

# Trąd

## *Czy potrzebna nowa Spinalonga?*



**Alicja Kuch**  
**KOROUN**  
**Narodowy Instytut Leków**

# Leprozorium (z łac. *lepra* „trąd”)

- kolonia trędowatych /dom dla chorych na trąd
- pierwsze powstały w IV wieku w basenie Morza Śródziemnego a 200 lat później były już rozpowszechnione w całej Europie
- najbardziej liczne w średniowieczu, służyły zarówno pomocy chorym a przede wszystkim odizolowaniu ich od reszty społeczeństwa
- od czasów wypraw krzyżowych prowadzone były często przez zakony, np.: powołany specjalnie w tym celu *Zakon Rycerzy św. Łazarza*
- większość z nich została zamknięta po epidemii dżumy - „czarnej śmierci” (podczas której zmarła większość trędowatych)
- obecnie: jedyne w UE - Tichilești (Rumunia); nadal wiele w Azji i Afryce



**Leprozorium św. Łazarza w Poznaniu**



**Spinalonga (okolice Krety)  
wyspa trędowatych do 1962 r.**



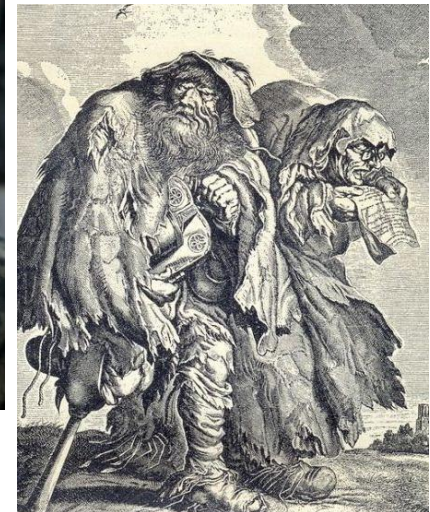
**Tichilești – kolonia trędowatych (Rumunia)**



# Trąd (leprosis, choroba Hansena)

Leprozja z grec. „choroba, która czyni skórę łuskowatą”

- Przewlekła choroba zakaźna, która atakuje skórę oraz nerwy obwodowe, powodując ich uszkodzenie. Nieleczony powoduje drastyczne deformacje różnych części ciała w konsekwencji może doprowadzić do niepełnosprawności fizycznej.
- Do momentu zidentyfikowania czynnika etiologicznego tej choroby i wprowadzenia pierwszego skutecznego leku uważany był za „dopust boży” a ludzi chorych za wysoce zakaźnych i nieczystych (ukaranych za grzechy, boska kara i klątwa), których piętnowano i izolowano w leprozoriach.



# Trąd - czynnik etiologiczny

- Klasa: *Actinobacteria*
- Rząd: *Actinomycetales*
- Podrząd: *Corynebacterineae*
- Rodzina: *Mycobacteriaceae*
- Rodzaj: *Mycobacterium*
  
- Gatunek : *Mycobacterium leprae complex:*  
*Mycobacterium leprae*

Opisany w 1873 r. przez norweskiego lekarza Gerarda Armauera Hansena

*Mycobacterium lepromatosis*\*

Opisany w 2008 r. , wyizolowany z tkanek chorych z zamieszkujących Meksyk i Wyspy Karaibskich

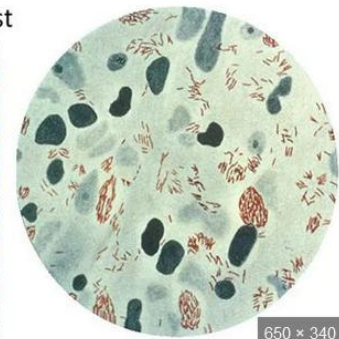
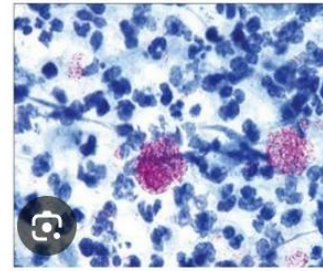


\*Han XY i wsp. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. Am J Clin Pathol. 2008; 130:856-64

# *Mycobacterium leprae*

- Gram-dodatnie, proste lub lekko zakrzywione pałeczki, tlenowe
- nieprzetrwalnikujące\*?
- unikatowa ściana komórkowa – ok. 60% stanowią lipidy (kwasy mikołowe, woski, glikolipidy) odpowiedzialne za ich: kwasooporność (barwienie metodą Ziehla-Neelsena), powolny wzrost oraz oporność na czynniki fizyko-chemiczne
- morfologicznie bardzo podobne do prątków gruźlicy
- w tkankach grupują się w agregaty (cygara lub palisady)
- przeżywają wewnątrzkomórkowo (histiocyty i komórki nerwowe)

*Mycobacterium leprae* (Acid Fast bacilli with modified Z-N stain)

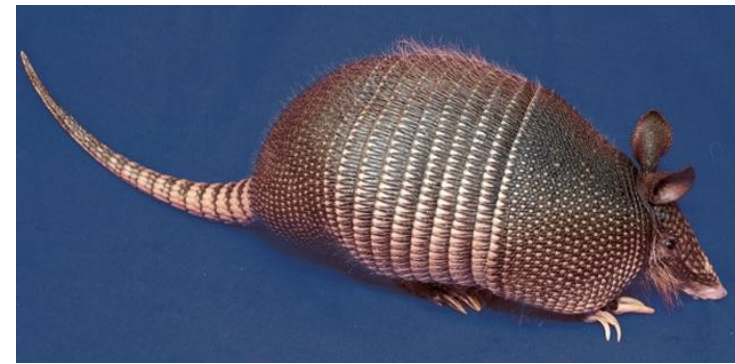


*Ghosh J, Larsson P, Singh B, Pettersson BM, Islam NM, Sarkar SN, Dasgupta S, Kirsebom LA. Sporulation in mycobacteria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106:10781-6*

*Ayerakwa EA, Abban MK, Isawumi A, Mosi L. Profiling Mycobacterium ulcerans: sporulation, survival strategy and response to environmental factors. Future Sci OA. 2023; 9:FSO845*

# *Mycobacterium leprae*

- długi czas generacji 14-15 dni
- optymalna temp. wzrostu 27-33°C, pH 5,1-5,6
- odporne na czynniki fizyko-chemiczne
- **nie rosną na pożywkach sztucznych, namnażają się jedynie w organizmie człowieka oraz pancerniak 9-prążkowego i myszy**
- prątki wykryto/mogą przeżywać w ziemi, wodzie, na roślinach i u różnych gatunków zwierząt (ameby, owady, stawonogi, wiewiórki pospolite)
- syntetyzują swoisty gatunkowo glikolipid fenolowy PGL-1 stosowany jest w serodiagnostyce trądu



# Trąd

## Rezerwuar prątków:

chory człowiek, pancernik 9-prążkowy

## Źródło zakażenia:

bogatoprądkowa wydzielina z błon śluzowych nosa i zmiany wrzodziejące, zwierzęta? środowisko?

## Drogi zakażenia:

kropelkową, kontakt z uszkodzoną skórą  
(długotrwały, bliski kontakt)

## Okres wylegania i zakaźności:

od 2 do >20 lat:

- ok. 4 lata w przypadku trądu tuberkuloidowego
- ok. 10 lat w przypadku trądu lepromatycznego

## Zakaźność:

niewielka; chory przestaje być zakaźny w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia.



# Trąd – czynniki ryzyka

- **rodzaj kontaktu z chorym** – istotny jest czas trwania kontaktu i odległość od chorego (bliski i długotrwały kontakt z zakażoną osobą o wysokim ładunku bakterii)
- **wiek** – ryzyko zakażenia wzrasta wraz z wiekiem: dzieci chorują rzadko, najczęściej na postać tuberkuloidową.; zapadalność jest największa w grupach wiekowych 10–14 i 35–44 lat.
- **kontakt z zakażonymi zwierzętami**
- **brak szczepienia p/BCG**
- **predyspozycje genetyczne** – mają związek z podatnością na zachorowanie i rozwojem poszczególnych postaci klinicznych trądu; np. u osób z HLA-DR2 i HLA-DR3 częściej rozwija się trąd tuberkuloidowy, a u osób z HLA-DQ1 trąd lepromatyczny;
- **płeć** - mężczyźni chorują 2 x częściej niż kobiety; u kobiet objawy występują później i częściej dochodzi do deformacji ciała.

**U 95% osób mających kontakt z *M. leprae* choroba się nie rozwija.**

# Trąd - dwie postacie kliniczne zakażenia

(o tym, która z nich się rozwinie decydują limfocyty pomocnicze; Th)

## 1. **Tuberkuloidowa** (przeważa odpowiedź ze strony Th1)

- ubogopoprądkowa
- poj. grudki i plamki mogące łączyć się w postać rumieniowata z uniesionym, dobrze odgraniczonym brzegiem, odbarwienia skóry,
- zmiana jedna lub niewiele asymetryczne, najcz. na kończynach

## 2. **Lepromatyczna** (przeważa odpowiedź ze strony Th2)

- bogatoprądkową
- liczne symetryczne zmiany w postaci plamek, grudek i guzków najcz. na twarzy i małżowinach, słabo odgraniczone
- zniekształcenie twarzy (tzw. lwia twarz)
- bardziej zakaźna niż tuberkuloidowa

**Zawsze występuje zajęcie obwodowego ukł. nerwowego: nerwów czuciowych z miejscowym zniesieniem czucia i porażeniem ze zniekształceniem dłoni i stóp**

# Trąd – diagnostyka

## 1. wywiad:

przebywanie w krajach, gdzie występuje trąd; kontakt z chorymi

## 2. badania przedmiotowe:

a) charakterystyczne zmiany skórne (leprydy) – plackowate odbarwienia lub zaczerwienienia, najczęściej zlokalizowane niesymetrycznie na twarzy i tułowiu, z trwałą utratą czucia

b) zgrubienie nerwu, bolesność, utrata czucia i/lub osłabienie mięśni zaopatrywanych przez ten nerw (zajęcie powierzchownych nerwów obwodowych)

## 3. badania laboratoryjne: badanie wydzieliny z błon śluzowych nosa i górnych dróg oddechowych, materiału ze zmian skórnych na obecność prątków

# Trąd – diagnostyka – badania laboratoryjne

- a) **badanie mikroskopowe** (slit-skin smears – SSS) – ze zmian skórnych lub błony śluzowej nosa; preparat barwiony metodą Ziehla i Neelsena; dodatni wynik SSS oznacza bogatoprawdopodobną postać trądu, niezależnie od charakterystyki zmian skórnych i zajęcia nerwów
- b) **badania molekularne** – PCR jest czułą metodą diagnostyczną, pozwala wykryć też oporności na rifampicynę (u ~5%, mutacja genu rpoB) i dapson (gene folP1); nie jest wystandaryzowane i nie ma powszechnie dostępnych testów komercyjnych
- c) **badania serologiczne** – wykrywanie przeciwciał przeciwko PGL-1;
  - trąd lepromatyczny czułość ~70%,
  - postać tuberkuloidowa czułość mała (chorzy rzadko wytwarzają przeciwciała p/PGL-1)
- d) **badanie histologiczne** – barwienie wycinków skóry z najbardziej aktywnych części zmiany (brzeży miejsca zaczerwienionego, nacieczonego, pobrać z tkanką podskórną)
- e) **inne:**
  - badania obrazowe – do oceny nerwów i zmian w kościach
  - EMG – badanie przewodnictwa nerwowego
  - badania laboratoryjne (leukocytoza, stężenie CRP i aktywności aminotransferaz w surowicy)



# Trąd – leczenie

- "czyste lekarstwo" - kąpiele w krwi dziewic lub dzieci (Egipt, Grecja, star. Chiny) w XVIII w. zastąpiono krwią barana
- jad: kobry, skorpion, żab, anabusa (ryba)/ekstremalne użądlenia pszczoł
- Olejek chaulmoogra z Indii/Chin (XIX do lat 40 XX wieku)
- **1940 Promin (glukosulfon sodu)/ 1950 Dapson (4,4'-sulfonylodianilina)**

Table 3. Recommended treatment regimens

Age group	Drug	Dosage and frequency	Duration	
			MB	PB
Adult	Rifampicin	600 mg once a month	12 months	6 months
	Clofazimine	300 mg once a month and 50 mg daily		
	Dapsone	100 mg daily		
Children (10–14 years)	Rifampicin	450 mg once a month	12 months	6 months
	Clofazimine	150 mg once a month, 50 mg on alternate days		
	Dapsone	50 mg daily		
Children <10 years old or <40 kg	Rifampicin	10 mg/kg once month	12 months	6 months
	Clofazimine	100 mg once a month, 50 mg twice weekly		
	Dapsone	2 mg/kg daily		

MB - bogatoprątkowa  
PB - ubogoprątkowa

Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. WHO 2018

**Rozpoznany i odpowiednio leczony trąd jest całkowicie uleczalny**

# Trąd – chemio- i immunoprofilaktyka

Table 5. Rifampicin dose for single-dose rifampicin (SDR)

Age/weight	Rifampicin single dose
15 years and above	600 mg
10–14 years	450 mg
Children 6–9 years (weight $\geq 20$ kg)	300 mg
Children $< 20$ kg ( $\geq 2$ years)	10–15 mg/kg

Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. WHO 2018

- efekt ochronny SDR dla osób z kontaktu ok. 60%\*\*
- kontakt z wcześniejszym BCG+SDR ochrona ok. 80%\*\*

## Szczepionka *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG):

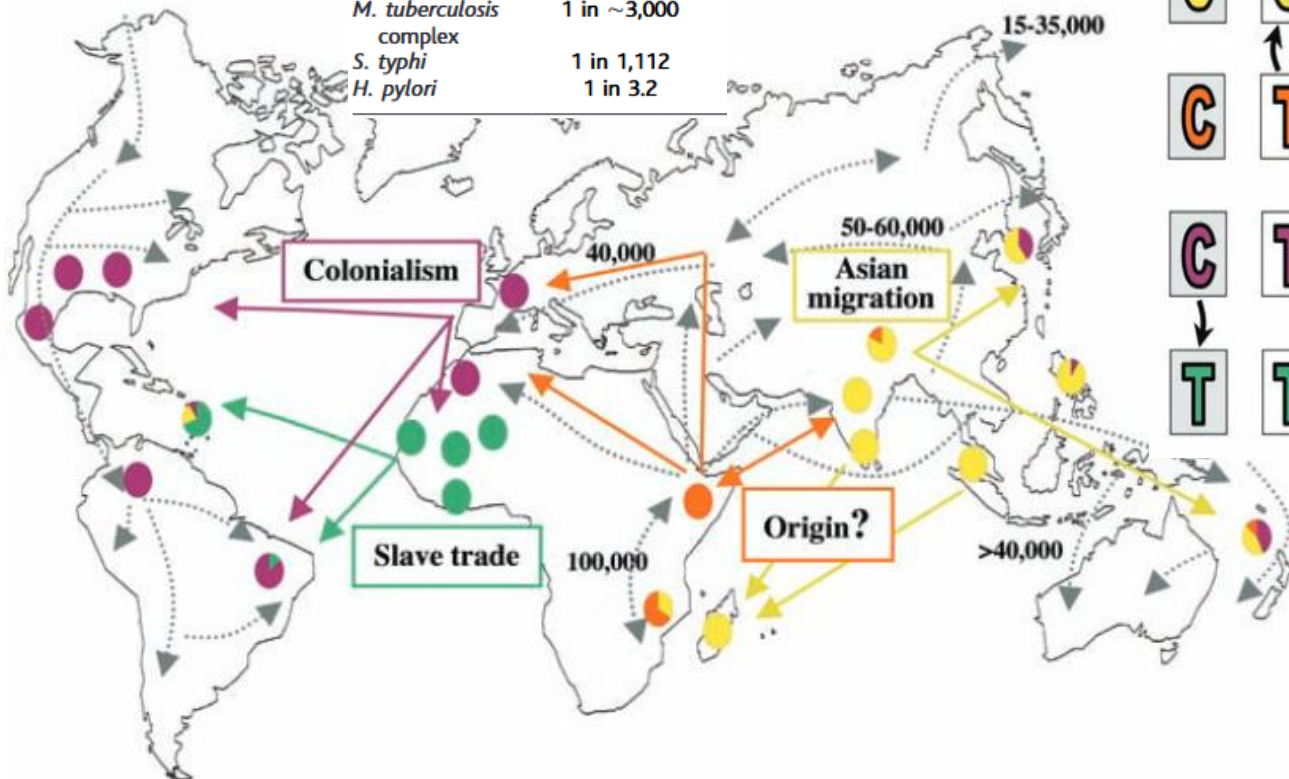
- pierwotnie opracowana w celu zapewnienia ochrony przed gruźlicą, chroni również przed trądem
- jest nadal najskuteczniejszą metodą zapobiegania trądowi wśród osób mających kontakt domowy z chorymi na trąd\* (5-8 x większe ryzyko zachorowania niż osoby bez kontaktu)
- **41-61 % skuteczności w zapobieganiu trądowi\*\*** (postać skąpoprądkowa 62% vs bogatoprądkowa 76%) **podczas gdy dla gruźlicy wartość ta wynosi 83%**

\*Merle CS i wsp. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. Expert Rev Vaccines; 2019:209–22.

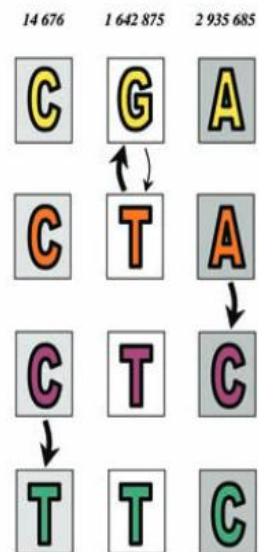
\*\*Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. Lancet. 1995; 346:1339-45 oraz Richardus JH i wsp. Protecting people against leprosy: chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. Clin Dermatol. 2015; 33:19-25.

# Prawdopodobny scenariusz rozprzestrzeniania się trądu na kuli ziemskiej (Mont M i wsp.; 2005)

Pathogen	SNP frequency/bp
<i>M. leprae</i>	1 in 28,400
<i>M. tuberculosis</i> complex	1 in ~3,000
<i>S. typhi</i>	1 in 1,112
<i>H. pylori</i>	1 in 3.2



B



- SNP-type 1 Azja, region Pacyfiku i Afryka Wschodnia
- SNP-type 2 najrzadszy: Indie Północne, Etiopia, Malawi, Nepal, i Nowa Kaledonia
- SNP-type 3 Europa, Afryka Północna i obie Ameryki
- SNP-type 4 Afryka Zachodnia, regionie Karaibów

Table 3. SNP analysis of *M. leprae* from different countries.

Country	SNP type 1	SNP type 2	SNP type 3	SNP type 4
New Caledonia	3	1	3	
Philippines	19		2	
Korea	3		2	
Thailand	1			
Nepal/North India	23	5		
South India	4			
Madagascar	6			
Ethiopia		2		
Malawi	4	6		
Mali				31
Ivory Coast				6
Guinea				1
Senegal				2
Morocco			2	
France			2	
Brazil			12	2
French West Indies	4		2	14
Venezuela			5	
Mexico			1	
United States			3	
WARM*			4	
Total	67	14	38	56

\*Wild armadillos from Louisiana, USA.

# Trąd – epidemiologia

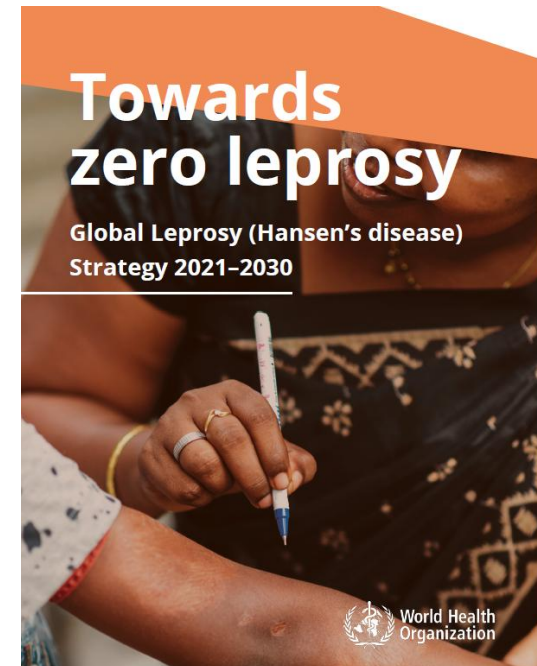
- Regiony endemiczne dla trądu to:
  - Indie (ponad 50% wszystkich przypadków choroby na świecie),
  - Azja Poł.-Wsch., Afryka Równikowa, Ameryka Poł.
- W chwili obecnej obserwuje się spadek liczby zachorowań, głównie dzięki dostępności wielolekowej terapii zalecanej przez WHO oraz prowadzonej kampanii /strategii eliminacji tej choroby.

## Wg danych WHO dla trądu:

1. w 2019 r. wykryto nieco > 200 tys. nowych przypadków w 118 krajach na całym świecie. U około 5% chorych stwierdzono widoczne deformacje w momencie postawienia diagnozy.

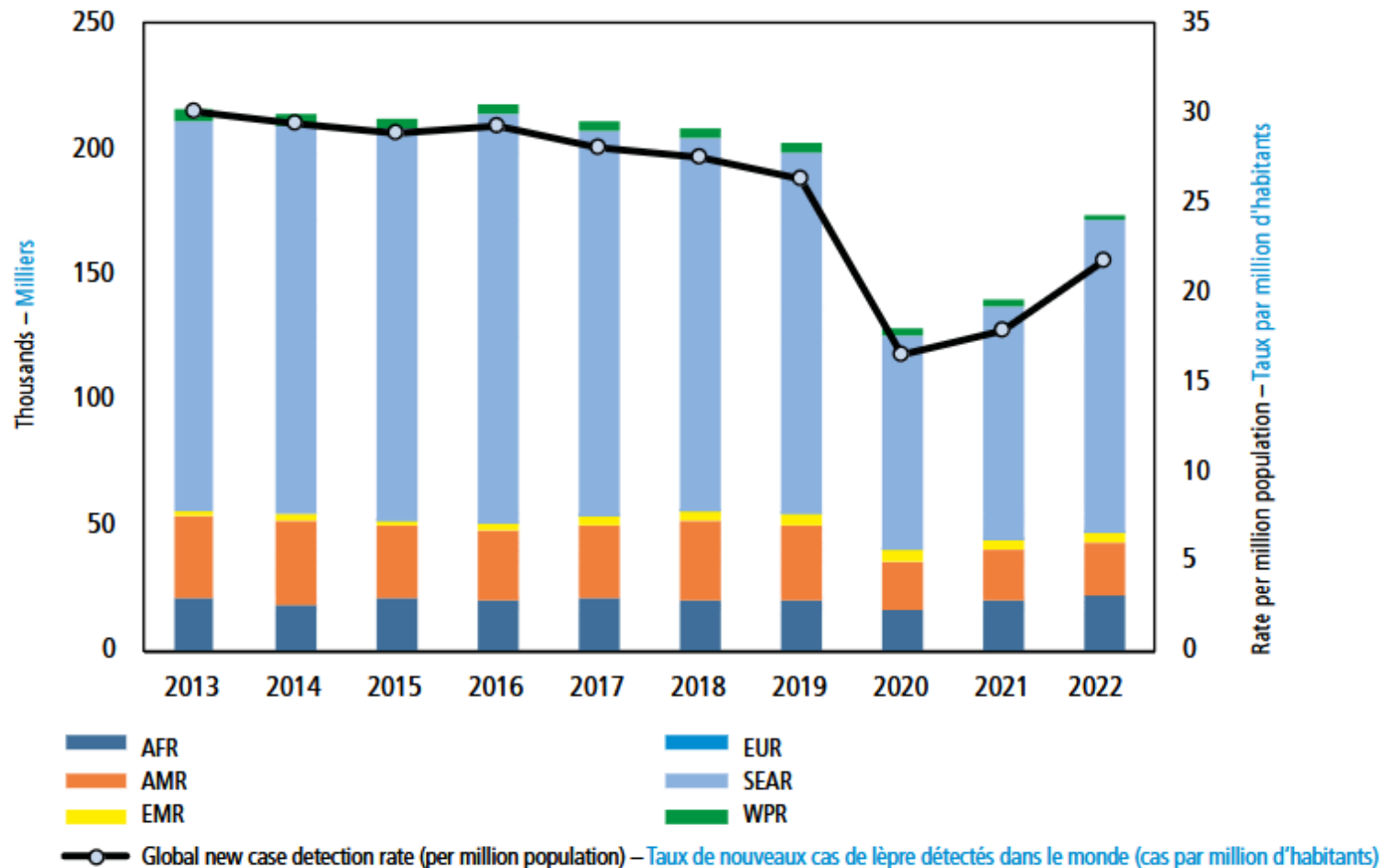
2. w 2022r. wykryto nieco > 170 tys. nowych przypadków 182 krajach na całym świecie. U około 5,5% chorych stwierdzono widoczne deformacje w momencie postawienia diagnozy.

Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination, *Wkly Epidemiol Rec.* 2023; 98:409–430





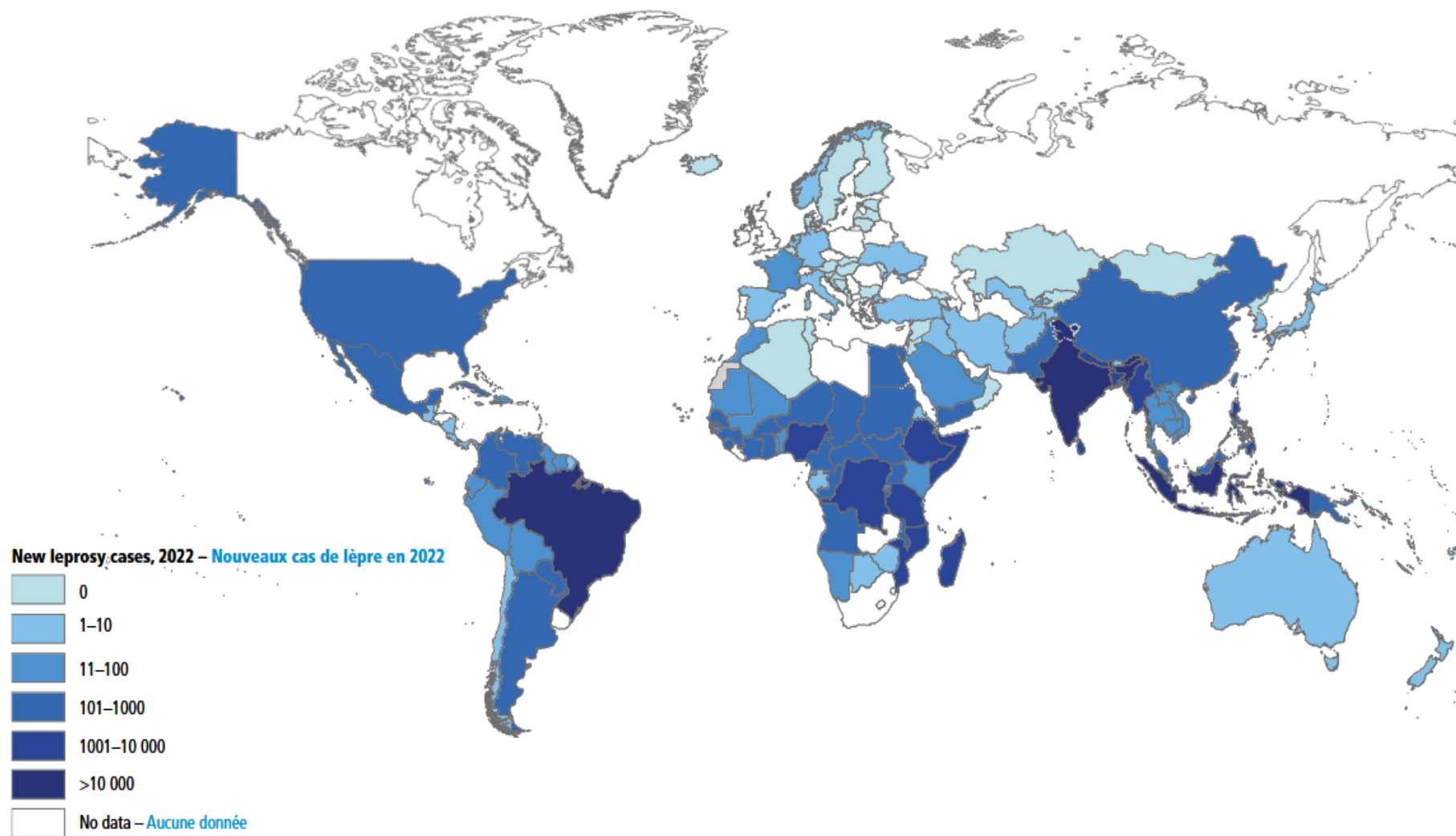
# Trendy w wykrywaniu nowych przypadków trądu wg regionów WHO w latach 2013–2022



AFR = African Region; AMR=Region of the Americas; EMR=Eastern Mediterranean Region; EUR=European Region; SEAR=South-East Asia Region; WPR=Western Pacific Region. – AFR = Région africaine; AMR = Région des Amériques; EMR = Région de la Méditerranée orientale; EUR = Région européenne; SEAR = Région de l'Asie du Sud-Est; WPR = Région du Pacifique occidental

Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination, *Wkly Epidemiol Rec.* 2023; 98:409–430

# Dystrybucja nowych przypadków trądu WHO, 2022



Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination, *Wkly Epidemiol Rec.* 2023; 98:409–430

## Nowe przypadki trądu (wg wieku, płci i G2D) region WHO, 2022

Region	New cases reported		New child cases		New cases with G2D	
	Number	Rate (per million population)	Number	Rate (per million population)	Number	Rate (per million population)
<b>Africa</b>	<b>22 022</b>	18,5	1 812	3,7	3 319	2,8
<b>Americas</b>	<b>21 398</b>	20,6	875	4,0	2 088	2,0
Eastern Mediterranean	3 770	4,6	103	0,4	200	0,2
<b>Europe</b>	<b>55</b>	<b>0,1</b>	<b>4</b>		<b>10</b>	
<b>South-East Asia</b>	<b>124 377</b>	60,1	7 218	14	3 771	1,8
Western Pacific	2 465	1,3	290	0,8	166	0,1
<b>Total world</b>	<b>174 087</b>	<b>21,8</b>	<b>10 302</b>	<b>5,1</b>	<b>9 554</b>	<b>1,2</b>

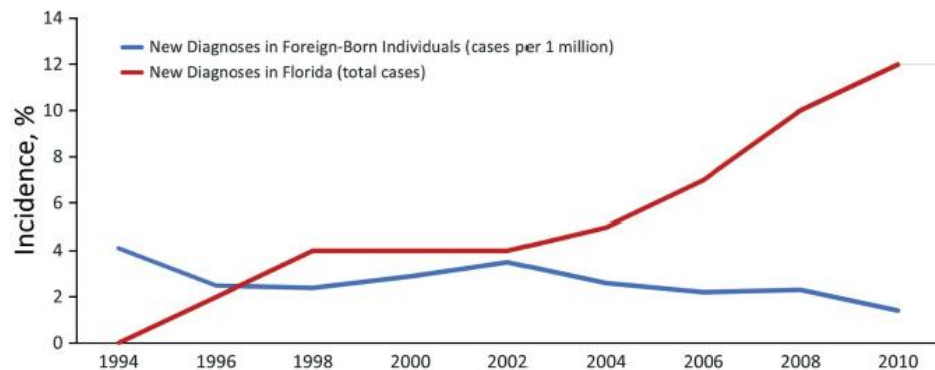


**Francja 18**  
**Hiszpania 10**  
**Włochy 3**  
**Niemcy 3**

Ok. 60% mężczyźni  
 G2D niepełnosprawność 2 stopnia

# Floryda – endemia trądu?

- historycznie trąd był rzadki w USA; od lat 80. do 2000 r. odnotowano drastyczny spadek rocznej liczby udokumentowanych przypadków
- kolejne lata to stopniowy wzrost zapadalności na trąd
- w 2020 r. zgłoszono 159 nowych przypadków: Floryda Środkowa to 81% przypadków zgłoszonych na Florydzie i prawie 1/5 przypadków zgłoszonych w kraju
- wcześniej chorowały osoby imigrujące z obszarów endemicznych dla trądu
- w latach 2015–2020  $\approx 34\%$  nowych pacjentów wydawało się lokalnie zarażać chorobą



**Appendix Figure.** Decreasing number of new diagnoses of leprosy in foreign-born individuals in the United States as the overall incidence increases in Florida during 1994–2010.



54-letni mężczyzna zgłosił się na leczenie do kliniki dermatologicznej z powodu bolesnej i postępującej rumieniowej wysypki.

Zmiany zaczęły się na dystalnych odcinkach kończyn i rozprzestrzeniły się, obejmując tułów i twarz. Chory zaprzeczył jakimkolwiek podróżom krajowym lub zagranicznym, narażeniu na kontakt z pancernikiem, długotrwałemu kontaktowi z imigrantami z krajów endemicznych dla trądu lub kontaktom zdiagnozowanym chorym na trąd.

Przez całe życie mieszkał w centralnej Florydzie, pracuje w ogrodnictwie i spędza dużo czasu na świeżym powietrzu. Badanie mikroskopowe materiału biopsji ujawniło pałeczki kwasoodporne w histiocytach i gałązkach nerwów skórnych.

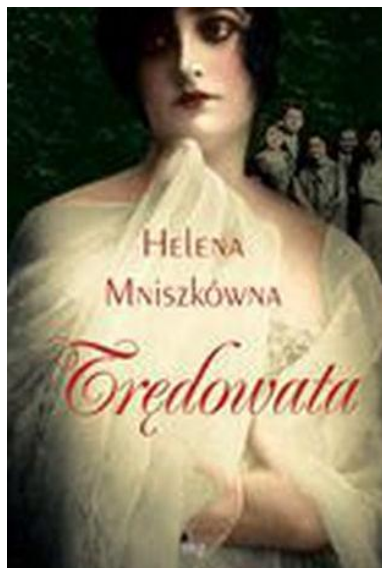
Pacjent został skierowany do specjalisty chorób zakaźnych, zastosowano terapię z dapsonem, rifampicyną i klofazymią.



# ***Czy potrzebna nowa Spinalonga?***

- z powodu mobilności ludzi trąd nie ogranicza się już tylko i wyłącznie do odległych od nas regionów endemicznych
- regiony świata na których trąd dotychczas występował sporadycznie mogą stać się nowymi regionami endemicznymi (Floryda po 2020 roku) w każdej chwili możemy stanąć przed koniecznością prowadzenia diagnostyki u ludzi w kierunku trądu i ich leczenia
- rozpoznany i leczony trąd jest uleczalny a współczesna wiedza na temat czynnika etiologicznego i samej choroby chroni pacjentów przed izolacją i kolejną

..... **Spinalonga**



*Dziękuję za uwagę*