

Lepra, vaak gemist in Nederland

Henry de Vries

Samenvatting

Lepra is een van de oudst gedocumenteerde ziekten die ook vandaag de dag nog veel leed veroorzaakt. Lepra is een spectrumziekte met complexe immunologische mechanismen die slechts ten dele zijn ontrafeld. Lepra is door een ervaren hulpverlener met gericht dermatologisch en neurologisch onderzoek te diagnosticeren, maar bij voorkeur met aanvullend histopathologisch onderzoek. De ziekte is met multidrug therapy (MDT) goed behandelbaar maar vanwege de duur (6 of 12 maanden) is goede follow-up van belang. In Nederland is lepra vandaag de dag zeldzaam en wordt de ziekte om die reden vaak (te) laat gediagnosticeerd, met blijvende neurologische schade als gevolg. Men moet aan lepra denken wanneer een patiënt uit een lepra-endemisch gebied afkomstig is en huidafwijkingen met gevoelsstoornissen heeft en/of onbegrepen neuropathie. Vanwege het spectrumkarakter en de leprareacties die samenhangen met de behandeling wordt bij een lepraverdenking doorverwijzing naar een dermatoloog met specifieke expertise (zoals in het Amsterdam UMC en Erasmus MC) geadviseerd.

Summary

Leprosy is one of the oldest documented diseases that still causes much suffering today. Leprosy is a spectrum disease with complex immunological mechanisms that have been only partially unraveled. Leprosy can be diagnosed by an experienced healthcare provider with targeted dermatological and neurological examination, but preferably with additional histopathological examination. The disease can be treated well with multidrug therapy (MDT), but because of its duration (6 or 12 months), good follow-up is important. In the Netherlands, leprosy is rare today and is therefore often diagnosed (too) late, resulting in permanent neurological damage. Leprosy should be considered when a patient originates from a leprosy endemic area and has skin lesions with sensory disturbances and/or unexplained neuropathy. Because of the spectrum character and the leprosy reactions

associated with the treatment, referral to a dermatologist with specific expertise (such as at the Amsterdam UMC and Erasmus MC) is recommended in the event of suspected leprosy.

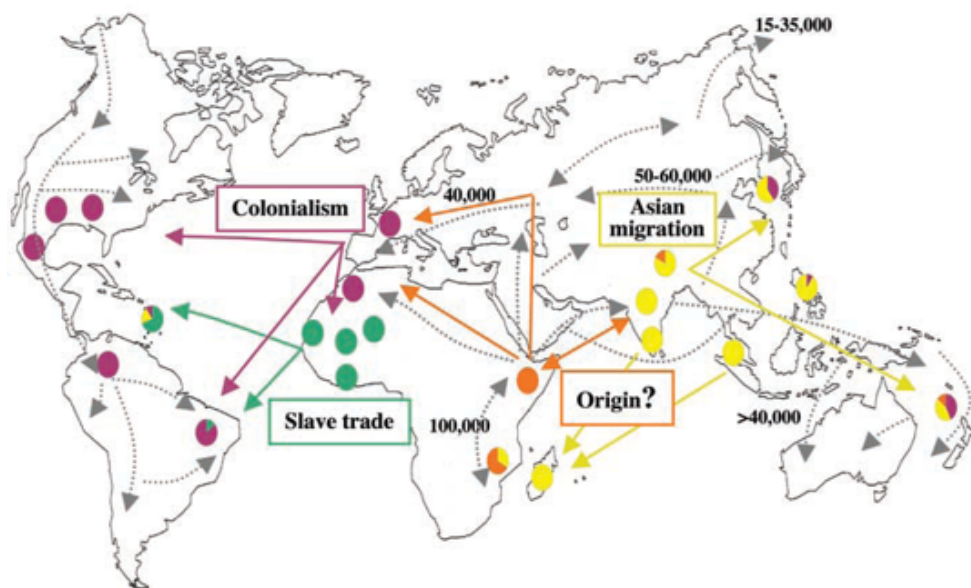
Inleiding

Lepra, ook bekend als de ziekte van Hansen, is een chronische infectieziekte veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*, een obligaat intracellulaire, langzaam delende bacterie die met name de perifere zenuwen en de huid aantast. In tegenstelling tot de meeste bacteriën is *M. leprae* tot op heden niet kweekbaar op kunstmatige voedingsbodems, wat diagnostiek en onderzoek bemoeilijkt. In-vivo-proliferatie is echter wel mogelijk bij het negenbandgordeldier (*Dasypus novemcinctus*), evenals bij de rode eekhoorn en de mens, de enige bekende zoogdiersoorten die op natuurlijke wijze geïnfecteerd kunnen raken [1].

Door middel van moleculair-genetisch onderzoek identificeerden Monot et al. *M. leprae*-DNA in menselijke overblijfselen van circa 80.000 jaar oud, waarmee lepra momenteel (samen met tuberculose) geldt als de oudst bekende infectieziekte die de mensheid heeft getroffen [2]. Deze studie bracht tevens de historische verspreiding van *M. leprae* in kaart. Hieruit bleek dat de verspreidingspatronen nauw samenhangen met prehistorische migratieroutes van de mens. Vanuit Oost-Afrika verspreidde de bacterie zich via het Midden-Oosten naar Europa, Azië en Australië, en bereikte via de Beringlandbrug uiteindelijk het Amerikaanse continent tijdens de laatste ijstijd (zie *figuur 1, pagina 6*). Later werd lepra opnieuw geïntroduceerd in de Nieuwe Wereld via trans-Atlantische migratiebewegingen als gevolg van Europese kolonisatie en de trans-Atlantische slavenhandel.

Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&I), afdeling Dermatologie, prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog. Correspondentieadres: h.j.devries@amsterdamumc.nl.

Figuur 1. De globale verspreiding van *M. leprae*. Lepra heeft de vroegste 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 tekst rechthoekjes. Uit: Monot et al. 13 May 2005 Vol 308 Science.



Lepra heeft een diepgewortelde culturele en religieuze betekenis en wordt in verschillende religieuze tradities – waaronder het christendom – geassocieerd met zonde, onreinheid en goddelijke straf. Bijbelse figuren zoals Job symboliseren het lijden en de sociale uitsluiting die met de ziekte gepaard gingen. Gedurende vele eeuwen werden personen met lepra geïsoleerd in leprozerieën of leprakolonies, doorgaans op grote afstand van de samenleving.

Hoewel lepra tot in de twintigste eeuw endemisch voorkwam in Europa, leidde de ontdekking van de bacteriële verwekker door Gerhard Armauer Hansen in 1873 tot een paradigmaverschuiving in het medisch discours [3]. Hansens ontdekking markeerde het einde van de langdurige wetenschappelijke discussie over de aard van de ziekte – besmettelijk versus erfelijk – en legde de basis voor moderne leprabestrijding. De laatste Europese leprakolonie, op het Griekse eiland Spinalonga, werd in 1957 gesloten. De ontwikkeling en introductie van dapson na de Tweede Wereldoorlog betekende het begin van effectieve farmacologische behandeling van lepra op grotere schaal [4], waarmee het tijdperk van gedwongen levenslange isolatie geleidelijk werd beëindigd.

Lepra in Nederland en de voormalige koloniën

Hoewel lepra in de hedendaagse Nederlandse samenleving vrijwel afwezig is, speelde de ziekte in eerdere eeuwen een belangrijke rol binnen het Koninkrijk der Nederlanden en diens overzeese gebieden. Vanaf de zestiende eeuw nam de incidentie van lepra in Nederland sterk af, een trend die samenviel met veranderingen in levensomstandigheden, hygiëne, bevolkingsdichtheid en mogelijk ook natuurlijke immuniteit. In de loop van de zeventiende en achttiende eeuw verdween de ziekte vrijwel volledig uit het moederland. In de koloniën daarentegen bleef lepra gedurende de negentiende en twintigste eeuw een endemisch probleem, met verstreckende gevolgen voor zowel medische als maatschappelijke praktijken.

Binnen het onderzoeksproject *Leprosy and Empire* werd het Nederlandse koloniale beleid ten aanzien van lepra bestudeerd, met specifieke aandacht voor de verschillen tussen Suriname en Nederlands-Indië [5]. In Suriname – een kolonie met een bevolking die grotendeels bestond uit tot slaaf gemaakten en hun

nakomelingen – werd lepra primair benaderd als een besmettelijke ziekte. Deze perceptie werd gevoed door racistische denkbeelden waarin zwarte lichamen als bron van besmetting werden gezien en witte koloniale elites als kwetsbare en te beschermen groepen. Dit leidde tot een streng regime van segregatie en gedwongen opname in leprozerieën, waarbij patiënten vaak onder erbarmelijke omstandigheden langdurig of levenslang werden geïsoleerd.

In scherp contrast daarmee werd lepra in Nederlands-Indië in 1865 officieel geclassificeerd als een erfelijke aandoening. Deze classificatie weerspiegelde destijds een bredere medische controverse in Europa over de aard van de ziekte – besmettelijk versus erfelijk – en legde de nadruk op familiale en genetische overdracht boven directe besmetting. In de praktijk betekende dit dat leprapatiënten in Nederlands-Indië vaker thuis mochten blijven, mits uit het zicht van de samenleving. Deze benadering ging gepaard met medische surveillancesystemen en sociale stigmatisering, maar leidde minder vaak tot gedwongen institutionalisering dan in Suriname.

De verschillende beleidslijnen kunnen niet los worden gezien van de demografische en bestuurlijke context. Nederlands-Indië was geografisch uitgestrekt, kende een veel grotere en etnisch diverse bevolking en stelde daardoor andere eisen aan koloniale controle-mechanismen. Suriname, met een relatief kleine en centraal bestuurde populatie, bood juist de mogelijk-

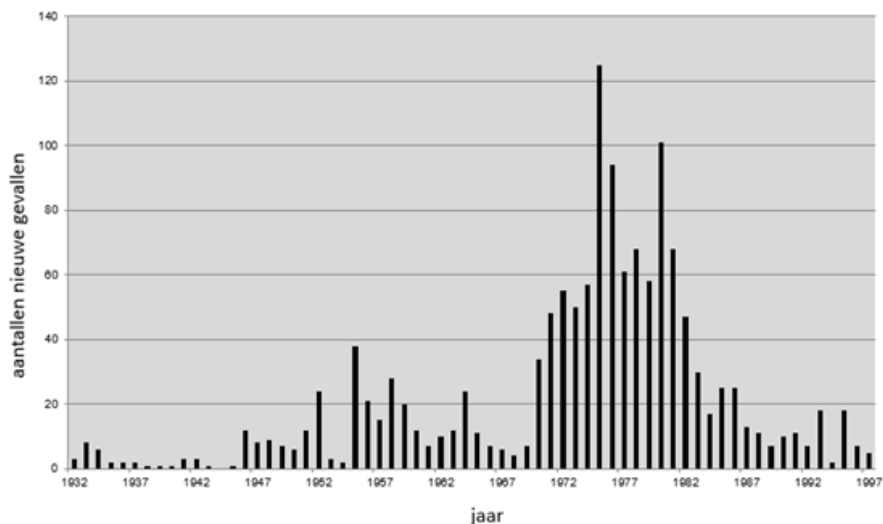
heid tot systematische opsluiting en isolatie van leprapatiënten.

Migratiestromen vanuit deze voormalige koloniën naar Nederland, met name na de onafhankelijkheid van Indonesië in 1945 en van Suriname in 1975, zorgden ervoor dat ook in het naoorlogse Nederland nog incidenteel patiënten met lepra werden gediagnosticeerd (zie *figuur 2*) [6]. Deze casuïstiek vormt een tastbare herinnering aan het koloniale verleden en de langetermijneffecten van ziekteverspreiding, medische beeldvorming en sociaal beleid.

Huidige situatie

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft als doelstelling geformuleerd om lepra wereldwijd te elimineren. Onder eliminatie wordt verstaan dat het jaarlijkse aantal nieuw gediagnosticeerde gevallen onder de drempel van 1 per 10.000 inwoners per land komt te liggen [7]. De eliminatiestrategie van de WHO is multidimensionaal en omvat onder andere vroege opsporing door middel van toegankelijke en laagdrempelige zorg, actieve bron- en contactopsporing, kosteloze verstrekking van medicamenteuze behandeling, en intensieve inzet op het terugdringen van stigma en discriminatie. Deze doelstelling is in grote lijnen gerealiseerd; in het merendeel van de landen is het incidentiecijfer onder de vastgestelde drempel gedaald. Toch zijn er wereldwijd nog 15 landen, waar-

Figuur 2. Aangifte van gevallen van lepra in Nederland, 1932-1997. Twee verheffingen samenvallend met de onafhankelijkheid van Indonesië (in 1945) en Suriname (in 1975) zijn zichtbaar. Bron: Inspectie voor de Gezondheidszorg.

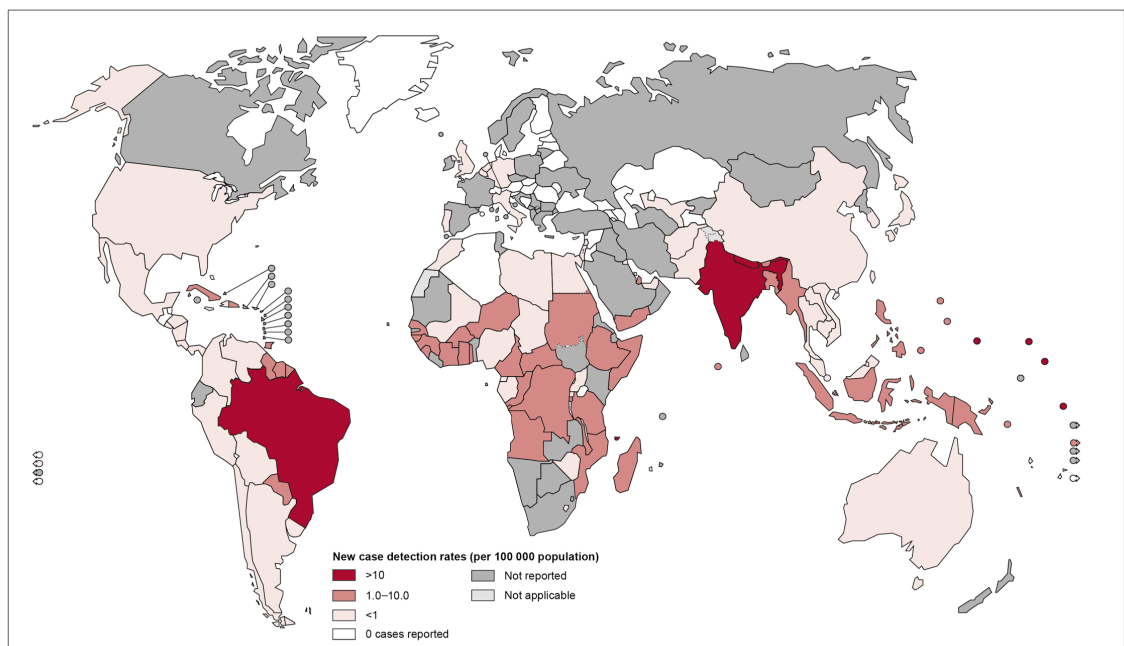


onder India, Brazilië en Nepal, waar deze eliminatiedrempel nog niet is bereikt (zie *figuur 3*) [8]. Dit betekent echter niet dat de ziekte geen volksgezondheidsprobleem meer vormt. In 2018 werden nog altijd meer dan 208.000 nieuwe gevallen van lepra gerapporteerd, verspreid over 127 landen [9]. Een essentieel onderdeel van de wereldwijde eliminatiecampagne betreft het bestrijden van stigma en discriminatie jegens mensen met (uitbehandelde) lepra. Met name in endemische landen vormt stigmatisering een substantiële barrière voor tijdige diagnose en behandeling. Hoewel lepra tegenwoordig goed behandelbaar is, leidt sociale stigmatisering ertoe dat patiënten vaak pas in een laat stadium medische hulp zoeken. Hierdoor nemen transmissiekansen toe en ontstaat er een grotere kans op onomkeerbare zenuwbeschadiging, resulterend in blijvende lichamelijke beperkingen (graad 2-invaliditeit). In Nederland worden jaarlijks nog ongeveer tien nieuwe gevallen van lepra vastgesteld. Deze betreffen in alle gevallen importinfecties, waarbij de besmetting

buiten Nederland heeft plaatsgevonden. Naast deze nieuwe patiënten bestaat er een kleine maar significante groep voormalige leprapatiënten met irreversibele neuropathie en misvormingen aan de extremiteiten, die langdurige, vaak levenslange, medische zorg nodig hebben. Het gaat hierbij hoofdzakelijk om mensen afkomstig uit de voormalige Nederlandse koloniën.

Ook binnen deze groep van chronische ex-leprapatiënten is stigma een aanhoudend probleem. Uit een Nederlandse studie uit 2011 bleek dat het merendeel van deze patiënten kampt met een laag zelfbeeld en sociale uitsluiting [10]. Bovendien blijkt dat het gebrek aan kennis over lepra onder zorgverleners in laagendemische gebieden, zoals Nederland, leidt tot diagnostische vertraging [11]. Ondanks het karakteristieke klinische beeld wordt de diagnose lepra vaak pas gesteld nadat er al substantiële zenuw schade is opgetreden – een probleem dat in veel niet-endemische landen wordt gerapporteerd [12].

Figuur 3. Lepra-incidentie (per 10.000 inwoners) schatting in 2016. Bron: WHO.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2017. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Pathofysiologie en transmissiekans

M. leprae is een intracellulaire, zuurvaste, staafvormige bacterie die positief kleurt met de Wade-Fite-kleuring (een histologische kleuring die wordt gebruikt om de leprabacterie te detecteren in weefselpreparaten) en lichtmicroscopisch aantoonbaar is. De bacterie heeft een uitgesproken tropisme voor perifere zenuwen en huidweefsel, met voorkeur voor anatomische locaties met een relatief lage temperatuur, zoals de huid van de oorlel, elleboogpunt en knieschijf. De bacterie vertoont een uitzonderlijk trage delingstijd, variërend van 18 tot 42 dagen, hetgeen haar tot een van de langzaamst groeiende humane pathogenen maakt [12]. Ter vergelijking: *Mycobacterium tuberculosis* heeft een delingstijd van ongeveer 20 uur.

In zenuwweefsel nestelt *M. leprae* zich voornamelijk binnen Schwann-cellen rondom axonale structuren. In cutane structuren vindt bacteriële replicatie plaats in de muscoli arrectores pilorum, haarfollikels, zweetklieren en arteriolen. Bij onbehandelde patiënten kunnen bacteriën ook worden aangetroffen in lichaamsvloeistoffen zoals nasale secreties, sputum, zweet, talg, sperma, tranen en moedermelk. Met name het neusslijmvlies lijkt een belangrijke reservoirfunctie te vervullen.

Hoewel het exacte transmissiemechanisme van *M. leprae* nog altijd niet volledig is opgehelderd, wordt aangenomen dat transmissie voornamelijk plaatsvindt via langdurig huid-op-huidcontact of door de inhalatie van aerosolen afkomstig van patiënten met multibacillaire lepra, bij wie hoge bacteriële concentraties in het neusslijmvlies worden aangetroffen. Desondanks is de kans op daadwerkelijke transmissie bijzonder gering. Meer dan 95 procent van de bevolking lijkt immunologisch resistent en elimineert de bacterie subklinisch. In deze gevallen kunnen wel specifieke antistoffen, zoals anti-PGL-1 (anti-fenolisch glycolipide-I), worden aangetoond zonder dat er klinische symptomen optreden.

Factoren die transmissie faciliteren zijn onder meer innig en langdurig contact, 'crowding' in huishoudens, slechte hygiënische omstandigheden, en andere sociale omstandigheden waarin 'crowding' een rol speelt zoals gevangenissen en weeshuizen. In gematigde klimaatzones zoals Nederland wordt tegenwoordig geen transmissie van *M. leprae* meer waargenomen. Contact met een onbehandelde patiënt leidt in deze context dan ook niet tot besmetting.

De incubatieperiode van lepra is opmerkelijk variabel,

met meldingen variërend van enkele weken (waarbij zelfs neonatale transmissie niet geheel is uitgesloten) tot meerdere decennia. De gemiddelde incubatieperiode wordt geschat op drie tot vijf jaar. Casuïstiek van voormalige militairen die pas jaren na verblijf in endemische gebieden symptomatisch werden, onderstreept deze lange latentietijd.

In tegenstelling tot tuberculose heeft co-infectie met hiv geen invloed op het beloop van lepra [13]. De onderliggende hypothese is dat verschillen in de replicatiesnelheid van de bacteriën, evenals de mate van immuunactivatie in lepra- versus tuberculosegranulomen, deze paradoxale bevinding kunnen verklaren.

Immunologische respons en het lepra-spectrum

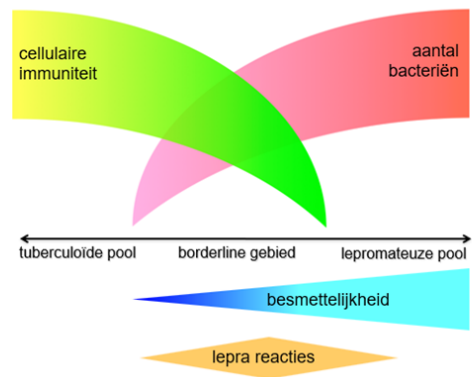
Zoals eerder besproken, verloopt een infectie met *M. leprae* bij circa 95 procent van de blootgestelde personen subklinisch. Slechts een minderheid ontwikkelt een klinisch manifeste vorm van lepra. Bij deze groep ontstaat doorgaans eerst een indeterminante fase, die zich kenmerkt door een of enkele rode of hypopigmenteerde huidlaesies. In het merendeel van de gevallen verdwijnen deze spontaan; slechts een klein deel van de patiënten ontwikkelt een chronische vorm van de ziekte.

De aard en ernst van de klinische presentatie worden vrijwel volledig bepaald door de effectiviteit van de cellulaire immuunrespons tegen *M. leprae*. Deze immuunrespons bepaalt niet alleen of een persoon de ziekte ontwikkelt, maar ook welke vorm daarvan (zie tabel 1, pagina 10).

De Ridley & Jopling-classificatie is de meest gangbare systematiek om klinische lepra-uitingen te categoriseren [14]. Het spectrum varieert van tuberculoïde lepra, gekenmerkt door een krachtige, maar veelal schadelijke, Th1-gemedieerde immuunrespons, tot lepromateuze lepra, waarbij een anergische toestand leidt tot onbelemmerde bacteriële proliferatie. Tussen deze twee uitersten bevinden zich de zogeheten borderlinevormen, die immunologisch en klinisch instabiel zijn en afhankelijk van immuunfluctuaties progressie of regressie kunnen vertonen (zie figuur 4, pagina 11). Bij tuberculoïde lepra is sprake van granulomateuze ontstekingen met perifere zenuwbetrokkenheid, in afwezigheid van aantoonbare zuurvaste staven. Histopathologisch zijn

uitgebreide granulomen zichtbaar met prominente perineurale ontsteking. Ondanks de lage bacteriële belasting is de zenuw schade vaak ernstig. Deze vorm is geassocieerd met een Th1-cytokineprofiel, waaronder interleukine-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), en tumornecrosisfactor- β (TNF- β), evenals een robuuste, antigeenspecifieke T-celrespons. Aan de andere kant van het spectrum bevindt zich de lepromateuze vorm, gekenmerkt door een dominante Th2-respons met verhoogde spiegels van IL-4, IL-5 en IL-10. Histologisch is het beeld gedomineerd door schuimige macrofagen (Virchow-cellen) met een overvloed aan intracellulaire zuurvaste bacillen [15]. Deze patiënten vertonen hypergammaglobulinemie, maar zijn desondanks niet in staat om de bacterie te klaren. Een aparte entiteit binnen het spectrum is de primair neuritische lepra, waarbij patiënten uitsluitend perifere neuropathie ontwikkelen zonder begeleidende huidafwijkingen. Deze vorm is zeldzaam en wordt vaak laat herkend. Diagnostiek vereist een zenuwbiopsie voor histopathologische bevestiging van de infectie.

Figuur 4. Het lepraspectrum volgens Ridley & Jopling. De verschillende klinische uitingen van lepra zijn gebaseerd op de immuunrespons van de gastheer.



Naar: Ridley en Jopling, Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis. juli-sept. 1966.

Tabel 1. De klinische lepramanifestatie na expositie is afhankelijk van de cellulaire immuniteit tegen de leprabacterie.

Individuele cellulaire immuniteit	Aantallen leprabacteriën	Klinische lepramanifestatie (volgens Ridley & Jopling)	WHO-classificatie
Excellent	Geen	Geen infectie	
Goed	Zeer weinig	Subklinische infectie met spontane genezing	
Matig	Weinig	Indeterminate lepra (I) Primair neuritische lepra (PN) Tuberculoïde lepra (TT) Borderline-tuberculoïde lepra (BT)	Paucibacillaire (PB) lepra (< 5 huidlaesies)
Slecht	Veel	Midborderline lepra (BB) Borderline-lepromateuze lepra (BL)	Multibacillaire (MB) lepra (≥ 5 huidlaesies)
Zeer slecht / geen	Zeer veel	Lepromateuze lepra (LL)	

Naar: Yawalkar SJ Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. 8th edition, Novartis Foundation for Sustainable Development, Bazel, Zwitserland.

Klinische manifestaties van lepra

Conform de Ridley & Jopling-classificatie wordt lepra onderverdeeld in vijf hoofdvormen: tuberculoïde lepra (TT), borderline tuberculoïde lepra (BT), midborderline lepra (BB), borderline lepromateuze lepra (BL) en lepromateuze lepra (LL). Deze vormen vertegenwoordigen een continuüm van immunoresponsen en klinische presentaties, waarbij TT en LL respectievelijk de immunologische en klinische extremen vormen. Hieronder volgt een beschrijving van de dermatologische en neurologische kenmerken van de verschillende lepravormen binnen dit spectrum.

Tuberculoïde lepra (TT)

TT is klinisch herkenbaar aan een of enkele scherp begrensde, hypogepigmenteerde, erythemateuze of hypergepigmenteerde maculae (zie *figuur 5*), meestal kleiner dan 10 cm in diameter. In sommige gevallen presenteert de laesie zich als een vlakke papel of plaque. Opvallend is het verlies van zweetsecretie en haargroei binnen de laesie. Volledig gedepigmenteerde maculae wijzen eerder op vitiligo en zijn atypisch voor lepra. Sensorische afwijkingen zijn prominent: tast-, pijn- en temperatuurzin zijn vaak verminderd of afwezig binnen de laesies. Neurologische betrokkenheid manifesteert zich als zwelling en gevoeligheid van perifere zenuwen (zoals de n. ulnaris in de sulcus ulnaris), paresthesieën, hypesthesie of anesthesie en motorische uitval in aangedane extremiteiten.

Borderline lepra (BT, BB, BL)

De borderlinevormen zijn het meest prevalent en vertegenwoordigen een immunologisch labiel tussengebied binnen het lepraspectrum. Ze worden gekenmerkt door meerdere koperkleurige tot erythemateuze plaques, maculae en annulaire laesies (zie *figuur 6 en 7*). Deze vormen zijn klinisch instabiel en kunnen in de loop der tijd verschuiven richting TT of LL. Borderline lepra gaat gepaard met de meest uitgesproken en uitgebreide zenuwschade van alle lepravormen.

- Borderline tuberculoïde (BT) laesies zijn asymmetrisch verdeeld, kleiner in aantal, droger, met duidelijke haaruitval en anesthesie binnen de laesies.
- Midborderline (BB) is zeldzamer en vormt het midden van het spectrum met overlappende

kenmerken.

- Borderline lepromateuze (BL) laesies zijn glanzender, slechter begrensd, talrijker en symmetrisch over het lichaam verspreid.

Figuur 5. Tuberculoïde (TT) lepra. Twee scherpbegrensde hypergepigmenteerde maculae met verdikte cutane zenuwen op de onderarm. Collecte familie Wansdorf.



Figuur 6. Borderline tuberculoïde (BT) lepra. Verheven erythemateuze iets glanzende plaque op de romp.



Lepromateuze lepra (LL)

LL-lepra wordt gekenmerkt door een diffuus erytheem van het gelaat, vaak verergerd door blootstelling aan zonlicht. Neusbetrokkenheid is frequent, met symptomen als bloederige rinorroe, septumperforatie en uiteindelijk de ontwikkeling van een zadelneus. Andere extracutane manifestaties omvatten oogbetrokkenheid (met risico op blindheid) en testiculaire betrokkenheid, wat kan resulteren in fertiliteit, impotentie en gynaecomastie.

Figuur 7. Midborderline (BB) lepra. Multipele annulaire erythemateuze plaques op de nates. Collectie familie Wansdorf.



Figuur 8. Lepromen bij patiënt met lepromateuze lepra (LL).



Cutaan presenteert LL zich met talloze kleine, glanzende, slecht begrensde, symmetrisch verdeelde maculae, die in tegenstelling tot TT vaak géén sensorisch verlies vertonen. Het verlies van laterale wenkbrauwbeharing (madarosis) is karakteristiek. Nodulaire laesies – lepromen – ontstaan vaak eerst op de oorschelpen en breiden zich vervolgens uit naar het gelaat en de rest van het lichaam (zie *figuur 8*). Bij uitgebreide nodulaire betrokkenheid in het gelaat kan een zogenoemd *facies leonina* of 'leeuwengezicht' ontstaan, veroorzaakt door cutane verdikkingen en vervorming van de gelaatstrekken.

Diagnostiek

Om in contexten met beperkte middelen diagnostiek mogelijk te maken, hanteert de WHO een vereenvoudigde classificatie van lepra. De aanwezigheid van minder dan vijf hypopigmenteerde huidlaesies met sensibiliteitsverlies is voldoende voor de diagnose 'paucibacillaire lepra' (PB). Bij vijf of meer soortgelijke laesies wordt gesproken van 'multibacillaire lepra' (MB). Dit onderscheid is diagnostisch pragmatisch en bepaalt tevens de behandelduur. Anamnestic relevante gegevens betreffen de aard en duur van neurologische klachten, eerdere behandeling, verblijf in endemische gebieden, en contact met bekende leprapatiënten. Bij lichamelijk onderzoek wordt de huid geïnspecteerd, waarbij verdachte laesies getest worden op sensibiliteit (koude, pijn, druk). Instrumenteel kan het gebruik van Semmes-Weinstein-monofilamenten bijdragen aan kwantificering van het sensibiliteitsverlies, met name aan handen en voeten.

Palpatie van oppervlakkig gelegen perifere zenuwen (n. ulnaris, n. radialis, n. medianus, n. auricularis magnus, n. supraorbitalis, n. peroneus communis en n. tibialis posterior) kan afwijkingen aan het licht brengen zoals verdikkingen of drukpijn. Spieratrofie, droge huid (door denervatie van zweetklieren), klauwhand of predikershand en ulcera op drukpunten zoals op de voetzolen zijn aanwijzingen voor neuropathie.

Aanvullend onderzoek is gericht op directe detectie van *M. leprae*. Bacteriologisch onderzoek vindt plaats via lichtmicroscopie van prikkelserum (verkregen via huidkrasjes op koele locaties zoals oorlellen of knieën), gekleurd met Ziehl-Neelsen- of Fite-Faraco-kleuring. Histopathologisch onderzoek ondersteunt de classificatie binnen het lepraspectrum. Moleculair-diagnostische technieken, zoals PCR op huidbiopten,

bieden hoge sensitiviteit en specificiteit. Serologische testen (anti-PGL-1) onderscheiden echter actieve en doorgemaakte infecties niet van elkaar en zijn beperkt bruikbaar. De leprominehuidtest, gericht op T-celreactiviteit, is onvoldoende sensitief bij PB-lepra en wordt niet routinematig aanbevolen.

Behandeling

Lepra is goed te behandelen met een combinatie van antibiotica (multidrug therapy, MDT), bestaande uit rifampicine, dapson en clofazimine. Om resistentie te voorkomen, wordt deze combinatie afhankelijk van de classificatie gedurende zes maanden (PB) dan wel twaalf maanden (MB) toegepast. Clofazimine is alleen geïndiceerd bij MB-lepra.

Vroege behandeling voorkomt blijvende zenuw-schade. Monitoring van leverfunctie en hematologisch profiel is aan te bevelen, met name vanwege de bij dapson gerapporteerde hemolyse (verergerd bij G6PD-deficiëntie) en het potentieel ernstige dapson-hypersyndroom [16,17]. Rifampicine veroorzaakt een karakteristieke roodbruine verkleuring van urine. Clofazimine leidt tot pigmentatie van de huid, wat in sommige culturen stigmatiserend kan werken.

In endemische gebieden kunnen recidieven optreden, vaak door herinfectie. Restschade na behandeling is frequent, met neurologische, visuele, neurologisch en psychosociale implicaties [18]. Reconstructieve chirurgie (bijvoorbeeld peestransposities) en multidisciplinaire revalidatie zijn bij een deel van de ex-patiënten noodzakelijk.

Follow-up en complicaties

Het beloop van lepra wordt geregeld gecompliceerd door inflammatoire episodes, de zogeheten 'leprareacties'. Deze zijn in te delen in type 1 (reversal reaction, RR) en type 2 (erythema nodosum leprosum, ENL).

RR ontstaat door plotselinge toename van de cellulaire immuniteit (type IV-overgevoelighedsreactie), met name bij patiënten met borderlinevormen. Huidafwijkingen verergeren, worden pijnlijk en verheven; soms ulcereren ze. Perifere zenuwen kunnen acuut pijnlijk worden, met snel progressieve paresen. RR vereist snelle toediening van systemische corticosteroïden (prednison) om irreversibele schade te voorkomen.

ENL ontstaat later in het beloop, vaak tijdens of na behandeling, en wordt veroorzaakt door immuun-complexdepositie. Klinisch presenteert dit zich met

pijnlijke subcutane noduli, koorts, malaise en oedeem. Ernstige vormen kunnen gepaard gaan met iridocyclitis, epididymo-orchitis en systemische vasculitisverschijnselen. Behandeling varieert van NSAID's tot systemische immunosuppressiva, waarbij thalidomide effectief is, maar wegens teratogeniciteit beperkt beschikbaar is. Bij langdurige behandeling met corticosteroïden zijn iatrogene complicaties een belangrijk aandachtspunt.

Conclusie

Ondanks eeuwenlange medische aandacht blijft lepra een niet-geëlimineerde infectieziekte met een groot potentieel voor chronisch lijden. De ziekte kent een breed klinisch spectrum, bepaald door de mate van cellulaire immuniteit tegen *M. leprae*, en vereist daarom gedegen klinische evaluatie. Vroege herkenning en behandeling met MDT kunnen transmissie en onomkeerbare schade beperken. In niet-endemische regio's, zoals Nederland, wordt de diagnose vaak vertraagd gesteld, wat leidt tot blijvende restschade. Aandacht voor stigmatisering, psychosociale begeleiding, en specialistische verwijzing is essentieel voor adequate zorg. De afdelingen dermatologie van het Amsterdam UMC en het Erasmus MC beschikken beide over gedegen lepra-expertise.

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dit artikel is een aangepaste versie van een eerder verschenen publicatie in het Tijdschrift voor Infectieziekten (TIJDSCHR INFECT 2021;16(1):3-11).

Referenties

1. Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A, et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science*. 2016;354(6313):744-7.
2. Monot M, Honore N, Garnier T, et al. On the origin of leprosy. *Science*. 2005;308(5724):1040-2.
3. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J, Iwanowicz-Palus G. Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912)—the 100th anniversary of the death of the discoverer of *Mycobacterium leprae*. *Clin Dermatol*. 2013;31(5):653-55.
4. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):420-34.
5. Snelders S, van Bergen LH, F. Leprosy and the Colonial Gaze: Comparing the Dutch West and East Indies, 1750–1950. *Social History of Medicine*. 2019.
6. Post E, Chin ALRA, Bouman C, Naafs B, Faber WR. [Leprosy in The Netherlands in the period 1970-1991]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994;138(39):1960-3.
7. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ*. 2005;83(3):230-5.

8. Smith CS, Aerts A, Saunderson P, Kawuma J, Kita E, Virmond M. Multidrug therapy for leprosy: a game changer on the path to elimination. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):e293-e7.
9. Global leprosy update, 2018: accelerating reduction of disease burden. *Wkly Epidemiol Rec.* 2019;94(35/36):389-412.
10. De Groot R, Van Brakel WH, De Vries HJ. Social implications of leprosy in the Netherlands--stigma among ex-leprosy patients in a non-endemic setting. *Lepr Rev.* 2011;82(2):168-77.
11. S Ramdas, MFS van der Loeff, CLM van Hees, HJC de Vries. Late diagnosis of leprosy in the Netherlands: a medical-anthropological study from a patient and healthcare provider perspective. *Lepr Rev.* 2024;95(4): ID: e2024096.
12. Yawalkar SJ. *Leprosy for medical practitioners and paramedical workers.* 8th edition ed. Basel, Switzerland: Novartis Foundation for Sustainable Development; 2009.
13. Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):350-60.
14. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34(3):255-73.
15. Janeway CA, Travers P, Walport, M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th edition ed. New york: Garland Science; 2001.
16. Hoogeveen RM, van der Bom T, de Boer HH, et al. A lethal case of the dapsone hypersensitivity syndrome involving the myocardium. *Neth J Med.* 2016;74(2):89-92.
17. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med.* 2013;369(17):1620-8.
18. de Vries HJ, de Groot R, van Brakel WH. Social participation of diabetes and ex-leprosy patients in the Netherlands and patient preference for combined self-care groups. *Front Med (Lausanne).* 2014;1:21.