

## LEPRA – DANAS ZABORAVLJENA U HRVATSKOJ?

ANA BAKIJA-KONSUO i ROSANDA MULIĆ<sup>1</sup>

Poliklinika za kožne i spolne bolesti „Cutis“, Dubrovnik i <sup>1</sup>Katedra za javno zdravstvo,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

Lepra je zarazna kožna bolest uzrokovana bakterijom *Mycobacterium leprae*, koja najviše zahvaća kožu, periferne živce te sluznicu gornjeg dijela respiratornog trakta i usne šupljine, a koja je uprkos današnjoj učinkovitoj terapiji u nekim zemljama svijeta javnozdravstveni problem. Procjenjuje se da danas u svijetu od lepre boluje 12 do 15 milijuna ljudi. Stoljećima je harala Europom pa i Hrvatskom, o čemu se u radu navodi nekoliko povijesnih činjenica. Godine 1956. zabilježen je posljednji slučaj lepre u Blizni, malom mjestu pokraj Trogira, koje se smatralo endemskim područjem lepre u Hrvatskoj. Iako danas u Hrvatskoj nema autohtone lepre, postoji mogućnost ponovnog susreta s oboljelima od lepre, tako da oboli osoba zaražena u inozemstvu, da je donesu strani turisti ili članovi posada velikih brodova. Stoga hrvatski liječnici, posebice dermatovenerolozi, moraju biti upoznati s osnovama ove bolesti, pa u radu navodimo osnove kliničke slike, klasifikacije i patogeneze te osnovne principe terapije.

**Ključne riječi:** lepra, Hrvatska, ne-endemska područja, MDT - „multi-drug therapy“

**Adresa za dopisivanje:** A. Bakija-Konsuo, dr. med.  
Poliklinika za kožne i spolne bolesti „Cutis“  
Vukovarska 22  
20000 Dubrovnik, Croatia  
Tel: +385 20 312 333 ; faks: +385 312 332  
E-pošta: ana.bakija-konsuo@du.t-com.hr

### UVOD

Lepra je zarazna kožna bolest uzrokovana bakterijom *Mycobacterium leprae*, koja najviše zahvaća kožu, periferne živce, te sluznicu gornjeg dijela respiratornog trakta i usne šupljine, a koja je uprkos današnjoj učinkovitoj terapiji u nekim zemljama svijeta javnozdravstveni problem. Bolest je bila poznata već u antičko doba, odatle i njezin grčki naziv lepra. Zovu je i Hansenova bolest, prema norveškom liječniku Gerhardu Armaueru Hansenu (1841.-1912.) koji je 1871. u Bergenu pronašao uzročnika te bolesti. Za razliku od tuberkuloze lepra nije direktni ubojica, a ipak uzrokuje deformitete i smanjenu radnu sposobnost što ima značajni socijalni i ekonomski utjecaj i na oboljelog i na njegovu zajednicu (1-3).

Izvor bolesti je samo bolestan čovjek u aktivnoj fazi bolesti. Čini se da se tek nakon dugotrajnog i bliskog kontakta s bolesnikom razvija klinička slika bolesti. Uzročnik najčešće ulazi kroz sluznicu nosa,

iako može prodrijeti kroz kožu, kao i spolnim putem. Inkubacija je izrazito duga, a kontagioznost vrlo niska (1,2,4). Smatra se da je inkubacija u rasponu od 6 mjeseci do 40 godina, čak i duže. Prosječno inkubacijsko razdoblje je 4 godine za tuberkuloidnu lepru, odnosno 10 godina za lepromatoznu lepru. Do danas nema kožnog ili serološkog testa koji bi otkrio nositelja *Mycobacterium leprae* (5). Uzročnik *Mycobacterium leprae* se i dalje ne može kultivirati, pa je stoljećima lepra bila veliki izazov na području mikrobiologije, patologije, imunologije i genetike, a tako se nastavlja i danas. Lepra, naime, ostaje najslabije istražena i shvaćena u usporedbi s drugim bakterijskim bolestima (6). Posljednjih nekoliko desetljeća istražuje se važnost genetske uloge domaćina na osjetljivost infekcije *Mycobacterium leprae*. Studije koje su u tijeku pomoći će nam u daljnjem rasvjetljavanju molekularne osnove osjetljivosti domaćina na bolest, što nas može dovesti do novih strategija u dijagnostici, liječenju i prevenciji lepre, ali i drugih infektivnih bolesti (7,8).

## LEPRA U HRVATSKOJ – NEKAD I DANAS

Lepra ili guba stoljećima je harala Europom, pa i Hrvatskom. U Hrvatskoj se prvi put spominje 804. godine kada je zadarski biskup Donat prenosio tijelo sv. Stošije iz Carigrada u Zadar. Priča se da su tada brojni gubavci u Zadru i okolici ozdravili moćima svete (9). U 13. stoljeću lepra se najjače širi Hrvatskom, i tada se otvaraju brojni leprozoriji, osobito u dalmatinskim gradovima. U 14. stoljeću lepra počinje jenjavati, upravo u vrijeme najstrašnije pandemije kuge (crna smrt), što je i razumljivo, jer su bolesnici od lepre upravo prvi podlegli kugi. Od tada nema više velikih epidemija lepre u Hrvatskoj ni u Europi, ostala su samo ograničena područja u endemskim žarištima (9-11).

Godine 1905. u Metkoviću, odnosno 2 km od grada, u predjelu Pavlovača podignut je posljednji leprozorij. Uz bolesničke sobe tu je bila ambulanta i kapelica. Nakon smrti većine bolesnika 1925. godine leprozorij je ukinut. Kao kuriozitet navodimo da se u župnom uredu u Metkoviću čuva pinceta kojom je svećenik davao Sv. pričest bolesnicima (12).

U Hrvatskoj, posljednji sporadični slučajevi iz Hrvatskog primorja i Dalmacije zabilježeni su sredinom 20. stoljeća. Tako je 1956. godine zabilježen posljednji slučaj lepre u Blizni, malom mjestu pokraj Trogira, za koje su Stanimirović i sur. 1995. zaključili da ga možemo smatrati endemskim područjem u RH (13).

Iako se misli da je lepra bolest prošlosti i da njena prevalencija u svijetu dramatično pada, ipak svake godine imamo 250 000 novooboljelih, uglavnom u Africi, Aziji i Južnoj Americi. Stoga je lepra i dalje javnozdravstveni problem prvenstveno u Indiji i nekoliko drugih zemalja uključujući Brazil, Madagaskar, Myanmar, Nepal i Mozambik (3,14,15). Procjenjuje se da danas u svijetu od lepre boluje 12 do 15 milijuna ljudi. Danas autohtone lepre nema u SAD-u, Europi i Australiji, bilježe se samo importirani slučajevi (14,16,17).

Kako je Hrvatska danas razvijena turistička destinacija, posebice naša obala gdje je zadnjih godina razvijen tzv. *cruising* turizam sa čestim uplovljavanjem velikih brodova na kojima su ne samo turisti nego i brojna posada iz tzv. zemalja trećeg svijeta, postoji mogućnost ponovnog susreta s oboljelima od lepre. U prilog tome govori i osobno iskustvo kada je na pregled upućen član posade *cruisera* sa sumnjom na lepru. Osim toga, postoji mogućnost

da se lepra unese preko naših radnika na dugotrajnom radu u inozemstvu, u zemljama u kojima je lepra endemična, a iako mala, postoji mogućnost inficiranja i unosa lepre i kod pomoraca. Stoga naši liječnici, posebice dermatolozi, moraju biti upoznati kako s kliničkom slikom i načinima prijenosa, tako i s osnovnim principima terapije te bolesti.

## KLINIČKA SLIKA I KLASIFIKACIJA BOLESTI

Lepra se manifestira različitim kliničkim promjenama koje mogu varirati od neznatnog oštećenja senzibiliteta do opsežnih mutilacija. Na početku se često vide anestetične hipopigmentirane makule na licu, trupu ili glutealnoj regiji (18). Osjet je i dalje uglavnom sačuvan, a u otprilike 75% oboljelih lezije cijele spontano. Sve su te promjene nespecifične i na temelju njihovog izgleda ne može se postaviti dijagnoza sa sigurnošću. Ponekad, taj indeterminirani oblik može trajati godinama, dok u onih sa slabijim imunitetom bolest može progredirati u druge oblike, koji se klasificiraju u preostala četiri tipa lepre relativno karakterističnog kliničkog, imunološkog, bakteriološkog i histološkog profila. Prema shemi Ridley-Jopling u 1966. g. (19) lepru se klasificira u ove oblike:

- tuberkuloidna lepra (TT)
- granična (*borderline*) tuberkuloidna lepra (BT)
- indeterminirana granična (*borderline*) lepra (BB)
- granična (*borderline*) lepromatozna lepra (BL)
- lepromatozna lepra (LL)

Kod tuberkuloidne lepre vidi se mali broj asimetrično raspoređenih žarišta na koži, s laganom infiltracijom, hipopigmentacijom, poremećajem senzibiliteta, gubitkom kose i hipohidrozom. Kod lepromatoidne lepre vide se brojna, često simetrična makulozna, papulozna ili pak čvorasta infiltrirana žarišta, a karakteristično je ispadanje obrva, zahvaćenost uški, očiju i perifernih živaca. Infiltracija kože lica dovodi do tipičnog izgleda poznatog kao „*facies leonina*“.

Jednostavnija klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) temeljena je na broju kožnih lezija, pa tako imamo paucibacilarnu lepru sa samo jednom kožnom promjenom (tvz. *single skin lesion*), paucibacilarnu s manje od pet i multibacilarnu s više od šest kožnih promjena (8,14,18).

## PATOGENEZA LEPRE

Patogeneza lepre nije još posve razjašnjena. *Mycobacterium leprae* je obligatno intracelularni patogen, gram pozitivan, koji uglavnom napada makrofage i Schwanove stanice, mada se može umnožavati u mišićima i vaskularnom endotelu (3). Kod lepre, kao i kod tuberkuloze, u većini slučajeva oštećenja nisu uzrokovana mikroorganizmom nego odgovorom domaćina, pa je ta kompleksna interakcija između patogene bakterije i stanica domaćina centralni događaj u uspostavi uspješne infekcije. Značenje odgovora domaćina na infekciju može se ilustrirati širokom kliničkom slikom u onih u kojih se bolest razvija. Na jednom su kraju oboljeli s tuberkuloidnom leprom, koji su karakterizirani jakim staničnim odgovorom, Th1 CD4+ citokinskim profilom (IL2, IFN $\gamma$ ), malim brojem mikroorganizama te lokaliziranim lezijama (mali broj hipopigmentiranih i anestetičkih žarišta). Th1 stanični odgovor omogućuje formiranje ograničenih granuloma koji uspješno ograničavaju bakterijsku replikaciju. Na drugom je kraju lepromatozna lepra s brojnim neosjetljivim ili anestetičkim kožnim lezijama, diseminiranom progresivnom kliničkom slikom bolesti te velikim brojem uzročnika, karakterizirana odsutnošću staničnog odgovora, ali Th2 CD4+ (IL4, IL5), jakim humoralnim odgovorom, koji blokira stvaranje granuloma dopuštajući nekontroliranu replikaciju uzročnika i daljnju infiltraciju kože i živaca (3,18,20).

Danas otprilike oko 60% novooboljelih ima sliku paucibacilarne lepre koja je karakterizirana malim brojem kožnih lezija i histološkom odsutnošću *Mycobacterium leprae* u tim lezijama. Preostalih 40% novooboljelih ima kliničku sliku multibacilarne lepre, koja je pak karakterizirana velikim brojem kožnih lezija koje često sadrže lako prepoznatljive bacile lepre (8).

## DIJAGNOZA

Dijagnoza lepre je primarno klinička (oboljeli iz endemskih krajeva i klinička slika). Može se dokazati kožnim bioptatom, ali kod indeterminantne lepre histološki nalaz je nekarakterističan, dok se kod ostalih oblika može vidjeti dobro razvijeni epitelioidni granulom. Prisutnost inflamiranog živca je standardni kriterij za postavljanje dijagnoze, a u bioptatu se moraju tražiti i acidorezistentni bacili. Leprominski test također može pomoći u dijagnostici

lepre, a ukazuje na odgovor domaćina na ubrizganu suspenziju uzročnika. Pozitivan rezultat znači dobru staničnu imunost i ukazuje na TT, dok negativni rezultat znači lošiju prognozu i nedostatak otpornosti domaćina, a vidi se kod LL (21).

Diferencijalno dijagnostički u leproznih bolesnika moramo uzeti u obzir brojne kožne bolesti koje mogu nalikovati lepri kao što su granuloma anulare, sarkoidoza, leišmanijaza, neki oblici psorijaze ili pak sifilisa, vitiligo, pitiriazis alba i dr. (4).

Lepu nije lako dijagnosticirati u ne-endemskim područjima odnosno u područjima gdje je prevalencija bolesti niska, pa se stoga bolest često kasno dijagnosticira. Za liječnike u tim područjima važno je razmišljati o lepri kod osoba koje su boravile u endemskim zemljama (22). Schmiedel i sur. 2006. opisuju slučaj tajlandskog bolesnika s generaliziranom kliničkom slikom 18 godina nakon migracije u Europu (23). Zaražena osoba može zatražiti pomoć ne samo od dermatovenerologa, nego i od neurologa, specijalista interne medicine, ortopeda, reumatologa, oftalmologa ili pak urologa, koji moraju biti upoznati s osnovnim karakteristikama same bolesti, jer odgađanje postavljanja ispravne dijagnoze može dovesti do ozbiljnih neuroloških posljedica za oboljelog (24).

Rana dijagnoza kao i pravilna antimikrobna terapija mogu zaustaviti i izliječiti bolest. Kod teških slučajeva lepra može dovesti do klinički značajnih deformiteta šaka i stopala. Smrt uzrokovana leprom je rijetka, ali kada se dogodi obično je rezultat komplikacije kao što je laringealna opstrukcija (8).

## TERAPIJA

Liječenje lepromatoznih bolesnika uključuje medikamentnu terapiju ali i fizičku, psihičku i socijalnu rehabilitaciju oboljelog. Godine 1943. uveden je sulfon (dapson) u terapiju lepre kao prvo učinkovito terapijsko sredstvo, a od 1981. godine, WHO savjetuje tzv. „*multi-drug therapy*“ – MDT, koja je dostupna i besplatna svim oboljelima (8). Sastoji se od diaminodifenilsulfona - Dapson, rimfampicina - Rimactan i klofazimina - Lampren, traje šest ili 12 mjeseci, s minimalnim stvaranjem rezistentnih sojeva (18). Drži se da pacijenti nisu više zarazni nakon jedan do dva tjedna liječenja (obično nakon prve doze). Lijekovi se praktično pakiraju u mjesečne blistere radi lakše primjene. Paucibacilarna lepra

može se liječiti kombinacijom dvaju lijekova, dok multibacilarna lepra zahtijeva primjenu tri lijeka. U osoba s jednom kožnom lezijom, u otprilike 80% oboljelih bolest spontano regredira, pa WHO savjetuje primjenu tri lijeka jednokratno, a smjernice se mogu naći na <http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/> (25).

S obzirom na učinkovitost pravodobno započete terapije, izolacija leproznih bolesnika danas se više ne smatra opravdanom. Potrebno je uložiti dodatne znanstveno-istraživačke napore da bi se razvilo cjepivo protiv lepre koje bi bilo ne samo imunoprotivno nego i terapijsko.

#### L I T E R A T U R A

1. Skerlev M, Dobrić I. Infektivne granulomatozne bolesti kože. U: Dobrić I. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 1994, 98-100.
2. Skerlev M. Infektivne granulomatozne bolesti kože. U: Lipozenčić J. Dermatovenerologija. Zagreb: Naklada Zadro, 1999, 78-84.
3. Fitness J, Tosh K, Hill AVS. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes and Immunity* 2002; 3: 441-453.
4. Braun Falco O, Plewing G, Wolff HH, Winkelmann RK. Leprosy. U: Braun Falco O, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. 4th Edition. Berlin: Springer-Verlag, 1991, 146-54.
5. Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborght PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev* 2006; 77: 189-202.
6. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 338-81.
7. Prevedello FC, Mira MT. Hanseniasis: una doença genética? Leprosy: a genetic disease? *An Bras Dermatol* 2007; 82: 451-9.
8. Mira MT. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. *Microbes Infect* 2006; 8: 1124-31.
9. Jeren T. Povijest razvoja infektološke službe na tlu Hrvatske. *Croat J Infect* 2005; 25: 125-30.
10. Bazala V. Pregled povijesti zdravstvene kulture Dubrovačke Republike. *Dubrovački horizonti* 1972; 4: 27-41.
11. Bakija-Konsuo A, Mulić R. Lepra u prošlosti Grada i njegovih otoka. *Dubrovački horizonti* 2009; 41: 156-64.
12. Wokaunn M, Jurić I, Vrbica Ž. Between stigma and dawn medicine: the last leprosarium in Croatia. *Croat Med J* 2006; 47: 759-66.
13. Stanimirović A, Skerlev M, Gaćina P, Beck T, Stipić T, Basta-Juzbašić A. Leprosy in Croatia in the twentieth century. *Lepr Rev* 1995; 66: 318-23.
14. WHO. Global leprosy situation, 2010. *Weekly Epidemiological Record* 2010; 85: 337-48.
15. da Silva SA, Mazini PS, Reis PG i sur. HLA-DR and HLA-DQ alleles in patients from the south of Brazil: markers for leprosy susceptibility and resistance. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 134. Dostupno na <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/134>. Datum pristupa informaciji, June 15, 2010.
16. Gill AL, Bell DR, Gill GV, Wyatt GB, Beeching NJ. Leprosy in Britain: 50 years experience in Liverpool. *QJM* 2005; 98: 505-11.
17. Meima A, Irgens LM, van Oortmarsen GJ, Richardus JH, Habbema JD. Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using an epidemiological modeling approach. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 991-1000.
18. Alter A, Alcais A, Abel L. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Hum Genet* 2008; 123: 227-35.
19. Ridley D, Jopling W. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr* 1966; 34: 255-73.
20. Bleharski JR, Li H, Meinken C i sur. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. *Science* 2003; 301: 1527-30.
21. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *Lancet* 2004; 363: 1209-19.
22. Lockwood NJ, Reid AJC. The diagnosis of leprosy is delayed in the United Kingdom. *Q J Med* 2001; 94: 207-12.
23. Schmiedel S, Ehrhardt S, Moll I, Burchard GD. A Thai patient with generalised inflammatory skin disease 18 years after migration to Europe. *Lancet* 2006; 367: 1458.
24. Walker SL, Lockwood NJ. The clinical and immunological features of leprosy. *Br Med Bull* 2006; 1-19. Dostupno na <http://bmb.oxfordjournals.org/>. Datum pristupa informaciji, June 23, 2010.
25. World Health Organization. WHO-recommended MDT regimens. Dostupno na <http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/>. Datum pristupa informaciji, June 15, 2010.

## S U M M A R Y

### LEPROSY – TODAY FORGOTTEN IN CROATIA?

A. BAKIJA-KONSUO and R. MULIĆ<sup>1</sup>

*Cutis Polyclinic for Dermatology and Venereology, Dubrovnik and <sup>1</sup>Department of Public Health,  
School of Medicine, University of Split, Split, Croatia*

Leprosy is an infectious skin disease caused by *Mycobacterium leprae*, which predominantly affects the skin, peripheral nerves and mucous membrane of the upper respiratory tract and oral cavity. In spite of today's efficient treatment, leprosy represents a public health problem in some countries of the world. It is estimated that 12 to 15 million patients are currently affected in the world. Leprosy ravaged across Europe, including Croatia, for centuries, so this paper provides a few historical facts on leprosy in Croatia. In 1956, the last case of leprosy was recorded in Blizna, a small village near Trogir, which was considered an endemic region in the Republic of Croatia. Although there is no indigenous leprosy nowadays in Croatia, there is a possibility of the disease re-emergence from tourists or crew members from large vessels, or from the infected persons returning to Croatia from abroad. Therefore, Croatian physicians, especially dermatovenereologists, must be familiar with the basics of the disease; therefore, this article points out the clinical picture, classification and basic principles of pathogenesis and treatment of the disease.

**Key words:** leprosy, Croatia, non-endemic regions, multi-drug therapy