

Received: 2016.05.13
Accepted: 2016.12.08
Published: 2017.02.14

Trąd – jedna z wielu zapomnianych chorób tropikalnych

Leprosy – one of the many forgotten tropical diseases

Zofia Zwolska, Ewa Augustynowicz-Kopeć

Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób w Warszawie

Streszczenie

Trąd (*leprosis* lub choroba Hansena) jest chorobą zakaźną spowodowaną przez prątki *Mycobacterium leprae*. Źródłem zakażenia jest obfitująca w prątki wydzielina z błon śluzowych nosa oraz wrzodziejące zmiany w trądzie guzowatym. Do zakażenia dochodzi głównie drogą kropelkową, również przez kontakt z uszkodzoną skórą. Eliminację choroby utrudnia duża liczba niewykrytych chorych. Przypadki niezdiagnozowane (w latach 2000-2012: 4 mln ludzi) są źródłem transmisji i nowych zachorowań. Trąd jest chorobą niespotykaną w Polsce i powszechnie jest uważany za „schorzenie egzotyczne”, któremu nie warto poświęcać większej uwagi. Zapomniana w krajach rozwiniętych choroba, wciąż rozwija się jednak na świecie w środowisku ludzi biednych i niewykształconych. Według danych WHO, każdego roku rejestruje się ponad 250 tys. przypadków. Niezależnie od stwierdzenia, że w XXI w. żadna choroba zakaźna nie powinna być traktowana jako choroba dotycząca wydzielonych regionów świata, należy przypomnieć, że prątek trądu *Mycobacterium lepre* został odkryty w Europie, w której przez wiele lat istniały leprozoria i nawet obecnie do szpitali zakaźnych w Wielkiej Brytanii, Francji lub Hiszpanii trafiają chorzy podejrzani o trąd. Mobilność mieszkańców naszego globu powoduje, że nie można żadnej choroby zakaźnej traktować jako ograniczonej wyłącznie do odległych od nas regionów. Najlepszym dowodem są choroby wirusowe, dawniej „egzotyczne”, obecnie coraz częściej trafiające do Europy [38]. Należy pamiętać, że w każdej chwili można się spotkać z problemem prowadzenia diagnostyki u ludzi w kierunku trądu. Wiele doniesień medycznych wskazuje, że trąd, jako choroba wielobjawowa nastręcza trudności w jej rozpoznaniu. Tylko doświadczenie personelu medycznego i dobra mikrobiologiczna diagnostyka mogą przyspieszyć rozpoznanie trądu.

Słowa kluczowe:

trąd • epidemiologia • diagnozowanie • leczenie

Summary

Leprosy or Hansen disease is caused by an infection of *Mycobacterium leprae*. The large number of undetected cases (2000-2012 years 4 mln people) remains a threat to the elimination of leprosy. Leprosy is an unheard in Poland and generally is considered a condition so “exotic” that it is not worth to spend more attention to it. Forgotten disease in developed countries still thrives in an environment of poor and uneducated. Regardless of the conclusion that in the 21st century none infectious disease should not be treated as a disease on the designated regions of the world, other than our own, it should be recalled that the *M. leprae* was discovered in Europe, where for many years there were leprosaria and still infectious hospitals in Great Brittan, France or Spain get patients suspected of leprosy.

The mobility of the inhabitants of the globe caused by wars, ethnic conflicts or a simple tourism causes that any infectious disease can not be treated as solely limited to distant us regions. The best proof of this were the viral diseases, formerly found in only in Asia or Africa, and currently transmitted to Europe [1]. At any moment, we can stand up against the problem of

Keywords:	diagnostics of humans toward leprosy. Many medical reports indicate that leprosy as a disease with many symptoms encountered difficulties in its diagnosis. Only the experience of medical professionals and good microbiological diagnosis may speed up the diagnosis of leprosy, leprosy • epidemiology • diagnosis • treatment
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1231503
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3791
Word count:	6082
Tables:	1
Figures:	1
References:	56

Adres autorki: prof. dr hab. Zofia Zwolska, Zakład Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa; e-mail z.zwolska@igichp.edu.pl

ŚWIATOWY DZIEŃ TRĘDOWATYCH — DZIEŃ SOLIDARNOŚCI Z CHORYMI

Światowy Dzień Trędowatych ogłoszony został w 1954 r. przez francuskiego filozofa, dziennikarza, poetę i humanistę Raoula Follereau (1903-1977) zwanego apostołem trędowatych, który całe życie poświęcił ludziom biednym, chorym i wyrzuconym na margines życia społecznego. Stowarzyszenia i Fundacja Follereau to najpoważniejsze instytucje w świecie niosącym pomoc trędowatym [47].

Mimo niekwestionowanych wyników pracy Fundacji i stowarzyszeń, do eradykacji choroby jest jeszcze daleko. Dotyczy to zwłaszcza krajów południowo-wschodniej Azji. Dlatego 28 stycznia (lub ustanowiony przez Hinduśców 30 stycznia – dzień urodzin Mahatmy Gandiego) na ulicach wielu miast na świecie pojawiają się wolontariusze z zielonymi puszkami. Dzień ten według inicjatora powinien być okazją do zwrócenia uwagi świata na problem ludzi chorych i wyrażenie solidarności z nimi, bowiem choroba stygmatyzuje, skazuje na życie w samotności, budzi niedowierzanie, strach i odrazę. Nędza, brak higieny, głód i brak dostępu do opieki medycznej pogłębiają problem osamotnienia.

Cytując słowa Raoula Follereau: *Cóż z tego, że damy coś trędowatym, a nie podamy im ręki... Trąd to choroba, wskutek której kilka mln ludzi żyje w gettach. Odizolowani od społeczeństwa tracą pomalą czucie, a dużo szybciej poczucie godności... Trędowaci? Po 2 000 lat istnienia chrześcijaństwa znalazłem ich w więzieniu między obłąkanymi, zamkniętymi na niegościnnych cmentarzyskach albo skoszarowanych na pustyniach, między drutami kolczastymi... W Polsce z tej okazji również odbywają się wykłady i prezentacje, aby zwrócić uwagę na problemy ludzi chorych na trąd i wyrażenie z nimi głębokiej solidarności.*

25 stycznia 2015 r. w warszawskiej kawiarni „Mam Ochotę” odbyła się debata z okazji 58. Światowego Dnia Chorych na Trąd. Psycholog Anna Sułkowska po pobytku

w Indiach w Jeevodaya powiedziała: *Trąd wyklucza poza życie społeczne, człowiek trędowaty jest persona non grata, nie ma miejsca w rodzinie, ani w wiosce, żyje z tego, co uda mu się wyżebrać, istnieje powszechny strach przed chorymi... istnieje potrzeba uświadomienia i edukowania Europejczyków o chorobie.... Dla przywrócenia godności, aby nie ukrywać swoich dłoni, ani nie eksponować w sposób żebraczy trąd atakuje, ale nie zabija. Trąd wciąż istnieje.* A. Sułkowska mówiła o powszechnym strachu przed chorymi, jaki panuje w społeczeństwach. Chorzy na trąd bezpłatnie korzystają z kolei indyjskiej, zapewne tylko dlatego, że konduktor nie dotknąłby biletu, który trzymał w dłoniach trędowaty. Wskazywała na istnienie mitów europejskich, czego przykładem jest m.in. powielanie błędnych informacji w różnych publikacjach i stronach internetowych na temat leczenia trądu.

Na świecie działają obecnie 24 duże organizacje charytatywne opiekujące się chorymi na trąd. Oprócz tego istnieje wiele mniejszych, np. Towarzystwo Przyjaciół Trędowatych im. o. Jana Beyzyma z siedzibą w Krakowie. Warto przypomnieć, że w Krakowie, niedaleko pl. Słowiańskiego była wybudowana w XIV w. „Latarnia umarłych” przeniesiona w XIX w. w pobliże kościoła św. Mikołaja na ul. Kopernika. Latarnie umarłych wznoszono „żywym na przestrożę, zmarłym ku pamięci”, których światło wskazywało drogę zagubionym w mrokach nocy wędrowcom, ostrzegając jednocześnie o bliskości chorych i niebezpieczeństwie zakażenia [37]

DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Bardzo trudno przytoczyć jednolite, pełne i wiarygodne dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia trądu na świecie. Trąd jest chorobą przewlekłą, w której okres od zakażenia do zachorowania jest długi, nawet wieloletni. Ponieważ trąd atakuje głównie ludzi zamieszkujących kraje tropikalne lub subtropikalne, gdzie poziom usług medycznych jest bardzo niski, nie można oczekiwać skrupulatnej ewidencji chorych.



Ryc. 1. Latarnia umarłych z XV w. w Krakowie (fot. Grażyna Passak-Stańda)

Nawet w krajach lepiej rozwiniętych, zbieranie wiarygodnych danych napotyka na liczne trudności. Przyczyn takiej sytuacji jest wiele, a spośród nich do najważniejszych należą:

- trudności w klinicznej diagnostyce chorych – trąd należy różnicować z wieloma innymi chorobami,
- brak szybkich metod diagnostyki laboratoryjnej trądu i metod hodowania prątków *in vitro*,
- długi okres wylęgania się choroby – od zakażenia do zachorowania może upłynąć nawet 30 lat.

Dlatego też dane epidemiologiczne są niekompletne i zaledwie szacunkowe, a przypadki nowych zachorowań zdarzają się każdego roku. Ważnym zadaniem epidemiologów jest śledzenie dróg transmisji i częstości występowania nowych przypadków wymagających szybkiego włączenia leków.

Obecnie w pracach epidemiologów zajmujących się śledzeniem dróg transmisji bardzo pomocne okazują się badania molekularne. Nie są jednak powszechnie dostępne i tylko nieliczne laboratoria na świecie dysponują tą diagnostyką. WHO szacuje liczbę ludzi dotkniętych trądem na świecie na 10-12 mln, zapadalność na trąd ocenia się na mniej niż 10/100 000 mieszkańców.

Jak wspomniano wcześniej, chorzy zamieszkują głównie kraje tropikalne i subtropikalne i może się wydawać, że czynniki klimatyczne mają ścisły związek z występowaniem choroby. Jednak uwzględniając fizjologiczne właściwości *Mycobacterium leprae* z optymalną temperaturą wzrostu około 33 °C i występowanie choroby w XIX w. w krajach o chłodnym klimacie, należy przyjąć hipotezę, że warunki klimatyczne nie mają ścisłego związku z szerzeniem się choroby.

Trzeba pamiętać, że trąd występował w Europie ze szczególnym jego nasileniem w Norwegii na przełomie XIX i XX w. Opisano również występowanie trądu wśród ludzi zamieszkujących koło podbiegunowe [5]. Obecnie trąd dotyczy głównie krajów trzeciego świata i jest zagrożeniem dla ludzi zamieszkujących Azję, Amerykę Półd. i Centralną Afrykę. W 1985 r. liczbę chorych oceniano na 15 mln, 10 lat później, w 1995 r. WHO szacowało na 800 000 przypadków, w tym połowę przypadków stanowili chorzy nowo wykryci. Dane ogłoszone przez WHO w 1995 r. określały liczbę chorych wymagających leczenia na 5,5 mln oraz 2-3 mln osób ze zniekształceniami po przebytym trądzie [55].

Dane zebrane przez WHO ze 115 krajów i regionów opublikowane w 2015 r. szacują występowanie leprozy u 219 266 chorych z niezmienną liczbą chorych zarejestrowanych w ciągu 8 ostatnich lat [5]. Głównym celem medycznym, nakreślonym przez WHO, w krajach, w których występowanie trądu jest najwyższe, tj.: Indie, Brazylia, Indonezja jest obniżenie zapadalności do 2020 r. poniżej 10 przypadków choroby na 100 000. W niektórych regionach będzie to jednak niemożliwe.

Chorych na trąd można spotkać wszędzie, także w Europie, chociaż ich udział procentowy w ogólnej liczbie zachorowań na świecie nie jest duży. Na północy Indii ponad 5% ludności choruje na trąd. Bardziej obrazowo można to przedstawić tak, że co 20 idący ulicą Hindusi choruje na trąd. Na południu, gdzie ludzie są bardziej wykształceni chorych jest mniej (2-3 %). W Europie, jeszcze na początku XX w. leczono trąd w Portugalii, Hiszpanii, Grecji, Francji, Malcie, Rumunii, Litwie [5,6,12,31,35,36,37].

Analiza danych statystycznych wykazuje, że w wielu krajach, szczególnie w Indiach, w krajach Ameryki Południowej (głównie w Brazylii) i krajach afrykańskich proces transmisji trądu trwa nadal. Należy pamiętać, że z powodu łatwego i częstego podróżowania ludzi po świecie, trąd może trafić do krajów, w których do tej pory nie występował.

Z publikowanych danych amerykańskich wynika, że w USA żyje około 6500 chorych na trąd i każdego roku rejestruje się 200-300 nowych przypadków. Choroba atakuje ludzi wszystkich ras. Afroamerykanie chorują częściej na tuberkuloidową (ubogoprątkową) postać, ludzie z jasną skórą i Chińczycy na bogatoprątkową (*lepromatous type*) postać trądu. Dzieci rzadko chorują na trąd,

a dominującą postacią choroby są u nich postaci tuberkułoidowe. Trąd występuje częściej wśród ludności wiejskiej w porównaniu z miejską, dwukrotnie częściej u dorosłych mężczyzn niż u kobiet. U kobiet kliniczne objawy pojawiają się później i częściej występują deformacje, a wiekowo wykazuje rozkład bimodalny – z najwyższą zapadalnością między 10-14 i 35-44 r.ż. [28].

Dane szacujące zapadalność na trąd na świecie są obliczane w specjalnym programie komputerowym SIMLEP (simulation model for leprosy transmission). Analizy wykazują, że obecnie przyjęte metody chociaż spowodowały spadek transmisji trądu, to jednak dynamika zmniejszania się jest bardzo powolna. Wczesne wykrywanie chorych oraz włączanie leczenia, podobnie jak w gruźlicy, jest najważniejszym elementem zapobiegania chorobie. Podobnie jak w gruźlicy również trąd ze względu na specyfikę wymaga wieloletniego nadzoru [32].

NIKTÓRE DANE HISTORYCZNE

Trąd, jako chorobę powodującą drastyczne deformacje różnych części ciała rozpoznawano w odległych epokach, również w starożytności. Najstarsze informacje o trądzie mają około 4000 lat i pochodzą z Egiptu i Mezopotamii. Współczesne badania molekularne wskazują, że szczepy *Mycobacterium leprae* izolowane od chorych zamieszkujących różne kontynenty są genetycznie identyczne. Genetyczna stabilność prątków trądu oznacza, że bakterie te towarzyszyły ludziom opuszczającym Afrykę około 100 tys. lat temu. Choroba określana w Biblii hebrajskim słowem *cara* 'at oraz greckim *lepra* dotyczyła czegoś więcej niż wyłącznie choroby spowodowanej przez bakterie obejmując oprócz ludzi także odzież i domy. Według wierzeń trąd mógł występować na wełnianych lub lnianych szatach, wyrobach ze skóry, kamieniach służących do budowy domów. Gdy płamy na przedmiotach, wywołane najprawdopodobniej pleśniami nie ustępowały przedmioty palono, dom uznawano za nieczysty i burzono. Przekazy ustne opisywały cudowne uzdrowienia chorych przez Chrystusa i jego apostołów. W średniowieczu, oprócz dżumy, trąd był chorobą najbardziej rozpowszechnioną, rozwijał się powoli i po latach męczarni prowadził do śmierci. Przyczyny choroby nie znano, chociaż obserwowano, że jest bardzo zaraźliwa, łatwo przenosi się między ludźmi i jest nieuleczalna. Ludzie dotknięci nią mieli stanowić odrębną grupę osób o niezwyklej psychice i być dowodem „dopustu bożego”. Trędowaci musieli opuścić rodzinę, nie mieli wstępów do karczm, nie mogli pojawiać się na jarmarkach. Zabronione było dotykanie wystawianego na kramach towaru, nie wolno było choremu rozmawiać ze zdrowym inaczej niż pod wiatr. Dla ludzi średniowiecza trąd był przede wszystkim karą za grzechy. Strach przed zakażeniem powodował izolację chorych, co spowodowało powstanie leprozoriów zlokalizowanych poza granicami miast i wsi. Ocenia się, że w XIII w. w Europie było 19000 leprozoriów. Trędowatych izolowano wprawdzie dużo wcześniej – już w starożytności, ale dopiero w spo-

łeczeństwach feudalnych powstawały wydzielone domy i przytułki zwane leprozoriami, w których przymusowo umieszczano trędowatych. Odosobnieni trędowaci uważani byli za ludzi nieczystych i wyklętych na całe życie. Chorzy musieli nosić odrębne ubiory, używać dzwoneczków i grzechotek sygnalizujących zdrowym ich zbliżanie się. Z początkiem XV w. trąd zaczął powoli wygasać w Europie. Chorzy przebywający w leprozoriach pomierali na inne choroby zakaźne, ponadto poprawiały się warunki materialne i higieniczne, a leprozoria przeznaczono dla inwalidów, starców i żebraków [32].

Dopiero odkrycia XX w. obaliły te przesady i wykazały, że jest to schorzenie uleczalne o mniejszej nawet zakaźności niż gruźlica. Mimo to, nawet dzisiaj, strach przed kontaktami z chorymi na trąd panuje w wielu krajach, a zwłaszcza w Indiach.

W Europie największe nasilenie trądu przypadało na X-XII w., w końcu XVII w. Norwegia i Islandia należały do krajów europejskich, w których trąd ciągle był problemem zdrowotnym. W latach trzydziestych XIX w. liczba chorych w Norwegii tak szybko wzrastała, że była przedmiotem intensywnych badań naukowych. W 1854 r. stworzono tam system nadzoru medycznego a dwa lata później, w 1856 r. ustanowiono krajowy rejestr – pierwszy na świecie rejestr chorych na trąd [49]. Obszerny materiał kliniczny przyczynił się do odkrycia prawie 20 lat później, w 1873 r. czynnika wywołującego trąd, co stało się dziełem życia norweskiego lekarza Gerarda Armauera Hansena. Należy dodać, że był to pierwszy zidentyfikowany przez badaczy gatunek bakterii powiązany z chorobą człowieka. Odkrycie zaprzeczyło wielu teoriom głoszonym przez lekarzy o destrukcyjnym charakterze zmian, jako etiologii trądu. W Bergen mieści się muzeum trądu (Lapramuseet), położone w zabytkowym szpitalu Św. Jerzego, w którym w 1873 r. Armauer Hansen dostrzegł po raz pierwszy w zabarwionym funksyną rozmazie prątki trądu.

MYCOBACTERIUM LEPRAE CECHY BIOCHEMICZNE I FIZJOLOGICZNE

Prątki trądu są tlenowymi, silnie kwasoopornymi bakteriami; ich kształty i rozmiary (1-8 µm długości i 0,2-0,5 µm szerokości), są bardzo podobne do prątków gruźlicy i podobnie jak one grupują się w agregaty w tkankach na kształt cygar lub palisady. Przeżywają wewnątrzkomórkowo rozmnażając się w histiocytach i komórkach nerwowych. Nie obserwowano nigdy układu łańcuchowego tych bakterii. Badania w mikroskopie elektronowym wykazały duże zróżnicowanie form morfologicznych, również postacie rozgałęzione i napęczniałe. Według systematyki mikrobiologicznej prątki trądu należą do: królestwa bakterii, klasy *Actinobacteria*, rzędu *Actinomycetales*, podrzędu *Corynebacterineae*, rodziny *Mycobacteriaceae*, rodzaju *Mycobacterium*, stanowiąc gatunek *Mycobacterium leprae*. Ich czas generacji jest bardzo długi i wynosi około 400 h (14-15 dni), typowy sposób barwienia jest podobny jak dla całego rodzaju *Mycobacterium* – barwienie metodą Ziehla-Neelsena, optymalna tempe-

ratura wzrostu jest niższa niż innych bakterii i wynosi około 33 °C, a optymalne pH środowiska – 5,1-5,6. Tłumaczy to, dlaczego ssaki z niższą temperaturą ciała są lepszymi gospodarzami trądu niż pozostałe. Warunki takie gwarantują utrzymanie optymalnej temperatury do rozwoju i rozmnażania się bakterii. Zmiany chorobowe umiejscowione u ludzi w nerwach obwodowych i peryferycznych częściach ciała, tj. palcach rąk i nóg, skórze twarzy, małżowinach usznych gwarantują także utrzymanie optymalnej temperatury do ich rozwoju i rozmnażania się. Prątki trądu, nawet występujące w bogatych populacjach nie powodują posocznicy [15,54].

Stwierdzono, że bakterie wywołujące trąd utraciły niektóre szlaki metabolizmu, wykazując zmniejszoną możliwość syntezy oksydoreduktaz, dehydrogenaz alkoholowych oraz rozkładania źródeł węgla i azotu. Ich proces metabolizowania lipidów jest również ograniczony np. nie syntetyzują dwumykolanu trehalozy (obecnego u prątków gruźlicy). Syntetyzują swoisty gatunkowo glikolipid fenolowy (PGL-1), który jest stosowany w serodiagnostyce oraz podobnie jak prątki gruźlicy lipoarabinomannan (LAM). Oba wpływają na procesy immunoregulacyjne.

Prawdopodobnie w genomie prątków trądu brakuje również niektórych genów regulatorowych. Prątek *M. leprae* jest ściśle zależny od komórek gospodarza otrzymując od niego wiele substancji odżywczych i metabolitów. Ich głównym źródłem węgla są lipidy, ATP wytwarza się w cyklu Krebsa. Transport elektronów jest mocno zaburzony i mało wydajny. Laboratoryjne badania wykazały, że optymalny metabolizm (mierzony syntezą ATP) zachodzi w temp. 33 °C w pH 5,1-5,6. Ściana komórkowa *M. leprae* podobnie zbudowana jak u *M. tuberculosis* zawiera: lipidy, fosfatydy, lipopolisacharydy i 5 różnych białek membranowych, które służą do transportu lipidów do komórki.

Jednym z charakterystycznych tylko dla prątków trądu składnikiem lipidowym ściany komórkowej jest ester ftiocerolu. Niedawno wyjaśniono, dlaczego *M. leprae* wykazuje szczególną predyspozycję do komórek układu nerwowego. Stwierdzono, że glikolipid fenolowy PGL-1 wiąże się ze swoistymi białkami laminina-2 umiejscowionymi w aksonie komórek Schwanna. Komórki te zawierają swoisty receptor powodujący tropizm prątka do układu nerwowego. Istnieje hipoteza, że zablokowanie neuronalnej cząsteczki adhezyjnej trądu, jaką jest laminina-2 w komórkach osłonkowych nerwów obwodowych, może być przełomem w leczeniu trądu [29,40].

PRZEŻYWANIE *MYCOBACTERIUM LEPRAE* W ŚRODOWISKU CZŁOWIEKA

Prątki trądu, podobnie jak prątki gruźlicy, wykazują szczególną oporność na czynniki chemiczne i fizyczne, długo mogą przeżywać poza organizmem gospodarza. Podobnie jak inne gatunki prątków mogą być skutecznie zabijane przez środki dezynfekcyjne i alkohol [22]. Badania nad przeżywalnością prątków trądu w różnych

warunkach wykazały, że *Mycobacterium leprae* jest zdolne do wywołania infekcji u myszy, gdy wysuszone tkanki pobrane od chorego były przechowywane w ciemności przez 5 miesięcy, przez 46 dni w wilgotnej glebie, 60 dni w soli fizjologicznej i temp. pokojowej przez 60 dni, przez 28 dni w temp. 4° C i przez 7 dni po 30-godzinnej ekspozycji na światło słoneczne [10].

Wielu autorów uważa, że prątki trądu mogą przeżywać w ziemi, w wodzie, na roślinach, u różnych gatunków zwierząt włączając w to ameby, owady, naczelnie i pancerniki [4,17,20,21,26,27,30,33,41,42,45,50,52].

Chociaż stwierdzano przeżywanie prątków trądu u wielu gatunków zwierząt, to ich replikacja zachodzi wyłącznie u pancerników i myszy. Do zjawisk niewytłumaczalnych, nawet współcześnie, należy stwierdzenie obecności *M. leprae* metodą PCR DNA, w licznych próbkach ziemi pobranych z bagien torfowych Norwegii. Zidentyfikowane elementy komórek prątków przetrwały w ziemi od czasów epidemii trądu w Norwegii, tj. od około 150 lat.

W 2009 r. ogłoszono odkrycie nowego gatunku – *Mycobacterium lepromatosis*, który genetycznie okazał się bardzo podobny do *M. leprae*; wyizolowany z tkanek pobranych od chorych zamieszkujących Wyspy Karaibskie i Meksyk. Na obecnym etapie badań porównawczych nie można jednoznacznie stwierdzić czy jest to nowy gatunek, czy jedynie występująca na tym terenie odmiana geograficzna *M. leprae* [1].

W latach dziewięćdziesiątych ub.w., gdy poznano genom *Mycobacterium archeobiotodis* rozpoczęli badania nad obecnością DNA w prehistorycznych szczątkach ludzkich. Spigelman pierwszy zapoczątkował badania DNA *M. tuberculosis* w próbkach kości pobranych z liczącej 1000 lat mumii kobiety z południowego Peru i zmumifikowanych samoistnie narządów. Opracował metodę izolowania DNA z próbek pobranych z mumii, używając do amplifikacji elementu inercyjnego IS6110. W 1994 r. wspólnie z innymi badaczami wyizolował DNA *M. leprae* również z kości ponad 1000-letniej mumii i metodą PCR potwierdził obecność swoistych dla prątków trądu fragmentów DNA RLEP1 i RLEP3 w szczątkach szkieletów pochodzących z ekshumowanych urn z Niemiec i Węgier [19,39], a następnie w W. Brytanii, Danii i Chorwacji [18].

Badania genetyków dotyczące szczepów *M. leprae* sprzed 1000 lat i izolowanych na bieżąco sugerują, że genom *M. leprae* jest stabilny i konserwatywny, tak więc wynik badania prehistorycznego DNA jest wiarygodnym źródłem informacji o historii trądu i pomocnym w rozumieniu procesów transmisji choroby. Badania te również wskazują korzyści wynikające z możliwości badania zjawisk biologicznych na podstawie „czasu przeżycia” DNA prątków przez tysiące lat. Zjawisko to, choć nie w pełni zrozumiałe, może być związane z ochronną rolą jaką odgrywają struktury chemiczne *Mycobacterium*, tj. woski i kwasy młolowe otaczające grubą warstwą komórkę prątków [11,53].

Wielu innych badaczy rozpoczęło rekonstrukcje genomów *M. leprae* stwierdzając, że w procesie ewolucji prątek trądu utracił 1537 z 2977 pierwotnej zawartości genów, wśród których znaleziono 177 wcześniej nieznanymi pseudogenów.

Naukowcy odkryli, że inaktywacja „historycznych genów” nastąpiła w nieodległej przeszłości. Stosując nowe metody określono wiek pseudogenów i proces ich degradacji oraz stopień utraty DNA [11].

Tabela 1. Główne różnice w genomie *M. tuberculosis* i *M. leprae*

Genom	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. leprae</i>
Rozmiar genomu	4,411,532 pz	3,268,203 bp
Zawartość GC w genomie	65,61%	57,79%
Geny kodujące białka	90,8%-3,959	49,5%-1,604
Pseudogeny	6	27% – 1,116

TRANSMISJA *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Mimo że czynnik przyczynowy choroby odkryto około 150 lat temu, to nadal nie można w pełni zrozumieć, w jaki sposób dochodzi do transmisji *Mycobacterium leprae*. Większość naukowców uważa, że podobnie jak prątki gruźlicy *Mycobacterium leprae* przenosi się z człowieka na człowieka drogą kropelkową, jednak u ponad połowy badanych osób, które zachorowały na trąd, w licznych badaniach nie potwierdzono kontaktu z osobą chorą. W zakażeniu kropelkowym głównymi wrotami zakażenia jest wydzielina z nosa. Istnieje prawdopodobnie możliwość przeniesienia zakażenia przez bezpośredni kontakt z zakażoną skórą lub nawet przez owady. Wydaje się jednak, że stopień podatności osoby na ekspozycję oraz warunki środowiskowe są jednym z najważniejszych czynników w procesie zakażenia się ludzi.

Prowadzone na Sri Lance badania nad transmisją choroby miały m.in. na celu stwierdzenie czy obecność trądu wśród członków rodziny jest czynnikiem ryzyka dla zdrowych ludzi. Transmisję trądu porównywano do transmisji gruźlicy; badając kontakty rodzinne stwierdzono, że trąd ma nawet wyższy indeks transmisji niż w przypadku gruźlicy [16].

Jednym z czynników, który może mieć zasadnicze znaczenie w transmisji prątków trądu może być zdolność do przeżywania bakterii poza organizmem człowieka. Opisanie badania nad transmisją choroby można podzielić na dwie grupy

- obserwacje kliniczne wśród ludzi, którzy nigdy nie byli ekspozowani na trąd [9,13,48,51],
- wykrywanie choroby u ludzi zamieszkujących określone regiony np. blisko źródeł wody, co może sugerować źródło infekcji [1,23,46].

Wnioski wyciągane z obu grup badań mają słabe strony, do których należy zaliczyć m.in. długi okres wylęgania choroby, często spotykane w wielu środowiskach ukrywanie choroby stygmatyzującej człowieka, trudności w rozpoznawaniu postaci skąpoprątkowych trądu, przez co może być niewykryty przez wiele lat, a kontakt z chorą osobą zapomniany

W drugiej grupie badań znajdują się liczne obserwacje środowiskowe. Interpretując je jednak należy pamiętać, że obserwowane zgrupowanie chorych może być związane ze społecznościami, ich zdrowiem, przyzwyczajeniami, które ułatwiają transmisję *M. leprae* i kliniczne objawy choroby. To, co wydaje się najważniejsze w zrozumieniu choroby, to wykazanie środowiskowych źródeł choroby i dróg transmisji. Prątki trądu wydane przez chorych zamieszkujących określone regiony mogą długo pozostawać w otoczeniu. Ważne dla zrozumienia dróg transmisji jest to: czy prątki ze środowiska mogą być źródłem zakażenia ludzi. Jak na razie nie można odpowiedzieć na tak postawione pytanie. Ważnym odkryciem w badaniach nad transmisją trądu było wykazanie w 1971 r. wrażliwości 9-prążkowego pancernika (*armadillo*) na zakażenie prątkami trądu i zdolność do przeżywania *M. leprae* u dzikich pancerników [24]. Odkrycie było poparte pełną diagnostyką choroby obejmującą: typowe zmiany patologiczne, test skórny, analizę sekwencyjną genomu, testy serologiczne, PCR, eksperymentalne zakażenie zdrowych zwierząt i badanie epidemiologicznych związków pancerników z chorymi ludźmi. Wyniki badań wykazały, że chore pancerniki z południa USA mogą zakażać zdrowe osobniki z Meksyku [2,24,51]. Do pełnego zrozumienia dróg transmisji konieczne są dalsze badania zwierząt żyjących dziko w różnych regionach świata.

KLINICZNE POSTACIE TRĄDU

U ludzi trąd występuje w dwóch głównych postaciach klinicznych: lepromatycznej bogatoprątkowej (*lepra lepromatosa tuberosa*) i tuberkuloidowej ubogoprątkowej (*lepra tuberculoides*). Ponadto wyróżnia się kilka odmian pośrednich. Uważa się, że odmiana lepromatyczna jest zaraźliwa, a jej objawy to guzowate krosty podobne do występujących w innych infekcjach i alergiach.

Postać tuberkuloidowa jest mniej zaraźliwa, ale bardziej groźna dla chorego. Początkowo pojawiają się plamy na skórze, następuje stopniowa utrata czucia, szczególnie w palcach nóg i rąk. Nieleczona choroba prowadzi do zwyrodnień i utraty tkanek i części ciała.

Międzynarodowa klasyfikacja trądu (według ICD-10, A30) obejmuje wiele postaci pośrednich z wyróżnieniem co najmniej 8 postaci wraz z nieokreślonymi. We wszystkich odmianach trądu następuje zajęcie obwodowego układu nerwowego, z wyjątkiem mózgu i rdzenia kręgowego, prawdopodobnie ze względu na niekorzystne warunki rozwoju trądu w tym środowisku. W wyniku neuropatii dochodzi do miejscowej utraty czucia, pora-

zeń ze zniekształceniem dłoni i stóp. Zajęcie układu nerwowego decyduje o przewlekłym przebiegu choroby i rozległości powstających zniekształceń.

Podobnie jak w gruźlicy, losy prątków trądu i postać choroby jaką wywołują zależą głównie od zjawisk odpornościowych. W postaci tuberkuloidowej, ograniczonej, odczynowość komórkowa jest zachowana, ziarnina tworzy się pod wpływem nielicznych prątków. Przeważają cytokiny Th-1, okres inkubacji choroby wynosi średnio 9,3 – 11,6 lat.

W postaci uogólnionej, lepromatycznej o cięższym przebiegu występuje selektywna anergia w stosunku do antygenów *M. leprae*. Odpowiedź komórkowa (cell mediated immunity – CMI) jest zachowana wobec różnych patogenów z selektywną anergią na własne prątki (objaw immunotolerancji). Rzadko dochodzi do innych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz nowotworów; przeważają cytokiny Th-2. Odpowiedź humoralna jest nasilona z wysokim poziomem swoistych i nieswoistych przeciwciał. Przeciwciała przeciw lipoarabinomannowi (LAM) osiągają wysokie miana. Okres inkubacji choroby jest nieco krótszy i trwa średnio 3-5 lat. Długi okres inkubacji choroby (wg niektórych badaczy nawet do 30 lat od kontaktu) nasuwa myśl, że podobnie jak w *Mycobacterium tuberculosis* wystąpiło wieloletnie zakażenie latentne. Pewnym potwierdzeniem tej hipotezy mogą być pojedyncze doniesienia reumatologiczne, w których wykazano, że po podaniu leków biologicznych ujawniła się aktywna choroba trądowa [7,43]

DIAGNOSTYKA

Podstawą rozpoznania jest właściwa ocena zmian skórnych, często połączonych z wyczuwalnymi naciekami obwodowych nerwów i zaburzeniami czucia bólu i temperatury. Z wycinków błon śluzowych nosa, z owrzodzeń i innych bioptatów pobiera się próbki i wykonuje rozmazy i barwi metodą Ziehla-Neelsona (barwienie typowe dla prątków gruźlicy). Testy skórne z leprominą mają mniejszą wartość z powodu fałszywie ujemnych reakcji w postaci lepromatycznej. U osób podejrzanych o postać skąpą bakteryjnie, gdy nie wykrywa się prątków w rozmazie, można wykonać próbę biologiczną, wstrzykując badany materiał podskórną w stopę myszy. Pancerniki są używane do badań w laboratoriach naukowych. Wykrywanie przeciwciał w klasie IgM z antygenem glikolipidowym ma małą wartość diagnostyczną. Badanie molekularne metodą PCR (test Haina) wykazuje dużą czułość i swoistość.

W różnicowaniu zmian skórnych należy uwzględnić: grzybicę skóry, tocznię rumieniowatą, zmiany w zaawansowanej kile, znamiona macierzyste, leiszmaniozę skórną, filariozę, sarkoidozę, ziarniniaka obrączkowego, ziarniniaka guzowatego, neurofibromatozę oraz blizny. Neuropatie trądowe należy odróżnić od neuropatii cukrzycowej i przerostowej, wrodzonych zaburzeń czucia, zmian w syringomieli [7,14]. Objawy trądu mogą

obejmować: ostre bóle mięśni, sztywność i suchość skóry, utratę palców rąk i nóg, problemy z oczami, prowadzące do ślepoty, powiększenie nerwów, zwłaszcza wokół łokcia (nerwu łokciowego) i kolana (nerwu strzałkowego).

LECZENIE

Ponieważ trąd jako ciężkie schorzenie ludzi znany był od czasów starożytnych, wiele starań dołożono, aby odnaleźć skuteczny sposób leczenia. Stosowano wyciągi ziołowe, jady zwierząt, krew niemowląt i in., chorych okaleczano i kastrowano.

W XIX w. odkryto przeciwtrądowe właściwości oleju pochodzącego z nasion owoców chaulmoogra [44]. Olej wprowadził do zachodniej medycyny brytyjski lekarz F.J. Mouat w 1854 r., był stosowany u chorych przebywających na oddziałach szpitalnych. Tak duże nadzieje pokładano w jego właściwościach, że był przedmiotem wielu nowoczesnych badań chemicznych prowadzonych przez naukowców europejskich.

Do czasu wprowadzenia pierwszego leku przeciwtrądowego zapobieganie chorobie polegało na izolowaniu chorych w leprozoriach i innych miejscach odosobnienia. Era chemioterapii współczesnej rozpoczęła się od zastosowania promilu, glukosulfonu sodu, leku z grupy związków sulfonowych zsyntetyzowanego po raz pierwszy w 1908 r. przez niemieckiego profesora chemii Emila Fromma. Innym związkiem sulfonowym wprowadzonym do terapii trądu w latach pięćdziesiątych ub.w. stał się dapson (dwuamino-dwufenylo-sulfon) i przez 40 lat leczono nim chorych w monoterapii [8,34]. Jednak, podobnie jak w przypadku prątków gruźlicy, monoterapia szybko doprowadziła do rozwoju lekooporności.

W latach siedemdziesiątych ub.w. do leczenia gruźlicy wprowadzono rifampinę i chociaż poznano jej przeciwtrądowe właściwości nie stosowano w terapii. Dopiero prawie 10 lat później (1982 r.), po stwierdzeniu szybkiego narastania oporności prątków trądu na dapson rozpoczęto leczenie skojarzone. Obecnie podstawą leczenia skojarzonego jest ryfampina, a u chorych rekomenduje się leczenie wielolekowe oparte o ryfampinę, klofazyminę, dapson, klarytromycynę i/lub talidomid. Schematy – wybór antybiotyków i długość leczenia, zależą od postaci trądu. W leczeniu mogą być stosowane również inne antybiotyki, takie jak ofloksacyna, lewofloksacyna i minocyklina.

W Niemczech do leczenia chorych na trąd przygotowano tabletkę łączoną (2 lub 3 leki w jednej kapsułce). Tabletkę łączoną była już dostępna od wielu lat i stosowana w gruźlicy [28]. Czas leczenia trądu zależy od postaci i zaawansowania choroby (6 miesięcy – 2 lat). Szczególnej pielęgnacji wymagają chorzy z otwartymi ranami i innymi powikłaniami. Chorym potrzebne jest odpowiednie obuwie i protezy, czasem operacje, przywracające sprawne funkcjonowanie mięśni, najczęściej dłoni, które ulegają przykurczom. Oprócz reha-

bilitacji medycznej chorym potrzebna jest rehabilitacja psychiczna i społeczna. Jak dotąd nie wiadomo, czy wyleczenie trądu trwale pozbawia prątków, czy podobnie jak w gruźlicy występują nawroty choroby.

Na zakończenie należy postawić pytanie, jakie metody mogą zmniejszyć rozprzestrzenianie się choroby, a może nawet całkowitą jej eliminację. Trąd, jako społeczny problem zdrowotny wymaga nie tylko długotrwałej, wielolekowej terapii, ale także podniesienia poziomu metod diagnostycznych. Wiele doniesień medycznych wska-

zuje, że trąd, jako choroba wielobjawowa nastęrcza trudności w jej rozpoznaniu. Należy pamiętać, że chorzy z trądem mogą się znaleźć w każdej szerokości geograficznej, w każdym kraju i trafić do lekarzy różnych specjalności np. dermatologów, reumatologów, internistów i innych. Tylko doświadczenie personelu lekarskiego i dobra mikrobiologiczna diagnostyka molekularna mogą przyspieszyć rozpoznanie trądu, choroby tak zapomnianej jak inna choroba wywołana przez *Mycobacterium tuberculosis* – gruźlica [3,25,56].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abide J.M., Webb R.M., Jones H.L., Young L.: Three indigenous cases of leprosy in the Mississippi delta. *South. Med. J.*, 2008; 101: 635-638
- [2] Amezcua M.E., Escobar-Gutiérrez A., Storrs E.E., Dhople A.M., Burchfield H.P.: Wild Mexican armadillo with leprosy-like infection. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 1984; 52: 254-255
- [3] Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z.: Wybrane zagadnienia biologii *Mycobacterium leprae*. *Postępy Nauk Medycznych*, 2011; 24: 895-903
- [4] Blake L.A., West B.C., Lary C.H., Todd J.R.: Environmental nonhuman sources of leprosy. *Rev. Infect. Dis.*, 1987; 9: 562-577
- [5] Blok D.J., De Vlas S.J., Richardus J.H.: Global elimination of leprosy by 2020: are we on track? *Parasit. Vectors*, 2015; 8: 548
- [6] Buttigieg G.G., Savona-Ventura C., Stafrace K.M.: History of leprosy in Malta. *Malta Med. J.*, 2008; 20: 34-38
- [7] Camacho I.D., Valencia I., Rivas M.P., Burdick A.E.: Type 1 leprosy reaction manifesting after discontinuation adalimumab therapy. *Arch. Dermatol.*, 2009; 145: 349-351
- [8] Czubek M., Roszkiewicz J., Sopolńska E., Szczerkowska-Dobosz A., Berbeka-Siedlewicz A.: Dapson wczoraj i dziś. *Dermatologia Kliniczna*, 2004; 6: 23-28
- [9] Deps P.D., Alves B.L., Gripp C.G., Aragao R.L., Guedes B., Filho J.B., Andreatta M.K., Marcari R.S., Prates I., Rodrigues L.C.: Contact with armadillos increases the risk of leprosy in Brazil: a case control study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2008; 74: 338-342
- [10] Desikan K.V., Sreevatsa: Extended studies on viability of *M. leprae* outside the human body. *Lepr. Rev.*, 1995; 66: 287-295
- [11] Donoghue H.D., Spigelman M., Greenblatt C.L., Lev-Maor G., Bar-Gal G.K., Matheson C., Vernon K., Nerlich A.G., Zink A.R.: Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *Lancet Infect. Dis.*, 2004; 4: 141-147
- [12] Ezzedine K., Malvy D., Beylot C., Longy-Boursier M.: Autochthonous leprosy in metropolitan France presenting with a diffuse infiltration of the face and febrile illness. *Int. J. Dermatol.*, 2009; 48: 69-72
- [13] Fine P.E.: Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol. Rev.*, 1982; 4: 161-188
- [14] Firek J.: Trąd. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Red. J. Cianciara, J. Juszczyk, wyd. Czelej Lublin 2012: 599
- [15] Franzblau S.G., Harris E.B.: Biophysical optima for metabolism of *Mycobacterium leprae*. *J. Clin. Microbiol.*, 1988; 26: 1124-1129
- [16] Gomez-Valero L., Rocha E.P., Latorre A., Silva F.J.: Reconstructing the ancestor of *Mycobacterium leprae*: the dynamic of gene loss and genome reduction. *Genome Res.*, 2007; 17: 1178-1185
- [17] Gormus B.J., Xu K., Baskin G.B., Martin L.N., Bohm R.P. Jr, Blanchard J.L., Mack P.A., Ratterree M.S., Meyers W.M., Walsh G.P.: Experimental leprosy in rhesus monkeys: transmission, susceptibility, clinical and immunological findings. *Lepr. Rev.*, 1998; 69: 235-245
- [18] Haas C.J., Zink A., Palfi G., Szeimies U., Nerlich A.: Detection of leprosy in ancient human skeletal remains by molecular identification of *Mycobacterium leprae*. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2000; 114: 428-436
- [19] Han X.Y., Sizer K.C., Thompson E.J., Kabanja J., Li J., Hu P., Gómez-Valero L., Silva F.J.: Comparative sequence analysis of *Mycobacterium leprae* and the New leprosy-causing *Mycobacterium lepromatosis*. *J. Bacteriol.*, 2009; 191: 6067-6074
- [20] Kazda J.: Occurrence of non-cultivable acid-fast bacilli in the environment and their relationship to *M. leprae*. *Lepr. Rev.*, 1981; 52, Suppl. 1: 85-91
- [21] Kazda J., Ganapati R., Revankar C., Buchanan T.M., Young D.B., Irgens L.M.: Isolation of environment – derived *M. leprae* from soil in Bombay. *Lepr. Rev.*, 1986; 57, Suppl. 3: 201-208
- [22] Kazda J., Irgens L.M., Müller K.: Isolation of non-cultivable acid-fast bacilli in sphagnum and moss vegetation by foot pad technique in mice. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 1980; 48: 1-6
- [23] Kerr-Pontes L.R., Barreto M.L., Evangelista C.M., Rodrigues L.C., Heukelbach J., Feldmeier H.: Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *Int. J. Epidemiol.*, 2006; 35: 994-1000
- [24] Kirchheimer W.F., Storrs E.E.: Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 1971; 39: 693-702
- [25] Kowalska M.: Reakcje trądowe: niebezpieczne powikłania, trudności interpretacyjne i lecznicze. *Przegl. Dermatol.*, 2009; 96: 27-35
- [26] Lahiri R., Krahenbuhl J.L.: The role of free-living pathogenic amoeba in the transmission of leprosy: a proof of principle. *Lepr. Rev.*, 2008; 79: 401-409
- [27] Lavania M., Katoch K., Parashar D., Sharma P., Das R., Chauhan D.S., Sharma V.D., Katoch V.M.: Predominance of *Mycobacterium fortuitum-chelonae* complex in Ghatampur field area, endemic for leprosy. *Indian J. Lepr.*, 2008; 80: 323-330
- [28] Lewis F.S.: Dermatologic manifestations of leprosy 2011. emedicine.medscape.com/article/1104977-clinical
- [29] Marri P.R., Bannantine J.P., Golding G.B.: Comparative genomics of metabolic pathways in *Mycobacterium* species: gene duplication, gene decay and lateral gene transfer. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2006; 30: 906-925
- [30] Matsuoka M., Izumi S., Budiawan T., Nakata N., Saeki K.: My-

cobacterium leprae DNA in daily using water as a possible source of leprosy infection. Indian J. Lepr., 1999; 71: 61-67

[31] Medeiros S., Catorze M.G., Vieira M.R.: Hansen's disease in Portugal: multibacillary patients treated between 1988 and 2003. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2009; 23: 29-35

[32] Meima A., Smith W.C., van Oortmarssen G.J., Richardus J.H., Habbema J.D.: The future incidence of leprosy: a scenario analysis. Bull. WHO, 2004; 82: 373-380

[33] Mostafa H.M., Kazda J., Irgens L.M., Luesse H.G.: Acid-fast bacilli from former leprosy regions in coastal Norway showing PCR positivity for *Mycobacterium leprae*. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 1995; 63: 97-99

[34] Naafs B.: Leprosy after the year 2000. Trop. Med. Int. Health, 2000; 5: 400-403

[35] Neonakis I.K., Gitti Z., Kontos F., Baritaki S., Zerva L., Krambovitis E., Spandidos D.A.: Report of 2 indigenous cases of leprosy from a European country: use of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis of *hsp65* gene for identification of *Mycobacterium leprae* directly from a clinical sample. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2009; 164: 331-333

[36] Pardal-Fernández J.M., Rodríguez-Vázquez M., Fernández-Aragón G., Iñiguez-De Onzoño L., García-Muñozguren S.: Leprosy and severe neuropathy in two native Spaniards. Rev. Neurol., 2007; 45: 734-738

[37] Passak-Stańda G.: Diagnostyka mikrobiologiczna gruźlicy w województwie małopolskim. Dzieje dawne i współczesność. Walka z gruźlicą u ludzi i zwierząt w Polsce. Stulecie pierwszego polskiego laboratorium prątków Rudka 1912-2012, red. H. Dusińska, Z. Zwolska, wyd. KAWDRUK Warszawa 2012: 69-78

[38] Płusa T.: Współczesne zagrożenia zakażeniami wirusowymi. Nowa Medycyna, 2009; 3: 178-184

[39] Rafi A., Spigelman M., Stanford J., Lemma E., Donoghue H., Zias J.: *Mycobacterium leprae* DNA from ancient bone detected by PCR. Lancet, 1994; 343: 1360-1361

[40] Rambukkana A.: How does *Mycobacterium leprae* target the peripheral nervous system? Trends Microbiol., 2000; 8: 23-28

[41] Report of the International Leprosy Association Technical Forum, Paris, France, 2002. Epidemiology and control. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 2002; 70, Suppl. 1: 546-552

[42] Saha K., Jain M., Mukherjee M.K., Chawla N.M., Chaudhary D.S., Prakash N.: Viability of *Mycobacterium leprae* within the gut of *Aedes aegypti* after they feed on multibacillary lepromatous patients: a study by fluorescent and electron microscopes. Lepr. Rev., 1985; 56: 279-290

[43] Scollard D.M., Joyce M.P., Gillis T.P.: Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. Clin. Infect. Dis., 2006; 43: e19-e22

[44] Skinses O.K.: Origin of Chaulmoogra oil – another version. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 1972; 40: 172-173

[45] Sreevatsa: Leprosy and arthropods. Indian J. Lepr., 1993; 65: 189-200

[46] Sterne J.A., Pönnighaus J.M., Fine P.E., Malema S.: Geographic determinants of leprosy in Karonga District, Northern Malawi. J. Epidemiol., 1995; 24: 1211-1222

[47] Szalkowska E.: Światowy dzień Walki z Trądem – dniem solidarności z trędowatymi. Kurier Wileński beta, 2012; 26.01

[48] Taylor C.E., Elliston E.P., Gideon H.: Asymptomatic infections in leprosy. Int. J. Lepr., 1965; 33: 716-731

[49] The Leprosy Archives in Bergen, Norway. <http://digitalarkivet.uib.no/lepra-eng/intro.htm> (30.05.2009)

[50] Truman R., Fine P.E.: „Environmental” sources of *Mycobacterium leprae*: issues and evidence. Lepr. Rev., 2010; 81: 89-95

[51] Truman R.W., Shannon E.J., Hagstad H.V., Hugh-Jones M.E., Wolff A., Hastings R.C.: Evaluation of the origin of *Mycobacterium leprae* infections in the wild armadillo, *Dasypus novemcinctus*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1986; 35: 588-593

[52] Walsh G.P., Meyers W.M., Binford C.H.: Naturally acquired leprosy in the nine-banded armadillo: a decade of experience 1975-1985. J. Leukoc. Biol., 1986; 40: 645-656

[53] Watson C., Lockwood D.N.: Single nucleotide polymorphism analysis of European archeological *M. leprae* DNA. PLoS One, 2009; 4: e7547

[54] Wheeler P.R.: Metabolism in *Mycobacterium leprae*: its relation to other research on *M. leprae* and to aspects of metabolism in other mycobacteria and intracellular parasites. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 1984; 2: 208-230

[55] WHO – Global leprosy situation. Sept.1999. Weekly Epidemiological Record, 1999; 74: 313-320

[56] Zwolska Z.: Stulecie mikrobiologicznej diagnostyki gruźlicy w Polsce. W: Towarzystwa naukowe w Polsce, dziedzictwo, kultura, nauka, trwanie. Wyd. Rada Towarzystw Naukowych przy Prezydium PAN, Warszawa 2013, Tom 2: 307-321

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.