

Lepra, je moet er aan denken!

A. H. VAN DER WILLIGEN, R. A. M. CHIN A LIEN, TH. VAN JOOST, E. STOLZ EN B. NAAFS

Dames en Heren,

Aan de hand van drie patiënten die het afgelopen jaar onze polikliniek bezochten, willen wij de in Nederland zeldzame aandoening lepra wederom onder uw aandacht brengen. In 1983 is voor het laatst een klinische les over lepra in dit tijdschrift verschenen.¹ Nu, zes jaar later, blijkt dat artsen uit verschillende disciplines nog steeds misleid kunnen worden door deze aandoening.

Patiënt A, een 27-jarige, in Suriname geboren en sinds 1975 in Nederland woonachtige, Hindoestaanse man bezocht in december 1987 een neuroloog met klachten van tintelingen in zijn vingers en krachtverlies van zijn linkerhand. Tevens bestonden er niet jeukende huidafwijkingen op de vingers en in de handpalm. Op grond van een bij palpatie pijnlijke carpale tunnel en een verminderde sensibiliteit en motorische functie van de duimmuis werd de diagnose carpale-tunnelsyndroom gesteld en werd patiënt geopereerd. De huidafwijking werd als psoriasis geduid. Het krachtverlies in de linkerhand nam echter toe en de huidafwijkingen ontstonden ook aan de rechterhand, de onderarmen en de rechterknie. Op verzoek van patiënt werd hij door zijn huisarts naar de afdeling neurologie van ons ziekenhuis verwezen. De huisarts overwoog in zijn verwijsbrief de diagnose lepra.

De afdeling neurologie verwees patiënt naar ons door met de vraagstelling: lepra of psoriasis? Bij navraag bleek de moeder van patiënt in haar jeugd behandeld te zijn geweest voor lepra. Het nader ingestelde onderzoek bevestigde de diagnose borderline-tuberculoïde/borderline-borderline lepra in 'downgrading'-reactie.

Patiënt B, een 39-jarige, in Indonesië geboren en sedert eind 1987 in Nederland verblijvende vrouw bezocht midden 1988 haar huisarts met een licht schilferende plek op de linker onderarm. De aandoening werd geduid als een dermatomycose en als zodanig behandeld. Ondanks deze behandeling breidde de aandoening zich uit. Er ontstonden matig scherp begrensde gehypopigmenteerde licht erythemateuze maculae op de linker onderarm en het linker onderbeen. Patiënte werd verwezen naar een dermatoloog, die klinisch de diagnose dermatomycose bevestigde. Ondanks een voor een dermatomycose adequate therapie ontstonden er nu onscherp begrensde

erythematosquameuze maculae op de handpalm en knie links. Patiënte klaagde over paresthesie in haar linkerarm die geduid werd als psychogeen. Een Indonesische dermatoloog, op bezoek in Nederland, adviseerde patiënte onze polikliniek te bezoeken. Bij navraag bleek dat het patiënte zelf was opgevallen dat de aangedane plekken verminderd gevoelig waren bij aanraking. In de familie kwam geen lepra voor. Het nader ingesteld specifiek dermatologisch onderzoek bevestigde tenslotte de diagnose downgrading tuberculoïde/borderline-tuberculoïde lepra.

Patiënt C, een 63-jarige, in Indonesië geboren en sinds 1959 in Nederland wonende man, was al enkele jaren bij zijn artsen bekend wegens diabetes mellitus type II en arteriële hypertensie. Sedert drie jaar had hij in toenemende mate last van tintelingen in beide handen met krachtverlies en sedert meer dan een jaar van spontaan opkomende blaren op beide handen. De laatste zes maanden was de blaarvorming in ernst toegenomen. De middelvinger van de rechterhand werd geamputeerd wegens een ernstige secundaire infectie. Er ontwikkelden zich klauwhanden met duidelijke parese van de intrinsieke handmusculatuur en de spiertjes van de duim en pinkmuis. Er was tevens een beginnende klapvoet links. In het verleden waren diverse huidbiopten verkregen, zonder dat er een definitieve diagnose kon worden gesteld. De hypesthesie werd geduid als passend bij diabetes mellitus.

Ter uitsluiting van een porfyrie werd patiënt naar onze afdeling verwezen. Anamnestic bleek dat er geen lepra in de familie voorkwam. Het ingestelde onderzoek paste bij de diagnose zuiver neurale borderline-lepromateuze lepra.

Deze ziektegeschiedenissen laten wederom zien dat lepra vele 'gezichten' heeft. Dit is dan ook de reden dat artsen uit verschillende disciplines geconsulteerd kunnen worden door patiënten met deze in West-Europa zelden voorkomende, maar geestelijk en lichamelijk diep ingrijpende aandoening. Het jaarlijks aantal geregistreerde gevallen van lepra in Nederland is volgens de gegevens van de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid niet hoog, in 1987 en 1988 waren dit er respectievelijk 14 en 12. De infecties zijn vrijwel zeker steeds buiten Nederland geacquireerd.

De verscheidenheid aan klinische manifestaties hangt nauw samen met het immunologisch spectrum waarbinnen deze aandoening voorkomt.² Aan de ene kant van het spectrum bevinden zich patiënten met een sterke cellulair immunoreactiviteit tegen *Mycobacterium leprae*-anti-

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Dermatologie en Venereologie, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.
A.H. van der Willigen en R.A.M. Chin A Lien, assistent-geneeskundigen; prof.dr. Th. van Joost, prof.dr. E. Stolz en dr. B. Naafs, dermatovenerologen.

Correspondentie-adres: dr. B. Naafs.

genen, de tuberculoïde lepra (TT), en aan de andere kant patiënten zonder aantoonbare cellulaire immunoreactiviteit tegen *M. leprae*: de lepromateuze lepra (LL). Tussen deze stabiele polaire vormen bevindt zich de instabiele borderline-groep met een verdere onderverdeling. Vertoont het ziektebeeld meer tuberculoïde aspecten dan is er sprake van een borderline-tuberculoïde (BT) lepra; zijn er meer lepromateuze symptomen, dan wordt het borderline-lepromateuze (BL) lepra genoemd. Mid-borderline-lepra (BB) heeft symptomen van beide polen en is het meest instabiel. De term 'instabiel' wijst er op, dat de cellulaire immunoreactiviteit en daarmee de klinische verschijnselen kunnen veranderen. Indien dit gebeurt, spreekt men van upgradering of downgradering van de lepra.

Het grote probleem bij lepra is de zich voordoende neuritis met zenuwbeschadiging. Deze kan zowel ontstaan bij onbehandelde als bij de behandelde patiënt. In borderline-lepra ontstaat deze zenuwbeschadiging vooral tijdens de 'reversal reactie'. Klinisch uit zich deze reactie in het opvlammen van de reeds aanwezige huidafwijkingen en het ontstaan van nieuwe. Zenuwen worden dikker en gevoelig, en de perifere neuropathie breidt zich uit. Deze reactie is te beschouwen als een allergische reactie, type 4 volgens Coombs en Gell.

De reversal reactie kan onderverdeeld worden in een upgradering-reactie, dat wil zeggen er vindt een verschuiving plaats naar de tuberculoïde pool van het spectrum, en een downgradering-reactie, waarbij een verschuiving plaatsvindt naar de lepromateuze pool. Bij de upgradering-reactie is de cellulaire immunorespons gericht tegen de zogenaamde protectieve antigenen die gerelateerd zijn aan resistentie tegen *M. leprae* en bij de downgradering-reactie tegen de zogenaamde niet-protectieve antigenen.³ Het is niet bekend waarom zich bij sommige leprapatiënten een reversal reactie ontwikkelt. Bij de behandelde patiënt ontstaat deze reactie in voorkomende gevallen meestal vrij kort (binnen enkele maanden) na het instellen van de chemotherapie. Mogelijk speelt het vrijkomen van antigenen uit de gedode leprabacteriën een rol.⁴ Bij de onbehandelde patiënt speelt misschien een toegenomen 'antigeen-belasting' door vermeerdering van *M. leprae* of sensibilisatie voor specifieke, kruisreagerende antigenen, afkomstig van andere bacteriën, een rol. Reversal reacties worden ook gezien post partum, na verlagen of staken van immunosuppressieve medicatie en na een periode van ondervoeding. Een verklaring hiervoor is een niet-specifieke toename van de cellulaire immuniteit.³

De zenuwbeschadiging wordt deels door immunologische, deels door mechanische factoren veroorzaakt. Axonen worden door de inflammatoire reactie binnen het endoneurium gecompriëerd.^{3,5} De beschadiging raakt zowel de sensorische vezels, hetgeen leidt tot de hyp- en anesthesie, als de motorische vezels, hetgeen leidt tot parese en paralyse. Ook kunnen de autonome vezels beschadigd worden, hetgeen leidt tot afname van de zweet- en talgsecretie.

Behandeling. Een reversal reactie moet met immunosuppressiva (prednison) behandeld worden.³ De huidige behandeling van multibacillaire (lepromateuze) lepra

bestaat uit dapson 100 mg per dag, clofazimine 100 mg om de dag en rifampicine 600 mg eenmaal per maand gedurende 24 maanden, en voor paucibacillaire (tuberculoïde) patiënten 100 mg dapson per dag en eenmaal per maand rifampicine 600 mg gedurende 6 maanden.⁶

De diagnose lepra kan klinisch gesteld worden op grond van een drietal criteria, waarvan er altijd twee tegelijkertijd aanwezig moeten zijn:

– Gehypopigmenteerde of erythemateuze maculae met verlies van het fijne tastgevoel. (Dit kan getest worden door middel van een tot draadje gedraaid wattenbolletje.)

– Verdikte perifere zenuwen.

– 'Skinsmear'-onderzoek positief voor zuurvaste staafjes.

Histopathologisch onderzoek van een huid- en (of) zenuwbiopt kan de diagnose bevestigen. Ook serologisch onderzoek is mogelijk: een 'enzyme linked immunosorbent assay' (ELISA) voor het *M. leprae* specifiek fenolische glycolipide en een ELISA-inhibitietest voor een *M. leprae* specifiek epitoom op het 36KD lepra-eiwit zijn beschikbaar.^{7,8} Deze tests zijn vrijwel altijd positief bij leprapatiënten, met uitzondering van een enkele patiënt met de tuberculoïde vorm. Helaas kunnen ook lepracontacten een positieve reactie vertonen. De Mitsuda-test, een intracutane test met *M. leprae*-antigeen, is voor de diagnose van weinig nut. Bij lepromateuze patiënten is de uitslag namelijk negatief. Voor de classificatie van de verschillende vormen van lepra kan de test echter wel van nut zijn.

Zoals uit de ziektegeschiedenissen van de drie beschreven patiënten blijkt, wordt lepra vaak niet direct onderkend of wordt de diagnose niet overwogen, ondanks het feit dat in dit tijdschrift meermalen aandacht is besteed aan deze aandoening.^{1,9-12} Bij patiënt A werd de diagnose carpale-tunnelsyndroom gesteld, bij patiënt B dermatomycose, bij patiënt C diabetische neuropathie.

Patiënt A had echter duidelijk vergrote perifere zenuwen en hypesthesische huidafwijkingen. Hierop is de diagnose lepra klinisch met vrij grote zekerheid te stellen. Toename van het aantal huidlaesies en toename van neuropathie bij pijnlijke zenuwen wezen op een reversal reactie. De aanwezigheid van laesies op de handpalmen paste bij een mid-borderline-lepra. Het histopathologische beeld toonde het voorkomen van schuimige macrofagen samen met Langhans-reuzencellen. Bacteriën werden niet gezien. Dit beeld behoorde bij snel downgradering BT-BB-lepra.¹³

Patiënt B had scherp begrensde erythemateuze en gehypopigmenteerde plekken met duidelijk gevoelsverlies. De diagnose lepra was hiermee zeer waarschijnlijk. Het resultaat van huidbiopsie was in overeenstemming met de diagnose TT-BT-lepra; er werden geen bacteriën aangetoond. Gezien de snelle uitbreiding van de aangedaste huid moest hier sprake zijn van een downgradering-lepra.

De diagnose bij de derde patiënt, C, was moeilijker te stellen. Er waren geen huidafwijkingen die bij lepra pasten en het was twijfelachtig of de beide Nn. radio-

cutanei verdikt waren. Bovendien past een perifere neuropathie met zo duidelijke motorische componenten niet geheel bij de diagnose diabetische neuropathie. Een zenuwbiopsie bevestigde de diagnose BL-lepra; in het zenuwweefsel bevonden zich macrofagen vol zuurvaste staafjes. Het huidbiopt vertoonde geen afwijkingen. De puur neurale vorm van lepra is vrij zeldzaam en wordt voornamelijk op het Indiase subcontinent gezien.

Bij alle drie patiënten paste de lepraserologie bij de diagnose.

Het doel van het zo snel mogelijk beginnen met de behandeling is het voorkómen van deformiteiten die zowel primair, door directe weefselbeschadiging ten gevolge van een immunoreactiviteit ten opzichte van *M. leprae*, als secundair, door letsels aan de gevoelloze lichaamsdelen, kunnen zijn.

Dames en Heren, ondanks de huidige lage incidentie van lepra in Nederland dient bij patiënten afkomstig uit gebieden waar lepra endemisch voorkomt en die zich presenteren met huid- en (of) neurologische afwijkingen, de diagnose lepra te worden overwogen, ook als patiënten reeds jaren in Nederland wonen. De incubatietijd kan namelijk meer dan 20 jaar bedragen, zoals in het geval van patiënt C. Naast de anamnese is specifiek dermatologisch en neurologisch onderzoek, het palperen van de zenuwen, de Voluntary muscle test, het testen van de sensibiliteit in de huidafwijkingen en het verrichten van een huid- en (of) zenuwbiopsie met een specifieke kleuring op zuurvaste bacteriën onontbeerlijk voor het stellen van de juiste diagnose. Ook een serologische test op antistoffen tegen *Mycobacterium leprae* kan hierbij van groot nut zijn.

LITERATUUR

- 1 Vreeburg A, Festen JJM, Veeger J, Bruin CD de, Ypma RThJM. Hepatitis B-antigeen, de Vietnamese vrouw en haar misleide dokter. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 985-7.
- 2 Modlin RL, Rea Th. Leprosy: new insight into an ancient disease. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 1-13.
- 3 Naafs B. Reactions in leprosy. In: Ratledge C, Stanford JL, Grange JM, eds. Biology of the Mycobacteria. London: Academic Press, 1988; 3: 359-403.
- 4 Naafs B, Wheate HW. The time interval between the start of anti-leprosy treatment and the development of reactions in borderline patients. Lepr Rev 1978; 49: 153-7.
- 5 Naafs B, Droogenbroeck JBA van. Décompression des névrites réactionnelles dans la lèpre: justification physiopathologique et méthodes objectives pour en apprécier les résultats. Med Trop (Mars) 1977; 37: 771-6.
- 6 Naafs B. Treatment of leprosy. In: Mycobacterial disease. Developments in serodiagnosis as therapy. Bulletin Royal Tropical Institute 1988; 313: 58-78.
- 7 Cho SN, Yanagihara DL, Hunter SW, Gelber RH, Brennan PJ. Serological specificity of phenolic glycolipid I from Mycobacterium leprae and use in serodiagnosis of leprosy. Infect Immun 1983; 41: 1077-83.
- 8 Klatser PR, Wit MYL de, Kolk AHJ. An ELISA inhibition test using monoclonal antibody for the serology of leprosy. Clin Exp Immunol 1985; 62: 468-73.
- 9 Naafs B, Joost Th van, Hausman R, Heide RM van der, Vet BJCM de. Een importziekte; een bijna gemiste diagnose. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 1897-1901.
- 10 Hogeweg M, Leiker DL. Oogaandoeningen bij lepra. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 475.
- 11 Kruyt JA, Klokke AH, Roenhorst HW, The TH. Lepra, borderline-lepromateus, en cytomegalievirusinfectie. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 1030.
- 12 Leiker DL. Combinatiechemotherapie bij lepra. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1926-9.
- 13 Lyons NF, Ellis BPB, Naafs B. Persistence of Langerhans giant cells in rapidly downgrading leprosy. Int J Lepr 1985; 53: 114-5.

Aanvaard op 24 april 1989

Commentaren

Moleculaire genetica van de ziekte van Duchenne

P. A. BOLHUIS

Hoogtepunten in het spectaculaire onderzoek van de progressieve, geslachtsgebonden spierziekte van Duchenne zijn de publikaties van Kunkel en medewerkers te Boston over de klonering van het Duchenne-cDNA en de effecten van mutaties op het gen-product bij de ziekte van Duchenne en de ziekte van Becker.^{1,2}

Startschot voor het DNA-onderzoek van de 120 jaar geleden door Duchenne beschreven spierziekte was de theoretische beschouwing van Botstein et al. over DNA-markers in 1980.³ Erfelijke eigenschappen zouden op chromosomen gelokaliseerd kunnen worden door

gebruik te maken van restrictie-fragmentlengtepolymorfismen (RFLP's): door restrictie-enzymen wordt chromosomaal DNA in fragmenten geknipt en variatie in de fragmentlengte kan als genetische marker dienen. Spoedig verschenen de eerste daadwerkelijke markers voor de ziekte van Duchenne (ontwikkeld door de groep van Davies in Londen en de groep van Pearson in Leiden).^{4,5} Ook andere erfelijke aandoeningen, zoals de chorea van Huntington, cystische fibrose en dystrophia myotonica, waren onderwerp van vruchtbare RFLP-studies. De voorspelling van Botstein dat elke erfelijke eigenschap met behulp van RFLP's zou zijn te traceren, lijkt bewaardheid te worden: op de laatstgehouden 'Human gene mapping conference' werden RFLP-kaarten van het complete genoom gepresenteerd.⁶

Academisch Medisch Centrum, afd. Neurologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Dr. P. A. Bolhuis, neurochemicus.