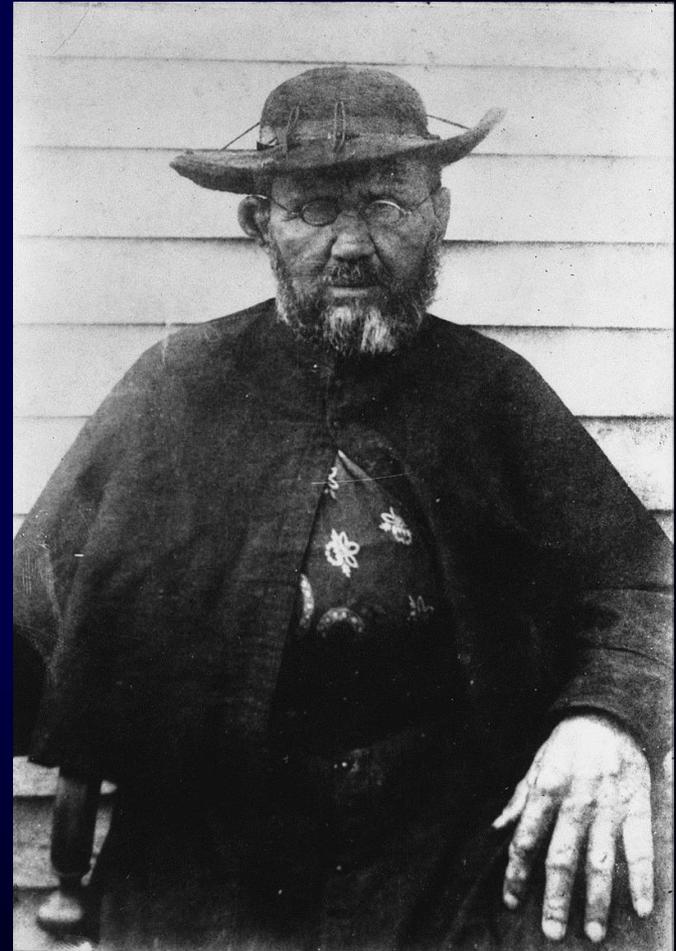


La lebbra nella storia della medicina

Massimo Galli

Clinica delle Malattie
Infettive

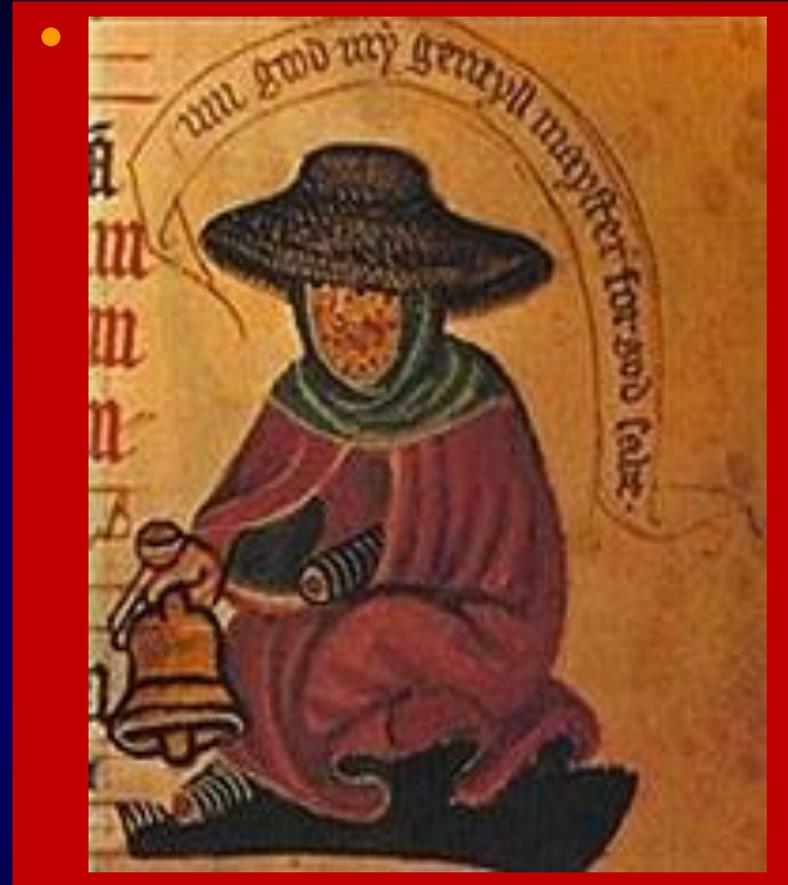
DIBIC L. Sacco, UNIMI



*Damiano (Jozef) de Veuster (Tremelo,
gennaio 1840 - Molokai, 1 aprile 1889)*

Medioevo e malattie infettive in Europa

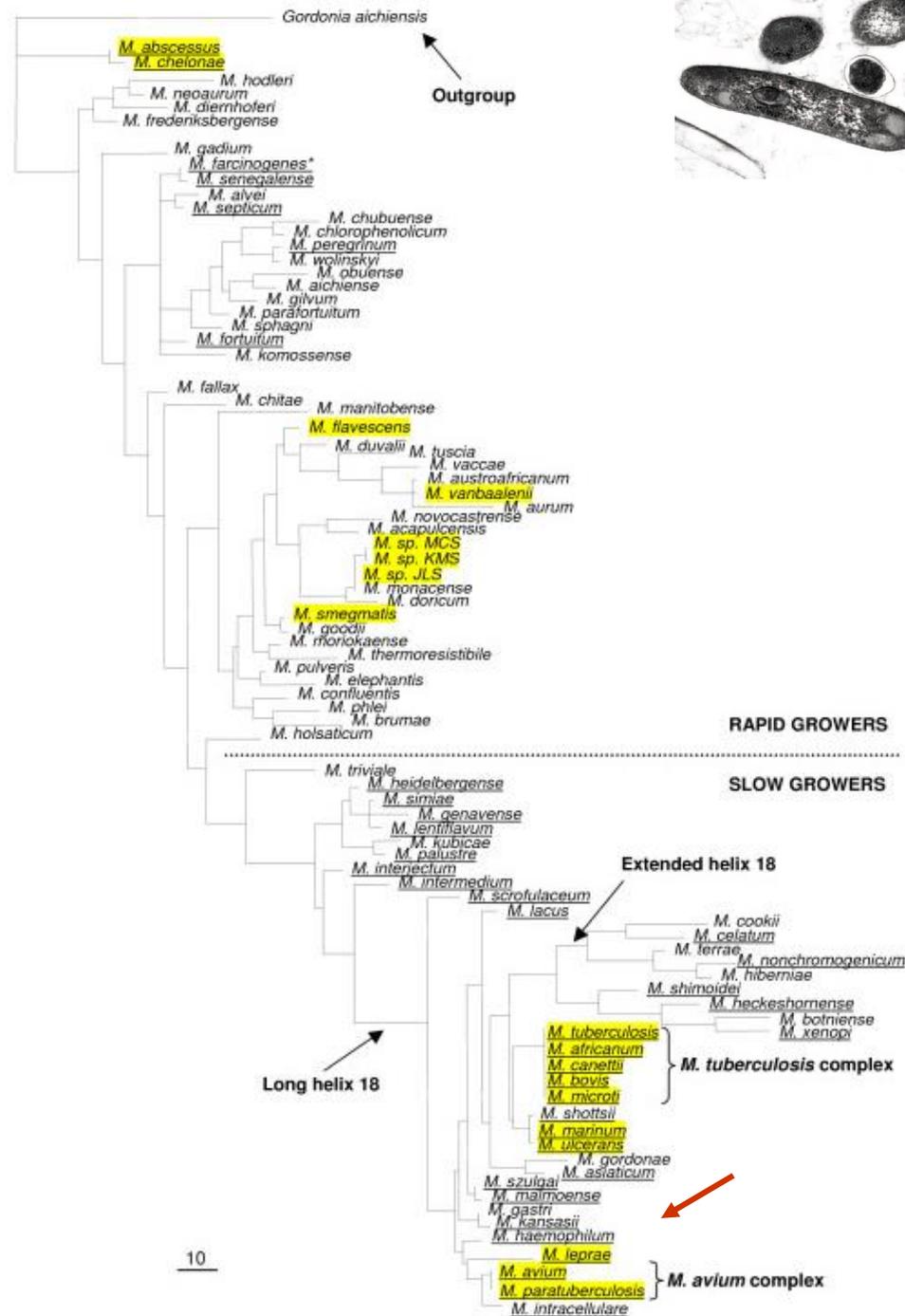
- ✓ Verso la fine dell'era imperiale, vaiolo e morbillo diventano malattie prevalentemente infantili, causando periodicamente epidemie di entità proporzionale alla percentuale dei suscettibili
- ✓ Deforestazione e antropizzazione del territorio in età imperiale favoriscono la diffusione della malaria, che già nel IV-V secolo ha reso inabitabili vaste estensioni di territorio costiero
- ✓ La prima pandemia di peste (VI-VIII secolo) segna la fine del Mondo Antico. La seconda, che inizia nel 1346, dopo oltre 500 anni 'senza peste', determina la fine del Medioevo



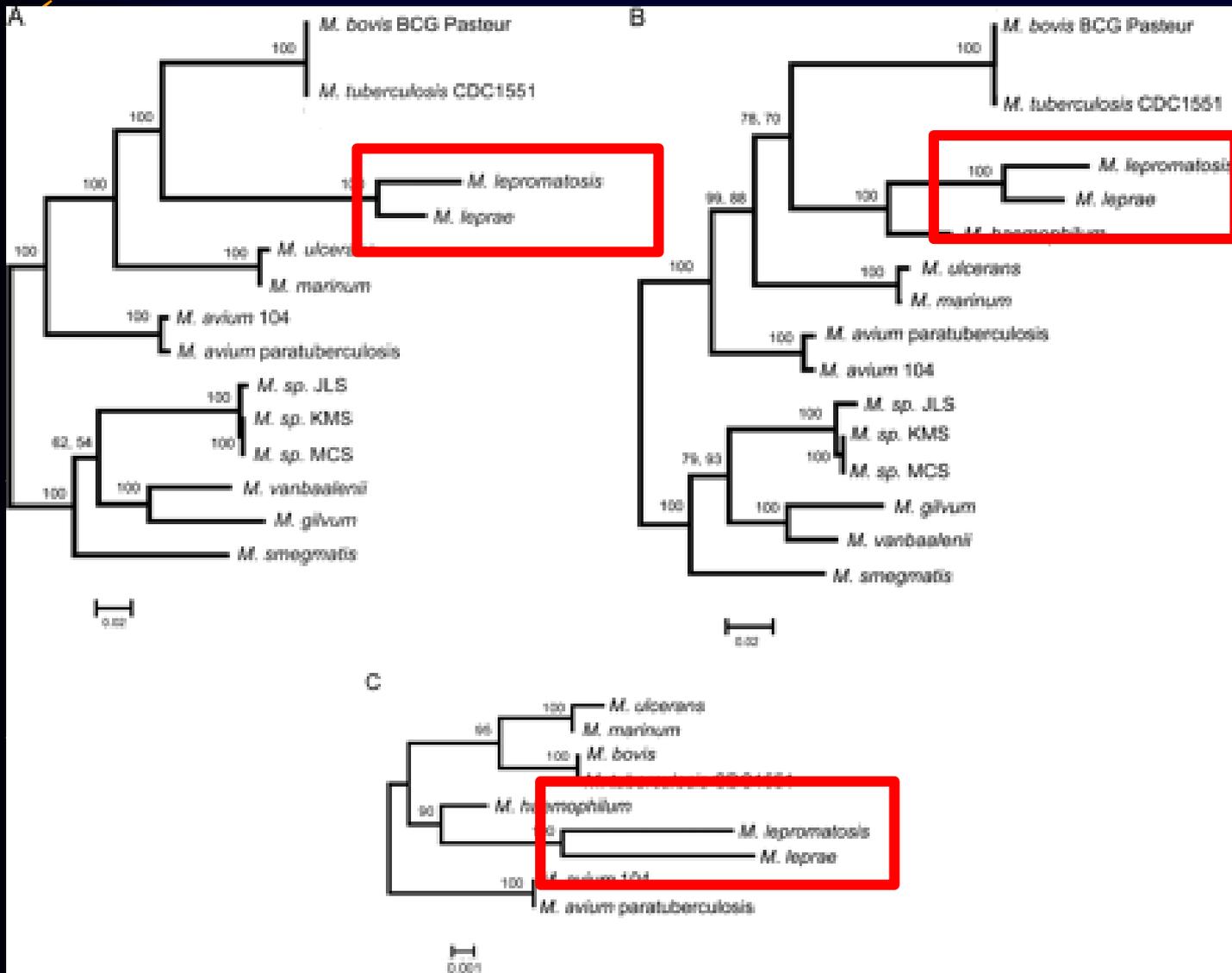
M. leprae: filogenesi e caratteristiche genetiche



- Il 49.6% del genoma è codificante, contro più del 90% in MTC.
- *M. leprae* è eccezionalmente stabile (1 SNP su 28400 BP, rispetto a 1/3000 di MTC, 1/1112 di *S. typhi*, 1/3.2 di *H. pylori*)
- Un singolo clone è stato responsabile della disseminazione della lebbra in tutto il mondo

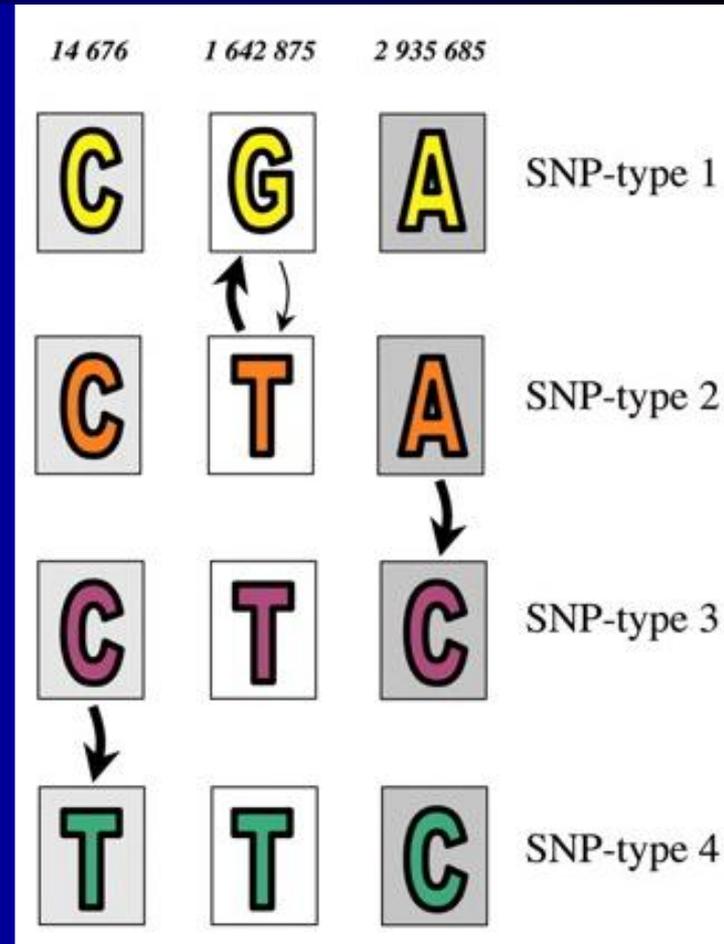


Lebbra diffusa primitiva

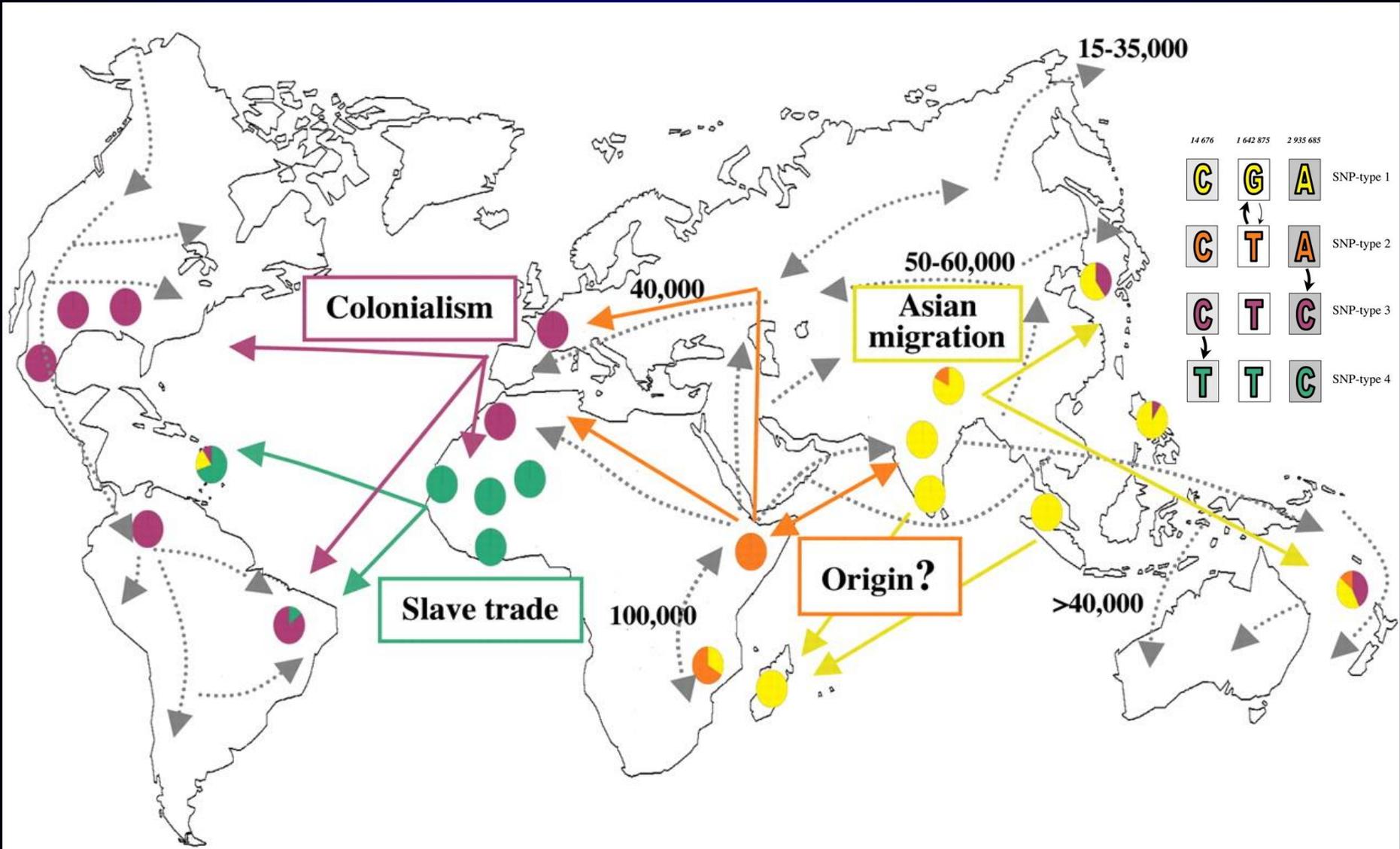


Origine e disseminazione di *M. leprae*

- È probabile che *M. leprae* 3 sia stato introdotto in Africa occidentale dall'Europa o dal Nordafrica in epoca relativamente recente, per poi evolvere in 4, successivamente importato nell'area caraibica con la tratta degli schiavi
- In America il ceppo prevalente 3, identico all'europeo, potrebbe essere stato importato da immigranti scandinavi tra il XVIII e il XIX secolo.



Disseminazione di *M. leprae* nel mondo



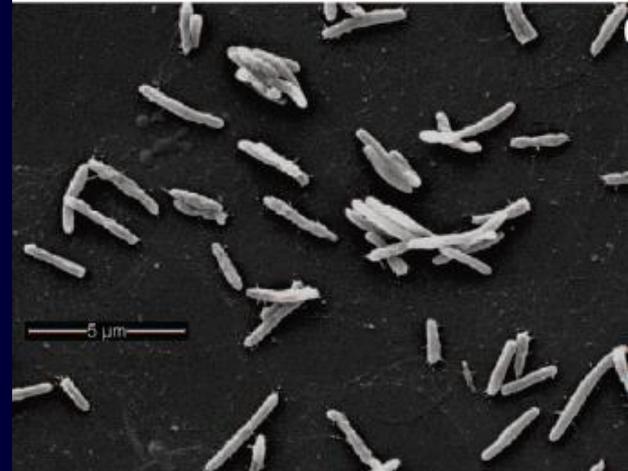
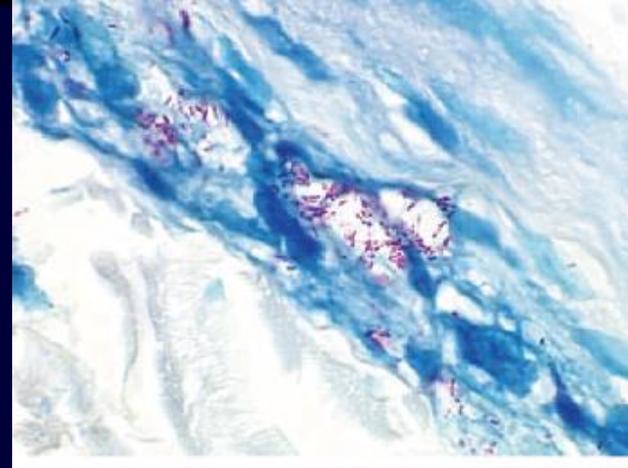
Phylogeny of medieval and modern *M. leprae*.

- Five medieval leprosy cases from the United Kingdom, Sweden, and Denmark *M. leprae* sequences were compared with those of 11 modern strains, representing diverse genotypes and geographic origins.
- The comparisons revealed remarkable genomic conservation during the past 1000 years, a European origin for leprosy in the Americas, and the presence of an *M. leprae* genotype in medieval Europe now commonly associated with the Middle East.

Lebbra e ambiente

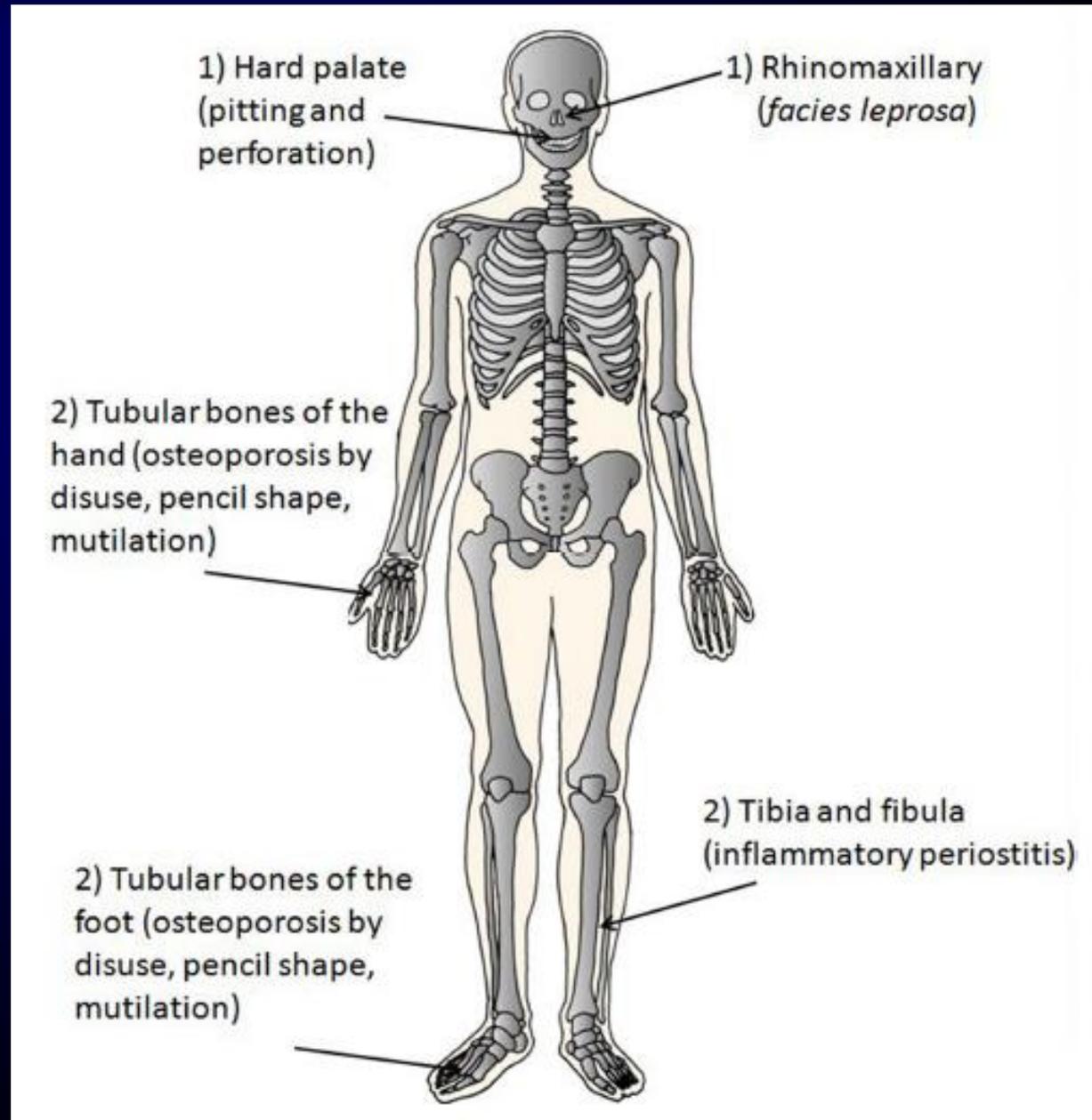
- Il riscontro di DNA di *M. leprae* in campioni di terra, con significativa maggior frequenza in aree frequentate da lebbrosi, suggerisce un possibile ruolo del serbatoio tellurico nella trasmissione della lebbra

(Lavana et al Infect Gen Evol 2008, 8: 627-31)



Stages of bone infiltration by *M. leprae*.

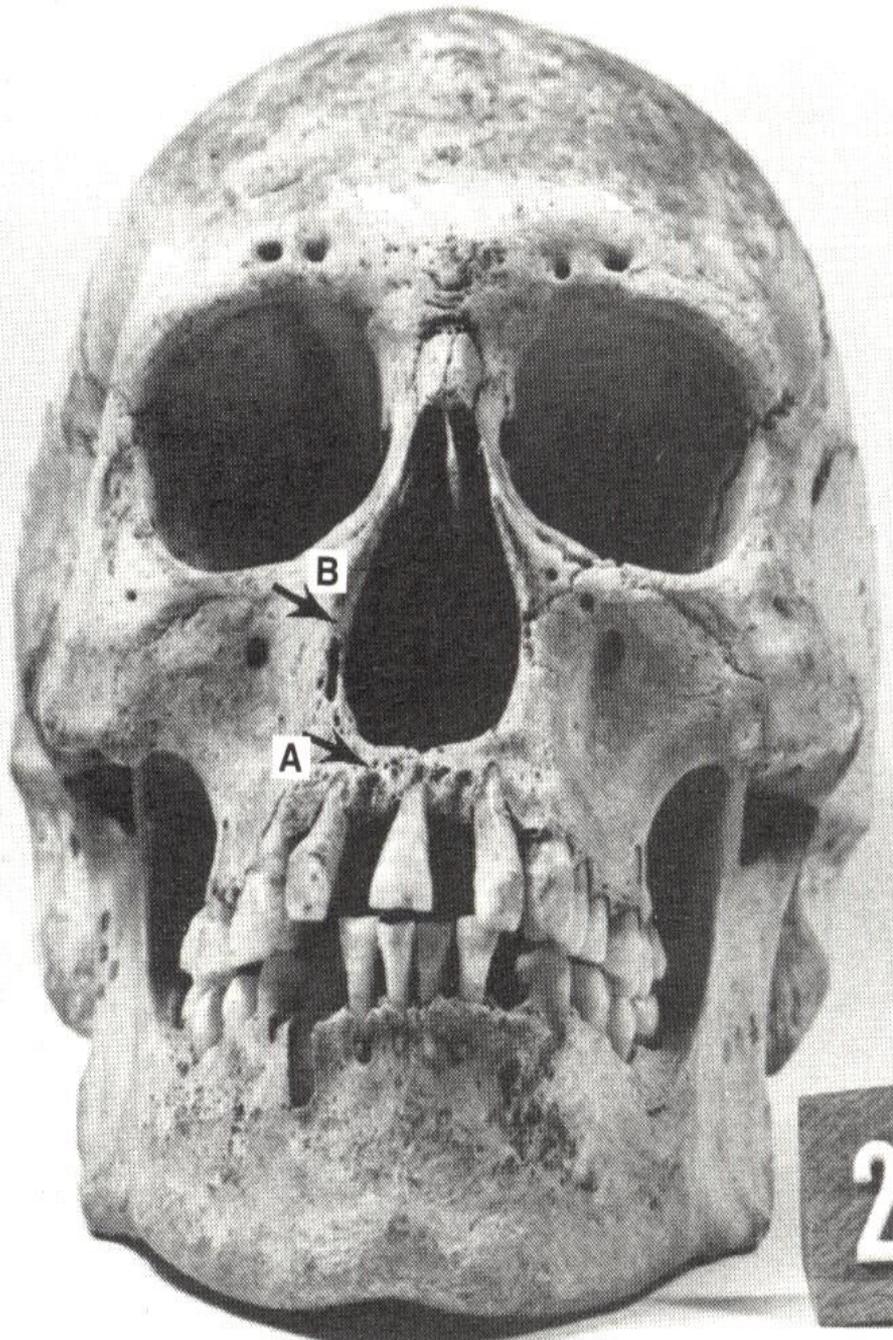
Spigelman M, Rubini M. Microbiol Spectrum 2016;4: PoH-0009-2015.



Facies leprosa

Riassorbimento
 alveolare e
 rimodellamento
 dell'apertura nasale

Cimitero del lebbrosario
 medioevale di Naestred,
 Danimarca



Lebbra: riferimenti storici in India

- ✓ ~600 aC: descrizione di un quadro compatibile con lebbra lepromatosa nel Sushruta Samhita, per cui viene proposto il trattamento con olio di *chaulmoogra*.
- ✓ Nelle leggi di Manu, (~II secolo a.C.), sono riportate istruzioni per la prevenzione della lebbra.
- ✓ La prima descrizione completa di una malattia che corrisponda alla nostra nozione di lebbra viene dall'India e risale al VII secolo dell'era cristiana.
- ✓ Nel Rig Veda Samhita (XIV- XV secolo) il termine *kushtah* è usato per una malattia che è certamente la lebbra e che risulta ampiamente diffusa

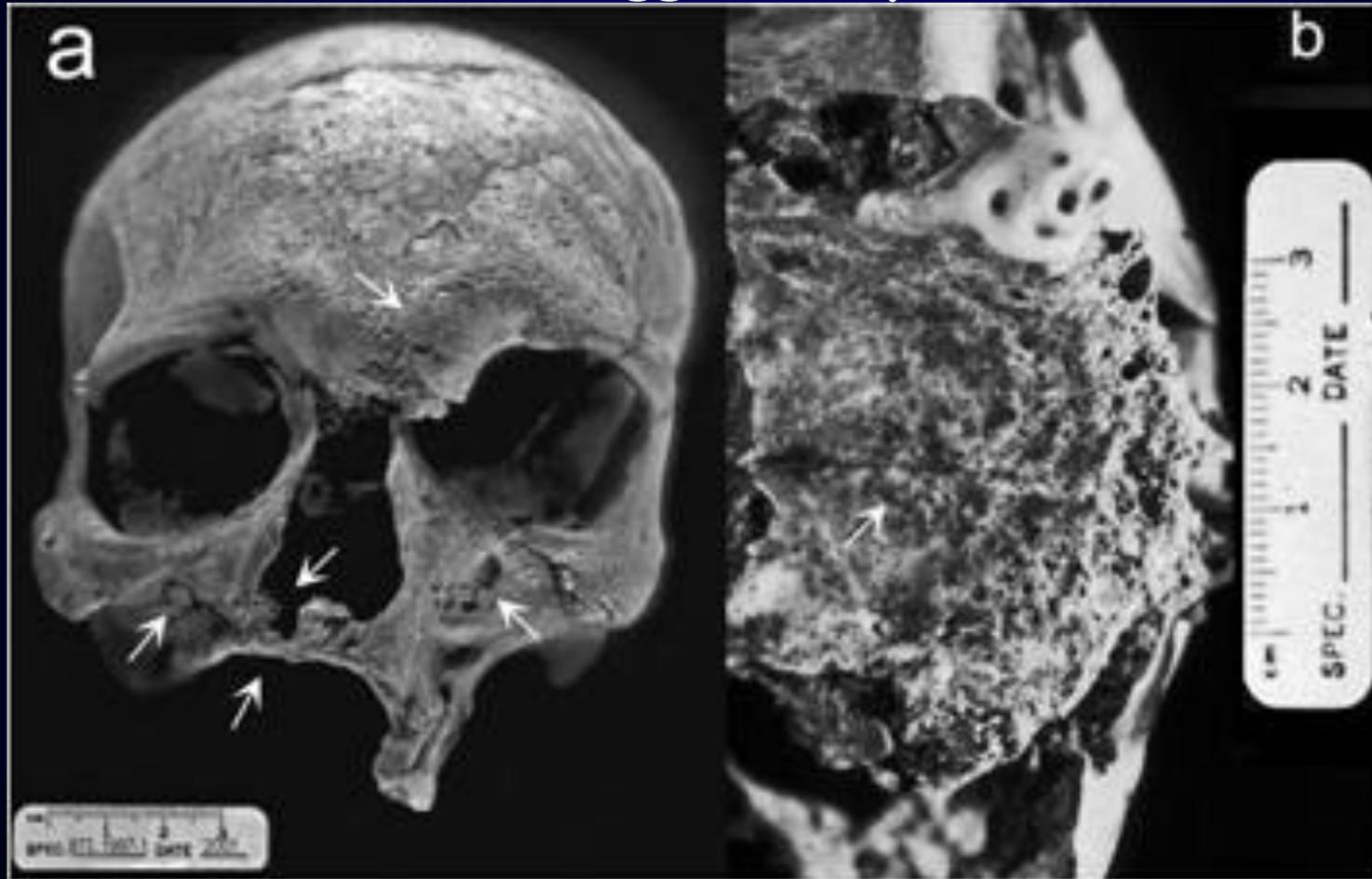


Taraktogenos kurzii



Lebbra nella valle dell'Indo, 4000 anni fa

- Maschio di 25-45 anni, Balathal, civiltà di Harappa, con lesioni altamente suggestive per lebbra



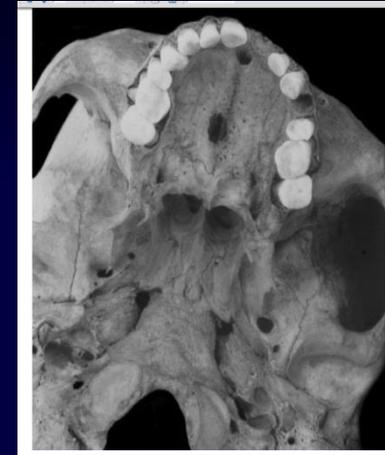
Cina e lebbra: le fonti letterarie

- Nel 'libro di bambù' ritrovato nell'Hupeh nella tomba del magistrato Hsi, vissuto durante la dinastia Ch'in (221-206 aC) viene descritta una malattia con i caratteri della lebbra
- Da Feng nel 'Nei Jing' intorno al 190 aC segnala le tipiche lesioni cutanee anestesiche della lebbra.
- Un'altra descrizione attendibile è riportata nel Shang Hen Lun di Chang Chung-Ching (150-219 dC)



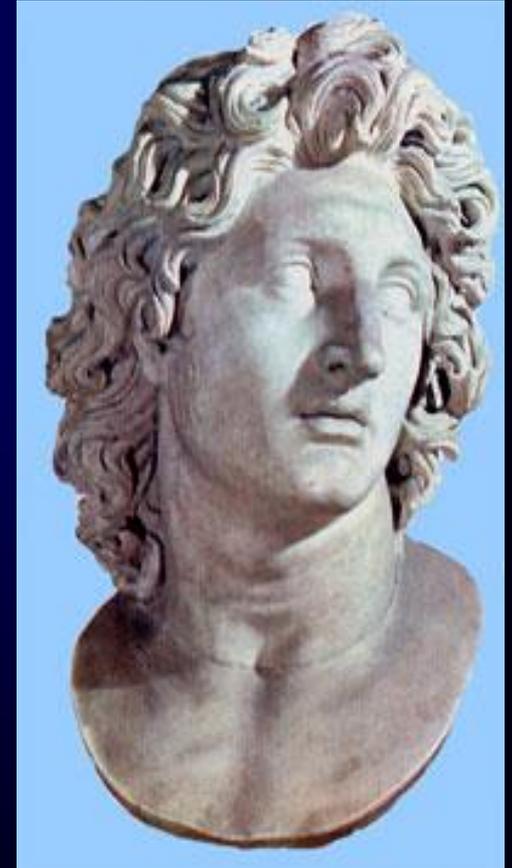
Evidenza osteoarcheologica di lebbra in Asia centrale, 80-240 dC

Quadro osteologico compatibile
con lebbra (alterazioni di rino-
mascellare, tibia e fibula e fissu-
razione del palato) riscontrato
nello scheletro di una donna
adulta rinvenuto in un kurgan
nell'Uzbekistan settentrionale



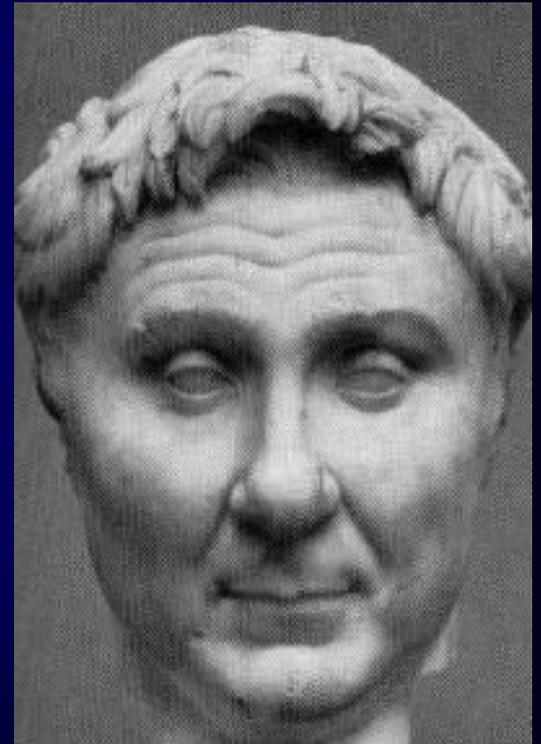
La lebbra in Grecia in età classica

- La parola lebbra deriva dal greco "lepròs", scabroso.
- Negli scritti di Ippocrate (IV secolo a.C.) non c'è menzione di quadri clinici riconducibili alla lebbra
- La lebbra lepromatosa è però nota alla medicina greca classica che la descrive sotto il nome di 'elefantiasi'
- Ipotizzata, ma non provata, l'introduzione della lebbra in area mediterranea alle truppe di Alessandro Magno di ritorno dall'India (326 a.C.)



La lebbra in Italia: antichità classica e medioevo

- Plinio il Vecchio sostiene che la lebbra viene portata in Italia dalle legioni di Pompeo di ritorno dall'Egitto (61 aC.)
- Se si escludono reperti di dubbia interpretazione, resti ossei con lesioni leprose sono documentati in Europa solo dal IV secolo dC



Evidenze osteologiche antiche: area mediterranea e Europa

- ✓ II sec aC: Egitto,
oasi di Dakhleh, periodo tolemaico
- ✓ IV-VII sec dC: Egitto,
mummie del periodo Copto
- ✓ IV sec dC: Gran Bretagna,
Poundbury, scheletro romano-britannico
- ✓ IV sec dC: Scandinavia
- ✓ V sec dC: Palestina,
ossari di monasteri
- ✓ VI sec dC: Francia
- ✓ X sec dC: Ungheria



*Cimitero
medioevale
di S. John,
Nowich*



Lebbra in Scozia 2000 anni prima di Cristo ?

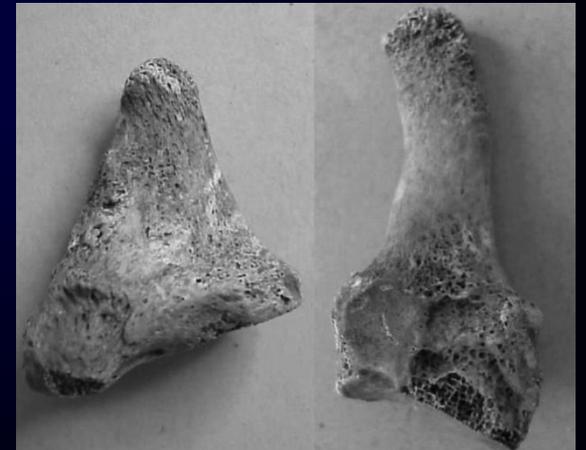
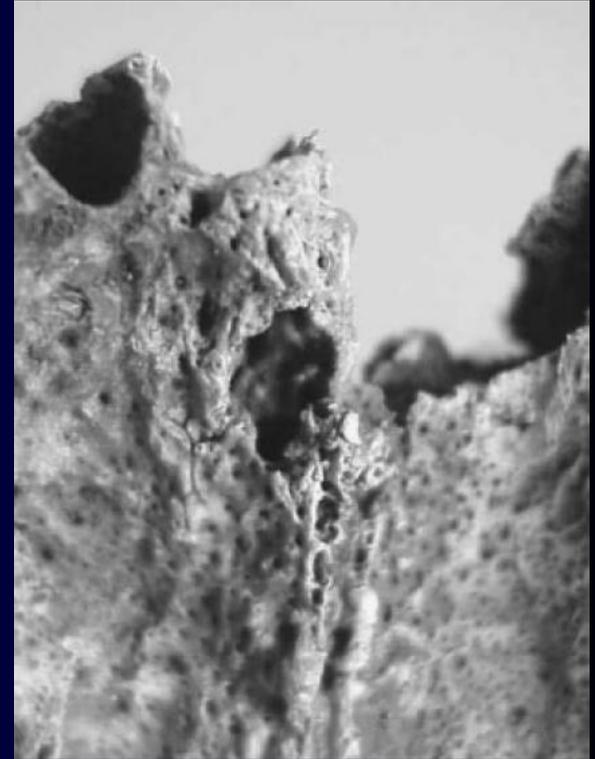
- Lesioni ossee leprose in un bambino di 6-8 anni, datazione 4.0-3.6 kya.
- Il bambino è sepolto con un maschio adulto e fa parte di un gruppo di 14 scheletri rinvenuti presso Dunbar (East Lothian) nel 1980.
- Mancano ulteriori conferme osteologiche o molecolari



Il 'lebbroso' di Vicenne-Campochiaro

- Resti ossei di un giovane adulto rinvenuti in Molise in una necropoli della seconda metà del VII secolo evidenziano lesioni compatibili con diagnosi di lebbra

*Belcastro et al,
Int J Osteoarch 2005, 15: 431-48*



Gli Avari e la lebbra in Europa

- Genotyping demonstrates that historical *M. leprae* from Byzantine Anatolia, Eastern and Central Europe resembles modern strains in Asia Minor rather than the recently characterized historical strains from North West Europe.
- It can be suggested that different *M. leprae* strains from Central Asia or Asia Minor were introduced into Europe during the early medieval period, associated with the westward migration of Avars.



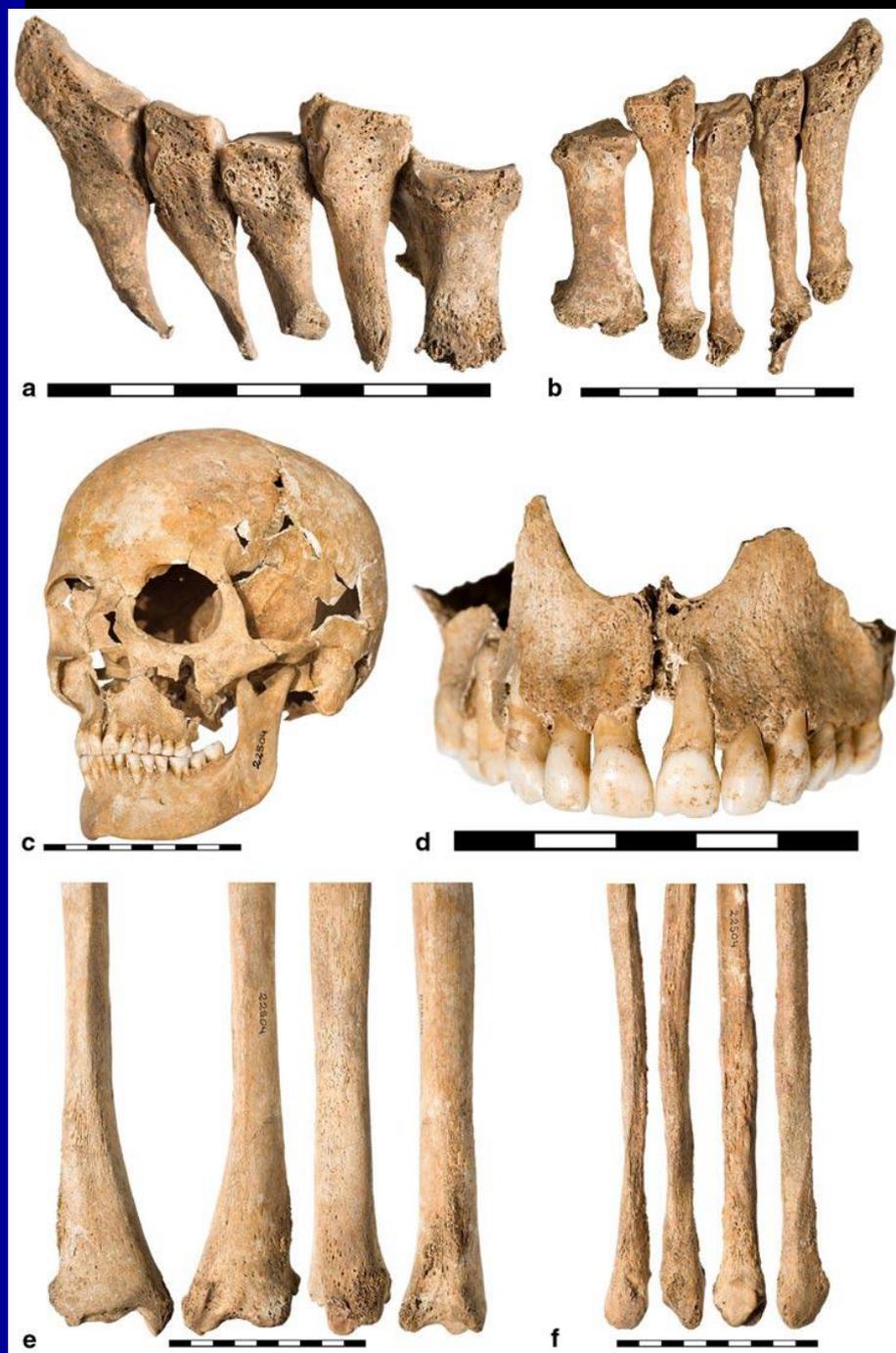
Leprosy in pre-Norman Suffolk, UK: biomolecular and geochemical analysis of the woman from Hoxne

Sarah Inskip,^{1,*} G. Michael Taylor,² Sue Anderson³ and Graham Stewart²



In the early medieval grave field of Pottenbrunn (Lower Austria), which dates back to the first half of the ninth century AD, DNA extracts from selected cranial and postcranial bone samples of an adult female proven to have suffered from leprosy showed a *M. leprae* strain falling into polymorphism group 3.

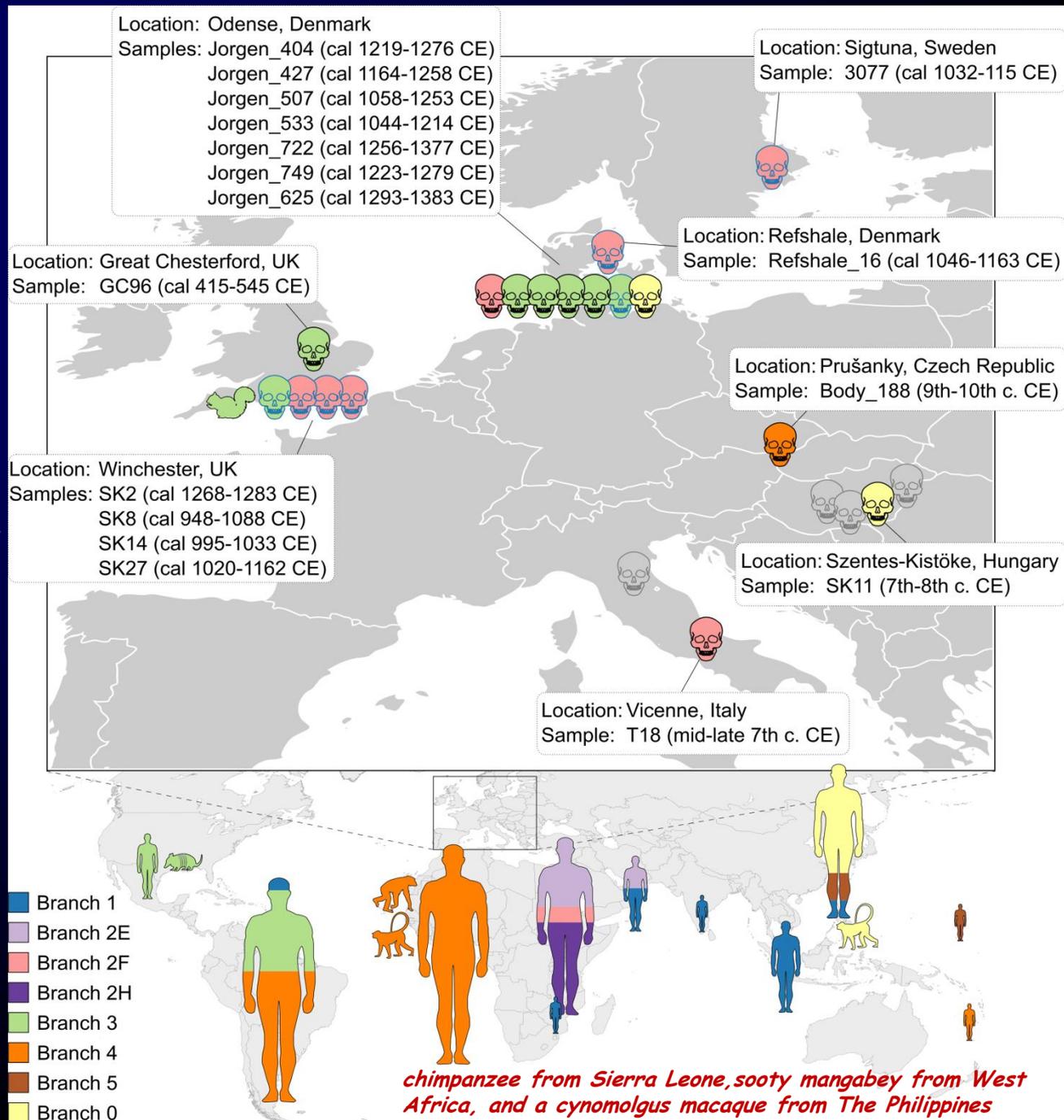
Gausterer et al. Wien Med Wochenschr 2015; 165:126-132



Ancient genomes reveal a high diversity of *M. leprae* in medieval Europe

M. leprae strains from four distinct branches were present in the Early Medieval Period, and strains from three different branches were detected within a single cemetery from the High Medieval Period

Schuenemann et al PLoS Pathog 2017;14: e1006997



ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-03857-x

OPEN

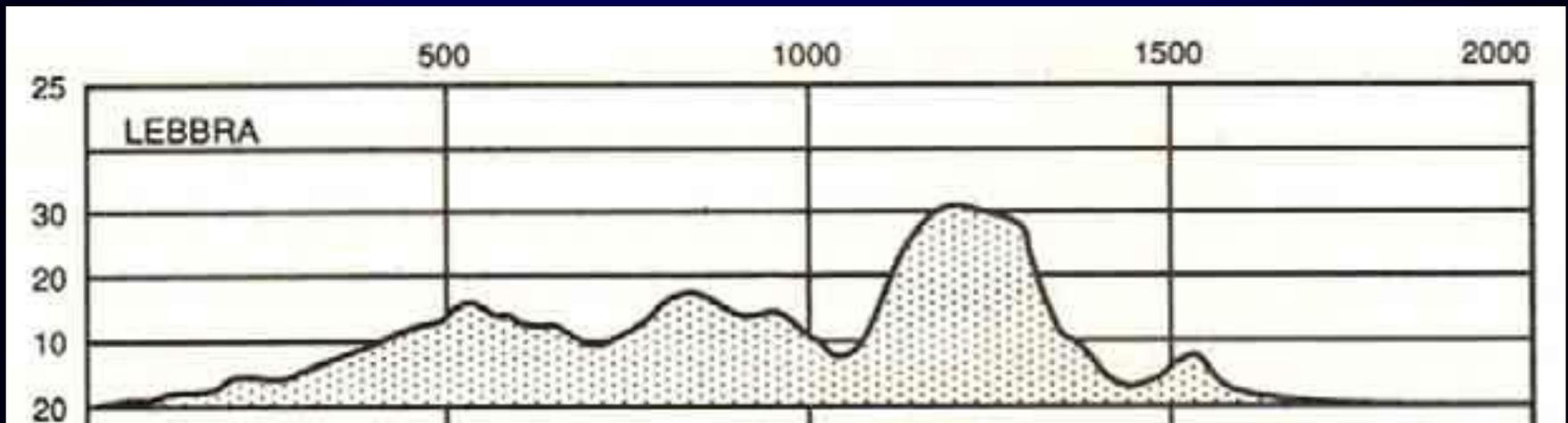
Ancient DNA study reveals HLA susceptibility locus for leprosy in medieval Europeans

Ben Krause-Kyora^{1,2}, Marcel Nutsua¹, Lisa Boehme¹, Federica Pierini³, Dorthe Dangvard Pedersen⁴, Sabin-Christin Kornell¹, Dmitriy Drichel⁵, Marion Bonazzi¹, Lena Möbus¹, Peter Tarp⁴, Julian Susat¹, Esther Bosse¹, Beatrix Willburger⁶, Alexander H. Schmidt⁶, Jürgen Sauter⁶, Andre Franke¹, Michael Wittig¹, Amke Caliebe⁷, Michael Nothnagel⁵, Stefan Schreiber^{1,8}, Jesper L. Boldsen⁴, Tobias L. Lenz³ & Almut Nebel¹

Leprosy, a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), was very common in Europe till the 16th century. Here, we perform an ancient DNA study on medieval skeletons from Denmark that show lesions specific for lepromatous leprosy (LL). First, we test the remains for *M. leprae* DNA to confirm the infection status of the individuals and to assess the bacterial diversity. We assemble 10 complete *M. leprae* genomes that all differ from each other. Second, we evaluate whether the human leukocyte antigen allele DRB1*15:01, a strong LL susceptibility factor in modern populations, also predisposed medieval Europeans to the disease. The comparison of genotype data from 69 *M. leprae* DNA-positive LL cases with those from contemporary and medieval controls reveals a statistically significant association in both instances. In addition, we observe that DRB1*15:01 co-occurs with DQB1*06:02 on a haplotype that is a strong risk factor for inflammatory diseases today.

La prima regressione

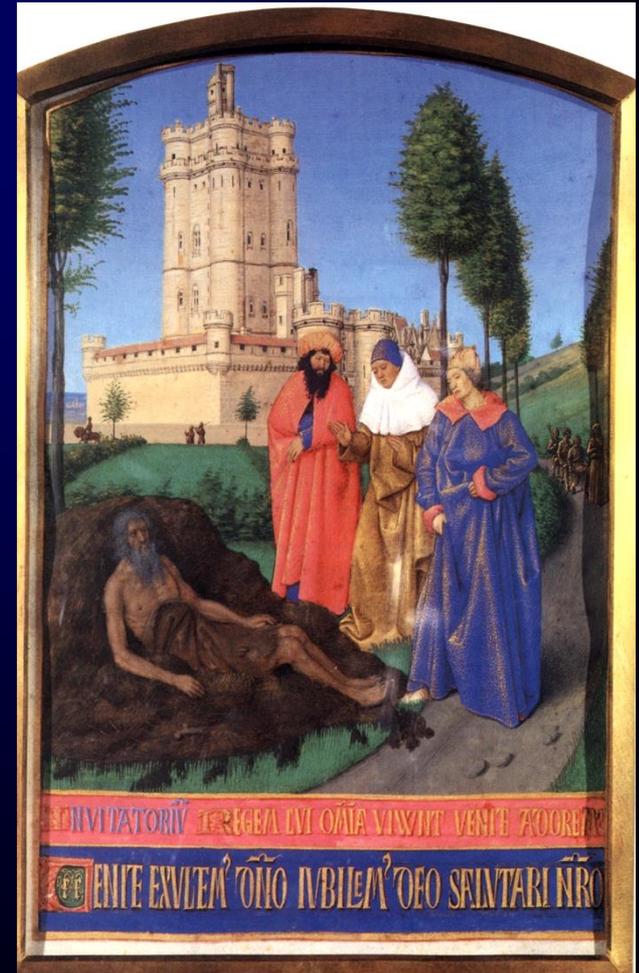
Tra il IX e l'XI secolo, la lebbra conobbe un nuovo periodo di regressione, per aumentare di nuovo nel XII-XIII secolo, in coincidenza con le crociate.



Evoluzione schematica dell'incidenza della lebbra in Europa, dall'inizio della nostra era, secondo la frequenza delle menzioni (da Biraben, 1993)

Ascesa della lebbra in Europa

- I reperti ossei indicano un progressivo incremento della lebbra dal X secolo
- Verso il 1300 nell'Artois sono stimati tassi di endemicità di circa 2-4%, ma tassi più elevati sono suggeriti da studi basati sulla frequenza delle lesioni ossee in cimiteri non associati a lebbrosari in Danimarca e Germania (molti lebbrosi senza lesioni al volto sarebbero sfuggiti alle misure di restrizione)



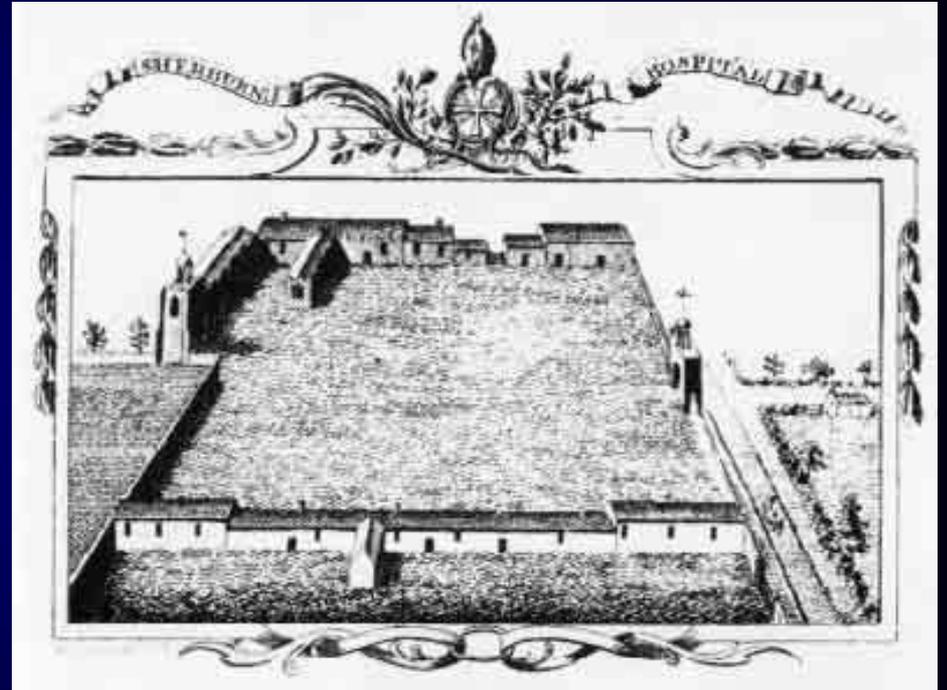
Prevalenza della lebbra nel Medioevo in Europa settentrionale estrapolata in base a reperti ossei rinvenuti in cimiteri non associati a lebbrosari

Sito	Epoca	Prevalenza (95%CI)	Note
Tirup (DK)*	1150-1350	26% (17-35)	
Odense (DK)**	1000-1536 (50%)	4%	>1536 <1%
- St. Albani	1000-1400 (90%)	13% (8-19)	<1200 17%
- Gray Friars	>1536 (60%)	1% (0-4)	<1400 14%
- St. Knud	1200-1400 (70%)	23% (11-36)	>1400 0
- Black Friars	>1536 (70%)	0 (0-1)	>1536 0
Lauchheim (D)***	400-1400	16% (9-23)	

Baldsen 2005 **Baldsen and Mollerup 2006 *Baldsen 2008*

Aumenta la lebbra, aumentano i lebbrosari

- I lebbrosari raggiungono un totale di circa 19.000 nel XIII secolo
- 222 lebbrosari vengono fondati in Inghilterra tra il XI e il XIV secolo



Lebbrosario di Sherburn, Durham (fondato nel 1146).

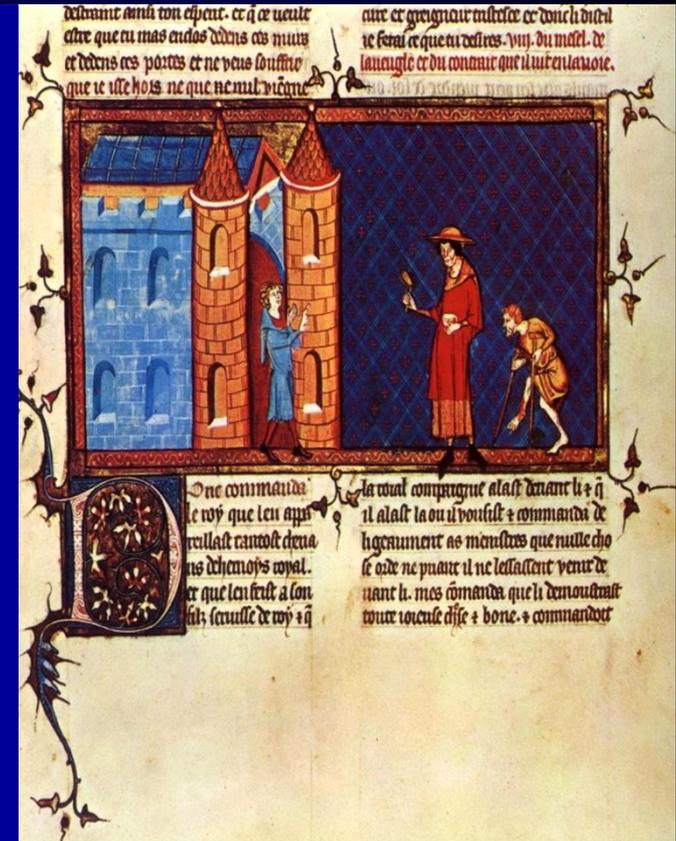
San Lazzaro, Lazzaretti, Lebbrosari

- San Lazzaro (probabilmente Lazzaro il povero, Luca 16,21: *'persino i cani venivano a leccare le sue piaghe'*) assume nella tradizione il ruolo di santo protettore dei lebbrosi
- L'Ordine di San Lazzaro viene fondato nel 1098 durante la prima crociata per l'assistenza ai lebbrosi e per proteggere le rotte dei pellegrini. Fino al 1253 il Gran Maestro deve essere lebbroso.
- Nel 1253 i Saraceni massacrano tutti i Cavalieri e i lebbrosi dell'Ospizio dell'Ordine in Gerusalemme
- I luoghi di assistenza gestiti dai Cavalieri di S.Lazzaro sarebbero stati i primi ad essere popolarmente chiamati 'lazzaretti'



Lebbra nel medioevo: tra stigma e pietà

- I numerosi lebbrosari diventano un soggetto economicamente rilevante per i frequenti lasciti, suscitando cupidigie degli amministratori laici ed ecclesiastici che si ritorcono contro i lebbrosi



*Vincent de Beauvais,
Miroir Historial' XII sec*

Convergenze culturali e stigma

India: proibito il matrimonio con un membro di una famiglia colpita da Kushtha (Manu Smriti, ca 600 a.C.). Chi muore con Kushtha rinasce con la malattia

Persia: una legge proibisce ogni contatto con il lebbroso e l'accesso di lebbrosi nel paese (V sec a.C.)

Giappone: l'imperatrice Gemmyo (705-724 dC) si mortifica lavando 1000 lebbrosi. La lebbra è la malattia del demonio



Periodo Nara, inizi VIII sec

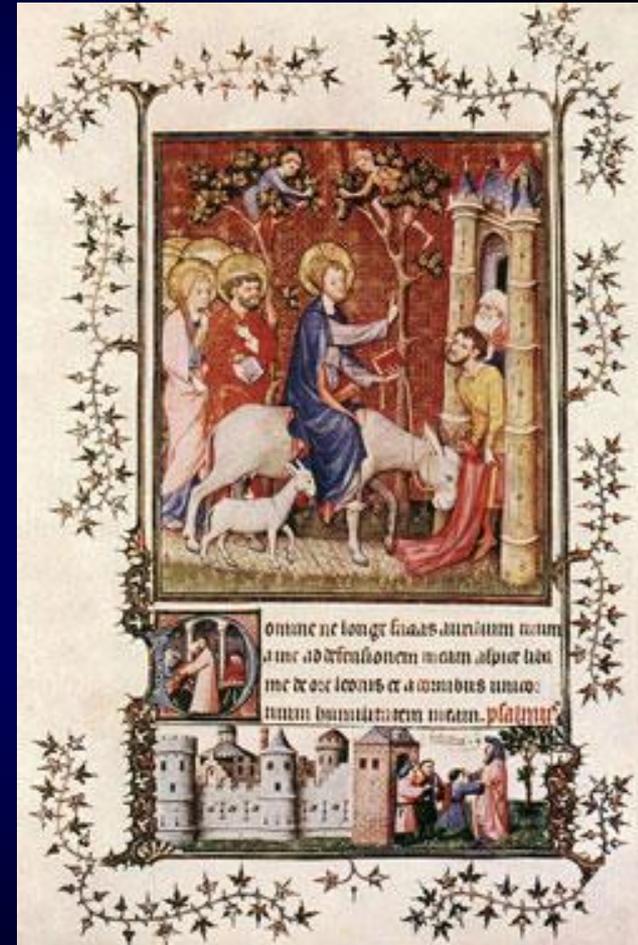
Lebbra e civiltà cristiana occidentale: una questione semantica alla radice dello stigma

➤ Non meno di 16 separati riferimenti alla 'lebbra' in Vecchio e Nuovo Testamento.

➤ "Lebbra" traduce impropriamente la parola *Tsara'ath*, che non denota una specifica malattia, ma lo stato di impurità rituale.

'It is perhaps tragic that much of the prejudice against lepers throughout history has been due to an error of translation'

Roberts and Manchester, 1995

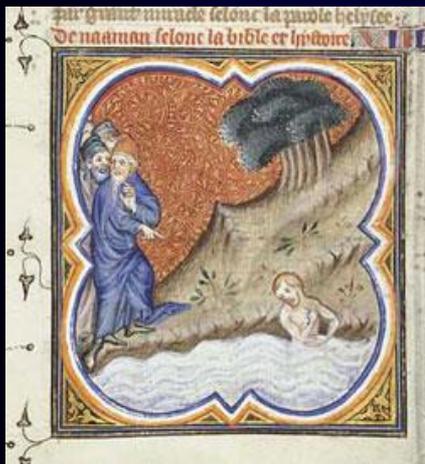




Tutti i giorni in cui la peste è con lui, dovrà stare separato; egli è impuro: deve vivere da solo, la sua casa deve stare fuori dal campo

Levitico

*Re Osiah colpito dalla "lebbra"
Rembrandt (1606-1669)*



Un errore di traduzione la causa dello stigma?



Ebraico	Greco	Arabo	Significato
<i>Tsara'ath</i>	<i>Lepra</i>	ND	Malattia vergognosa della pelle inflitta come punizione divina
ND	<i>Elefantiasi</i>	<i>Juzam</i>	Lebbra (= morbo di Hansen)
ND	ND	<i>Elefantiasi</i>	Filariosi linfatica



La strumentalizzazione dello stigma: la leggenda di Costantino 'lebbroso'

- ✓ Secondo una tradizione affermata nel Medioevo, l'imperatore Costantino, divenuto lebbroso per i suoi peccati, rifiuta di farsi 'lavare' con il sangue degli innocenti e per questo viene guarito da S. Silvestro papa
- ✓ La leggenda, senza alcun fondamento storico, viene utilizzata per accreditare la donazione di Costantino e la supremazia del Papato sull'Impero

**Santa
Elisabetta
d'Ungheria
(1207-1225)**

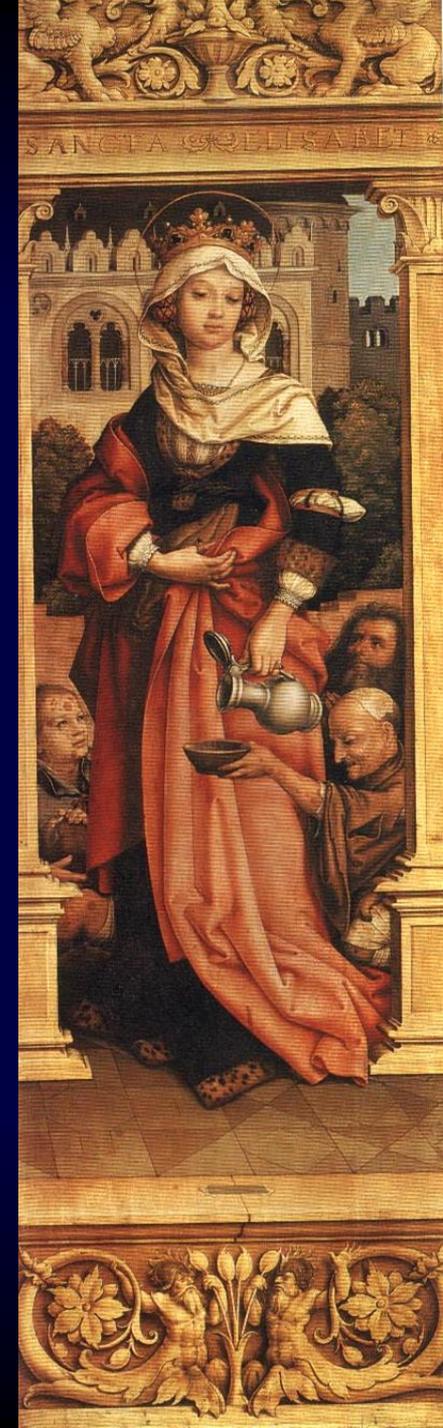
**protettrice dei
lebbrosi**

**canonizzata nel
1235**

*Hans Holbein
il vecchio
(1497-1543)*

**Monaco, Alte
Pinakotek**

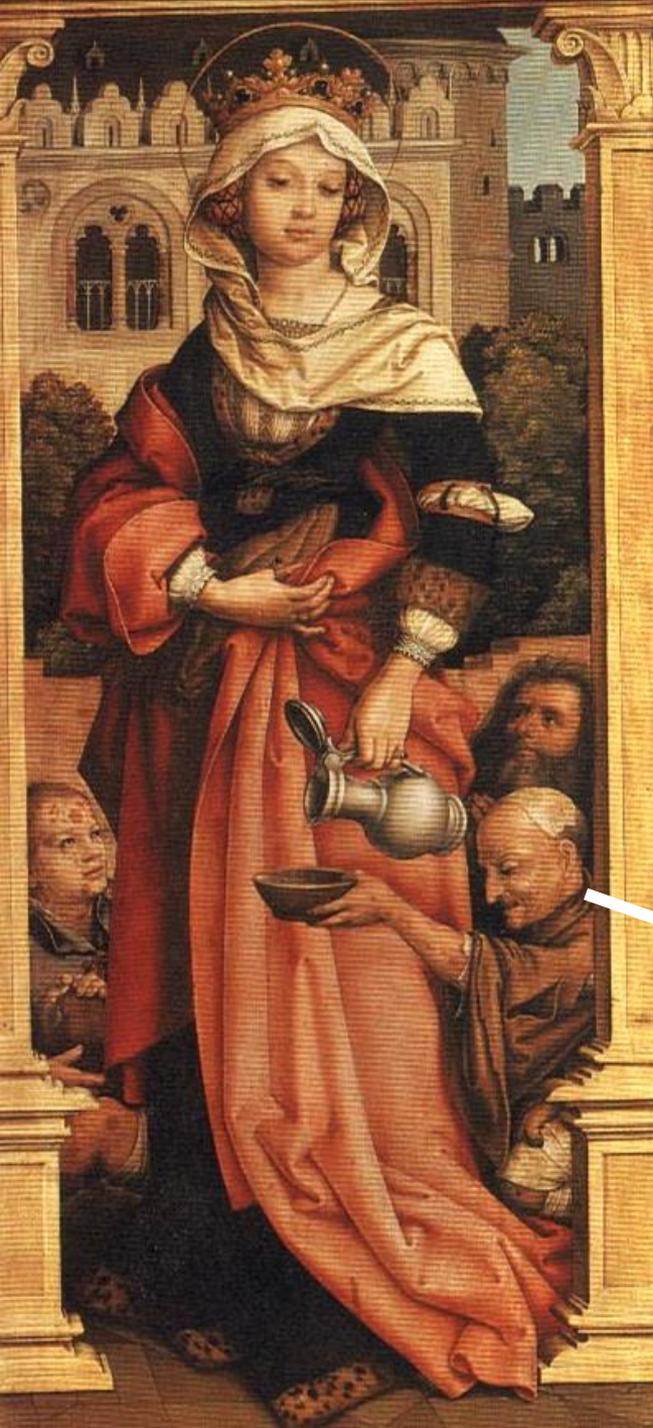
Maestro di Colonia, XV sec



Il ragazzo nella Santa Elisabetta di Hans Holbein il Vecchio (1497-1543) presenta lesioni compatibili con lebbra tubercoloide.

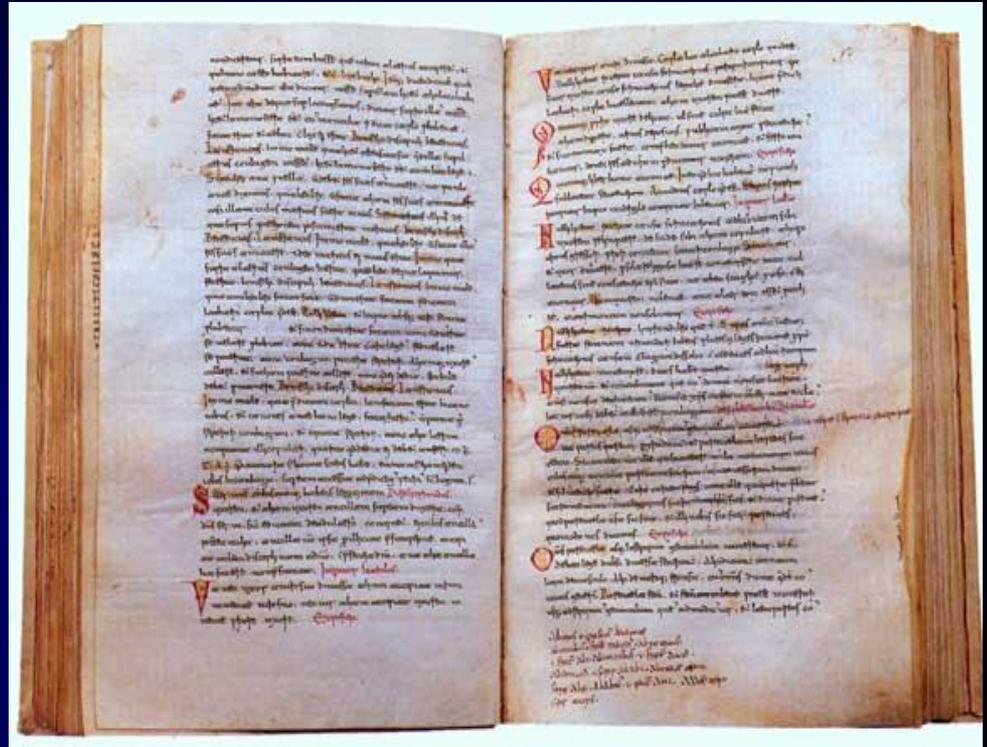


L'alopecia
estesa a
ciglia e
sopracciglia è
compatibile
con la lebbra



Lebbra ed esclusione

- ◆ Rotari (636-652) decreta l'espulsione del lebbroso dalla collettività
- ◆ Pipino il Breve (751-768) ammette la lebbra come causa di divorzio
- ◆ Concilio Laterano III (1179): separazione dalla comunità
- ◆ Alessandro III (1150-81) proibisce il divorzio per lebbra



Editto di Rotari (Codice di San Gallo)

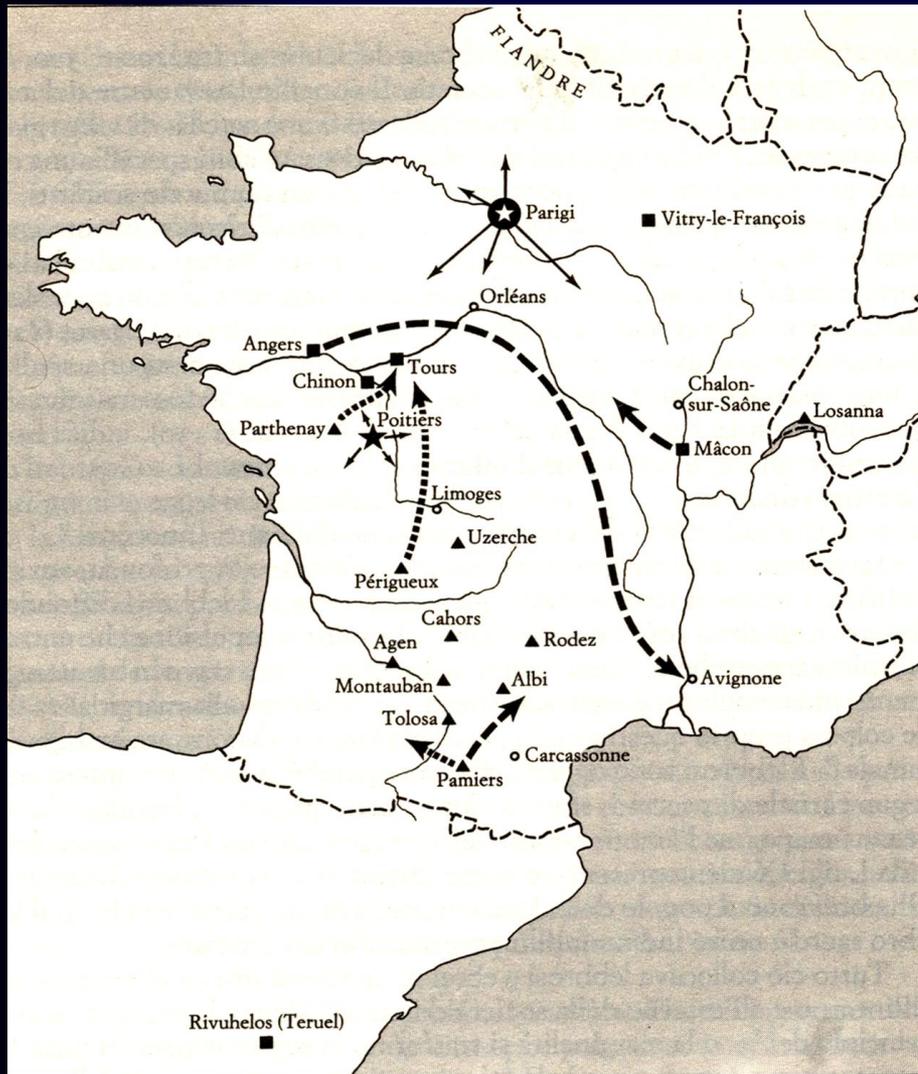
Restrizioni sociali e comportamentali

- Rito funebre in vita ed esclusione dal cimitero comune (anno 1000)
'Mundo mortuus sis, sed Deo vivas'
- Crepitacolo e croce gialla, campanella e bastone
- Nascono nuove parole per definire le condizioni del lebbroso
- *Infirmus*: lebbroso
Mesel: lebbroso mendicante



Teodorico da Cervia, 'Chirurgia', 1375

Il massacro dei lebbrosi e degli Ebrei del 1321



- Un probabile movente è identificabile nella ricca dotazione dei lebbrosari, ormai semivuoti, e nei debiti verso i prestatori di denaro Ebrei
- Nel 1348 gli Ebrei e i lebbrosi vengono accusati di seminare la peste. Massacri in tutta Europa (in Italia limitati al Piemonte)

da C. Ginsburg, 1989

Il declino in Europa



*Raffaello
Cartone per la Cappella Sistina
1515-16*

Ipotesi sulle cause del declino della lebbra in Europa

Framboesia: gran parte dei 'lebbrosi' sarebbero stati in realtà affetti da framboesia, poi sostituita dalla sifilide alla fine del '400

(Mc Neill)

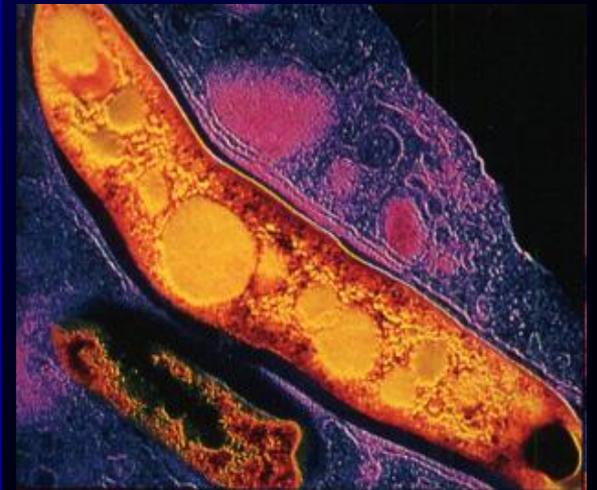
Tubercolosi: la TB avrebbe sostituito la lebbra per immunità crociata

(M. Grmek)

Un ruolo della mortalità per tubercolosi nel declino della lebbra?

- In studi pubblicati tra il 1979 e il 1993 infezioni tubercolari interessavano fino al 26% dei pazienti con lebbra
- In campioni ossei con lesioni compatibili per lebbra nella maggioranza dei casi, databili tra il I e il XV secolo dC, 16/32 sono risultati positivi per *M. leprae*, 18/32 per *M. tuberculosis*, 10/24 per entrambi

(Donoghue et al Proc R Soc B 2005, 272: 389-3)



La caquinerie: il 'lebbroso' senza lebbra

- Forse per l'elevata frequenza di nanismo familiare in alcune valli dei Pirenei, viene ipotizzata una loro comune origine 'degenerata' alternativamente attribuita a Goti, Arabi, Ebrei, eretici Albigesi o Ariani, Zingari
- I '*Cagots*' vengono costretti, fino al XVIII secolo, a vivere da emarginati, con sepolture separate



*La lèpre était
parfois quelque
chose comme la
lettre de cachet
de ce temps*

Voltaire, 1694-1778



Tokio: Japanese victims of discrimination against lepers sue government

- ◆ *Quarantine policy established in 1907: people with leprosy incarcerated in remote leprosariums*
- ◆ *Leprosy prevention law, 1953, reinforced the isolation policy*
- ◆ *Health minister formarily apologised for the prolonged existence of the law in 1996*
- ◆ *Residents of one of the former leprosariums were being asked not to use a local public bath, except on specified days*

La lebbra tra condanna morale e giustificazioni 'scientifiche'

◆ Lebbra 'segno' del peccato

- Il peccato del lebbroso

→ la lascivia

- La 'interpretazione scientifica'

→ la lebbra è una

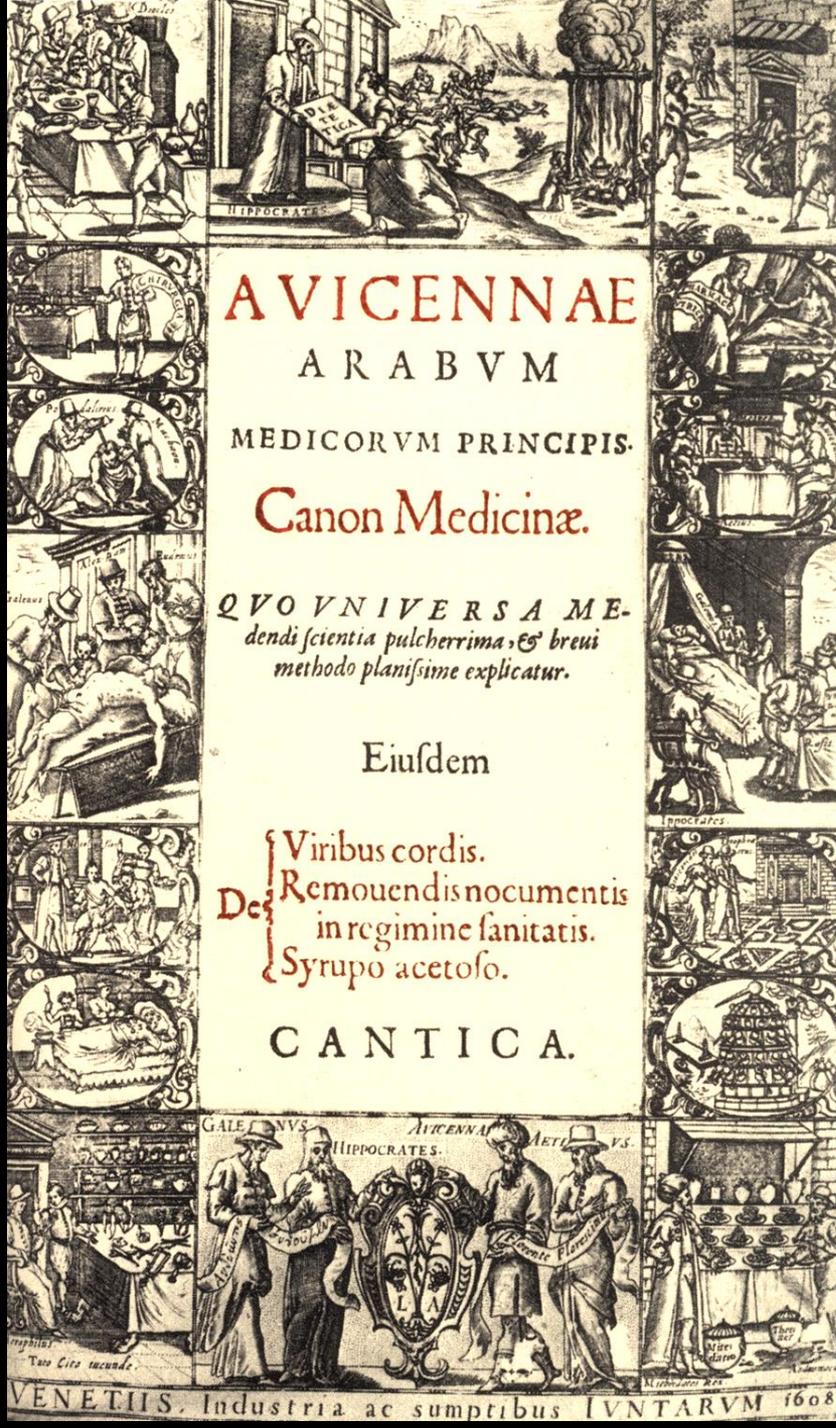
malattia del sangue che, secondo la teoria degli 'umori', è la fonte della passione e della lascivia. E la cura proposta per la lascivia?



la castrazione



Avicenna e la lebbra



Ad Avicenna (980-1037) si deve il primo inquadramento nosografico della lebbra

*Si diviene lebbrosi... ab utero
perché si è generati durante le
mestruazioni o si è figli di
lebbrosi o perché un lebbroso ha
avuto rapporti con la donna
incinta, e allora il bambino sarà
lebbroso... Dopo la nascita, può
succedere "causa d'aria maligna o
pestilenza o per consumo di
alimenti melanconici... o per aver
frequentato troppi lebbrosi.*

Bernard de Gordon, 1305

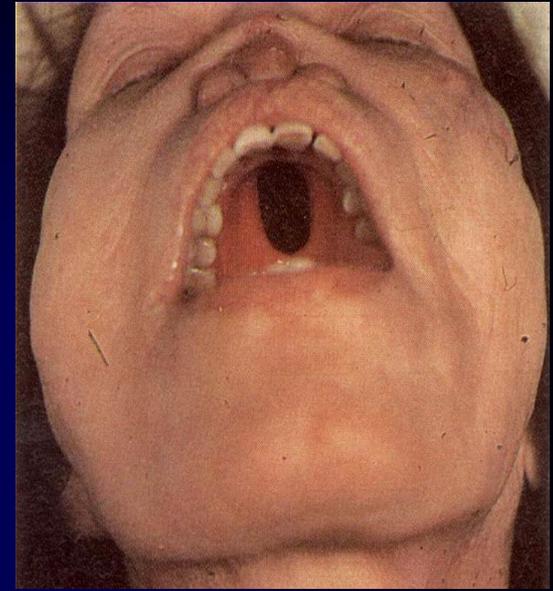


Lilium medicinae (1305)

'La lebbra è un'affezione di tutto il corpo. Provoca pustole ed escrescenze, il riassorbimento dei muscoli, principalmente quello tra indice e pollice, l'insensibilità delle estremità, screpolature ed affezioni cutanee....

Ecco i segni che annunciano la fine: corrosione della cartilagine fra le narici, mutilazione delle mani e dei piedi presso alcuni soggetti, ingrossamento delle labbra, nodosità su tutto il corpo presso altri, dispnea e voce rauca'

Bernard de Gordon, 1305 ca

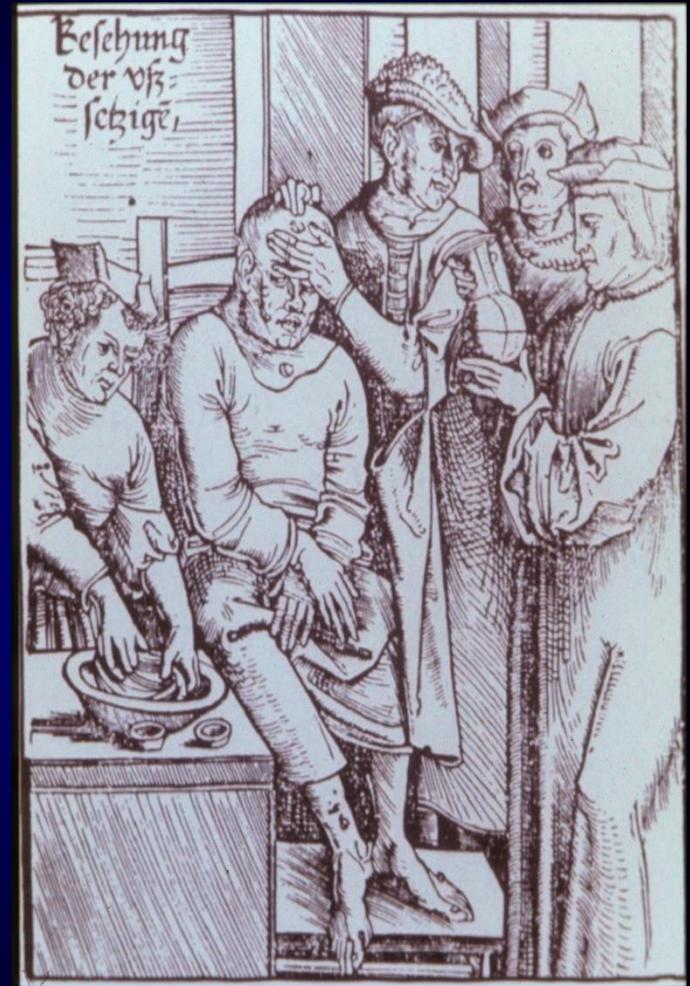


fissurazione del palato duro



Diagnosi della lebbra nel medio evo

- Attori: sempre il prete, ma anche il magistrato e il medico (in origine gli stessi lebbrosi). E' possibile appellarsi
- Tecniche: commistione tra elementi di esperienza (anestesia leprosa dimostrata dalla mancata sensazione di freddo a contatto con una lastra di marmo, o di dolore alla puntura del tallone) e di superstizione (ceneri di piombo che devono galleggiare sulle urine, effetti della luce lunare sulla cute, prove 'fisiche' sul sangue)



*Hans von Gersdorf,
Feldtbucht der Wundartzney,
Strasburgo 1540*

**I governatori
dell'ospedale della
lebbra
(Amsterdam, 1649)**



***Ferdinand Bol (1618-1689)
particolare***

Tinea favosa ?



Lebbra: Le epidemie del XIX secolo

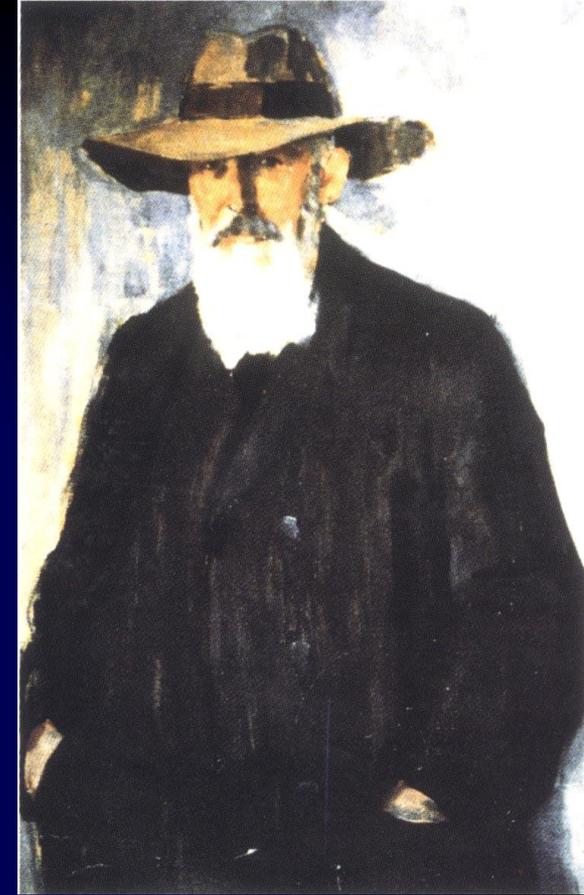
- La lebbra permane endemica in Medioriente, India e Sudest Asiatico
- Un'epidemia interessa la Norvegia nella seconda metà del XIX secolo. Persistono aree di endemia in Paesi Baltici
- ◆ Epidemie di lebbra, con prevalenza tra il 10 e il 30%, si verificano in Oceania (Nauru, Ponape, Truk, Hawaii, Irian Jaya) e nella Nigeria orientale.
- ◆ In tutti i casi le epidemie siano state probabilmente la conseguenza dell'introduzione della malattia in aree precedentemente non interessate

Lebbrosi a Gerusalemme, inizio XIX sec.

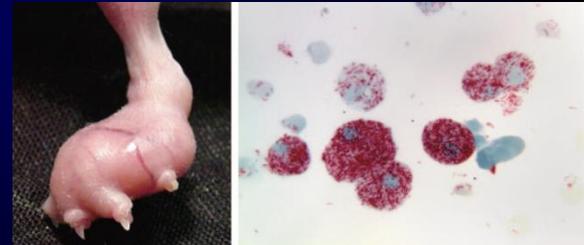


La scoperta dell'agente eziologico

- ✓ Nel 1960 *M. leprae* viene coltivato mediante inoculo di materiale patologico nella zampa del topo
- ✓ Nel 1969 viene ottenuta l'infezione sperimentale dell'armadillo, la cui temperatura corporea (32-35°) favorisce la crescita di *M. leprae*.



H. Lund, 1908

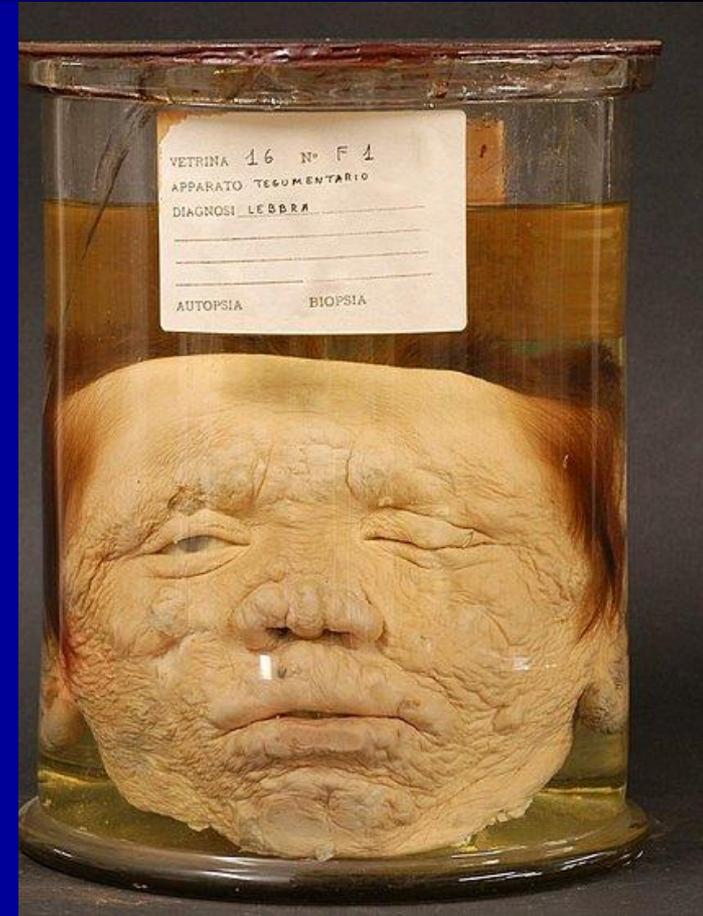


Dasypus novemcinctus



Verso l'inquadramento nosografico e la cura

- Nel 1959 Piero Sensi, ricercatore della Lepetit, scopre le rifamicine.
- Nel 1969 viene sviluppata la rifampicina



History of chemotherapy of leprosy

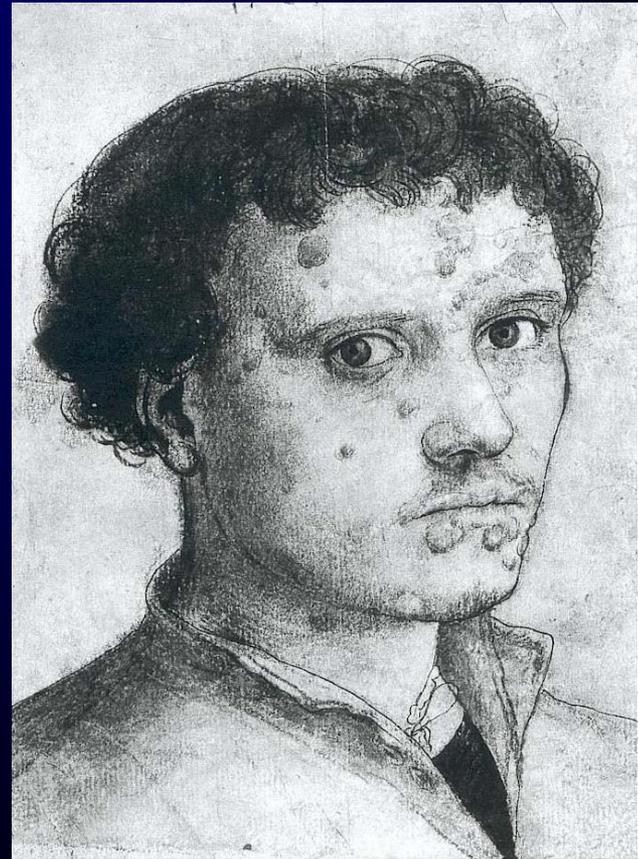
- Chaulmoogra/Hydnocarpus Oil XIX sec.
- Sulfonamides 1942
- Clofazimine (B663) 1962
- Rifamycin 1963
- Ethionamide/protionamide 1966
- Acedapsone (DADDS) 1968
- Rifampicin, isoniazid, protionamide,
and dapsonе (Borstel regimen) 1970
- Rifampicin, Clofazimine, Dapsone (MB) 1982

Grazie per l'attenzione

Lebbra lepromatosa ?

Sifilide secondaria ?

Impetigine ?



Hans Holbein il giovane, inizio XVI secolo