

Tropische infectieuze ulcera

Leidraad 2020

Colofon

© [2020] Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Definitieve versie: [15-12-2020]

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Deze leidraad is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en vertegenwoordigt de geldende professionele standaard.

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE.....	2
SAMENSTELLING WERKGROEP.....	3
AFKORTINGENLIJST	4
INLEIDING	5
PYODERMA.....	6
LEISHMANIASIS.....	8
BURULI ULCUS.....	11
CUTANE DIFTERIE	13
ANTHRAX.....	15
SUBCUTANE MYCOSEN	18
SPOROTRICHOSE	18
CHROMO(BLASTO)MYCOSE	19
MYCETOMA	19
OVERZICHT BELANGEN	21

Samenstelling werkgroep

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Dhr. dr. J.E. Zeegelaar, dermatoloog (voorzitter)	Flevoziekenhuis, NVDV
Dhr. dr. D.M.W. Balak, dermatoloog	UMC Utrecht, NVDV
Dhr. prof. dr. W.R. Faber, dermatoloog n.p.	Amsterdam UMC, NVDV
Dhr. dr. A. Goorhuis, internist/infectioloog	Amsterdam UMC
Dhr. C.J. Hodiamont, microbioloog	Amsterdam UMC, NVMM
Mw. M.F. Hofhuis, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV
Dhr. M.V. Starink, dermatoloog	Amsterdam UMC, NVDV
Dhr. prof. dr. A.C. van der Wal, patholoog	Amsterdam UMC

Afkortingenlijst

BU	Buruli ulcer
CA-MRSA	'Community-acquired'- Methicilline-resistente Staphylococcus aureus
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
FNA	Fine-needle-aspiratie
HE	Hematoxyline-eosine
Hiv	Humaan immunodeficiëntievirus
IS	Insertie sequentie
KOH	Kaliumhydroxide
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
LD	Leishman-Donovan
MALDI-TOF MS	Massaspectrometrie (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight analyzer)
MRSA	Methicilline-resistente Staphylococcus aureus
NaCl	Natriumchloride
NTD	Neglected Tropical Disease
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
PAS	Periodic acid-Schiff
PCR	Polymerasekettingreactie
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
WHO	World Health Organization

Inleiding

Inleiding van het onderwerp

Huidziekten komen frequent voor onder immigranten en terugkerende reizigers uit de (sub)tropen en staan in de top drie van meest voorkomende ziekten bij reizigers. [Vasievich 2016, Wilson 2004] In veel gevallen gaat het om huidinfecties of infestaties die jeuken of ulcereren. [Freedman 2006] Met de toenemende globalisering en migratie, worden huidaandoeningen die hier in Nederland gewoonlijk niet endemisch voorkomen steeds vaker gezien. Een observatie van op een polikliniek voor tropische ziekten werkzame artsen is dat wonden bij reizigers uit de tropen moeizaam genezen. Vaak wordt gedacht aan exotische aandoeningen zoals diepe mycosen of het zogenaamde ulcus tropicum. Deze twee oorzaken worden echter slechts zelden bij reizigers gezien. De differentiële diagnose van import ulcera is omvangrijk, deze leidraad geeft, om praktische redenen, alleen een overzicht van de meest voorkomende ulcera bij reizigers uit de tropen, grofweg op volgorde van prevalentie, te weten pyoderma, cutane leishmaniasis, buruli- of difterie-ulcus, cutane anthrax en diepe mycosen. Het geeft een handvat voor de clinicus om te kunnen differentiëren tussen de verschillende wonden waarmee patiënten zich kunnen presenteren

Samenstelling van de werkgroep

De leidraad is ontwikkeld in opdracht van de NVDV, vanuit de domeingroep huidinfectieziekten. Voor het samenstellen van deze leidraad is een werkgroep opgericht bestaande uit enkele dermatologen, een microbioloog, een patholoog en een internist/infectioloog. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel werkgroeplid ontving gunsten die invloed hadden op de totstandkoming van de leidraad. Een overzicht van de belangenverklaringen is te vinden aan het einde van deze leidraad op bladzijde 22. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

Doelstelling en doelgroep

Het doel van de leidraad is het bieden van een praktische handleiding welke behulpzaam kan zijn bij de diagnostiek en behandeling van ulcera uit de (sub)tropen ten behoeve van dermatologen, huisartsen, internist/infectiologen, pathologen en microbiologen.

Werkwijze

De teksten zijn door de werkgroepleden opgesteld op basis van expert opinion. De gebruikte literatuur werd aangedragen door de werkgroepleden. Er zijn weinig klinische studies beschikbaar over de diagnostiek en behandeling van tropische infectieuze ulcera. Indien beschikbaar werd gebruik gemaakt van (inter)nationale richtlijnen en reviews.

Autorisatie

De leidraad is in december 2020 geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

Literatuur

- Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med. 2006;354:119-130
- Vasievich MP, Villarreal JD, Tomecki KJ Got the Travel Bug? A Review of Common Infections, Infestations, Bites, and Stings Among Returning Travelers J Clin Dermatol 2016 Oct;17(5):451-462.
- Wilson ME, Chen LH. Dermatologic Infectious Diseases in International Travelers. Curr Infect Dis Rep. 2004;6:54-62.

Pyoderma

Introductie

De term pyodermie wordt gebruikt voor een groep, meestal door *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes* (β -hemolytische streptokokken groep A) veroorzaakte huidinfecties. Het is een veel voorkomende oorzaak van ulcera bij reizigers uit de tropen.

Epidemiologie

Ofschoon ulcererende pyodermieën over de hele wereld gezien worden lijken deze meer in de tropen voor te komen. Exacte gegevens over de incidentie zijn niet bekend.

S. aureus en β -hemolytische streptokokken groep A zijn de belangrijkste veroorzakers. Kolonisatie van de huid door *S. aureus* wordt bij 30 tot 50% van mensen gevonden. Pre-existente huidlaesies kunnen gekoloniseerd worden door *S. aureus* waarna een infectie kan optreden. Of infectie optreedt is afhankelijk van vele factoren zoals host immuunsysteem en virulentie van *S. aureus*. Methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) is wereldwijd een toenemend probleem, waarbij ook rekening gehouden moet worden met 'community-acquired' methicilline resistente *S. aureus* (CA-MRSA). Veel CA-MRSA-stammen produceren het toxine Panton-Valentine leucocidine, dat in verband wordt gebracht met complicaties zoals het veroorzaken van abscessen, uitgesproken invasiviteit en een hoge mortaliteit.

B-hemolytische streptokokken groep A worden met name vanuit de keel via de lucht via druppels verspreid, en daarnaast ook via (in)direct contact, met name vanuit geïnfecteerde wonden aan de handen. Huidlaesies en de bovenste luchtwegen zijn de belangrijkste plekken voor infectie. Het lijkt erop dat in ieder geval een minimaal trauma van de huid nodig is om infectie te veroorzaken.

Klinisch beeld

Het klinisch beeld van pyodermieën kan variëren van folliculitiden tot ulcera.

Pyodermie wordt bij reizigers vaak gezien als een secundaire infectie na beschadiging van de huid door insectenbeten of traumata van de huid door krabben bij jeukende aandoeningen zoals (persisterende) insectenbeten, scabiës, larva migrans of atopisch eczeem.

Diagnose

De diagnose wordt meestal op grond van het klinisch beeld gesteld, vaak gaat het om persisterende pijnlijke ulcera aan de onderbenen. Het is belangrijk om een uitstrijk voor een bacteriële kweek af te nemen. Aangeraden wordt voorafgaand de wond te reinigen met NaCl 0.9%. Gebruik geen alcohol, dit kan de gevoeligheid van de kweek negatief beïnvloeden. Verwijder korsten, exsudaat en restanten van lokale behandeling. Strijk met een wattenstok over de wondbodem, bij voorkeur zo diep mogelijk. Zo nodig eerst de wattenstok bevochtigen bij een droge wond. Een biopt kan geïndiceerd zijn voor eventueel differentiaal diagnostische overwegingen. Ook hier geldt dat in lang bestaande infectieuze ulcera zich op termijn plaveiselcelcarcinomen kunnen ontwikkelen.

Behandeling en preventie

De behandeling van pyodermieën wordt in eerste instantie vaak gestart op grond van het klinisch beeld. De voorkeur gaat echter uit naar gerichte antibiotische behandeling op geleide van de uitslag van kweek en resistentiepatroon. Bij een mild klinisch beeld kan topicaal met fusidinezuur crème 3 dd behandeld worden. Bij een uitgebreider beeld of bij persisterende ulcera wordt flucloxacilline 4 dd 500-1000 mg geadviseerd. [Dijkmans 2012] Indien de kweek een streptokok toont, kan ook feneticilline of amoxicilline gekozen worden.

Flucloxacilline is een semisynthetische penicilline. De antibacteriële werking is bewezen bij behandeling van stafylokokken en (met name hemolytische) streptococci en belangrijker nog in geval van de penicillinase producerende *S. aureus*. Het middel heeft doorgaans een goede absorptie, met maximale werking wanneer het op de nuchtere maag ingenomen wordt. Er bestaan echter grote individuele verschillen in absorptie, circa 10% van de mensen blijkt

flucloxacilline zelfs nauwelijks te absorberen. Bij therapiefalen moet hier rekening mee worden gehouden. Een alternatief, op geleide van de gevoeligheidsbepaling, is clindamycine 3 dd 600 mg. Bij clindamycineresistentie kan, wederom op geleide van de gevoeligheidsbepaling, cotrimoxazol 2 dd 960 mg of doxycycline 1 dd 100 mg worden aanbevolen. Terughoudendheid is geboden bij het voorschrijven van macrolide antibiotica als empirische therapie omdat inmiddels wereldwijd veel resistente *S. aureus* en B-hemolytische streptokokken zijn gemeld.

Literatuur

- Dijkmans AC, den Hartigh J, van Dissel JT et al. A Simplified Oral Flucloxacillin Absorption Test for Patients Requiring Long-Term Treatment. *Ther Drug Monit.* 2012 Jun;34(3):356-8
- Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med.* 2013;201:158(6):456-68
- Zeegelaar JE, Faber WR. Imported tropical infectious ulcers in travelers. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(4):219-32. Review.

Leishmaniasis

Introductie

Leishmaniasis is een veelvoorkomende infectieziekte die wordt veroorzaakt door eencellige parasieten behorend tot het geslacht *Leishmania*. [RIVM 2010] Er zijn meer dan 20 *Leishmania*-species bekend die ziekte bij de mens kunnen veroorzaken. Elk species heeft een specifieke geografische distributie. In Europa, Afrika en Azië komen onder meer *Leishmania (L.) major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. infantum* en *L. donovani* voor; species voorkomend in Noord- en Zuid-Amerika zijn *L. mexicana-complex*, *L. braziliensis-complex* en *L. guyanensis-complex*. [Burza 2018] Leishmaniasis is in de meeste gevallen een zoonose die wordt overdragen van geïnfecteerde zoogdieren (o.a. honden, knaagdieren, luiaards en apen) naar de mens via de beet van een besmette vrouwelijke zandvlieg. Transmissie via andere routes is zeldzaam. Na besmetting ontstaan, afhankelijk van de opgelopen *Leishmania*-species en de immunrespons van de patiënt, diverse ziektebeelden, variërend van huidafwijkingen (cutane leishmaniasis), slijmvliesafwijkingen (mucocutane leishmaniasis) tot systemische orgaanbetrokkenheid (viscerale leishmaniasis). [RIVM 2010] Cutane leishmaniasis komt het vaakst voor en is in sommige landen zelfs de meest voorkomende oorzaak van cutane ulcera. Cutane leishmaniasis geeft geen verhoogde mortaliteit, maar littekenvorming kan resulteren in blijvende misvorming en stigmatisatie. Daarnaast ontwikkelt tot 10% van de patiënten met cutane leishmaniasis potentieel ernstiger ziektebeelden, zoals mucocutane leishmaniasis, waarbij slijmvlies aantasting in het KNO-gebied kan leiden tot fatale complicaties als luchtwegobstructie en aspiratie pneumonie. Viscerale leishmaniasis (met aantasting van interne organen zoals milt en beenmerg) is de meest ernstige ziektemanifestatie die onbehandeld door pancytopenie fataal kan zijn. De World Health Organization (WHO) prioriteert leishmaniasis als een van de 'neglected tropical diseases' (NTD). [Burza 2018]

Epidemiologie

Leishmaniasis komt voornamelijk voor in tropische, subtropische en mediterrane gebieden (oa. Spanje, Marokko, Afghanistan, Suriname, Israël, Syrië, Costa Rica, Brazilië en Peru). In veel endemische gebieden neemt de incidentie van leishmaniasis de laatste decennia sterk toe door een stijging van ruraal-urbane migratie, internationaal toerisme en militaire operaties en een afname van insecticide-gebruik. [Zeegelaar 2008] Naar schatting lopen jaarlijks 0.7 tot 1 miljoen mensen cutane leishmaniasis op. [Burza 2018] Ongeveer 90% van alle besmettingen vindt plaats in Afghanistan, Pakistan, Syrië, Saoedi-Arabië, Algerije, Iran, Brazilië en Peru. [Burza 2018] In Nederland is leishmaniasis een importziekte en wordt het met name gezien bij reizigers (waaronder toeristen, immigranten, asielzoekers en uitgezonden militairen) terugkerend uit endemische tropische en subtropische gebieden. [Zeegelaar 2008]

Klinische beeld

Cutane leishmaniasis

Het klinisch beeld van cutane leishmaniasis hangt onder andere af van de betrokken *Leishmania*-species en varieert per endemische regio. Huidafwijkingen ontstaan ter plaatse van de steek van de zandvlieg. De incubatietijd voor cutane leishmaniasis is een week tot enkele maanden. Ter plaatse van de porte d'entree ontstaat een erythemateuze papel of nodus, die vervolgens binnen enkele weken in grootte toeneemt en schilfering vertoont ('droge vorm', vooral geassocieerd met *L. tropica* en *L. infantum*). In andere gevallen treedt centrale verweking op met vorming van exsudaat en een crusta, waarna een ulcus ontstaat met een opgeworpen rand ('natte vorm', geassocieerd met *L. major*). Het ulcus is vaak ovaalvormig en georiënteerd in de richting van de huidlijnen. De huidafwijkingen zijn typisch pijnloos, tenzij secundaire infectie optreedt. Binnen enkele maanden heelt het ulcus met achterlating van een litteken. Een mogelijk bijkomend verschijnsel is een nodulaire lymfangitis, gekarakteriseerd door subcutane noduli in een sporotrichoïde (d.w.z. opeenvolgend langs drainerende lymfbanen) distributie; dit wordt gezien bij een infectie met *L. major* en *L. guyanensis*. Zeldzamere uitingen van cutane leishmaniasis zijn een diffuse cutane leishmaniasis, waarbij talrijke noduli en plaques het klinisch beeld vormen (geassocieerd met *L. aethiopica*, *L.*

amazonensis en *L. mexicana*), en leishmaniasis recidivans, gekenmerkt door chronische huidlaesies met centrale heling en perifere uitbreiding (geassocieerd met *L. tropica* en *L. viannia braziliensis*). [RIVM 2010, Handler 2015]

Mucocutane leishmaniasis

Mucocutane leishmaniasis ontstaat wanneer de *Leishmania*-parasiet zich via de huid verspreidt naar de slijmvliezen. Klassiek treedt mucocutane leishmaniasis op maanden tot jaren na heling van de primaire huidafwijkingen. De slijmvliezen van de neus, mond en keel kunnen betrokken zijn. Door mucosale destructie en mucocutane ulceratie ontstaan ernstige misvormingen en levensbedreigende complicaties, zoals obstructie en secundaire infecties van de luchtwegen. Mucocutane leishmaniasis wordt voornamelijk opgelopen in Brazilië, Peru en Bolivia; de verantwoordelijke *Leishmania*-species zijn *L. braziliensis braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis* en *L. guyanensis*. [RIVM 2010]

Diagnose

Verdenking op cutane leishmaniasis berust op het klinisch beeld met een passende anamnese (bezoek aan een endemisch gebied). De diagnose kan worden gesteld door het aantonen van de parasiet. Er is geen gouden standaard diagnostische test en daarom wordt het combineren van verschillende diagnostische methoden aanbevolen. [Faber 2003] Parasieten kunnen "direct" worden aangetoond door middel van microscopisch onderzoek van een wonduitstrijk of huidbiopt. Na giemsa-kleuring kunnen de parasieten in de vorm van amastigoten (Leishman-Donovan of LD bodies) worden gevisualiseerd. Met microscopisch onderzoek kunnen deze LD bodies soms al in de HE-kleuring of in (gemodificeerde) Giemsa kleuring worden gezien. Het aantonen van LD bodies heeft grote diagnostische waarde, maar is alleen betrouwbaar wanneer grote hoeveelheden parasieten, vaak intracellulair in macrofagen aanwezig zijn. Veel parasieten zijn vaak aanwezig in de vroege fase van ulceratie. In latere chronische stadia, wanneer er histologisch een granulomateus ontstekingsinfiltraat verschijnt, is de parasieten-dichtheid in de regel laag of zijn de parasieten in het geheel niet betrouwbaar aan te tonen. Echter, in afwezigheid van aantoonbare Leishman-Donovan bodies kan een granulomateus ontstekingsinfiltraat of een diffuus histiocytair ontstekingsinfiltraat met plasmacellen toch behulpzaam zijn en, binnen de juiste klinische context, wijzen op een diagnose van cutane leishmaniasis. [Handler 2015]

Serologisch onderzoek heeft bij cutane leishmaniasis een geringe sensitiviteit. PCR-onderzoek op de aanwezigheid van *Leishmania*-DNA is wel een sensitieve methode; hiervoor is een vers, niet-gefixeerd huidbiopt nodig. De voorkeurslocatie van een huidbiopsie is de rand van een huidlaesie. Een groot voordeel is dat met PCR-technieken soort-identificatie mogelijk is, wat therapeutische consequenties kan hebben. [Hodiamont 2014] In een retrospectief Nederlands onderzoek onder 195 patiënten uit de periode 2005-2012 was de sensitiviteit van directe microscopie 73%, van kweek 83% en van PCR 98% ten opzichte van de combinatie van de drie testen [Bart 2013]. In de praktijk worden de beschreven onderzoeken om die reden gecombineerd:

- 1 biopt met doorsnede 3mm van de rand van een huidlaesie voor histologisch onderzoek
- 1 biopt met doorsnede 2 tot 3mm, eerst uitstrijken op glaasje voor direct onderzoek, vervolgens in fysiologisch zout (NaCl) voor PCR-onderzoek
- 1 biopt met doorsnede 2 tot 3mm voor kweek (gebruikelijke kweekmedia Novy-McNeal-Nicolle (NMN-medium), RPMI-medium en het Schneider- of Dwyermedium, alleen beschikbaar in gespecialiseerde parasitologische laboratoria). De verwerking in het microbiologisch laboratorium vindt direct na afname plaats.

Meldingsplicht

Leishmaniasis is geen meldingsplichtige infectieziekte. [RIVM 2010]

Behandeling en preventie

Er zijn verschillende behandelopties voor cutane leishmaniasis, maar de ondersteunende bewijskracht voor de meeste behandelingen is laag. [Aronson 2017] Behandeling van cutane

leishmaniasis is onder andere afhankelijk van de *Leishmania*-species, de geografische regio waar de ziekte is opgelopen, de aard en uitgebreidheid van de klinische manifestaties en de risico's op mogelijke orgaantoxiciteit van vooral systemische therapieën. Zie voor behandelopties https://adult.swabid.nl/sites/default/files/2020-08/NVP%20therapierichtlijn%202020_11.pdf

Bij indicatie voor systemische therapie is overleg met een expertisecentrum voor Tropische geneeskunde aangewezen. Bij immunocompetente patiënten die cutane leishmaniasis hebben opgelopen in Europa, Afrika of Azië kan in geval van een spontane genezingstendens een expectatief beleid gevoerd worden. De meeste van deze ongecompliceerde gevallen helen namelijk spontaan binnen enkele maanden, zonder noodzaak voor behandeling. Indicaties voor behandeling zijn o.a. multipele of grote (> 1 cm) huidlaesies en cosmetisch belangrijke locaties (zoals gelaat). Lokale behandelopties zoals cryotherapie, thermotherapie en intralesionaal natrium-antimoongluconaat (Pentostam) zijn geschikt als eerste keuze therapie. Systemische therapie wordt aanbevolen bij een verhoogd risico op mucocutane uitbreiding (bij Leishmaniasis-species voorkomend in Zuid-Amerika, waaronder *L. braziliensis*), nodulaire lymfangitis en zeldzame varianten als diffuse cutane leishmaniasis en leishmaniasis recidivans. Ook een immuungecompromitteerde status van de patiënt (bijvoorbeeld HIV-positief) is een indicatie voor systemische behandeling. Systemische behandelopties zijn o.a. miltefosine, pentamidine, imidazolen (fluconazol, itraconazol) en liposomaal amfotericine B. Preventie bestaat uit beschermingsmaatregelen tegen beten van de zandvlieg: dragen van huidbedekkende kleding en gebruik van insectenrepellent en een met insecticide-geïmpregneerd muskietennet. [RIVM 2010] Er zijn geen vaccins voor reizigers beschikbaar.

Literatuur

- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, Carvalho E, Ephros M, Jeronimo S, Magill A. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Jan 11;96(1):24-45.
- Bart A, van Thiel PP, de Vries HJ, Hodiament CJ, Van Gool T. Imported leishmaniasis in the Netherlands from 2005 to 2012: epidemiology, diagnostic techniques and sequence-based species typing from 195 patients. *Euro Surveill.* 2013 Jul 25;18(30):20544.
- Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet.* 2018 Sep 15;392(10151):951-970.
- Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NC, Knecht-Junk KJ, Hofwegen H, van der Wal AC, Kager PA. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jul;49(1):70-4.
- Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Dec;73(6):897-908;
- Hodiament CJ, Kager PA, Bart A, de Vries HJ, van Thiel PP, Leenstra T, de Vries PJ, van Vugt M, Grobusch MP, van Gool T. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 May 1;8(5):e2832.
- Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Leishmaniasis, versie september 2010, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity_print_pdf/617/Leishmaniasis.pdf
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) Therapierichtlijn Parasitaire infecties 2020 https://adult.swabid.nl/sites/default/files/2020-08/NVP%20therapierichtlijn%202020_11.pdf
- Zeegelaar JE, Faber WR. Imported tropical infectious ulcers in travelers. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(4):219-32.

Buruli ulcus

Introductie

Buruli ulcus (BU), is een indolent necrotiserende ziekte van de huid, het subcutane weefsel, en bot. Het wordt veroorzaakt door een zogenaamde atypische, in de natuur voorkomende mycobacterie, *Mycobacterium ulcerans*. Het BU is na tuberculose en lepra de derde meest voorkomende mycobacteriële ziekte bij mensen; en behoort tot de door de World Health Organization (WHO) vastgestelde Neglected Tropical Diseases (NTD).

De voor deze aandoening typerende necrose wordt veroorzaakt door het door de bacterie uitgescheiden toxine mycolacton.

Epidemiologie

BU komt focaal endemisch voor in de rurale waterrijke gebieden in tropische gebieden van Afrika, Amerika, Azië en Australië. BU komt vooral voor in West-Afrika en sinds 2013 wordt er een toename in Australië waargenomen. Daar het gerelateerd is aan omgevingsfactoren wordt het als een niet-besmettelijke ziekte beschouwd. De exacte transmissie wijze vanuit de omgeving en de uiteindelijke natuurlijke infectie bron(nen) zijn nog niet opgehelderd. Mogelijk spelen insecten een rol als vector. Ook fungeren kleine verwondingen vermoedelijk als een porte d'entrée. Het is een zeldzame importziekte in de westerse wereld.

Klinisch beeld

Waarschijnlijk wordt bij de meeste mensen, evenals bij lepra, de verwekker in een subklinische fase opgeruimd en ontwikkelt zich geen ziekte. De incubatietijd wordt geschat op 2 tot 3 maanden. Infectie kan zich met een spectrum aan verschillende klinische verschijnselen presenteren, afhankelijk van onder andere de immuunstatus van de gastheer en patient's - and doctor's delay. Vertraagde diagnose leidt tot hogere frequentie van ulceratieve laesies.

Vroege laesies zijn vaak niet-ulceratieve papels, noduli of plaques, met soms (uitgebreid) oedeem. Deze leiden vaak tot ulceratie, hoewel spontane genezing ook voorkomt. Karakteristieke ulcera zijn diepe subcutane ulcera met necrotische bodem en ondermijnende randen. Partiële genezing met gelijktijdige uitbreiding komt vaak voor bij oudere ulcera.

Gecomplieerde ziektebeelden zijn de "gemengde vormen" waarbij verschillende morfologieën tegelijkertijd aanwezig zijn, en de "gedissemineerde vormen" met manifestaties op verschillende plaatsen. Een ernstige complicatie is het optreden van osteomyelitis, per continuitatem of metastatisch. Uiteindelijk kunnen deze leiden tot uitgebreide littekenvorming en misvormingen.

Diagnose

Klinische differentiële diagnose omvat onder andere, afhankelijk van de geografische regio, het ulcus tropicum, en andere ulcererende aandoeningen. Er zijn vier laboratoriumtesten beschikbaar om de diagnose BU te bevestigen. (1) Ziehl-Neelsen (ZN) kleuring voor het aantonen van zuurvaste bacteriën, op materiaal verkregen middels uitstrijk, of weefselbiopt. (2) in vitro kweek bij 30–32°C, (3) PCR amplificatie van insertie sequentie (IS) 2404, die geacht wordt specifiek voor *M. ulcerans* te zijn en (4) weefselbiopt voor histopathologisch onderzoek. De WHO adviseert dat ≥ 2 verschillende laboratoriumtesten positief moeten zijn voor de bevestiging van de diagnose BU. Uitstrijkpreparaten voor cytologie en / of voor kweek worden bij voorkeur afgenomen onder de ondermijnende rand van het ulcus. Nodulaire, niet-ulcererende lesies bevatten vaak meer zuurvaste staven dan de ulcera. Een biopsie reikt idealiter tot in de subcutis en wordt bij niet-ulceratieve lesies afgenomen uit het centrum en bij ulcera uit de rand. Het biopt toont diep reikende necrose (subcutis). Alleen een positieve Ziehl-Neelsen (ZN) kleuring is diagnostisch. *Mycobacterium ulcerans* is een langzaam groeiend micro-organisme, een positieve kweek duurt 6-12 weken. De gevoeligheid van een kweek is 20-80% en de gevoeligheid van kleuring op zuurvaste bacteriën in uitstrijken is 60-80%. De sensitiviteit van PCR is hoger (>90%).

Meldingsplicht

Het Buruli ulcus is geen meldingsplichtige infectieziekte.

Behandeling en preventie

Gezien de zeldzaamheid van BU, valt aan te raden om contact op te nemen met een expertise-/tropencentrum. Orale behandeling met rifampicine en claritromycine wordt aanbevolen. Met name bij uitgebreide laesies, is aanvullende chirurgische behandeling noodzakelijk. Ter preventie wordt het gebruik van lange mouwen en broeken, en insectenwerende middelen in endemische gebieden aanbevolen. Huidwondjes, ook oppervlakkige, worden gedesinfecteerd en verbonden.

Literatuur

- Herbinger K-H, Ohene a, Awua-Boateng N-Y Comparative study of the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli Ulcer disease Clin Inf Dis 2009; 48: 1055-64
- Guarner J Buruli Ulcer: Review of a Neglected Skin Mycobacterial Disease. J Clin Microbiol. 2018; 56; e01507-17
- Omansen TF, Stienstra Y, van der Werf TS. Treatment for Buruli ulcer: the long and winding road to antimicrobials-first. Cochrane Database Syst Rev 2018 Dec 17
- WHO Fact sheets. Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection) 21 may 2019
- WHO Guidance on sampling techniques for laboratory-confirmation of Mycobacterium ulcerans infection https://www.who.int/buruli/resources/Guidance_sampling_techniques_MU_infection.pdf

Cutane difterie

Introductie

Difterie is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheriae*, een gram-positieve staafvormige bacterie. *Corynebacterium ulcerans* en *Corynebacterium pseudotuberculosis* zijn zeldzamere, zoönotische stammen. De bacterie kan een toxine produceren die de weefsels kan beschadigen. Dit kan een geïsoleerde huidinfectie veroorzaken, die wordt gekenmerkt door een pijnlijk ulcus op de plaats van besmetting. Het kan ook systemische manifestaties geven, van met name de bovenste luchtwegen, myocard en perifere zenuwen. De ernst van de verschijnselen is (bij niet-gevaccineerde mensen) afhankelijk van de productie van het exotoxine en de opname hiervan in de bloedbaan en van de uitgebreidheid van het oedeem waarmee de lokale ontsteking gepaard gaat. Bij besmetting via de luchtwegen kan een fataal verlopende respiratoire insufficiëntie het gevolg zijn. Het toxine kan via de bloedbaan verschillende organen beschadigen waarvan aantasting van het myocard het meest ernstig is.

Epidemiologie

De mens is het enige reservoir voor *C. diphtheriae*. Besmetting vindt plaats door middel van aerogene verspreiding van druppels óf door rechtstreeks contact met respiratoire secreties of wondvocht van besmette huidlaesies. Besmetting via asymptomatische dragers komt voor. De incubatietijd is 2 tot 5 dagen.

Dieren zijn het reservoir voor *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis*. Infectie bij de mens is het gevolg van consumptie van rauwe melkproducten en contact met vee en huisdieren. Mens op mens transmissie is vooralsnog niet aangetoond.

De incidentie van difterie in West-Europa en de VS is sinds de vaccinatie met onwerkzaam gemaakt toxine (toxoid) dramatisch gedaald van rond de 100-200 gevallen per 100.000 naar vrijwel nul. Vaccinatie van kinderen vindt plaats in het Nederlandse rijksvaccinatieprogramma sinds 1953 en in het Vlaamse vaccinatieschema sinds 1959. In de jaren '90 zijn er nog wel grote epidemieën in Oost-Europa geweest en verder komt difterie endemisch voor in veel lage- en midden inkomenslanden. In Nederland wordt difterie incidenteel gezien als importdermatose. In onder andere het Verenigd Koninkrijk is endemische *C. ulcerans* infectie beschreven, endemische *C. diphtheriae* wordt daar niet beschreven.

Klinisch beeld

Cutane difterie start met een vesikel of pustel gevuld met gelig vocht. Na doorbreken hiervan resteert een solitair (soms multipel) uitgeponst ulcus, in het begin pijnlijk en later pijnloos. De grootte varieert van enkele millimeters tot centimeters. Typisch voor cutane difterie is dat hierbij een grijzige membraan (bestaande uit necrotisch weefsel) aanwezig is, maar dit is zeker niet altijd het geval. Secundaire infectie van onderliggende dermatosen (zoals atopisch eczeem, pyoderma of ulcera op basis van andere oorzaken) komt voor, waarbij onduidelijk is of het vinden van *C. diphtheriae* in zulke laesies echt duidt op infectie. Bij gevallen waar de grijzige membraan ontbreekt wordt de diagnose vaak gemist.

Systemische difterie wordt gekenmerkt door symptomen van bovenste luchtweginfectie (bloederige nasale afvoer, zere keel met bij inspectie een wit of grijs "pseudo-membraan" bestaande uit necrotisch weefsel, cervicale lymfadenopathie met cervicaal oedeem ("bull's neck"), soms dyspnoe, geringe koorts, algehele malaise). Bij 10-20% van de patiënten met systemische difterie kan myocarditis worden gezien. Bij cutane difterie is dit extreem zeldzaam. Neurologische afwijkingen worden soms gezien bij ernstige systemische infecties.

Diagnose

Anamnese (waarbij onder andere kan worden gevraagd naar contact met mensen met systemische difterie, het drinken van rauwe melk en verblijf in endemisch gebied) kan behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose. Wanneer in het diagnostisch traject een bipt genomen wordt uit de ulcerende laesie, toont dit epidermale necrose, fibrinebeslagen en dermale necrose met gemengdcellige ontstekingsinfiltraten die tot diep kunnen reiken. Bacillen zijn hierin zelden overtuigend aantoonbaar. Het nemen van bipten draagt daarmee weinig bij tot de diagnostiek.

Microbiologische diagnostiek vindt plaats door middel van een kweek. Huidlaesies worden eerst ontdaan van schilfers en korsten en dienen gereinigd te worden met fysiologisch zout. Druk de wattenstok vervolgens stevig in de laesie. Het is verstandig om vóór inzending de arts-microbioloog op de hoogte te stellen, omdat materiaal bij voorkeur ook op een speciaal medium (een telluriet-bevattende agar) wordt geënt. Corynebacteriën groeien ook goed op standaard kweekmedia, maar zijn op telluriet-bevattende media gemakkelijk te herkennen omdat ze dan grijs-zwarte kolonies vormen. Een grampreparaat van deze kolonies toont grampositieve staafjes. Determinatie van *C. diphtheriae* kan betrouwbaar worden uitgevoerd met routine massaspectrometrie (MALDI-TOF MS), maar *C. pseudotuberculosis* en *C. ulcerans* zijn daarmee moeilijk van elkaar te onderscheiden; beide kunnen overigens toxine produceren maar alleen *C. ulcerans* is in dat geval ook meldingsplichtig. Als er verdachte corynebacteriën zijn geïsoleerd, is het van belang om vast te stellen of deze toxine produceren. Daartoe kunnen isolaten worden opgestuurd naar het RIVM voor PCR op het toxine gen en voor een immunoprecipitatie-test op toxine (de zogenaamde Elek-test).

Meldingsplicht

Difterie is een meldingsplichtige infectieziekte (groep B1). [RIVM 2013] Voor meer informatie zie <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/difterie>

Behandeling en preventie

Cutane infecties worden behandeld door middel van reiniging met zeep en water en 10 dagen antibiotica. Eerste keus is erythromycine 20mg/kg 2dd. Controlekweken moeten tweemaal negatief zijn, zo niet, dan dient opnieuw behandeling plaats te vinden met erythromycine gedurende 10 dagen. Bij cutane difterie is ook een kweek van de nasofarynx geïndiceerd om dragerschap in de keel uit te sluiten. De patiënt dient in contact-druppelisolatie te verblijven totdat keeldragerschap is uitgesloten óf tot 48 uur na start van de antimicrobiële therapie. Als er sprake blijkt te zijn van cutane difterie zonder keeldragerschap kan de patiënt thuis met antibiotica worden behandeld in contactisolatie.

Systemische infecties worden behandeld met een combinatie van antitoxine en antibiotica. Antibiotische behandeling bestaat uit erythromycine 20mg/kg 2dd oraal of iv, 14 dagen, of benzylpenicilline 600.000U/dg im (300.000 U bij lichaamsgewicht lager dan 10kg) gedurende 14 dagen alleen bij bewezen gevoeligheid voor penicillines.

Het vaccin bestaat uit het difterie-toxine en voorkomt daardoor niet infectie/kolonisatie van keel en/of huidlaesies. Wel verloopt de infectie duidelijk milder in gevaccineerde personen. Vaccinatieschema: 5 doses van difterie toxoid tussen 2^e levensmaand en 7^e levensjaar, daarna elke 10 jaar een boostervaccinatie.

Literatuur

- Benoist de AC, White JM, Efstratiou A. Imported Cutaneous Diphtheria, United Kingdom. Emerg Infect Dis. 2004 Mar; 10(3): 511–513.
- Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Difterie, versie september 2013, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/difterie>
- Wagner KS, White JM, Crowcroft NS. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. Epidemiol Infect. 2010 Nov;138(11):1519-30.

Anthrax

Introductie

Anthrax (miltvuur) is een zoönose die wordt veroorzaakt door *Bacillus anthracis*, een grampositieve staafvormige sporenvormende bacterie, die voornamelijk voorkomt bij herbivoren zoals koeien, schapen en paarden. [RIVM 2002] De sporen van de *Bacillus anthracis* zijn zeer resistent tegen omgevingsfactoren en kunnen daardoor tientallen jaren overleven in bijvoorbeeld de bodem en in dierlijke materialen zoals wol, huiden en botten. Besmetting met deze sporen naar de mens kan plaatsvinden via drie routes: direct huidcontact met geïnfecteerde dieren, kadavers of dierproducten (cutane anthrax), consumptie van onvoldoende verhit besmet vlees (intestinale anthrax), of via inhalatie van sporen (respiratoire anthrax). [Swartz 2001] Cutane anthrax komt verreweg het meest voor in 95% van alle anthrax-gevallen. [Swartz 2001] De incubatietijd bij besmetting via de huid bedraagt 1-7 dagen waarin sporen overgaan in bacillen (vegetatief stadium). De *Bacillus anthracis* produceert twee typen exotoxinen ('edema toxin' en 'lethal toxin') die leiden tot oedeem rondom de porte d'entree en weefselnecrose. In latere fasen van de ziekte veroorzaken de toxinen necrose van het endotheel van bloedvaten, waardoor potentieel fatale inwendige bloedingen kunnen ontstaan. De respiratoire en intestinale vormen van anthrax zijn geassocieerd met mortaliteitscijfers tussen de 28 en 45%. De mortaliteit van onbehandelde cutane anthrax is 20%, maar ligt bij behandelde ongecompliceerde gevallen lager dan 2%. [Swartz 2001]

Epidemiologie

Anthrax kent een lange historie als infectieziekte. In de 17^e eeuw heerste in Europa een pandemie, maar tegenwoordig is anthrax zeer zeldzaam in de westerse wereld. [RIVM 2002] In agrarische regio's in Afrika, het Midden-Oosten, Latijns-Amerika en Azië is de ziekte nog wel endemisch. Als importziekte wordt anthrax sporadisch gemeld. Reizigers kunnen anthrax oplopen door direct contact met dode dieren. [Zeegelaar 2008] Daarnaast zijn gevallen beschreven door gebruik van anthrax-sporen (bijvoorbeeld via poeder in brieven) als bioterroristische wapen. [Swartz 2001]

Klinisch beeld

Cutane anthrax ontstaat na besmetting via huidbeschadigingen (schaafwonden, insectenbeten), vaak in het gezicht, op handen en op de onderarmen. De incubatietijd bedraagt meestal 7 dagen (range 1-12 dagen). De klassieke presentatie van cutane anthrax is die van een pijnloze, jeukende erythemateuze solitaire macula waarin na enkele dagen een hemorragische vesikel ontstaat. Vervolgens breidt de laesie zich uit en ontstaat er een diep pijnloos necrotisch ulcus met een zwarte korst (eschar, ook wel pustula maligna genoemd) ter plaatse van de porte d'entree, die omgeven kan worden door een ring van vesikels, erytheem en een uitgebreid non-pitting oedeem. Na 2-6 weken heelt de eschar met achterlating van een litteken. De zwelling kan enkele weken blijven bestaan. Regionale lymfklierzwellings is een frequent bijkomend verschijnsel. Andere mogelijke begeleidende symptomen zijn hoofdpijn, lichte koorts en algemene malaise klachten. In 10-20% van de onbehandelde gevallen van cutane anthrax ontstaat een sepsis met hoge koorts en pijnlijke regionale lymfklierzwellings. De kans op ernstige systemische verschijnselen is groter bij lokalisaties in de nek, in het gezicht en op de borst. [RIVM 2002]

Diagnose

Bij een klinische verdenking op cutane anthrax en een passende anamnese wordt diagnostiek naar cutane anthrax verricht met afname van materiaal voor een direct grampreparaat (wonduitstrijk, vesikel-inhoud) en kweken (wonduitstrijk, vers huidbiopt).

B. anthracis is een risicoklasse 3-organisme en een potentiële verwekker van laboratoriuminfecties. Bij vermoeden van anthrax moet de behandelend arts vooraf overleggen

met de arts-microbioloog. Het directe grampreparaat is verdacht voor anthrax als er plumpe, hoekige, grampositieve staven worden gezien. Kweek toont snelle groei van een non-hemolytische *Bacillus* species, maar routine determinatie met massaspectrometrie (MALDI-TOF MS) kan geen goed onderscheid maken tussen *Bacillus anthracis* en de (in dit verband) apathogene *Bacillus cereus*. Daarnaast zijn de kweekresultaten slechts in 60-65% van de gevallen positief, zelfs wanneer het kweekmateriaal is afgenomen voor start van antibiotische behandeling [Zeeelaar 2008] Bij verdenking op *Bacillus anthracis*, wordt de stam naar het RIVM opgestuurd voor een PCR-onderzoek op specifieke *Bacillus anthracis*-markers. Afname van een 4mm huidbiopt voor histopathologisch onderzoek wordt ook aanbevolen. De aanbevolen locatie voor afname van een huidbiopt is de rand van een vesikel of de erythemateuze rand rondom een eschar. [Carucci 2002] Het histopathologisch onderzoek toont necrose van epidermis en dermis, opvallend oedeem, bloedingen en ontsteking, waarbij ook de bloedvaten ontstoken zijn (vasculitis). Grampositieve bacilli kunnen worden aangetoond met een gram- of zilver-kleuring. [Solomon 2017] Bij een cutane anthrax laesie worden grampositieve bacillen vaak in grote aantallen aangetroffen, vooral in de oppervlakkige ulceraties. Echter, wanneer reeds een behandeling is ingezet (meer dan 24 uur voor het nemen van een biopt) neemt het aantal bacillen af en kunnen deze moeilijk of zelfs geheel niet meer aantoonbaar zijn.

Meldingsplicht

Anthrax is een groep C meldingsplichtige infectieziekte. [RIVM 2002]
Zie voor meer informatie <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/antrax>

Behandeling en preventie

Behandeling van ongecompliceerde cutane anthrax versnelt genezing van de huidlaesie niet, maar is gericht op voorkoming van systemische uitbreiding. Incisie of debridement van cutane anthrax-laesies wordt afgeraden vanwege een verhoogd risico op een bacteriëmie. [RIVM 2002] De aanbevolen 1^e keuze behandeling van ongecompliceerde cutane anthrax is amoxicilline of feniticilline 4maal daags 500mg gedurende 7 tot 10 dagen.

Penicilline resistentie komt bij *Bacillus anthracis*-stammen sporadisch voor in welk geval er een alternatieve behandeling overwogen moet worden. Zie hiervoor <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/antrax#profylaxe-behandeling>.

Wanneer er een indicatie bestaat voor postexpositie profylaxe wordt eveneens amoxicilline of feniticilline aanbevolen. Preventie omvat voornamelijk hygiënemaatregelen voor personen met een verhoogd risico op anthrax, zoals degenen die beroepsmatig omgaan met dierlijk materiaal (bijvoorbeeld dierenartsen en leerlooiers). In de Verenigde Staten is een vaccin voor anthrax beschikbaar, dat ingezet wordt bij militairen.

Literatuur

- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, Gouvras G; Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg. Bichat guidelines for the clinical management of anthrax and bioterrorism-related anthrax. Euro Surveill. 2004 Dec 15;9(12):E3-4.
- Carucci JA, McGovern TW, Norton SA, Daniel CR, Elewski BE, Fallon-Friedlander S, Lushniak BD, Taylor JS, Warschaw K, Wheeland RG. Cutaneous anthrax management algorithm. J Am Acad Dermatol. 2002 Nov;47(5):766-9.
- Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, Bradley JS, Morrow MG, Pavia AT, Rubinstein E, Holty JE, Messonnier NE, Smith TL, Pesik N, Treadwell TA, Bower WA; Workgroup on Anthrax Clinical Guidelines. Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. Emerg Infect Dis. 2014 Feb;20(2).
- Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Antrax, versie juni 2002, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity_print_pdf/572/Antrax.pdf

- Swartz MN, Solomon IH, Milner DA Jr. Histopathology of vaccine-preventable diseases. *Histopathology*. 2017 Jan;70(1):109-122. Recognition and management of anthrax - an update. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1621-6.
- Zeegelaar JE, Faber WR. Imported tropical infectious ulcers in travelers. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(4):219-32.

Subcutane mycosen

Introductie

Subcutane of diepe mycosen vormen een heterogene groep infecties welke vaak veroorzaakt worden door penetratie van schimmels in de dermis en subcutaan weefsel. Deze groep van micro-organismen wordt besproken omdat zij ulceraties kunnen veroorzaken.

Diepe mycosen worden in bepaalde regio's gezien, reizigers worden zelden geïnfecteerd. De meeste gevallen komen voor bij mensen die wonen en werken in een gebied met weinig toegang tot gezondheidszorg. De meest voorkomende subcutane mycosen welke ulceratie kunnen veroorzaken zijn sporotrichose, chromo(blasto)mycose en mycetoma. Alleen sporotrichose heeft een specifieke ziekteverwekker. Chromo(blasto)mycose en mycetoma zijn klinische syndromen die kunnen worden veroorzaakt door verschillende schimmels en/of (in het geval van mycetoma) bacteriën.

Sporotrichose

Sporotrichose wordt veroorzaakt door *Sporothrix schenckii*, dit is een dimorfe schimmel welke in de natuur voorkomt in rottend plantaardig materiaal en op het oppervlak van verschillende planten. Infectie treedt op na penetratie van de huid door materiaal (houtsplinters) welke de schimmel bevat. Ook is zoönotische transmissie (door katten) beschreven. *S. schenckii* wordt met name aangetroffen in warme en vochtige tropische klimaten en is een van de meest voorkomende diepe mycosen.

Epidemiologie

Personen die actief zijn in de vrije natuur lopen het meeste risico op besmetting. Sporotrichose komt wereldwijd voor, de meeste gevallen zijn echter in Zuid- en Midden-Amerika gerapporteerd.

Klinisch beeld

De incubatieperiode is waarschijnlijk enkele weken. Zelden worden inwendige organen aangetast. De lymfocutane of sporotrichoïde vorm wordt het meest gezien, minder vaak de gelokaliseerde of gefixeerde vorm. De primaire cutane laesie is een papel, nodus of pustel waaruit een oppervlakkig ulcus of verruceuze plaque ontstaat. Hieruit ontwikkelen langs lokaal drainerende lymfbanen multipole subcutane nodi (sporotrichoïde verspreiding). De gelokaliseerde vorm toont geen lymfatische verspreiding en wordt gekenmerkt door geïndureerde of verruceuze plaques en soms ulcera. Verdere disseminatie is zeldzaam en treedt meestal bij immunodeficiënte personen op.

Diagnose

De gouden standaard voor bevestiging van de klinische diagnose is een kweek van de schimmel uit pus of weefsel. Het organisme kan binnen een week groeien op alle gebruikelijke media welke in de medische mycologie gebruikt worden.

Histopathologisch onderzoek kan bijdragen. Primaire laesies laten vaak een pseudo-epitheliomateuze hyperplasie zien. Verse laesies laten een niet specifiek ontstekingsinfiltraat zien bestaande uit neutrofielen, lymfocyten, plasmacellen en histiocyten. In langer bestaande laesies manifesteren zich ook granulomen, zowel necrotiserend ('tuberculoid')-, niet necrotiserend ('histiocytair')- of soms suppuratief (met granulocyten) te midden van het infiltraat. Schimmelfragmenten kunnen worden aangetoond met PAS- of Grocott-kleuring. De hoeveelheid aantoonbare schimmeldraden is in de regel (zeer) gering, en regelmatig kunnen zij in het geheel niet worden aangetoond.

Behandeling

Er zijn geen gerandomiseerde vergelijkende trials beschikbaar. Beschreven is dat itraconazol 100-200 mg/dag gedurende 3 tot 6 maanden effectief is. Ernstige infecties worden behandeld met liposomaal amphotericine B.

Chromo(blasto)mycose

Chromoblastomycose is een chronische diepe schimmelinfectie die vooral in de (sub)tropen voorkomt en veroorzaakt wordt door verschillende donker gepigmenteerde schimmels. *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa* en *Cladophialophora carrionii* zijn de belangrijkste species. De schimmels worden aangetroffen in de bodem en in hout. Het is een moeilijk behandelbare mycose met lage genezingskansen en er treden vaak recidieven op.

Epidemiologie

Chromoblastomycose komt met name voor in (sub)tropisch Amerika en Afrika en treedt vooral op bij mensen op het platteland die blootsvoets werken.

Klinisch beeld

Chromoblastomycose ontstaat meestal op een voet of onderbeen. Na inoculatie in de huid ontstaat een langzaam groeiende schilferende wratachtige nodus, ulceratie kan optreden. Deze kan klinisch moeilijk te onderscheiden zijn van verruceuze cutane tuberculose en gelokaliseerde sporotrichose. De laesie groeit langzaam, is pijnloos en lymfatische verspreiding wordt sporadisch gezien. Enige jeuk wordt regelmatig gemeld. Chromoblastomycose blijft meestal beperkt tot het subcutaan weefsel. Het is een invaliderende maar niet levensbedreigende aandoening.

Diagnose

Histologisch onderzoek is van belang om de diagnose te kunnen stellen. Ook hier wordt het nemen van een diep biopt tot in de subcutis aanbevolen. Er wordt een chronisch granulomateuze ontstekingsreactie waargenomen, tuberculoïd of suppuratief waarin met behulp van PAS- en Grocott-kleuring schimmeldraden aangekleurd kunnen worden. Kenmerkend is echter de goudbruine kleur van deze schimmels die ook in de coupes behouden blijft zodat speciale kleuringen vaak niet nodig zijn (kunnen de kenmerkende kleur zelfs maskeren).

Behandeling

De behandeling is een combinatie van chirurgie en antimycotica. De resultaten, met name bij verder gevorderde gevallen, zijn teleurstellend.

Mycetoma

Mycetoma, ook wel genaamd "Madura foot", is een chronische granulomateuze infectie van de huid en subcutaan weefsel, waarbij zwelling van het subcutaan weefsel optreedt en bij verdere uitbreiding resulteert in destructie van onderliggende structuren. Het wordt veroorzaakt door echte schimmels (eumycetoma) of bacteriën (actinomycetoma). Actinomycetoma komt het meest voor en wordt veroorzaakt door aerobe bacteriën uit de *Actinomycetes* groep (m.n. *Nocardia* species, waarvan *N. brasiliensis* de meest voorkomende verwekker is) en de *Streptomyces* groep. Wanneer deze gekweekt worden maken ze kolonies die op schimmels lijken. Eumycetoma wordt veroorzaakt door verschillende schimmels zoals *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Pseudallescheria boydii*, et cetera.

Epidemiologie

Mycetoma is endemisch in (sub)tropische gebieden met jaarlijks lage hoeveelheden neerslag. Met name delen van centraal Amerika, Venezuela, Brazilië, Sudan, Somalia, Senegal, het Midden-Oosten, India, Pakistan en Bangladesh. De werkelijke incidentie is niet bekend.

Waarschijnlijk is herhaalde penetratie of schaven van de huid nodig om het organisme in de huid te krijgen. De infectie ontwikkelt zich heel langzaam over jaren. Meestal gaat het om migranten afkomstig uit een tropisch land waar mycetoma endemisch voorkomt.

Klinische aspecten

Mycetoma wordt het meest gezien aan de voeten (65-70%). Kenmerkend is de langzaam progressieve zwelling en vorming van nodi en fistels waaruit een exsudaat komt met kenmerkende korreltjes (zogenaamde grains). Deze korreltjes zijn een aggregatie van hyfen van verschillende schimmels of bacteriën van aerobe actinomyceten. De incubatieperiode is niet precies bekend en kan variëren van enkele weken tot maanden.

Diagnose

Klinisch moet aan mycetoma gedacht worden bij een langzaam ontstane zwelling, vorming van fistels en abscessen waaruit exsudaat met korreltjes komt en bij iemand afkomstig uit een endemisch gebied.

Histopathologisch onderzoek is van belang om de diagnose te kunnen stellen.

De epidermis laat wisselende hyperkeratose en hyperplasie zien. Er is een ontstekingsinfiltraat in de dermis waarin neutrofiële microabscesses met neutrofiële granulocyten aanwezig zijn, te midden van veel macrofagen, plasmacellen en lymfocyten. Korreltjes kunnen in het centrum gezien worden. Soms komen hierin ook tuberculoïde granulomen voor.

Gram kleuring en een KOH-preparaat kunnen gebruikt worden voor directe diagnostiek. Ook is het mogelijk de fungale celwand aan te kleuren met een fluor of blanchophor kleuring. Het is belangrijk om de verwekker te proberen te kweken en te identificeren.

Exsudaat uit fistels of abscessen of een weefselbiopt kan gebruikt worden om te kweken

Behandeling

De keuze van behandeling is afhankelijk van het betrokken micro-organisme. Eumycetoma is erg moeilijk te behandelen, meestal is de behandeling chirurgisch. Er zijn enkele artikelen waarin systemische behandeling met ketoconazol en itraconazol vermeld is.

Actinomycetoma veroorzaakt door *Nocardia spp.* worden behandeld met een combinatie van dapsonen en sulfamethoxazol-trimethoprim gedurende 2 tot 3 jaar. Als alternatieve orale behandeling is amoxicilline-clavulaanzuur gemeld. Bij een ernstig beeld (bijv. met osteomyelitis of viscerale disseminatie) of bij onvoldoende respons op orale therapie kan initieel 3 tot 6 weken behandeld worden met oraal sulfamethoxazol-trimethoprim plus intraveneus amikacine of met de intraveneuze combinatie imipenem plus amikacine. De therapiekeuze wordt aangepast op geleide van het antibiogram van de gekweekte *Nocardia spp.*

Literatuur

- Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saul A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses* 2001; 44: 1-7.
- Bonifaz A, Flores P, Saul A et al. Treatment of actinomycetoma due to *Nocardia spp.* with amoxicillin-clavulanate. *Br.J.Dermatol.* 2007; 156: 308-11
- De Araujo T, Marques AC, Kerdel F. Sporotrichosis. *Int.J Dermatol.* 2001; 40: 737-42.
- Fahal AH. Mycetoma: a thorn in the flesh. *Trans.R.Soc.Trop.Med Hyg.* 2004; 98: 3-11.
- Lichon V, Khachemoune A. Mycetoma : a review. *Am.J.Clin.Dermatol.* 2006; 7: 315-21

Overzicht belangen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Overige belangen	Getekend op
Dhr. dr. J.E. Zeegelaar, voorzitter	Dermatoloog, Flevoziekenhuis Almere	Vice-voorzitter stichting Bethesda	Geen	Geen	Geen	04/08/2020
Dhr. dr. D.M.W. Balak	Dermatoloog, UMC Utrecht	Geen	Geen	Geen	Geen	07/10/2019
Dhr. prof. dr. W.R. Faber	Emeritus Hoogleraar Tropische Dermatologie	Geen	Geen	Geen	Geen	10/09/2020
Dhr. dr. A. Goorhuis	Internist-infectioloog, Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen	Geen	16/09/2020
Dhr. C.J. Hodiamont	Arts-microbioloog, Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen	Geen	15/08/2019
Mw. M.F. Hofhuis, secretaris	Arts-onderzoeker, NVDV Utrecht	Geen	Geen	Geen	Geen	18/09/2020
Dhr. M.V. Starink	Dermatoloog, Amsterdam UMC alsmede Huid Medisch Centrum	Enkele uren per maand supervisor GGD SOA polikliniek, avondspreekuur, betaald. Penningmeester commissie cursorisch onderwijs NVDV (COCOM), onbetaald. Penningmeester Domeingroep huidinfecties en soa NVDV, onbetaald	Geen	Geen	Geen	17/08/2020

		Secretaris Werkgroep tropische dermatologie NVDV, onbetaald. Board member European Association Dermatology Venereology (EADV), onbetaald. Redactie Seksoa, SOA/AIDS Nederland, onbetaald.				
Dhr. prof. dr. A.C. van der Wal	Hoogleraar Klinische Pathologie, Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen	Geen	04/08/2020