

Uw diagnose?

M.E. Haverkort, H.J.C. de Vries, P. van der Valk en M.A. van Agtmael

(*Tijdschr Infect* 2010;5:115-6)

Patiënt 1

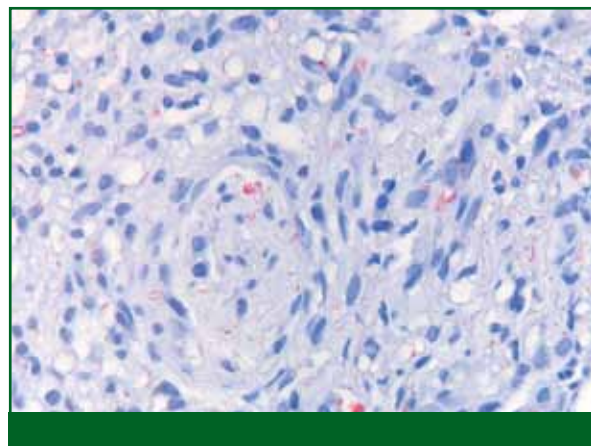
Een 31-jarige Indonesische vrouw met blanco voor­ geschiedenis meldde zich op de Spoedeisende Hulp van het VU medisch centrum in verband met sinds 5 dagen bestaande koorts, hoofdpijn en huidafwij­ kingen. Bij navraag bleek zij ook tintelingen in de handen en voeten te hebben. Zij was sinds 2 maan­ den tijdelijk in Nederland werkzaam als au pair, had 5 jaar in Maleisië gewoond en daarvoor in Indonesië (Surabaya). Bij lichamelijk onderzoek werd een ma­ tig zieke vrouw gezien, temperatuur 41°C, met op de huid van romp, gelaat en extremiteiten ongeveer 2 cm grote, licht drukpijnlijke erythemateuze no­ duli en multipale hypergepigmenteerde maculae (zie *Figuur 1*). Beide oorlellen waren licht verdikt, even­ als de linker nervus ulnaris, ter hoogte van het ole­ cranon. De sensibiliteit was ongestoord. Laboratori­ umonderzoek toonde een verhoogde bezinking (85 mm) en CRP (122 mg/l), anemie (Hb 5,4 mmol/l), trombocytose ($717 \times 10^9/l$) en leukocytose ($18,1 \times 10^9/l$). Het serumcreatinine en urinesediment waren normaal. Een biopt van 1 van de nodi op de lin­ keronderarm toonde het weergegeven histologisch beeld (zie *Figuur 2*).

Patiënt 2

Een 76-jarige Surinaamse man werd opgenomen in het VU medisch centrum in verband met een urineweginfectie. Bij opname viel een klauwstand van de linkerhand op, met hypopigmentaties, ul­ ceratieve afwijkingen en atrofie van de duimmuis en de ulnaire zijde (zie *Figuur 3* en *4*). De klauw­ stand bleek te bestaan sinds anderhalf jaar. De pa­ tiënt vertelde sinds 2004 een verminderd gevoel in handen en voeten te hebben, hetgeen eerder door de behandelend arts geduid was als perifere neuro­ pathie bij zijn diabetes mellitus. Tintelingen wa­ ren er niet. Sinds 2006 ontstonden er regelmatig niet-pijnlijke blaren op de linkerhand die spontaan weer verdwenen. Kort voor opname ontstond er een grote blaas op de 3^e vinger van de linkerhand die geïnfecteerd raakte, waarna amputatie volgde. De patiënt woont al 33 jaar in Nederland, en is in 1989, 1992 en 1995 steeds 6 weken op vakantie geweest naar Suriname. Bij lichamelijk onderzoek



Figuur 1. Erythemateuze nodi op beide handen.



Figuur 2. Biopt nodus linkeronderarm.



Figuur 3. Klauwstand linkerhand.

waren er, naast bovengenoemde afwijkingen, verdikte oorlellen en een verdikte n. ulnaris links palpabel en bestond er tevens atrofie van de rechterduimmuis. De protectieve sensibiliteit, getest met een 10 grams monofilament, was afwezig in beide handen. Er bestond een klauwstand van de tenen

beiderzijds en de protectieve sensibiliteit was beiderzijds afwezig over de voet en verminderd vanaf de knie.

Kunt u met deze gegevens een diagnose stellen?

De juiste diagnose vindt u op pagina 120.



Figuur 4. Atofie linkerduimmuis en ulnaire zijde.

Correspondentieadres

Mw. drs. M.E. Haverkort, internist-infectioloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Infectieziekten, Tropische geneeskunde en
AIDS

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

E-mailadres: mehaverkort@hotmail.com

Dhr. prof. dr. H.J.C. de Vries, dermato-venereoloog

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Dhr. prof. dr. P. van der Valk, patholoog-anatoom

VU medisch centrum

Afdeling Pathologie

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Dhr. dr. M.A. van Agtmael, internist-infectioloog

Afdeling Interne Geneeskunde

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Antwoord van de vraagstelling op pagina 115:

Lepra

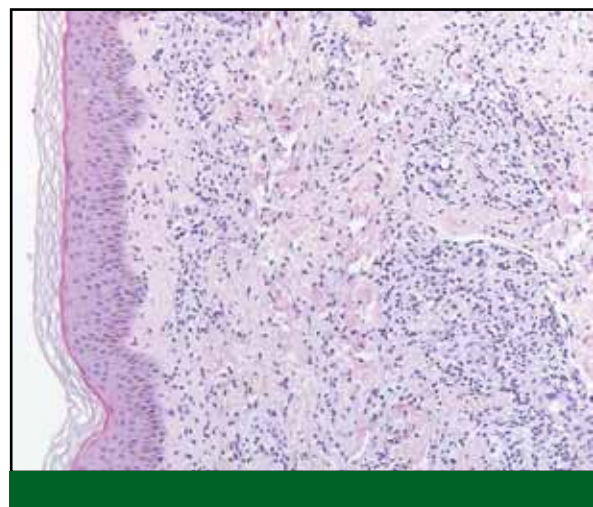
Bij patiënt 1 werd de diagnose 'erythema nodosum leprosum' (ENL) bij lepromateuze lepra gesteld. Een huidbiopt toonde in de oppervlakkige en diepe dermis een perivascuair ontstekingsinfiltraat, voor een groot deel bestaande uit histiocyten met sterk gevacuoliseerd cytoplasma en duidelijke bijmenging van neutrofiële granulocyten. Aanvullend histochemisch onderzoek met Wade-Fite- en Ziehl-Neelsenkleuringen toonde vele rood aankleurende zuurvaste staaftjes (zie *Figuur 2* op pagina 114 en *Figuur 5*). PCR-onderzoek op dit biopt en op een nasofarynxwat was positief voor *Mycobacterium leprae*. Serologisch onderzoek was eveneens positief, ELISA 1.138 (cut off >0,150). Behandeling werd gestart volgens WHO-richtlijnen met dapson 1 dd 100 mg, clofazimine om de dag 50 mg en prednisolon 2 dd 20 mg. Daarnaast werd gestart met rifampicine 600 mg en clofazimine 300 mg 1 maal per maand. Hierop verminderden haar klachten snel. De prednisolondosering werd in 3 maanden afgebouwd, de overige therapie zal gedurende 1 jaar gecontinueerd worden. Bij patiënt 2 werd de diagnose 'borderline lepromateuze lepra' gesteld. In een huidbiopt van een gedepigmenteerde macula op het linkerbovenbeen werd perivasculaire dermatitis gezien, geen specifiek beeld, geen granulomen en geen leprabacteriën. Bij doorsnijden van het biopt dichtbij de rand in een wat verknepen gedeelte waren enkele zenuwtjes zichtbaar met hier omheen een gering rondkernig infiltraat, imponerend als lymfocytair of overwegend lymfocytair. *M. leprae*-PCR op een nasofarynxwat en huidbiopt waren positief. Behandeling werd gestart zoals bij patiënt 1, maar zonder de prednisolon.

In Nederland is lepra een importziekte met naar schatting 5-10 patiënten per jaar (de ziekte is sinds 1999 niet meer meldingsplichtig). Lepra komt nog voor in Zuid-Oost-Azië, Afrika en sommige delen van Midden- en Zuid-Amerika. De hoogste incidentie hebben India (53% van het totaal aantal gevallen), Brazilië, Indonesië, Kongo, Bangladesh en Nepal. De incubatietijd varieert van minder dan 1 jaar tot tientallen jaren, maar is in het geval van lepromateuze lepra doorgaans ongeveer 7 tot 12 jaar.¹ *M. leprae* is een obligaat intracellulaire bacterie, die niet gekweekt kan worden in vitro. Het is een zuurvaste staaf die veel op de tuberkelbacterie lijkt en affiniteit heeft met Schwanncellen. De mens is de belangrijkste besmettingsbron. Respiratoire overdracht via een druppelinfectie door multibacillaire

patiënten wordt, hoewel nooit bewezen, gezien als de belangrijkste besmettingsweg.² Er zijn aanwijzingen dat patiënten de bacteriën ook via huidlaesies kunnen verspreiden. Omdat dit risico echter erg laag is, worden geen isolatiemaatregelen geadviseerd.

De meeste mensen ontwikkelen na besmetting een adequate afweerreactie en krijgen geen lepra. Indien de afweerreactie onvoldoende is, treden verschijnselen van lepra op. Het klinisch beeld dat vervolgens ontstaat is afhankelijk van de ontstane immuniteit. Het lepraspectrum wordt onderverdeeld in 5 groepen: tuberculoid (TT), borderline tuberculoid (BT), mid-borderline (BB), borderline lepromateus (BL) en lepromateus (LL) (Ridley-Jopling classificatie). Bij tuberculoid patiënten is de specifieke cellulaire immuniteit sterk aanwezig, bij de lepromateuze patiënt is deze vrijwel afwezig en dit verklaart het verschil in presentatie.

Bij de tuberculoid vorm ontstaan er 1 of meer gehypopigmenteerde of erythemateuze laesies, gewoonlijk met centrale genezing en verlies van sensibiliteit in de laesie, en soms met een verdikte perifere zenuw. Kleuringen op *M. leprae* zijn negatief. Bij de lepromateuze vorm zijn er overal in het lichaam bacteriën aanwezig, mogelijk met uitzondering van het centraal zenuwstelsel. Bij deze patiënten is de sensibiliteit in de huidlaesies nog intact, maar zij kunnen perifeer verminderde sensibiliteit tonen ('stocking and glove'-distributie). Er kunnen ook nodi en plaques zijn, zowel huidkleurig, erythemateus, gehy-



Figuur 5. Huidbiopt patiënt 1, gekleurd met hematoxylineosine. Aan de linkerzijde de epidermis, aan de rechterzijde dermale infiltraten waarin veel histiocyten (vergroting: objectief 25x).

perpigmenteerd of livide. Bij zenuwaantasting ontstaan sensibiliteitsverlies en paresen. Door het sensibiliteitsverlies ontstaan er gemakkelijker pijnloze verwondingen en ulceraties. Door paresen kunnen contracturen en deformiteiten ontstaan van handen en voeten; tevens kan het onvermogen ontstaan om de ogen te sluiten (lagophthalmus), wat kan leiden tot blindheid. Naast de huid en perifere zenuwen kunnen ook andere organen worden aangetast zoals ogen, testis en bot (resorptie) en kan er wenkbrauwuitval zijn, madarosis genoemd. Er bestaat nog een vroege indeterminate lepravorm waarbij er 1 gehypopigmenteerde maculaire laesie aanwezig is, die ofwel spontaan geneest, ofwel zich ontwikkelt tot één van de eerdergenoemde vormen van lepra.

Om diagnostiek en therapiekeuze in endemische landen ook in eenvoudige perifere kliniekes te kunnen uitvoeren, introduceerde de WHO in 1998 een lepra-indeling in paucibacillaire en multibacillaire vorm, gebaseerd op het aantal laesies. Paucibacillair zijn patiënten met 5 of minder laesies en multibacillair zijn patiënten met 6 of meer laesies. De WHO heeft het tevens sinds 1995 mogelijk gemaakt de therapie wereldwijd gratis te verstrekken. De therapie voor paucibacillaire lepra bestaat uit rifampicine 1 maal per maand 600 mg en dapsone 1 dd 100 mg gedurende 6 maanden. Bij multibacillaire lepra wordt daaraan clofazimine toegevoegd 1 dd 50 mg (of 100 mg om de dag) plus 1 maal per maand 300 mg, en wordt de therapieduur uitgebreid naar een jaar.

De acute reacties, de reversibele reactie die in dit stuk buiten beschouwing blijft, en het erythema nodosum leprosum ontstaan door veranderingen in de immunologische reactie op *M. leprae*. Zij zijn zeer heftig en vormen een medische urgentie. Patiënt 1 presenteerde zich met ENL. De meest gangbare opvatting is dat dit een door immuuncomplexen gemedieerde reactie betreft, waarbij de T-celactiviteit en TNF- α een belangrijke rol spelen. Het komt voor bij 50% van de LL- en 10% van de BL-patiënten. Het ziektebeeld presenteert zich met algehele malaise, koorts, leukocytose, verhoogde bezinking en een beeld van diffuus verspreid erythema nodosum. Ook kunnen er artritis, neuritis, iritis, orchitis, lymfadenopathie en nierbetrokkenheid bij voorkomen.³ Hoewel patiënt 1 zich onbehandeld presenteerde, treedt het ENL meestal op tijdens of na de lepra-behandeling. ENL wordt behandeld met hoge doseringen prednisolon, 60-80 mg/dag, gevolgd door langzaam uitsluipen op geleide van het klinisch beeld. Recidiverende ENL-episoden komen bij een deel van de patiënten regelmatig voor.

Gezien het in Nederland weinig frequente voorkomen van lepra is het stellen van de diagnose lastig. Dit heeft bij patiënt 2 lang geduurd, omdat er vanwege de diabetes werd gedacht aan diabetische neuropathie als verklaring voor het sensibiliteitsverlies en de pijnloze verwondingen. Bij een patiënt afkomstig uit de tropen, die zich presenteert met huidafwijkingen en sensibiliteitsverlies of spierzwakte, moet lepra in de differentiaaldiagnose staan. Met name bij de tuberculoïde vorm zijn kleuringen op leprabacteriën negatief, maar kan bij het stellen van de diagnose PCR-onderzoek van een nasopharynx-wat of huidbiopt behulpzaam zijn.

Referenties

1. LCI Richtlijn Lepra. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven, maart 2009. Te raadplegen op: www.rivm.nl (bekeken op 14 mei 2010).
2. Faber WR, Hay RJ, Naafs B. Imported skin diseases. Hoofdstuk 7. Maarssen: Elsevier; 2006.
3. Gill G, Beeching N. Tropical Medicine. Hoofdstuk 18. Chichester, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2009.