

Lepra, een vergeten ziekte in Nederland

Leprosy, a forgotten disease in the Netherlands

prof. dr. H.J.C. de Vries

SAMENVATTING

Lepra is de oudste gedocumenteerde ziekte die tot op de dag van vandaag niet is geëlimineerd en nog onbeschrijfelijk veel leed veroorzaakt. Lepra is een typische spectrumziekte, waaraan fascinerende immunologische mechanismen ten grondslag liggen die slechts ten dele zijn ontrafeld. Lepra is met gedegen dermatologisch en neurologisch onderzoek te diagnosticeren, indien nodig met aanvulling van histopathologisch onderzoek. De ziekte is goed te behandelen met 'multidrug therapy' die langdurig (6 of 12 maanden) moet worden gegeven. In Nederland is lepra zeldzaam en wordt om die reden vaak (te) laat gediagnosticeerd, met blijvende neurologische schade tot gevolg. Men moet bedacht zijn op lepra bij patiënten uit gebieden waar de ziekte endemisch is en met huidafwijkingen waarin gevoelsstoornissen bestaan en/of met onbegrepen neuropathie. Vanwege het spectrum aan manifestaties en de complicaties die samenhangen met de behandeling, is consultering van een academische dermatologische afdeling met specifieke expertise (Amsterdam UMC en Erasmus MC) geadviseerd bij een verdenking op lepra.

(TIJDSCHR INFECT 2021;16(1):3-11)

SUMMARY

Leprosy is the oldest documented disease that has not been eliminated to this day and still causes unspeakable suffering. Leprosy is a typical spectrum disease with fascinating underlying immunological mechanisms that are only partially unraveled. Leprosy can be diagnosed with thorough dermatological and neurological examinations, and, if necessary, with the addition of histopathological examinations. The disease is easy to treat with multidrug therapy, which must be given for a long term (6 or 12 months). The disease is rare in the Netherlands and is therefore often diagnosed (too) late, resulting in permanent neurological damage. Leprosy should be kept in mind when examining patients from leprosy endemic areas who have skin abnormalities in which sensory disturbances exist and/or neuropathy of unknown origin. Because of the spectrum of manifestations and the complications associated with the treatment, consultation of an academic dermatology department with leprosy expertise is advised.

INLEIDING

Lepra is een bacteriële infectie die met name de huid en perifere zenuwen aantast. De ziekte wordt veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*, een langzaam groeiende, voorsnog niet in het laboratorium te kweken bacterie. Vermederding is wel mogelijk in het negenbandgordeldier (*Dasyus novemcinctus*); samen met de eekhoorn (*Sciurus vulgaris*) en de mens zijn dit de enige, bekende zoogdieren die op natuurlijke wijze een *M. leprae*-infectie kunnen oplopen.¹ Monot et al. hebben *M. leprae*-DNA in 80.000

jaar oude menselijke fossielen aangetoond; hiermee is lepra de oudste bekende ziekte die de mensheid heeft geteisterd.² Op elegante wijze toonden Monot et al. aan hoe de verspreiding van lepra over de aardbol synchroon verliep met de migratie van de eerste mensen: vanuit Oost-Afrika, via het Midden-Oosten richting Europa, Azië en Australië, en daarnaast via een landbrug over de Beringstraat tijdens de laatste ijstijd naar het Amerikaans continent (zie *Figuur 1*). Op een latere datum vond verspreiding plaats via 2 trans-Atlantische routes vanuit Europa (kolo-

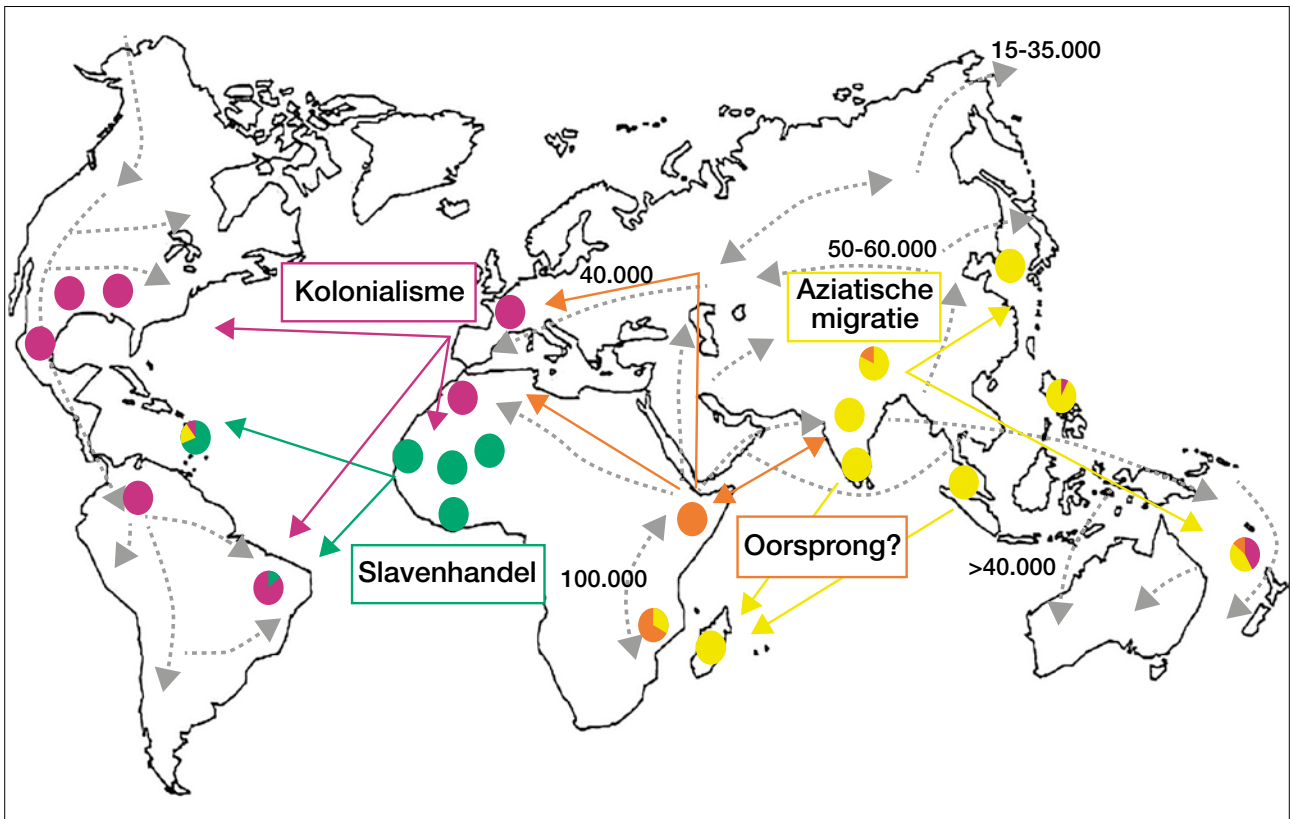
Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog, Amsterdam Institute for Infection and Immunity, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mailadres: h.j.devries@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: dermatologie, infectieziekten, lepra, verwaarloosde ziekte.

Keywords: dermatology, infectious diseases, leprosy, neglected disease.

ONTVANGEN 8 JUNI 2020, GEACCEPTTEERD 17 AUGUSTUS 2020.



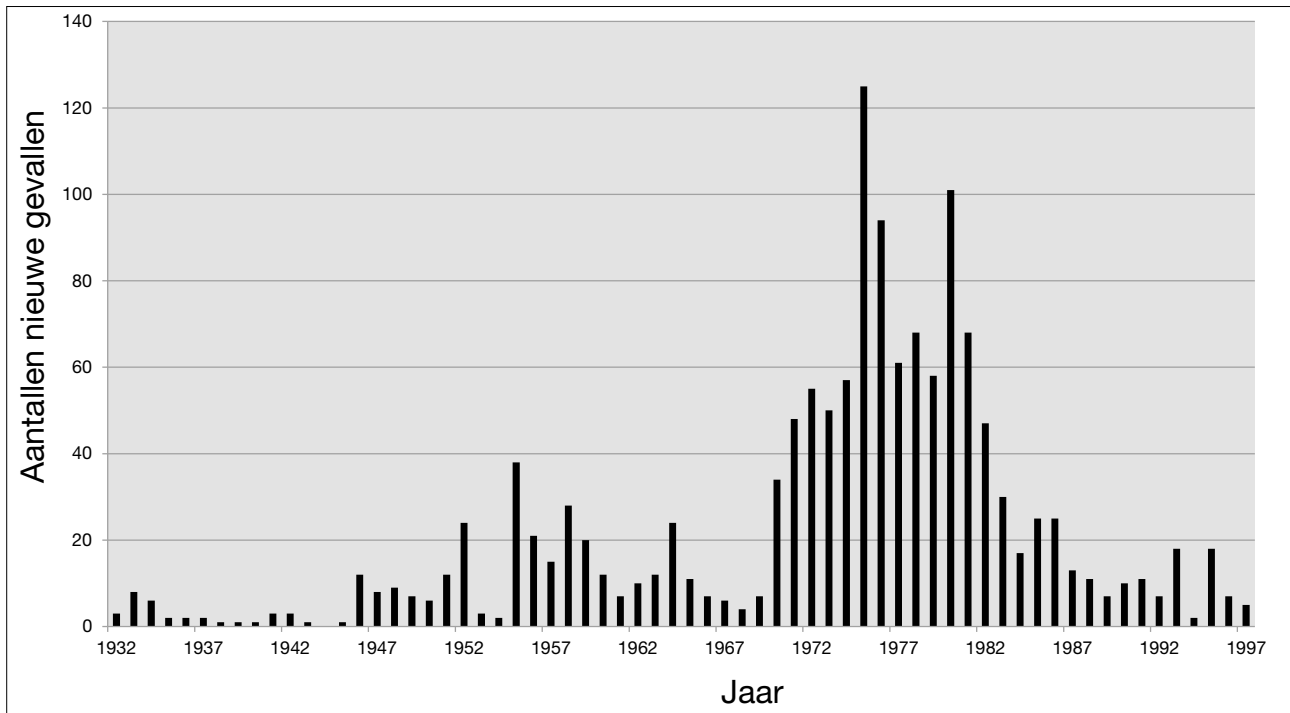
FIGUUR 1. De wereldwijde verspreiding van *Mycobacterium leprae*. Lepra heeft de mens gevolgd bij de migratie over de aardbol. De grijze pijlen geven de menselijke migratiegolven weer. De gekleurde bolletjes geven de distributie van de ter plekke gevonden leprastammen weer en corresponderen met de specifieke migratiegolven zoals aangegeven in de gekleurde rechthoekjes. *Figuur aangepast naar Monot et al.*²

nialisme) en West-Afrika (slavenhandel) richting de Nieuwe Wereld.

Lepa heeft veel Bijbelse connotaties, zoals in het verhaal van Job die met lepra op de mestvaalt eindigt zonder zijn geloof in God te verliezen. Lepa is lang gezien als een straf van God voor zondig leven. Mensen met lepra werden gevreesd, gemeden en van de samenleving geïsoleerd in leprozerieën en leprakolonies. Tot de vorige eeuw kwam lepra endemisch voor in Europa. Gerhard Armauer Hansen ontdekte de verwekker in Bergen, Noorwegen in 1873.³ Hiermee werd een langdurig wetenschappelijk debat geslecht of lepra een erfelijke, dan wel besmettelijke oorzaak had. De laatste Europese leprakolonie was gevestigd op het Griekse eiland Spinalonga en sloot in 1957. Dankzij de introductie van dapson na de Tweede Wereldoorlog was voor het eerst op brede schaal een effectieve behandeling van lepra mogelijk.⁴ Hiermee kwam geleidelijk een einde aan het erbarmelijke lot dat veel lepra-patiënten tot die tijd trof: totale en levenslange opsluiting in een leprakolonie, in afzondering van de maatschappij, familie en naasten.

LEPRA IN NEDERLAND EN DE VOORMALIGE KOLONIËN

Ook in het Koninkrijk der Nederlanden speelde lepra een belangrijke rol in de recente geschiedenis. Vanaf de 16^e eeuw nam het aantal gevallen in Nederland af, om uiteindelijk te verdwijnen in de loop van de 17^e en 18^e eeuw. In de Nederlands overzeese koloniën was ook daarna echter nog sprake van lepra. Dit had grote invloed op het dagelijks leven en de manier waarop de koloniale macht omging met leprabestrijding. In het geschiedenisonderzoeksproject ‘Leprosy and empire’, werden de verschillen tussen leprabestrijding in Suriname en Nederlands-Indië onderzocht.⁵ In Suriname, een samenleving van voornamelijk Afrikaanse (voormalige) slaafgemaakten, werd lepra gezien als een besmettelijke ziekte. Er bestond het racistische idee dat zwarte mensen lepra verspreidden en dat de witte kolonisten hiertegen moesten worden beschermd. In Nederlands-Indië daarentegen, werd lepra in 1865 tot erfelijke ziekte verklaard. Dit had gevolgen voor de wijze waarop met patiënten werd omgegaan: in Suriname volgde onverbiddelijke opsluiting in leprozerieën, in Nederlands-Indië konden patiënten daarentegen



FIGUUR 2. Meldingen van gevallen van lepra in Nederland, in de periode 1932-1997. Zichtbaar zijn 2 verheffingen die samenvallen met de onafhankelijkheid van Indonesië (in 1945) en Suriname (in 1975). Bron: Inspectie voor de Gezondheidszorg.

ook thuis worden behandeld, maar wel uit het zicht van de samenleving. De verschillen in benadering houden ook verband met de uitgestrektheid van Nederlands-Indië, de complexere etnische samenstelling en het enorme aantal inwoners. Suriname had een veel kleinere populatie, die onder volledige controle stond van het Nederlands gezag, wat de isolatie van leprapatiënten hier eenvoudiger maakte dan in Nederlands-Indië. Na de onafhankelijkheid van Indonesië in 1945, en nogmaals rond de onafhankelijkheid van Suriname in 1975, volgde migratie van leprapatiënten richting het moederland (zie *Figuur 2*).⁶

HUIDIGE SITUATIE

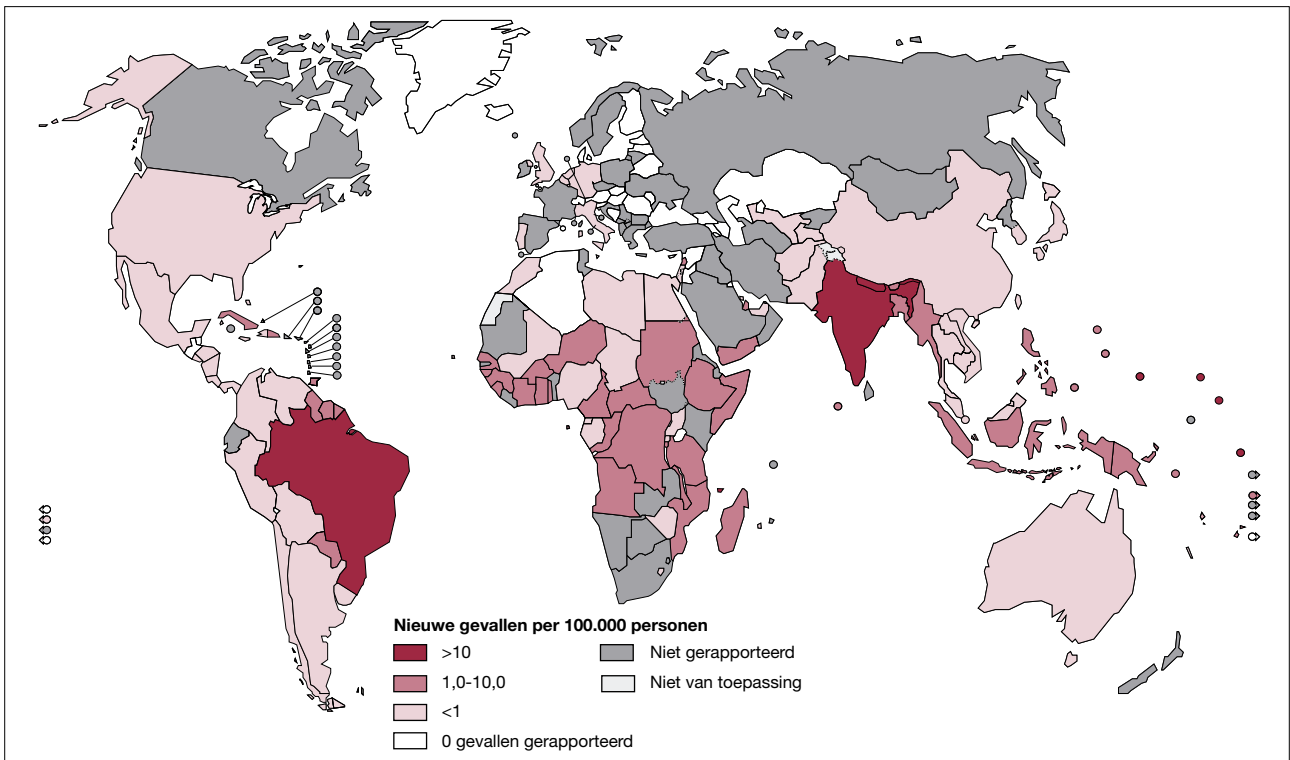
De Wereldgezondheidsorganisatie heeft zich ten doel gesteld om lepra wereldwijd te elimineren. Hiermee wordt bedoeld dat in elk land het aantal nieuwe diagnoses beneden de 1 per 10.000 inwoners moet komen.⁷ De eliminatiecampagne bestaat uit vroege detectie door middel van goede toegang tot zorg, bron- en contactopsporing, gratis verstrekking van behandeling en het tegengaan van stigmatisering en discriminatie. Het doel om het aantal nieuwe diagnoses onder de 1 per 10.000 inwoners te krijgen is in vrijwel alle landen bereikt, op 15 landen na, waaronder India, Brazilië, en Nepal (zie *Figuur 3*).⁸ Dit laat onverlet dat in 2018 in totaal nog ruim 208.000 nieuwe gevallen zijn gerapporteerd in 127 landen.⁹ Binnen de lepra-eliminatiecampagne is het tegengaan van stigmatisering

en discriminatie een doel op zich. Zeker in de endemische landen is het taboe rond de ziekte enorm, ondanks dat het een goed behandelbare ziekte is. Stigmatisering zorgt ervoor dat mensen laat hulp zoeken, waarmee de transmissiekans toeneemt en de kans op onomkeerbare zenuw schade en misvormingen (graad 2-‘disability’) voor de patiënt groter is.

In Nederland wordt jaarlijks nog een 10-tal nieuwe diagnoses gesteld. Het betreft hier in alle gevallen infecties die in het buitenland zijn opgelopen. Naast deze nieuwe patiënten is er nog een afnemend aantal patiënten met irreversibele neuropathie en deformiteiten aan handen en voeten die chronische zorg behoeven. Het betreft hoofdzakelijk voormalig rijksgenoten. Ook onder deze groep chronische ex-leprapatiënten is stigmatisering en discriminatie een groot probleem. In een studie uit 2011 bleek dat het overgrote deel van deze groep gebukt gaat onder een laag zelfbeeld en sociale uitsluiting.¹⁰ Gebrek aan kennis bij hulpverleners zorgt er daarnaast voor dat lepra niet tijdig wordt herkend. Dit is een probleem dat speelt in alle landen waar de ziekte laag endemisch is. Ondanks de zeer specifieke symptomen, krijgen patiënten met lepra in deze landen vaak pas de correcte diagnose als er al onomkeerbare zenuw schade is opgetreden.¹¹

PATHOFYSIOLOGIE EN TRANSMISSIEKANS

Leprabacillen zijn staafvormige, Wade-Fide-positieve bacteriën die met behulp van lichtmicroscopie zichtbaar zijn



FIGUUR 3. Lepra-incidentie (per 100.000 inwoners), schatting in 2016. Bron: Wereldgezondheidsorganisatie.

en uit huidlaesies zijn te isoleren. Verder zijn ze aan te tonen op plekken waar de lichaamstemperatuur net iets lager is, zoals in de huid ter hoogte van de oorlel, elleboogpunt en knieschijf. De delingssnelheid is 18-42 dagen.¹² Ter vergelijking: de delingssnelheid van *M. tuberculosis* is slechts 20 uur. In zenuwen bevinden leprabacteriën zich hoofdzakelijk rondom axonen, in de Schwanncellen. In de huid vermeerderen ze zich in de muscoli arrectores pilorum, haarwortels, zweetklieren en arteriolen. Verder zijn de bacteriën bij onbehandelde patiënten te isoleren uit neusslijmvlies en neusvocht, sputum, sperma, zweet, talg, tranen en moedermelk.

Het transmissiemechanisme is niet bekend, maar men gaat ervan uit dat huid-huidcontact en transmissie via aerosolen een belangrijke rol spelen. Waarschijnlijk spelen patiënten met multibacillaire lepra (vanwege de hoge aantallen bacteriën in de neusholte) een belangrijke rol bij de transmissie. Ondanks de grote transmissiekans bij contact met een patiënt met multibacillaire lepra, is de uiteindelijke kans om de ziekte op te lopen zeer klein. Verreweg de meeste mensen (geschat wordt meer dan 95%) maken lepra subklinisch door, waarbij wel antistoffen tegen bacteriële eiwitten (anti-PGL-1) worden gevonden, maar zij geen klachten ontwikkelen. Voor succesvolle transmissie is innig contact, kleine behuizing, 'crowding', slechte hygienische omstandigheden en contact binnen huishoudens doorslaggevend. In gematigde klimaatzones, waaronder in Nederland, treedt tegenwoordig geen transmissie op en zal

contact met een onbehandelde leprapatiënt niet tot besmetting leiden.

De incubatieperiode van lepra is zeer wisselend en kan verschillen van enkele weken (lepra kan voorkomen bij baby's) tot decennia (zoals ontdekt bij veteranen die gediend hadden in endemische gebieden, maar vervolgens alleen in non-endemische gebieden verbleven). De gemiddelde incubatieperiode is 3-5 jaar.

Een co-infectie met hiv heeft geen effect op het beloop van lepra, in tegenstelling tot een co-infectie met tuberculose.¹³ Een verklaring voor deze paradox wordt gezocht in verschillen in de activeringsstatus en de bacteriële delingssnelheid van lepra- en tuberculosegranulomen.

IMMUNOLOGIE EN HET LEPRASPECTRUM

Van de mensen die besmet raken met lepra, maakt 95% de infectie subklinisch door. De resterende 5% ontwikkelt een 'indeterminate' fase, die wordt gekenmerkt door 1 of enkele rode of hypopigmenteerde vlekken die veelal kortdurend aanwezig zijn. In de meeste gevallen genezen deze personen; slechts enkelen ontwikkelen uiteindelijk chronische klachten. De cellulaire immuniteit tegen de leprabacterie is bepalend of iemand lepra ontwikkelt en in welke vorm (zie Tabel 1).

Voor de indeling van het lepraspectrum zijn diverse classificaties geformuleerd. De indeling volgens Ridley en Jopling is de bekendste (zie Tabel 1).¹⁴ Aan de ene kant van het spectrum bevindt zich de tuberculoïde pool, die wordt

TABEL 1. De klinische manifestatie van lepra na blootstelling is afhankelijk van de cellulaire immuniteit tegen de leprabacterie.^a

Individuele cellulaire immuniteit	Aantal leprabacteriën	Klinische manifestatie van lepra ^b	WHO-classificatie
excellent	geen	geen infectie	
goed	zeer weinig	subklinische infectie met spontane genezing	
matig	weinig	'indeterminate' lepra primair neuritische lepra tuberculoïde lepra 'borderline'-tuberculoïde lepra	paucibacillaire lepra (<5 huidlesies)
slecht	veel	mid-'borderline'-lepra 'borderline'-lepromateuze lepra	multibacillaire lepra (≥5 huidlesies)
zeer slecht/geen	zeer veel	lepromateuze lepra	

^aTabel gebaseerd op Yawalker et al.¹²; ^bvolgens Ridley en Jopling.¹⁴
WHO=World Health Organization.

gekenmerkt door een sterke immuunreactie tegen de bacterie (zie *Figuur 4*). Deze immuniteit zorgt ervoor dat deze patiënten nauwelijks bacteriën bij zich dragen en daarom niet besmettelijk zijn. Toch is bij tuberculoïde lepra de immuniteit inadequaat, omdat wel forse zenuw schade optreedt die tot ernstige complicaties kan leiden. Aan de andere kant van het spectrum bevindt zich de lepromateuze pool, die wordt gekenmerkt door een totale afwezigheid van immuniteit (anergie) tegen de bacterie. De bacterie kan zich daardoor ongestoord vermeerderen en deze patiënten zijn in hoge mate besmettelijk voor hun omgeving. Tussen de tuberculoïde- en de lepromateuze pool bevinden zich de 'borderline'-uitingen van lepra. Elk van de genoemde manifestaties kent zijn specifieke dermatologische substraat en op basis van een goede beschrijving van de huidafwijkingen is de positie in het lepraspectrum te bepalen.

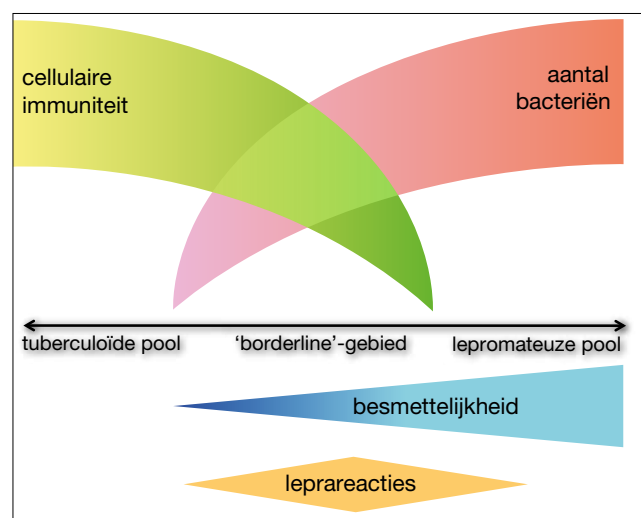
Daarnaast is op basis van het histopathologisch substraat onderscheid te maken tussen de 2 uitersten van het spectrum. Biopsen van de laesies van patiënten met tuberculoïde lepra worden gekenmerkt door uitgebreide granulomen en aantasting van zenuwtakjes in afwezigheid van zuurvaste staven; bij lepromateuze lepra wordt het beeld gedomineerd door een histiocytair ontstekingsinfiltraat en zijn zeer veel intracellulair groeiende, zuurvaste staven in macrofagen zichtbaar.¹⁵ Verder is tuberculoïde lepra geassocieerd met een Th1-cytokineprofiel van interleukine(IL)-2, interferon- γ , TNF- β , en specifieke T-celactiviteit tegen *M. leprae*-antigenen. Lepromateuze lepra is daarentegen geassocieerd met een Th2-cytokineprofiel van IL-4, -5 en -10, en hypergammaglobulinemie. Primair neuritische lepra is een aparte entiteit, waarbij neuropathie optreedt zonder huidklachten. Het is een zeldzame uiting van lepra en de diagnose is zeer moeilijk. Alleen een zenuwbiopsie kan hier uitsluitend bieden.

KLINISCH BEELD

Volgens het spectrum van Ridley en Jopling kan lepra in 5 groepen worden onderverdeeld.¹⁴ Dit zijn de 3 eerder genoemde groepen: tuberculoïde (TT), mid-'borderline' (BB) en lepromateuze lepra (LL), plus 2 tussenvormen: 'borderline' tuberculoïde (BT) en 'borderline'-lepromateuze (BL) lepra. Hieronder volgen de dermatologische efflorescenties die bij elke groep passen.

TUBERCULOÏDE LEPRASPECTRUM

TT wordt gekenmerkt door 1 of enkele scherp begrensde hypopigmenteerde, erythemateuze of hyperpigmenteerde maculae (zie *Figuur 5*), met meestal een afmeting van kleiner dan 10 cm. Soms is sprake van een vlakke papel. Zweetproductie en haargroei zijn ter plekke vaak afwezig. Gedepigmenteerde maculae passen niet bij TT-



FIGUUR 4. Het lepraspectrum volgens Ridley en Jopling. De verschillende klinische uitingen van lepra zijn gebaseerd op de immunrespons van de gastheer. *Figuur aangepast naar Ridley en Jopling.*¹⁴



FIGUUR 5. Tuberculoïde lepra: 2 scherp begrensde hypergepigmenteerde maculae met verdikte cutane zenuwen op de onderarm. Bron: collectie familie Wansdorf.

lepra en worden meestal veroorzaakt door vitiligo. In TT-laesies is het gevoel (pijn, tast en/of temperatuur) aangetast of afwezig. Verder kan sprake zijn van pijnlijke, gezwollen perifere zenuwen (bijvoorbeeld de nervus ulnaris in de ellebooggroeve), tintelingen, pijn, desensibilisatie en paresen van aangedane extremiteiten.

‘BORDERLINE’-LEPRA

De vormen BT, BB en BL komen het vaakst voor en worden gekenmerkt door meerdere koperkleurige tot erythema-teuze verheven plaques, maculae of annulaire afwijkingen (zie Figuren 6 en 7). Gedurende de tijd is dit stadium onstabiel en beweegt zich vaak in de richting van de lepromateuze pool. Daarnaast vindt de meest uitgebreide zenuw-schade plaats bij patiënten met ‘borderline’-lepra. BT-afwijkingen vertonen meer haarverlies, anesthesie en zijn droger, kleiner in aantal, en asymmetrisch over het lichaam verdeeld. BL-afwijkingen zijn meer glanzend,



FIGUUR 7. Mid-‘borderline’-lepra: multipele annulaire erythemateuze plaques op de nates. Bron: collectie familie Wansdorf.



FIGUUR 6. ‘Borderline’-tuberculoïde lepra: verheven erythemateuze, iets glanzende plaque op de romp.

minder scherp begrensd, groter in aantal, en meer symmetrisch over het lichaam verdeeld.

LEPROMATEUZE LEPRA

LL wordt gekenmerkt door diffuus erytheem van het gelaat, wat verergert bij blootstelling aan de zon. Vaak zijn er neusklachten, zoals een loopneus (al dan niet bloed-erig), en soms septumperforatie met een zadelneus tot gevolg. Ook de ogen en de testikels kunnen betrokken zijn, met soms blindheid, respectievelijk onvruchtbaarheid, impotentie en gynaecomastie tot gevolg. Talloze kleine, glanzende, onscherp begrensde, symmetrisch verdeelde maculae, zonder sensibiliteitverlies zijn aanwezig. De laterale wenkbrauwbeharing kan uitvallen (madarosis). Nodulaire afwijkingen, lepromen (zie Figuur 8), beginnen



FIGUUR 8. Lepromen bij patiënt met lepromateuze lepra.



FIGUUR 9. Semmes-Weinstein-filamenten ter evaluatie van sensibiliteit. Nylon filamenten met verschillende stijfheid worden gebruikt om controleerbare druk uit te oefenen op een huidgebied. Hiermee kan de sensibiliteit nauwkeurig in kaart worden gebracht.

vaak aan de oren en breiden zich uit in het gelaat en verder op het lichaam. Uitgebreide aanwezigheid van lepromen in het gelaat kan leiden tot het facies leonina (leeuwengelaat).

DIAGNOSTIEK

De Wereldgezondheidsorganisatie hanteert een sterk vereenvoudigde classificatie voor het stellen van de diagnose lepra. Hier is voor gekozen om ook minder goed in dermatologie geschoolde gezondheidswerkers in landen met een

gebrekkige medische infrastructuur in staat te stellen de noodzakelijke zorg te bieden. De aanwezigheid van minder dan 5 hypogepigmenteerde vlekken, waarin het gevoel aantoonbaar is verminderd, is genoeg om de diagnose paucibacillaire lepra te stellen (zie *Tabel 1*). Indien 5 of meer soortgelijke vlekken aanwezig zijn, dan is sprake van multibacillaire lepra. Dit onderscheid is van belang voor de uiteindelijke behandeling en follow-up.

Relevante informatie in de anamnese betreft neuro-pathische klachten, de duur van de klachten, eerdere behandelingen, een verblijf in gebieden waar lepra endemisch is en eerder contact met leprapatiënten. De gehele huid wordt geïnspecteerd en bij de aanwezigheid van huidafwijkingen verdacht voor lepra volgt een sensibiliteitsonderzoek. Met een in ether of alcohol gedrenkte wat, kan sensatie van koude (door de verdamping voelt de wat koud aan) worden beoordeeld en vergeleken met de niet aangedane huid (van de contralaterale zijde). Op dezelfde wijze kunnen ook pijn (met een scherp voorwerp) en druk (met een stomp voorwerp) worden onderzocht. Ook de handen en voeten dienen te worden onderzocht, waarbij Semmes-Weinstein-filamenten een kwantificering van de ernst van het sensibiliteitsverlies mogelijk maken (zie *Figuur 9*). Elke patiënt met een chronische huidafwijking waarin de sensibiliteit is aangedaan, dient nader te worden onderzocht op lepra. Een scala aan huidafwijkingen komt in de differentiaaldiagnose in aanmerking, zoals cutane discoïde lupus erythematoses (zie *Figuur 10*) en granuloma annulaire (zie *Figuur 11*).



FIGUUR 10. Cutane discoïde lupus erythematoses. Annulaire plaque in het gelaat.



FIGUUR 11. Granuloma annulaire. Gegyreerde plaque met scherpe begrenzing en opstaande rand.



FIGUUR 12. Erythema nodosum leprosum bij een patiënt met lepromateuze lepra. Oedeem en subcutane palpabele en pijnlijke nodi aan de onderarmen.

De oppervlakkig lopende perifere zenuwen (n. ulnaris, n. radialis, n. medianus, n. auricularis major, n. supraorbitalis, n. poplitea lateralis en de n. tibialis posterior) kunnen met palpatie worden onderzocht op pijnlijkheid en verdikking. Indien aangedaan, voelen ze aan als een koord of zijn soms zelfs zichtbaar met strijklucht. Spiermassaverlies van de tussenhandspieren, duim- of pinkmuis, droge handpalmen (door het verlies van de zweetfunctie), paresten (klauwhand, 'drophand/-foot', predikershand) zijn alle tekenen van neuropathie. Dit geldt ook voor verwondingen (ulcera, hematomen, amputaties, botresorptie) van de handen en voeten.

Aanvullend onderzoek bestaat uit het aantonen van de bacterie. Dit kan door middel van onderzoek met lichtmicroscopie op prikkelserum verkregen uit huidafwijkingen of op de huid van locaties met een lagere lichaamstemperatuur, zoals ter hoogte van de oorlellen, elleboogpunten en knieschijven. Onder bloedleegte wordt een klein sneetje gemaakt en komt prikkelserum vrij, dat op een object-glaasje wordt uitgesmeerd en na kleuring is te beoordelen op de aanwezigheid van zuurvaste staven. Ook histopathologisch onderzoek draagt bij aan de diagnose. Nucleïnezuuramplificatietesten zijn van recente datum en maken het mogelijk om zeer specifiek *M. leprae*-DNA aan te tonen in huidbiopten. Lepraserologie (anti-PDL-1) onderscheidt geen manifeste infectie van een spontaan geklaarde infectie en is veelal niet bijdragend aan de diagnostiek vanwege de lage specificiteit. Door cellulaire immuniteit gemedieerde testen daarentegen, zoals de lepromine huidtest, zijn veelal negatief bij paucibacillaire patiënten en hebben een lage sensitiviteit.

BEHANDELING

Lepra is goed te behandelen met een combinatie van antibiotica: dapson, rifampicine en clofazimine ('multidrug therapy': MDT). Combinatietherapie zorgt ervoor dat er geen resistentie ontstaat. Voor de paucibacillaire vormen van lepra volstaan 2 middelen: dapson en rifampicine, voor een duur van 6 maanden. Multibacillaire lepra dient met de 3 middelen (dapson, rifampicine en clofazimine) te worden behandeld voor een duur van 12 maanden. Blijvende neurologische schade kan worden voorkomen door vroeg tijdens de infectie met de behandeling te starten. Bijwerkingen zijn zeldzaam, maar een analyse van het bloedbeeld en de leverfunctie is aan te bevelen. Dapson is geassocieerd met hemolyse, met name bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie, en met het levensbedreigende dapson-overgevoeligheidssyndroom.^{16,17} Patiënten moeten vooraf worden gewaarschuwd voor een

(ongevaarlijke) rode urinekleur als gevolg van rifampicine en de donkere huidverkleuring door clofazimine.

In endemische gebieden kunnen na succesvolle behandeling relapsen optreden ten gevolge van een re-infectie. Na een succesvolle behandeling resteert helaas vaak blijvende zenuwschade. Paresten, neuropathische voetproblematiek, visusstoornissen, infertiliteit en deformiteiten aan handen en voeten zorgen ervoor dat sommige ex-leprapatiënten levenslange zorg behoeven van dermatologen, revalidatieartsen, fysiotherapeuten, oog- en KNO-artsen. Chirurgische reconstructies, zoals peestransposities ter verbetering van de handfunctie, en amputaties zijn soms noodzakelijk. Daarnaast dient bij de behandeling van leprapatiënten aandacht te zijn voor de psychische impact van de ziekte zoals stigmatisering, depressie en eenzaamheid.¹⁸

FOLLOW-UP EN COMPLICATIES

Het natuurlijk beloop van de ziekte kan worden gecompliceerd door exacerbaties die samenhangen met inflammatoire reacties. Deze zogenoemde leprareacties kunnen met name worden uitgelokt door MDT-behandeling en komen hoofdzakelijk voor bij de multibacillaire vormen. Er zijn 2 leprareacties: type 1- of 'reversal'-reacties (RR) en type 2- of erythema nodosum leprosum(ENL)-reacties.

TYPE 1-REACTIES BIJ LEPPRA

RR-reacties worden veroorzaakt door een plotselinge toename (in de loop van een aantal uren) van de celgemedieerde inflammatie (type 4- of 'delayed type hypersensitivity') tegen bacteriële antigenen. RR wordt met name gezien bij patiënten met 'borderline'-lepra (BT, BB, en BL) in de eerste maanden na de start van MDT. Pre-existente huidafwijkingen kunnen weer activiteit vertonen, zoals erytheem, verhevenheid, pijn, en soms zelfs ulceratie. Daarnaast kan perifeer oedeem van handen, voeten en het gelaat optreden. Perifere zenuwen kunnen plotseling extreem pijnlijk zijn en ook kunnen paresten optreden. Als er niet direct wordt gestart met immuunsuppressieve behandeling kan blijvende zenuwschade optreden. De behandeling bestaat uit hoge doses prednison.

TYPE 2-REACTIES BIJ LEPPRA

ENL-reacties ontstaan in de loop van weken tot maanden en worden veroorzaakt door immuuncomplex(antigenen en antistoffen)-precipitatie in weefsels, bloed en lymfevaten. ENL wordt met name gezien bij patiënten in de lepromateuze pool (BL en LL) en ontstaan in de latere fasen van de behandeling of zelfs pas erna. In het klinisch beeld staan pijnlijke subcutane nodi (zie *Figuur 12*) aan met name de extremiteiten op de voorgrond. Systemische

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Lepra is de oudste gedocumenteerde ziekte die tot op de dag van vandaag niet is geëlimineerd en nog onbeschrijfelijk veel leed veroorzaakt.
- 2** In Nederland is lepra zeldzaam en wordt om die reden vaak (te) laat gediagnosticeerd, met blijvende neurologische schade tot gevolg.
- 3** Lepra is met gedegen dermatologisch en neurologisch onderzoek te diagnosticeren, indien nodig met aanvulling van histopathologisch onderzoek.
- 4** Men moet bedacht zijn op lepra bij patiënten uit gebieden waar de ziekte endemisch is en met huidafwijkingen waarin gevoelsstoornissen bestaan en/of met onbegrepen neuropathie.

klachten, zoals koorts en malaise, komen er vaak bij en, net als bij RR, perifeer oedeem. De dreiging van plotse-linge paresen wordt niet gezien, maar wel iridocyclitis (dit vereist een spoed-ogheelkundig consult), epididymo-orchitis, epistaxis, proteinurie, zenuw- en reumatische pijnen. Milde ENL kan met 'nonsteroidal anti-inflammatory drugs' worden bestreden. Voor ernstiger uitingen zijn clofazimine (heeft naast een antibiotische ook een immuunsuppressieve werking), prednison en thalidomide (cave teratogeniciteit!) noodzakelijk. Helaas is thalidomide tegenwoordig moeilijker verkrijgbaar en moeten patiënten daarom langdurig worden behandeld met prednison, met alle ernstige langetermijnbijwerkingen tot gevolg. Patiënten met lepreareacties dienen te worden behandeld in een tertiair centrum met ervaring.

CONCLUSIE

Lepra is de oudste gedocumenteerde ziekte die tot op de dag van vandaag niet is geëlimineerd en nog onbeschrijfelijk veel leed veroorzaakt. Lepra is een typische spectrum-ziekte waaraan fascinerende immunologische mechanismen ten grondslag liggen die slechts ten dele zijn ontrafeld. Lepra is met gedegen dermatologisch en neurologisch onderzoek te diagnosticeren, indien nodig met aanvulling van histopathologisch onderzoek. De ziekte is goed te behandelen met MDT die langdurig (6 of 12 maanden) moet worden gegeven. In Nederland is lepra zeldzaam en wordt om die reden vaak (te) laat gediagnosticeerd, met blijvende neurologische schade tot gevolg. Daarnaast zorgt stigmatisering ervoor dat mensen laat hulp zoeken, waarmee de transmissiekans toeneemt en de kans op onomkeerbare zenuwschade en misvormingen (graad 2-'disabi-

lity') voor de patiënt groter is. Men moet bedacht zijn op lepra bij patiënten uit gebieden waar de ziekte endemisch is (zie *Figuur 3*) en met huidafwijkingen waarin gevoelsstoornissen bestaan en/of met onbegrepen neuropathie. Vanwege het spectrum aan manifestaties en de complicaties die samenhangen met de behandeling, is consultering van een academische, dermatologische afdeling met specifieke expertise (Amsterdam UMC en Erasmus MC) geadviseerd bij een verdenking op lepra.

REFERENTIES

1. Avanzi C, et al. *Science* 2016;354:744-7.
2. Monot M, et al. *Science* 2005;308:1040-2.
3. Grzybowski A, et al. *Clin Dermatol* 2013;31:653-5.
4. Zhu YI, et al. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420-34.
5. Snelders S, et al. *Soc Hist Med* 2019;doi: 10.1093/shm/hkz079.
6. Post E, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:1960-3.
7. Lockwood DN, et al. *Bull World Health Organ* 2005;83:230-5.
8. Smith CS, et al. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e293-e7.
9. Global leprosy update, 2018: accelerating reduction of disease burden. *Wkly Epidemiol Rec* 2019;94:389-412.
10. De Groot R, et al. *Lepr Rev* 2011;82:168-77.
11. Alemu Belachew W, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:1205-13.
12. Yawalkar SJ. *Leprosy for medical practitioners and paramedical workers*. 8th ed. Basel: Novartis Foundation for Sustainable Development; 2009.
13. Ustianowski AP, et al. *Lancet Infect Dis* 2006;6:350-60.
14. Ridley DS, et al. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;34:255-73.
15. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
16. Hoogeveen RM, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;74:89-92.
17. Zhang FR, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1620-8.
18. De Vries HJ, et al. *Front Med (Lausanne)* 2014;1:21.