raccomandano un regime a 3 farmaci con rifampicina 600mg una volta al mese, dapsona 100mg al giorno e clofazimina 300mg una volta al mese e successivamente 50mg al giorno per tutti i pazienti affetti da lebbra, con una durata del trattamento di 6 mesi per la lebbra pauci bacillare e di 12 mesi per la lebbra multibacillare.

4. Controlli di salute

Rimane invariato il percorso diagnostico e terapeutico in caso di sospetto clinico di MH.

Si procederà alla ricerca di *M. leprae* nel muco nasale o in scraping/biopsie cutanee da altri siti significativi (ad esempio gomiti e ginocchia). Verrà eseguita contemporaneamente l'analisi istopatologica di biopsie cutanee e la ricerca nelle stesse lesioni di DNA di *M. leprae*.

Dapprima verrà eseguito lo striscio sulle lesioni cutanee e sui lobi auricolari, anche se apparentemente indenni e si calcola l'Indice Batterico (IB) che fornisce una stima della carica batterica cutanea e l'Indice Morfologico (IM) che esprime la percentuale di bacilli vitali. Se necessario verrà effettuata biopsia delle lesioni cutanee per evidenziare i batteri acido-alcol resistenti (AARB) sia attraverso l'esame microscopico sia con l'identificazione del DNA del microrganismo all'interno del campione biotico mediante rivelazione tramite PCR.

Per la diagnosi di certezza il vetrino viene inviato al centro nazionale di riferimento (Genova) o, come alternativa, a centri internazionali di riferimento.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Il paziente con sospetto diagnostico di malattia di Hansen può accedere al servizio Ambulatorio di Malattie rare Infettivologiche/Ambulatorio di malattie infettive e tropicali prenotando una visita infettivologica specificando presso Ambulatorio Malattie rare/Ambulatorio Medicina Tropicale tramite cup regionale telefonando al **069939**, tramite mail al servizio di prenotazione ambulatoriale urp@inmi.it, o presentandosi di persona alle casse del poliambulatorio situato nel Padiglione Di Raimondo in Via Portuense 292, dalle ore 8 alle ore 18 dal lunedì al venerdì o il sabato sino alle 12.

Normalmente il servizio viene erogato 3 volte a settimana nel pomeriggio dei giorni dispari a partire dalle hr 15. In occasione della prossimità delle ferie estive o delle vacanze pasquali e natalizie, il servizio che è integrato nell'ambulatorio di medicina tropicale, può essere erogato anche in altri 2 giorni addizionali nella mattina del martedì e giovedì.

Il paziente con **sospetta MH** effettuerà una prima visita presso l' Ambulatorio delle Malattie Rare/ambulatorio di medicina tropicale .

Dopo una prima valutazione verrà indirizzato a ricovero programmato in regime ordinario presso UOC Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura e Altamente Contagiose per essere sottoposto ad una serie di visite specialistiche (dermatologiche, neurologiche tra le altre) insieme alla combinazione di tecniche microbiologiche istopatologiche e molecolari. Si procederà alla ricerca di *M. leprae* nel muco nasale o in scraping/biopsie cutanee da altri siti significativi (ad esempio gomiti e ginocchia). Verrà eseguita contemporaneamente l'analisi istopatologica di biopsie cutanee e la ricerca nelle stesse lesioni di DNA di *M. leprae*.

Dapprima verrà eseguito lo striscio sulle lesioni cutanee e sui lobi auricolari, anche se apparentemente indenni e si calcola l'Indice Batterico (IB) e l'Indice Morfologico (IM). Se necessario verrà effettuata biopsia delle lesioni cutanee per evidenziare i batteri acido-alcol resistenti (AARB) sia attraverso l'esame microscopico sia con l'identificazione del DNA del microrganismo all'interno del campione biotico mediante rivelazione tramite PCR.

Per la diagnosi di certezza il vetrino viene inviato al centro nazionale di riferimento (Genova) o, come alternativa, a centri internazionali di riferimento.

Nei casi confermati, in regime di ricovero, verrà iniziata la terapia specifica sulla base delle linee guida nazionali (Linee guida per il controllo della Malattia di Hansen in Italia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, serie generale n.176, 29 luglio 1999) ed internazionali dell'OMS ed in accordo con i colleghi del centro nazionale di riferimento di Genova. I farmaci specifici per il trattamento vengono consegnati al paziente al momento della dimissione.

Al momento della dimissione:

- verrà rilasciato il certificato di esenzione per patologia (RA0010);
- verranno inseriti i dati sul Sistema Informativo Malattie Rare Lazio (<https://rms.regione.lazio.it/simara/login.php>);
- verrà rilasciata documentazione necessaria ai fini della domanda per il sussidio secondo la Legge n.31 del 24 gennaio 1986. Se necessario verrà fornita assistenza da parte del servizio sociale presente presso l' Istituto

I casi accertati di malattia di Hansen vengono seguiti in **follow up** presso l'Ambulatorio delle Malattie Rare/Ambulatorio Medicina Tropicale.

Nel corso delle visite di follow up di pazienti in terapia:

- Verrà eseguito l'esame obiettivo con il monitoraggio delle lesioni presenti ed eventuale segnalazione di nuove lesioni;
- Verrà eseguito un attento esame neurologico;
- Verrà monitorata l'aderenza alla terapia specifica;
- Verranno monitorati e gestiti eventuali effetti collaterali;
- Verranno effettuati i tamponi nasali di sorveglianza per la ricerca di AARB;
- Verranno inseriti i dati clinici sul Sistema Informativo Malattie Rare Lazio (<https://rms.regione.lazio.it/simara/login.php>);
- Verrà consegnata la terapia necessaria fino alla successiva visita di follow up

I **pazienti guariti**, che hanno terminato il trattamento per la malattia di Hansen, effettueranno i regolari controlli di **follow up post trattamento**, presso l'ambulatorio Malattie Rare ogni 3 mesi, allo scopo di individuare precocemente recidive o lepreizzazioni;

Tali visite di follow up prevedono:

- tamponi nasali per la ricerca di AARB nelle secrezioni nasali allo scopo di identificare i soggetti dotati di maggiore potere contagiante;
- valutazione eventuale comparsa di nuove lesioni cutanee;
- attento esame neurologico.
- Rilascio di certificato dell'avvenuta visita di follow up richiesto per legge ai fini del mantenimento del sussidio secondo la Legge n.31 del 24 gennaio 198

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

L'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive fa parte della rete Europea chiamata TropNet (coordinata dallo *Swiss Tropical and Public Health Institute* di Basilea) per la sorveglianza diagnosi e terapia delle malattie infettive e tropicali includente anche le malattie infettive rare, come la malattia di Lyme, il morbo di Hansen e la malattia di Whipple. Vedi sito <http://www.tropnet.net/> ultimo accesso web 4 maggio 2016). Inoltre l'Istituto dal 2005 coordina un network comprendente tutti i laboratori BSL-4 operanti in Europa (progetti EuroNet P4 ed ENP4-Lab, QUANDHIP, EMERGE), che permette di effettuare la diagnostica di tutti gli agenti di classe 4 con diagnosi differenziale per altre possibili etiologie virali o batteriche. Ha coordinato i progetti EUNID ed EuroNHID, che hanno coinvolto oltre 15 paesi europei per la gestione clinica e di procedure di controllo delle infezioni, progetto ETIDE, per la formazione di professionisti di "emergenze infettivologiche".

Attraverso tali Reti Europee sono state anche consolidate esperienze di collaborazione nazionali con colleghi dei Centri di Riferimento Nazionali per la MH " indicati da DPCM del 31 maggio 2001 pubblicato in G.U. n.182 del 7/8/2001.: Centro di riferimento nazionale per il morbo di Hansen - Sezione di dermatologia tropicale - Azienda ospedaliera ospedale S. Martino e cliniche universitarie convenzionate: Genova; Centro di riferimento nazionale per il morbo di Hansen - Azienda USL 8 divisione di dermatologia - Reparto hanseniani: Cagliari; Centro di riferimento nazionale per il morbo di Hansen - Ospedale regionale Miulli di Acquaviva delle Fonti: Gioia del Colle (Bari); Centro di riferimento nazionale per il morbo di Hansen - Azienda ospedaliera Piemonte: Messina;

7. Rapporti con le Associazioni

L'istituto Spallanzani ha rapporti da anni con i Centri Nazionali per la Malattia di Hansen, in particolare l'ospedale S Martino di Genova.

Ha partecipato a vari convegni di approfondimento sulla malattia di Hansen. Nel 2020 come docente al simposio organizzato dall' Accademia Lancisiana