

Lepra

Synoniem: M. Hansen

A30

1. Algemeen

Lepra is van oudsher een gevreesde ziekte vanwege de misvormingen en het sociale stigma (melaatsen). In de Middeleeuwen werden lijdens aan de ziekte legaal dood verklaard en geïsoleerd van de samenleving. Zelfs tot in het begin van deze eeuw hing men bijvoorbeeld in Noorwegen leprapatiënten koebellen om om anderen op de hoogte te brengen van hun komst. Tot 1940 werden lepralijders geïsoleerd in leprozerieën teneinde verspreiding van de ziekte tegen te gaan. De invloed van het lepraproces op het oog en de zenuwen is de op twee na belangrijkste oorzaak van blindheid in de derde wereld. Mijlpalen in de geschiedenis van lepra zijn de ontdekking van de verwekker door Hansen in 1873, de introductie van de sulfatherapie in 1941, de ontwikkeling in 1960 van de techniek de bacterie te laten groeien in de voetzool van de muis en de ontdekking van groei van de bacterie bij de armadillo (*Dasypus novemcinctus*, het 9-bandige gordeldier) in 1971.

2. Ziekte

2.1 Pathogenese

Of kolonisatie met *Mycobacterium leprae* leidt tot infectie en ziekte is afhankelijk van de weerstand van de gastheer.

Kolonisatie

Bij naar schatting 5% van de mensen met een natuurlijke 'aangeboren' immuniteit wordt de bacterie onmiddellijk geëlimineerd zonder dat immunologische sporen van dit contact achterblijven. Uit populatiestudies met gebruik van PCR is duidelijk geworden dat passagier neusdragerschap veel voorkomt. Kolonisatie in de neus kan leiden tot infectie.

Infectie

Meer dan 70% van de geïnfecteerden maakt de ziekte subklinisch door en herstelt volledig. In een hoog-endemische setting (3,4/10.000 inwoners) bleek 27% van de schoolkinderen sero-positief en dus een infectie te hebben doorgemaakt.

Ziekte

Bij een minderheid van de geïnfecteerden (<30%) treden verschijnselen van lepra op. Deze kunnen vanzelf genezen (75%) of leiden tot uitgebreide polyneuropathieën en/of huidafwijkingen. De verwekker groeit obligaat intracellulair met name in macrofagen en Schwannse cellen. De expressie van de ziekte hangt af van de mate van specifieke cellulaire immuniteit tegen *M. leprae*. Het al dan niet ontstaan van deze immuniteit is zeer waarschijnlijk verworven en multicausaal: de route van infectie (via de huid of via slijmvliezen), HLA-DR-allelen, en contact met andere bacteriële antigenen determinanten identiek aan die van *M. leprae* uit de omgeving spelen een rol. Bij de tuberculoïde patiënt is deze immuniteit sterk aanwezig, bij de lepromateuze patiënt is deze echter vrijwel afwezig. De bacterie verspreidt zich bij personen die lepra ontwikkelen waarschijnlijk hematogeen.

2.2 Incubatieperiode

De incubatietijd van lepra varieert van minder dan een jaar tot tientallen jaren, en is meestal drie tot vijf jaar.

2.3 Ziekteverschijnselen

Lepra is een aandoening van met name de huid en perifere zenuwen. In de huid manifesteert de ziekte zich als verkleuringen. Bij het blanke ras zijn dit één of meerdere gehypopigmenteerde vlekken of verhevenheden, die opvallen door het erytheem. Bij gekleurde rassen zijn de laesies ook minder gepigmenteerd. De huidaandoening geneest vanzelf in 75% van de gevallen.

Bij zenuwaantasting ontstaan sensibiliteitsverlies en paresen. Hierdoor treden op de langere duur misvormingen op.

De uitingsvormen van de ziekte worden op basis van immunologische en histopathologische criteria ingedeeld in vier groepen die afhankelijk van de mate van weerstand van de gastheer variëren van een lokaal proces, 'indeterminate' (I), *tuberculoïde* (TT) of *borderline tuberculoïde* (BT) lepra tot een systeemaandoening: *lepromateuze lepra* (LL). Er zijn een tweetal 'borderline' overgangsvormen (BB, BL). Er zijn regionale verschillen in verdeling over de verschillende beloopsvormen (zie paragraaf 6.2).

1. *Indeterminate lepra* (I) is het vroege begin van lepra. Het is nog onduidelijk in welke richting van het spectrum de ziekte zich zal begeven. Slechts de huid is aangedaan in de zin van verkleuring.

2. Bij *tuberculoïde lepra* (TT) bestaat een krachtige cellulaire immunoreactie waardoor er slechts weinig ziekteverschijnselen optreden en vrijwel geen bacteriën aantoonbaar zijn. Zowel de huid als zenuwen zijn aangetast. Geïsoleerde zenuwaantasting is zeer zelden beschreven. De infectie is altijd sterk gelokaliseerd en nooit gedissimineerd. Zenuwaantasting betreft zowel de motoriek als de sensibiliteit. Abscessen in het verzorgingsgebied van aangedane zenuwen zijn bij deze vorm van lepra niet ongewoon. De huidlaesies treden op in de vorm van anesthesische en anhydrotische maculae of plaques. De laesies zijn altijd beperkt in aantal en komen asymmetrisch voor.

3. Patiënten met *borderline lepra* (de grootste groep) hebben verschijnselen van zowel tuberculoïde en van lepromateuze lepra. Er wordt onderscheid gemaakt in midborderline (BB), meer tuberculoïde (BT) en meer lepromateuze borderline (BL). Sommigen blijven stationair maar anderen ontwikkelen een van beide vormen van lepra (TT of LL).

4. Bij *lepromateuze lepra* (LL) is de specifieke cellulaire immunorespons afwezig en zijn ongeremd groeiende leprabacteriën te vinden in de huid, de zenuwen en het reticulo-endotheliaal systeem. Ook kan er een invasie zijn van ogen, testis, botten, en slijmvliezen van mond, neus, pharynx, larynx en trachea. De huid en de zenuwen zijn gewoonlijk beide, veelal symmetrisch, aangedaan. Naast vooral stoornissen van de sensibiliteit wordt ook motorische uitval gezien. Sensibiliteitsstoornissen van handen en voeten hebben verwondingen, verbrandingen en ulcera tot gevolg. Het neustussenschot kan ulcereren en perforeren met als resultaat een (ingezakte) 'zadelneus'.

In 1982 introduceerde de WHO een indeling in paucibacillaire en multibacillaire vorm. Paucibacillair zijn *indeterminate* (I), *tuberculoïde* (TT) en *borderline tuberculoïde* (BT). Een nog simpelere indeling is in meer of minder dan vijf laesies: minder dan vijf paucibacillair, vijf of meer multibacillair.

Lepra heeft een sluipend en langzaam beloop. De *acute reacties* (signaal van een verandering in het immunologische systeem) zijn echter zeer heftig. Er worden drie typen reacties onderscheiden.

- De reversal reactie (type-1-reactie) betreft een cellulaire hypersensitiviteit, die tot uiting komt bij een instabiele immunologische status van de patiënt in de borderline groep. Klinisch uit zich deze reactie in het opvlammen van de reeds aanwezige huidlaesies en het ontstaan van nieuwe. De neuropathie neemt toe. Deze reactie is te beschouwen als een allergische reactie (type 4 volgens Coombs en Gell).
- Erythema nodosum leprosum (ENL, type-2-reactie) komt vrijwel alleen voor bij de lepromateuze vormen van lepra. De meest gangbare opvatting is dat het een door immuuncomplexen gemedieerde reactie betreft, waarbij de T-cel activiteit een (initiërende) rol speelt.
- De derde reactievorm is het Luciofenomeen: pijnlijke ulcererende purpura, die na genezing een litteken achterlaten. Het berust volgens de laatste inzichten op een cutane infarcering ten gevolge van trombotische processen bij een venulitis.

De ziekte is zelden de directe oorzaak van de dood, maar leidt tot een lagere levensverwachting.

2.4 Verhoogde kans op ernstig beloop

- Zwangerschap. Tijdens de zwangerschap en ook in de puberteit is er sprake van hormonale veranderingen en daardoor een veranderde immuunstatus. Deze uit zich in een relatieve afname van de cellulaire immuniteit, waardoor klinische lepra zich voor het eerst kan openbaren. Transplacentaire infectie van de foetus is aangetoond. Neonaten zijn gewoonlijk veel minder aangedaan door lepra dan de moeder. Tot 20% van de kinderen van moeders met lepra ontwikkelen 'indeterminate' lepra in de puberteit. Lepra tijdens de zwangerschap kan veilig en succesvol behandeld worden met combinatietherapie. Leprareacties worden ten gevolge van veranderingen in het immunologische systeem in gang gezet door zwangerschap. De type-1 acute reacties treden met name post partum op, terwijl de type-2-reacties vroeg of laat in de zwangerschap tot uiting komen, eventueel gepaard gaande met neuritis (tot 50% van de zwangeren met lepra). Beide typen reacties kunnen nog langdurig tijdens de lactatieperiode voorkomen.
- Beperkt onderzoek geeft aan dat hivinfectie niet leidt tot een ernstiger beloop.
- Er is geen specifieke relatie tussen een gestoorde cellulaire immuniteit en lepra.

2.5 Immuniteit

De meeste mensen hebben een adequate afweerreactie en krijgen geen lepra (zie paragraaf 2.1). De acute reacties worden beschouwd als een signaal van een verandering in het immunologische systeem. Zonder behandeling neemt de immuniteit over het algemeen af en heeft de ziekte de neiging lepromateus te worden (maar de immuniteit kan ook toenemen getuige de spontaan genezende leprapatiënten). Met behandeling kan de aandoening een meer tuberculoïd karakter krijgen en kan er sprake zijn van een toegenomen immuniteit. De achtergrond van de veranderingen in de immuniteit is nog niet opgehelderd.

3. Microbiologie

3.1 Verwekker

Mycobacterium leprae is een zuurvaste staaf die veel op de tuberkelbacterie lijkt en affiniteit heeft met Schwannse cellen. Voor onderzoeksdoeleinden is het mogelijk de bacterie te kweken bij de armadillo. *M. leprae* lijkt een zeer lange delingstijd van elf tot dertien dagen te hebben. De bacteriën zijn in lepromateuze weefselpreparaten te zien als dichte bundels voornamelijk intracellulair gelegen staafjes. In de meeste preparaten liggen de *M. leprae* geïsoleerd of in groepjes, soms zijn de staafjes licht gebogen.

De dikke lipide enveloppe beschermt de bacterie tegen veel bactericide middelen en tegen afbraak in de macrofaag. *M. leprae* overleeft in gedroogd neusslijm in een warm en vochtig klimaat tot negen dagen. Rond het vriespunt kan de bacterie twee weken overleven, hij overleeft bevriezing tot -80 °C. Onder gunstige omstandigheden kan de bacterie veel langer overleven, 14-30 dagen is aangetoond. Verhitting tot 45 °C gedurende een uur overleeft de bacterie niet, maar antigene activiteit blijft bestaan tot temperaturen boven de 100 °C.

3.2 Diagnostiek

Kliniek

Klinische diagnostiek bij lepra berust op het aantonen van een verminderd gevoel, vooral van de fijne tastzin, van de gehypopigmenteerde of erythemateuze huidafwijkingen, vergrote al dan niet drukpijnlijke zenuwen en het aantonen van de bacterie in een Ziehl-Neelsen preparaat van huidvocht (skinsmear). Van deze drie criteria moeten er altijd twee tegelijkertijd aanwezig zijn.

Serologie

Serologie helpt alleen enigszins bij het vervolgen van de therapie bij lepromateuze patiënten en is verder van belang bij sero-epidemiologisch onderzoek. Er bestaat nog geen serologische onderzoek dat duidelijk bijdraagt aan het stellen van een diagnose. Het kan slechts bij lepromateuze patiënten helpen in het onderscheid maken tussen een reversal-reactie en een recidief. Een ELISA voor het aantonen van antistoffen tegen het *M. leprae*-specifieke fenolische glycolipide is beschikbaar. Deze test is een ELISA-inhibitietest voor een *M. leprae* specifiek epitoom op het 36KD lepra-eiwit. Deze tests zijn bij vrijwel alle lepromateuze leprapatiënten positief, maar bij een deel van de tuberculoïde patiënten niet. Contacten kunnen ook positief zijn.

Biopsie

Histopathologisch onderzoek van een huid- en/of zenuwbiopsie kan de diagnose ondersteunen.

4. Besmetting

4.1 Reservoir

De mens is het enige reservoir van betekenis. Multibacillaire leprapatiënten gelden als de belangrijkste bron. Zij verspreiden 10^7 infectieuze *M. leprae* per dag. Bij armadillo's in Noord-Amerika komt natuurlijke overdracht voor. Bij de mangabey aap (Nigeria) en de chimpansee (Sierra Leone) is op natuurlijke wijze verkregen lepra gevonden. Er zijn geen aanwijzingen dat deze dieren een belangrijke bron zijn voor de mens.

4.2 Besmettingsweg

Respiratoire overdracht via een druppelinfectie door multibacillaire patiënten is de belangrijkste besmettingsweg. Bacteriën dringen het lichaam vooral via de bovenste luchtwegen binnen (mogelijk via slijmvlieslaesies). Ook via huidulcera en andere verwondingen kunnen patiënten grote hoeveelheden bacteriën verspreiden. De overdracht via moedermelk en bijtende insecten is als mogelijkheid beschreven.

4.3 Besmettelijke periode

Onbehandelde lepromateuze lepra is besmettelijk. Binnen drie dagen na therapie met rifampicine is een patiënt niet meer besmettelijk.

4.4 Besmettelijkheid

Lepra is gemakkelijk overdraagbaar getuige de hoge seroprevalentie die gevonden wordt in hoog-endemische gebieden. Daar vindt overdracht met name plaats in het gezin en in mindere mate ook daarbuiten naar burens, buurtgenoten en mogelijk ook andere sociale contacten. De kans om geïnfecteerd te raken, is bij gezinsleden van lepromateuze patiënten vier keer hoger dan bij die van tuberculoïde patiënten. In Texas in de Verenigde Staten ontwikkelde 2,6% van de gezinsleden van LL-patiënten zelf lepra (1956). In Nederland is slechts van één geval bekend dat overdracht in Nederland heeft plaatsgevonden.

5. Desinfectie

Oppervlakken (bloed):	standaardmethode 2.1.2a
Instrumenten (niet huid- of slijmvliesdoorborend, wel bloed):	standaardmethode 2.2.2
Instrumenten (wel huid- of slijmvliesdoorborend):	standaardmethode 3.1
Textiel met bloed:	standaardmethode 2.3.2
Intacte huid:	niet van toepassing
Niet-intacte huid (wond):	niet van toepassing
Handen:	standaardmethode 2.4.3

6. Verspreiding

6.1 Risicogroepen

- Huisgenoten en daarmee vergelijkbare contacten van een persoon met lepra.
- Lepra komt voor in arme landen, bij mannen vaker dan bij vrouwen.

6.2 Verspreiding in de wereld

De prevalentie van de ziekte is de laatste tien jaar, mede dankzij de combinatietherapie, afgenomen van 5,4 miljoen (1985) tot 828.803 geregistreerde gevallen in 1997. Het aantal met behulp van combinatietherapie genezen (vaak wel gehandicapte) geregistreerde patiënten bedroeg 8 miljoen aan het einde van 1995.

De incidentie van lepra daalt niet duidelijk en bedraagt 550.000 patiënten per jaar. Het aantal verborgen gevallen dat behandeling behoeft, zou in 1994 nog 2,4 miljoen hebben bedragen en is in 1997 naar schatting gedaald tot 262.000.

De prevalentie wisselt sterk per regio en is in bepaalde gebieden nog >5 per 1000 personen. Lepra komt met name voor in het zuiden van Azië en in Zuidoost Azië, inclusief de Filipijnen, Indonesië, Papua-Nieuw-Guinea en eilanden in de Stille Oceaan. Voorts in tropisch Afrika en delen van Midden- en Zuid-Amerika. Meer dan 83% van alle geregistreerde lepragevallen komt uit een vijftal landen: India, Brazilië, Nigeria, Myanmar en Indonesië (in afnemende graad van prevalentie).

De verdeling van beloopvormen wisselt per regio. Deels berust dit op verschillen in definities voor de classificatie, deels op werkelijke verschillen. Het percentage lepromateuze lepra is over het algemeen hoger in Zuidoost Azië en Amerika (meer dan de helft) dan in Afrika en India (minder dan de helft).

6.3 Voorkomen in Nederland

De incidentie van aangegeven gevallen in Nederland is minder dan tien per jaar. In de periode 1991-1997 werden er 68 gevallen van lepra aangegeven bij de IGZ (60% mannen, 40% vrouwen).

In een eerdere periode waren er meer gevallen. Van 1970 tot 1991 zijn 622 nieuwe gevallen in het AMC en het Erasmus MC in behandeling genomen. Alle gevallen bleken te berusten op import. In die periode zijn veel Surinamers naar Nederland gekomen en 74% van de patiënten waren dan ook Surinamers. De patiënten van Nederlandse afkomst in deze registratie hadden allen ooit in het buitenland gewoond. Het aantal paucibacillaire patiënten was groot (63%).

In ons land zijn in 1998 nog een tiental patiënten onder antibacteriële behandeling, terwijl er ongeveer 200 patiënten nog regelmatig gecontroleerd of behandeld worden voor complicaties.

7. Behandeling

De behandeling is langdurig en vereist vaak uitvoerige revalidatie. Door de toename van resistentie voor dapson (4,4'-diamino-diphenylsulphone: DDS) wordt combinatietherapie geadviseerd van dapson, rifampicine en clofazimine.

De WHO beveelt in geval van paucibacillaire lepra aan om over het verloop van een periode van negen maanden zesmaal een maand lang therapie te geven van dapson 1dd 100 mg met daarbij ook steeds één dosis rifampicine 600 mg per maand onder supervisie. Bij multibacillaire lepra is het WHO-advies: dapson 1dd 100 mg en clofazimine 1dd 50 mg tesamen met rifampicine 600 mg eenmaal per maand en clofazimine 300 mg eenmaal per maand onder supervisie. Voor adequate therapie moeten de geneesmiddelen 24 maanden worden ingenomen. Dit regime dient binnen 36 maanden plaats te vinden.

N.B. Bacteriën kunnen tot 20 jaar na therapie gevonden worden. Deze zijn dan meestal dood en worden door het lichaam opgeruimd. Endogene herinfecties zijn zeldzaam (paucibacillairen 1,09%, multibacillairen 0,74% in het verloop van negen jaar).

Een recidief wordt behandeld met combinatietherapie. De acute reacties vereisen directe behandeling met prednison. Thalidomide (Softenon[®]) is effectief bij ENL.

8. Primaire preventie

8.1 Immunisatie

Een vaccin tegen lepra is al jaren in ontwikkeling. Pogingen het te ontwikkelen zijn met name gebaseerd op de veronderstelling dat inductie van celgemedieerde immuunrespons voor *M. leprae* tot bescherming tegen de bacterie zal leiden.

Uit onderzoek in verschillende landen is gebleken dat BCG-vaccinatie de incidentie van tuberculoidle lepra bij de contacten fors (20-80%) deed dalen. Vaccins met andere mycobacteriën zijn in ontwikkeling.

8.2 Algemene preventieve maatregelen

- Gezondheidsvoorlichting ten aanzien van 1) de verkrijgbaarheid van effectieve medicatie, 2) het niet meer besmettelijk zijn van patiënten die behandeld worden en 3) de preventie van de misvormingen.
- Vroege opsporing en behandeling van met name de infectieuze multibacillaire gevallen.

9. Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 Bronopsporing

Niet nodig, lepra is een importziekte.

9.2 Contactonderzoek

Mensen die contact hebben gehad met een (lepromateuze) leprapatiënt kunnen in de onder paragraaf 10.2 genoemde centra onderzocht worden op gevoelloze huidafwijkingen en verdikte zenuwen.

9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

- Isolatie: geen.
- Opname in verband met de behandeling van de acute reacties.

9.4 Profylaxe

Geen.

9.5 Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

10. Overige activiteiten

10.1 Meldingsplicht

Geen.

10.2 Inschakelen van andere instanties

In principe kan iedere arts lepra behandelen. Gezien het belang van het lepra-onderzoek dat in Amsterdam (AMC) en Leiden (LUCM) plaatsvindt en de klinische ervaring die aldaar en ook in Rotterdam (Erasmus MC ziekenhuis) aanwezig is, is het begeleiden van een patiënt in samenspraak met deze centra aan te bevelen.

10.3 Andere richtlijnen

WIP-richtlijn Algemene voorzorgsmaatregelen, Isolatierichtlijnen en Reiniging en desinfectie van ruimten, meubilair en voorwerpen.

10.4 Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal

Infolep (Leprosy Information Services), www.infolep.org
Netherlands Leprosy Relief (NLR), www.leprastichting.nl
Wibautstraat 137 k
1097 DN Amsterdam
tel. 020-5950530

10.5 Literatuur

- Beers SM van. Leprosy. Epidemiological studies of infection and disease. Proefschrift, Amsterdam 1998. Koninklijk Instituut voor de Tropen. ISBN 90 64644 276.
- Klatser PR, Naafs B, Faber WR. *Serologische diagnostiek van lepra*. NTVG 1991; 135, 21: 932-4
- Leiker DL. *Combinatietherapie bij lepra*. Ned Tijdschr Geneeskd 1986; 130: 1926-9
- Naafs B. *Therapie van Lepra*. Infectieziektenbulletin 1998, jaargang 9, nr 8.
- Noordeen SK, Pannikar VK. Leprosy. In: Gordon C Cook (Ed). *Manson's Tropical Diseases*. 20th ed, 1996. WB Saunders Company Ltd. Chapter 58; 1016-46. ISBN 0-7020-1764-7
- Van Der Willigen AH, Chin A Lien RAM, Van Joost Th, Stolz E en Naafs B. *Lepra, je moet er aan denken!* NTVG 1989; 133, 27: 1345-7.

LCI mei 1999

Herziening volgt in 2008