

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Lepra op Curaçao

N.L.A. Vincken¹, R.N. Gouverneur²

¹ Anios interne geneeskunde, Sint Elisabeth Hospitaal, Willemstad, Curaçao; tegenwoordig anios dermatologie, Kliniek Mosaderma, Hoensbroek

² Dermatoloog, Sint Elisabeth Hospitaal, Willemstad, Curaçao

Correspondentieadres:

R.N. Gouverneur

E-mail: RNgouverneur@sehos.cw

Lepra wordt gezien als een niet vaak voorkomende aandoening in de westerse wereld, het is echter geen overbodige luxe om er toch bedacht op te zijn dat het nog steeds endemisch is op Curaçao. Onlangs hebben wij te maken gehad met vier nieuw gediagnosticeerde patiënten. Twee van deze patiënten zijn nog nooit in het buitenland geweest. Gezien het feit dat Curaçao een populair vakantieoord is voor Nederlanders, bestaat er een kans dat men aldaar de ziekte oploopt. Andersom komen er ook veel Antillianen op bezoek naar Nederland en kunnen zij de ziekte meenemen. Het wordt in Nederland gezien als een importziekte. Het doel van dit artikel is een overzicht te scheppen van het laatste nieuws en een opfrisser voor de herkenning van het ziektebeeld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 72-jarige man had sinds drie weken last van een trekkerig aanvoelende huid met uitslag en rode bulten over zijn gezicht en romp. Verder vermeldde



Figuur 1. *Facies leonina*.



Figuur 2. *Annulaire erythemateuze geïndureerde plaques met centraal een meer livide kleur.*

hij verlies van kracht en gevoel aan beide armen waarmee hij reeds bekend was in het kader van een hernia op het niveau C3-6. Dit merkte hij aan het feit dat het vastpakken van sleutels of papieren lastiger was dan voorheen en dat hij geregeld dingen uit zijn handen liet vallen. Ook het gaan en staan was bemoeilijkt en ging het opstaan en zitten trager.

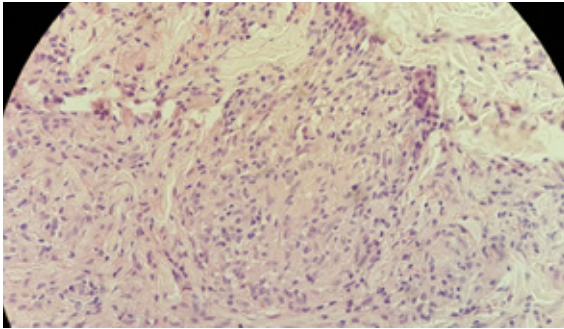
Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen we over de romp en het gelaat symmetrisch verspreide deels annulaire erythematuze geïndureerde plaques met centraal een meer livide kleur. Door omstandigheden is alleen de n. ulnaris beiderzijds gepalpeerd, beide zijden waren niet verdikt. Neurologisch onderzoek liet een verminderde sensibiliteit zien aan zowel armen als benen (figuur 1,2).

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek toonde zowel oppervlakkig als diep een perivascular granulomateus ontstekingsinfiltraat met vorming van reuscellen en granulomen en destructie van zenuwtakjes. De ziehl-neelsenkleuring was hierbij positief.

Neurofysiologisch onderzoek toonde een verminderde conductiesnelheid van de n. ulnaris (figuur 3).



Figuur 3. Granulomateuze ontsteking. Vergroting 200x.

Diagnose

Borderline lepromateuze lepra.

Follow-up

Behandeling werd gestart middels rifampicine, clofazimine en dapson volgens WHO-protocol voor een periode van een jaar.

Na vijf maanden kreeg patiënt een exacerbatie van de huidafwijkingen, bestaande uit diffuus verspreide rode plaques met toename van zijn krachtverlies en sensibiliteitsstoornissen. Een nieuw biopt toonde een niet-necrotiserende granulomateuze dermatitis passend bij lepra, echter zonder zuurvaste staven. Onder de werkd Diagnose reversal reactie werd gestart met prednison 40 mg/d die op geleide van de klachten in zes maanden werd afgebouwd. De huidafwijkingen verdwenen in zijn geheel, echter persisteerde het krachts- en sensibiliteitsverlies aan de armen/handen en benen. Het verdere beloop was ongecompliceerd en patiënt werd na een jaar therapie ontslagen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

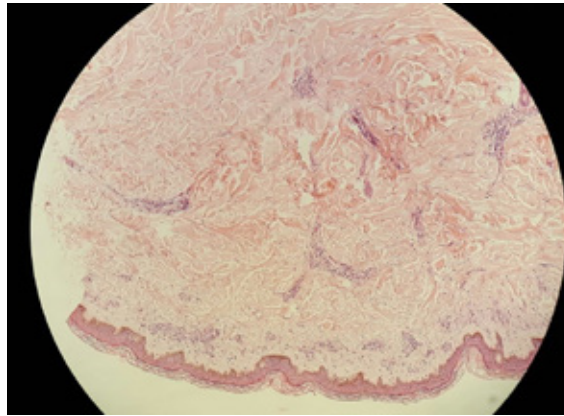
Man, 58 jaar oud door de neuroloog doorverwezen met tactiele en proprioceptieve stoornissen aan het distale deel van de armen en onderbenen, passend bij dunnevezelneuropathie. Er werd door de neuroloog geen krachtverlies gerapporteerd. De klachten die de patiënt ervoer alvorens hij zich bij de neuroloog presenteerde, waren een sinds drie jaar bestaand verminderd gevoel aan zijn benen en ellebogen met daarbij witte vlekken over zijn lichaam.

Dermatologisch onderzoek

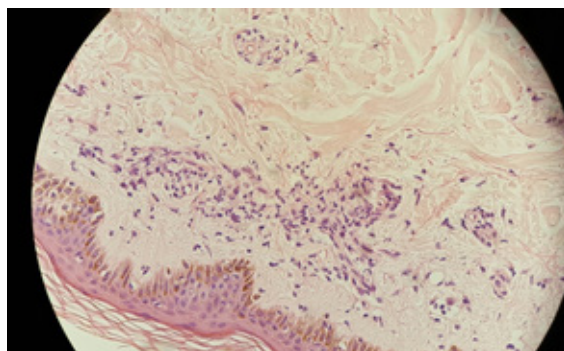
We zagen diffuus verspreid over het gehele lichaam, onscherpe gehypopigmenteerde maculae met verstoorte sensibiliteit.

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek toonde een gering perivasculair infiltraat met voornamelijk lymfocyten, een enkele macrofaag/histiocyt en een enkele eosinofiel, dieper in de dermis gelokaliseerd rondom de zenuwtakken. De ziehl-neelsenkleuring was positief met veel zuurvaste staven (figuur 4,5).



Figuur 4. Perivasculair ontstekingsinfiltraat met lymfocyten, macrofagen en histiocyten. Vergroting 200x.



Figuur 5. Perivasculair en dieper dermaal rondom de zenuwtakjes gelegen ontstekingsinfiltraat met lymfocyten, macrofagen en histiocyten. Vergroting 500x.

Diagnose

Borderline lepromateuze lepra.

Follow-up

Er werd gestart met dapson, rifampicine en clofazimine gedurende een jaar volgens WHO-protocol. Het beloop was ongecompliceerd met volledige genezing van de huidafwijkingen, en na een jaar werd de patiënt ontslagen.

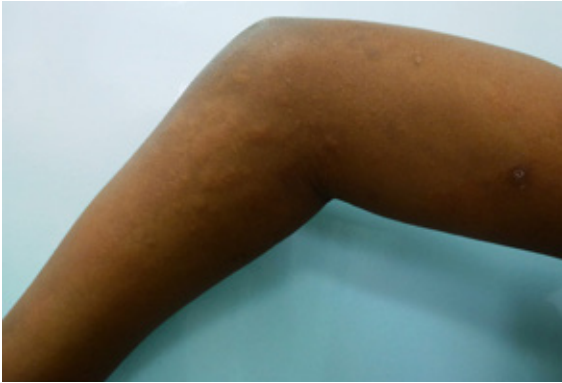
ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Op de polikliniek presenteerde zich een 10-jarig meisje met sinds een jaar progressieve klachten van een jeukende, droge huid met een onprettig, dan wel pijnlijk gevoel aan de huid bij het insmeren met emollientia.

Dermatologisch onderzoek

We zagen matig scherp omschreven gebieden met xerosis cutis en gehypopigmenteerde maculae aan de benen. Aan de linkeronderarm en in mindere mate in het gelaat zagen we annulaire grillige confluërende vlakke erythemateuze plaques. Er werd enkel de n. ulnaris gepalpeerd, die niet vergroot was. Bij sensibiliteitsonderzoek had patiënte bij aanraking last van hyperesthesie ter plaatse van de hypopigmentaties (figuur 6,7).



Figuur 6. Xerosis cutis en gehypopigmenteerde maculae aan de benen.



Figuur 7. Annulaire grillige confluerende vlakke erythematuze plaques aan de armen.

Aanvullend onderzoek

Histologie toont een opvallend beeld met in het bovenste deel van de dermis, de epidermis, de basale laag een dichte aanwezigheid van histiocyten en fibroblasten. Dit reikt tot ongeveer middermis. Daaronder zijn geen afwijkingen meer. In de ziehl-neelsenkleuring worden diffuus kleine rode staafjes gevonden. Moleculairbiologisch PCR-onderzoek was positief voor *Mycobacterium Leprae*.

Diagnose

Borderline borderline- of borderline lepromateuze lepra

Follow-up

In samenwerking met de kinderarts werd behandeling gestart met dapson, rifampicine en clofazimine gedurende een jaar volgens WHO-protocol. Het beloop was ongecompliceerd met volledige genezing van de huidafwijkingen en na een jaar werd de patiënte ontslagen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 4

Anamnese

Een 48-jarige mentaal geretardeerde man die zich presenteerde met jeukende droge huid aan de armen en benen. Patiënt had geen klachten van kracht- of sensibiliteitsverlies. Initiële behandeling met eloconvet en emollientia had geen effect.

Dermatologisch onderzoek

Initieel zagen we diffuus craquelé xerosis cutis met geëxcorieerde papels. Echter in de loop van enkele maanden ontwikkelde patiënt met name op de romp, onderarmen en aan de oren vast elastische papels en noduli. Sensibiliteit kon niet betrouwbaar getest worden gezien de mentale retardatie van de patiënt. De motoriek was ongestoord.

Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek toonde meerdere granulomen die reiken tot aan dunne cutane zenuwen met daarbij meerdere ziehl-neelsenpositieve staven.

Diagnose

Borderline lepromateuze lepra

Follow-up

Er werd gestart met dapson, clofazimine en rifampicine volgens WHO-protocol met aanvankelijk goed effect en herstel van de huidafwijkingen. Na enkele maanden trad er een exacerbatie op van de huidafwijkingen met lichte koorts passend bij een reversal reactie waarop gestart werd met prednison



Figuur 8. Necrotisch erythema nodosum leprosum met wenkbrauwverlies.



Figuur 9. Necrotisch erythema nodosum leprosum met verdikking van de oorlellen en erosies.



Figuur 10. Necrotisch erythema nodosum leprosum met multipole erosieve noduli.

30 mg per dag en NSAIDs. Desondanks ontwikkelden de huidafwijkingen zich verder tot uitgebreide papels, plaques en noduli met erosies/ulceraties en desquamatie van met name het gelaat, oren armen en ellebogen. Hierbij was er sprake van lateraal wenkbrauwverlies, verdikking van de oorlellen en voorhoofd (figuur 8-10). Met als werkdiagnose necrotisch erythema nodosum leprosum (ENL) werd prednison verhoogd naar 60 mg per dag en gestart met thalidomide 300 mg gedurende vier dagen. Bij controle na een week waren de huidafwijkingen passend bij ENL bijna volledig hersteld en werd prednison afgebouwd naar 30 mg per dag. Binnen een maand trad er opnieuw een exacerbatie op en werd dit regime herhaald. Ook ditmaal herstelden de huidafwijkingen. De patiënt staat nu nog steeds op prednison 30 mg en hij wordt poliklinisch opgevolgd.

BESPREKING

Epidemiologie

Gemiddeld wordt de incidentie in Nederland geschat op 5-10 nieuwe leprapatiënten per jaar. Waarschijnlijk is dit een onderschatting aangezien lepra sinds 1999 niet meer meldingsplichtig is. Het wordt gezien als importziekte.¹ Op Curaçao zijn er in 2015 vier nieuwe patiënten gerapporteerd. Prevalentiecijfers zijn niet beschikbaar. Wereldwijd is het een ander verhaal. In 2014 werden er 213.899 nieuwe ziektegevallen gemeld waarbij het merendeel voorkomt in Zuidoost Azië (India en Indonesië) verantwoordelijk voor maar liefst 72%, gevolgd door Zuid-Amerika (Brazilië) met 16% en Afrika (Ethiopië) met 8,7%.² De incubatietijd bedraagt 2-12 jaar, hiermee moet men rekening houden bij de reisanamnese.³

Bij een klein gedeelte van de mensen die via aerogene transmissie in contact komen met de zuurvaste bacterie, *M. Leprae*, treedt uiteindelijk klinisch lepra op. Dit aantal wordt geschat op ongeveer 5%.³ Een verhoogd risico op het krijgen van een infectie ziet men bij ouderen, kinderen en familieleden die in nauw contact leven met een besmette patiënt. Ook lopen mensen een hoger risico op transmissie wanneer ze in contact komen met iemand die een multibacillaire of paucibacillaire lepra met 2-5 huidlaesies heeft.⁴ Ondanks het verhoogde risico op besmetting wordt er door het RIVM geen actief contactonderzoek gedaan. Huisgenoten die in contact zijn geweest kunnen desgewenst worden onderzocht op huidafwijkingen of verdikte zenuwen.¹

Diagnose en classificatie

De grootste uitdaging blijft het herkennen van de aandoening, met name in westerse landen, waar de ziekte bijna is verdwenen. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinische beeld in combinatie met een huidbiopsie en/of PCR ter ondersteuning van de diagnose. PCR wordt aanvullend gebruikt wanneer de diagnose niet eenduidig is of wanneer een patiënt zich atypisch presenteert. Het

is niet mogelijk om *M. Leprae* in vitro te kweken.^{5,6} Bij het lichamelijk onderzoek van patiënten met verdenking op lepra is het aan te raden om ook neurologisch onderzoek te doen. Let hierbij op verdikte perifere zenuwen zoals de n. ulnaris, n. peroneus of n. medianus. Sensibiliteitsstoornissen zijn vast te stellen door de pijnzin te onderzoeken. Hierbij kijkt men of de patiënt het verschil tussen scherp en stomp kan waarnemen. Als laatste kan men in de anamnese op zoek gaan naar tekenen van motorische uitval. Vraag bijvoorbeeld na hoe het opstaan van een stoel gaat of het optillen en vasthouden van voorwerpen. Vraag ook naar tekenen van autonome uitval zoals een droge huid of last van anhidrose.

Tot de diagnostische mogelijkheden van lepra behoort de anti-PGL-I immunoglobuline M (IgM)-antilichamenbepaling, die zeer specifiek gericht is tegen een kapselantigeen van *M. Leprae*. Het heeft een sensitiviteit van rond de 90% bij lepromateuze lepra (LL)-patiënten. Het nadeel is echter de lage sensitiviteit bij de paucibacillaire patiënten. Tegenwoordig kan de test uitgevoerd worden middels een dip-stick, waardoor het de diagnostiek vergemakkelijkt in endemische gebieden.⁷ De ridley-joplingclassificatie onderscheidt vijf verschillende presentatievormen van lepra: tuberculoïde lepra (TT), borderline tuberculoïde lepra (BT), borderline-borderline lepra (BB), borderline lepromateuze lepra (BL) en lepromateuze lepra (LL).^{5,8} De expressie hangt af van het cellulaire immuunsysteem gericht tegen *M. Leprae*, dat sterk aanwezig is bij de tuberculoïde patiënt maar vrijwel afwezig bij de lepromateuze patiënt.⁹ LL/BL-laesies laten een karakteristieke infiltratie zien met een significant aantal aan macrofagen, B-plasmacellen en verspreide T-cellen van het CD8+-subtype. In tegenstelling tot TT/BT-laesies, die met name T-celinfiltraties van het subtype CD4+ laten zien, met matige betrokkenheid van plasmacellen, macrofagen en CD8+-cellen.⁷ Om de behandelkeuze te vergemakkelijken hanteert de WHO nog een ander classificatiesysteem. Namelijk de onderverdeling tussen paucibacillaire lepra (waaronder TT en BT), gedefinieerd als een tot vijf huidlaesies en multibacillaire lepra (waaronder BB, BL en LL) waarbij je zes of meer huidlaesies hebt.¹

Behandeling

M. Leprae is vanwege het hoge aantal lipiden in de celwand resistent voor het merendeel van de gangbare voorgeschreven (hydrofiele) antibiotica, zoals aminoglycosides, beta-lactam en glycopeptides.⁵ Sinds 1981 heeft de WHO een behandelregime met multidrugtherapie vastgesteld op basis van hun classificatiesysteem. Bij paucibacillaire lepra wordt gedurende 6 maanden behandeld met dapson 100 mg/d en rifampicine 600 mg/maand. Bij multibacillaire lepra duurt deze behandeling 24 maanden met aanvullend clofazimine 300 mg/mnd en 50 mg/d.⁸ In de afgelopen jaren zijn er nauwelijks wijzigingen geweest in dit behandelregime, behalve dat de behandelduur van 2 jaar naar 1 jaar is ingekort.

Complicaties

Latere complicaties zijn met name neuropathische voetproblemen met ulceraties, met als gevolg ernstige gewrichts- en ledemaatdeformiteiten door de perifere neuropathie. Deze neuropathie is vaak reeds aanwezig op het moment van diagnose en ontstaat door schade als gevolg van immunoreacties, alsmede door infiltratie van de *M. Leprae*-bacterie in de zenuwen. Er treedt beschadiging op van sensibele zenuwen wat leidt tot hypo-esthesie/hyperesthesie. Autonome uitval geeft klachten van anhidrose en droogheid, en motorische uitval leidt tot vormveranderingen van de handen en voeten ten gevolge van parese/paralyse van spieren. Betrokkenheid van de zenuwinnervatie van de spiermusculatuur van de oogleden en sensorische innervatie van de cornea tijdens reacties leiden tot lagophthalmos, cornea sicca en corneale ulceraties.^{10,11}

Immunologische reacties

Dit zijn acute inflammatoire episodes die voorkomen bij behandelde en onbehandelde patiënten. Er zijn twee verschillende soorten reacties die ongeveer 30-50% van alle leprapatiënten doormaken. Deze acute inflammatoire episodes zijn verantwoordelijk voor de permanente zenuwschade in het chronische beloop van de ziekte, met als gevolg verergering van sensibiliteitsverlies, paralyse en deformiteiten. De verschillende reacties hebben andere onderliggende immunologische mechanismen, echter is het nog niet duidelijk hoe ze worden uitgelokt. Er is weinig genotypische variatie in de stammen van *M. Leprae*, wat suggereert dat het ontwikkelen van ziekte en reacties voor een groot deel berust op de werking van het host immuunsysteem. Ook speelt een component genetische betrokkenheid mee, waarbij er beschermende polymorfismen beschreven zijn maar ook enkele die een verhoogd risico geven op reacties.¹²⁻¹⁴

Type 1-reacties, ofwel reversal reacties, manifesteren zich als erytheem en oedeem van de huidlaesies, met vaak pijnlijke perifere neuritis, en snel verlies van de zenuwfunctie. Het treedt meestal op in de eerste maanden van de behandeling tot jaren na afronding van therapie.¹ Het wordt veroorzaakt door een plotseling toenemen van de cellulaire afweer tegen antigene determinanten van *M. Leprae* dan wel tegen kruisreagerende determinanten van de gastheer zelf die met name gelokaliseerd zijn in de schwanncellen en macrofagen.^{3,14} De reactie is goed te behandelen met corticosteroiden en richt zich op het onderdrukken van de acute inflammatie ter voorkoming van verdere schade en verlichting van de pijn.¹²

Type 2-reacties, ofwel ENL, komen voornamelijk voor bij lepromateuze en borderline lepromateuze patiënten met een hoge bacteriële index. Het treedt meestal op gedurende het eerste of tweede jaar en kan jaren episodisch optreden, en gaat gepaard met rode pijnlijke cutane noduli, koorts, iritis, neuritis, lymfadenitis, botpijnen, dactylitis, artritis en pro-

teinurie. Het is een gegeneraliseerde systemische reactie, en kan zich in vele organen voordoen. Men neemt aan dat het onderliggende mechanisme berust op het vormen van antigeen-antilichaam-complexen met depositie in de betrokken organen. Behandeling van lichte reacties kan met NSAIDs. Gemiddelde tot ernstige reacties worden behandeld met thalidomide of corticosteroiden.^{3,12,14} Het grootste voordeel van het gebruik van thalidomide boven corticosteroiden is het verlagen van de glucosebelasting voor de patiënt en het voorkomen van steroidgeïnduceerde complicaties. 85% van de type 2-reacties wordt in Amerika behandeld met thalidomide.¹⁵

CONCLUSIE

Het belangrijkste blijft vroegtijdige herkenning en het starten van een adequate behandeling om invaliderende complicaties te voorkomen. Het brede klinische spectrum van lepra bemoeilijkt de herkenning. Door de juiste classificatie biedt men de patiënt de juiste behandeling. De grootste complicaties worden gezien bij de immunologische reacties. Verre reizen zijn tegenwoordig een stuk toegankelijker, wat de kans groter maakt dat de ziekte wordt opgelopen in endemische gebieden en als importziekte mee naar huis wordt genomen. Met dit artikel hopen we de aandacht weer te verscherpen en invaliderende complicaties te voorkomen.

Met dank aan prof. dr. W.R. Faber.

LITERATUUR

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 6.3 Voorkomen in Nederland. LCI-richtlijn Lepra. 05-05-2011. Beschikbaar via: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Lepra. Geraadpleegd 24 april 2016.
2. Schreuder PA, Noto S, Richardus JH. Epidemiologic trends of leprosy for the 21st century. *Clin Dermatol* 2016;34:24-31.
3. Rodrigues LC, Lockwood DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011;6:464-70.
4. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* 2006;193:346-53.
5. Godal T. Immunological aspects of leprosy - present status. *Prog Allergy* 1978;25:211-42.
6. Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: From the Laboratory to the Clinic. *PLOS Negl Trop Dis* 2014;8:e2655.
7. de Souza VN, Iyer AM, Lammas DA, Naafs B, Das PK. Advances in leprosy immunology and the field application: A gap to bridge. *Clin Dermatol* 2016;34:82-95.
8. Chemotherapy of leprosy: Report of a WHO Study Group. Geneva. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;847:1-24.
9. Reinart LM, Forsetlund L, Bjørndal A, Lockwood D. Interventions for skin changes caused by nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3: CD004833.
10. Daniel E, Ffytche TJ, Kempen JH, Rao PS, Diener-West M,

- Courtright P. Incidence of ocular complications in patients with multibacillary leprosy after completion of a 2 year course of multidrug therapy. Br J Ophthalmol 2006;90:949-54.*
11. *Ridley DS, Jopling WH. Classification of Leprosy According to Immunity. A Five-group System. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1966;34:255-73.*
 12. *Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, Yotsu RR, Ishii N. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. J Dermatol 2012;39:121-9.*
 13. *Naafs B, van Hees CL. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). Clin Dermatol 2016;34:37-50.*
 14. *Pandhu D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013;79: 739-49.*
 15. *Teo S, Resztak KE, Scheffler MA, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. Microbes Infect 2002;4:1193-202.*

TREFWOORDEN

lepra – morbus Hansen – multibacillair – paucibacillair – reversal reactie

KEYWORDS

leprosy – Hansen’s disease – morbus Hansen – multibacillary – paucibacillary – reversal reaction