



Leidraad Tropische infectieuze ulcera

E. de Boij¹, J.E. Zeegelaar²
namens de werkgroep Tropische ulcera

INLEIDING

Huidziekten staan in de top drie van meest voorkomende ziekten bij reizigers. [1,2] In veel gevallen gaat het om huidinfecties of infestaties die jeuken of ulcereren [3] en zijn het ulcera die moeizaam genezen. Vaak wordt gedacht aan exotische aandoeningen, maar meestal gaat het om bacteriën die ook in Nederland voorkomen, zoals stafylokokken en streptokokken. 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, te weten cutane leishmaniasis, pyoderma, diepe mycosen, buruli- of difterie-ulcus en cutane anthrax. De teksten zijn door de werkgroepleden opgesteld op basis van expert opinion. Werkgroepleden droegen de gebruikte literatuur aan. Het doel van de leidraad is het bieden van een praktische handleiding die behulpzaam kan zijn bij de diagnostiek en behandeling van ulcera uit de (sub)tropen, en is bedoeld voor dermatologen, huisartsen, internist/infectiologen, pathologen en microbiologen.

PYODERMA

Men gebruikt de term pyodermie voor een groep huidinfecties, meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes* (β-hemolytische streptokokken groep A). Het is een veel voorkomende oorzaak van ulcera bij reizigers uit de tropen. Pre-existente huidlaesies kunnen gekoloniseerd worden door *S. aureus* waarna een infectie kan optreden. Methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) is wereldwijd een toenemend probleem, waarbij men ook rekening moet houden met 'community-acquired' methicilline resistente *S. aureus* (CA-MRSA). B-hemolytische streptokokken groep A verspreiden zich via druppels met name vanuit de keel via de lucht, en daarnaast ook via (in)direct contact, vooral vanuit geïnfecteerde wonden aan de handen.

Het klinisch beeld van pyodermieën kan variëren van folliculitiden tot ulcera. Men stelt de diagnose meestal op grond van het klinisch beeld; vaak gaat het om persisterende pijnlijke ulcera aan de onderbenen. Het is belangrijk om een uitstrijk voor een bacteriële kweek af te nemen. Een bipt kan geïndiceerd zijn voor eventueel differentiaal diagnostische overwegingen. In een chronisch ulcus kan op termijn een plaveiselcelcarcinoom ontstaan. Behandeling bestaat bij voorkeur uit antibiotica op geleide van de uitslag van de kweek en het resistentiepatroon. Bij een mild klinisch beeld komt men veelal uit met topicaal fusidinezuur crème. Bij een

uitgebreider beeld of bij persisterende ulcera luidt het advies flucloxacilline.

LEISHMANIASIS

Leishmaniasis is een veelvoorkomende infectieziekte, veroorzaakt door eencellige parasieten behorend tot het geslacht *Leishmania*. Het is in de meeste gevallen een zoönose, die wordt overdragen van geïnfecteerde zoogdieren naar de mens via de beet van een besmette vrouwelijke zandvlieg. Na besmetting kunnen diverse ziektebeelden ontstaan, variërend van huidafwijkingen (cutane leishmaniasis), slijmvliesafwijkingen (mucocutane leishmaniasis) tot systemische orgaanbetrokkenheid (viscerale leishmaniasis). [4]

Cutane leishmaniasis komt het vaakst voor. 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. Er ontstaat een erythematosquameuze papel of nodus die vervolgens binnen enkele weken in grootte toeneemt ('droge vorm') of centrale verweking met vorming van exsudaat en een crusta, waarna een ulcus ontstaat met een opgeworpen rand ('natte vorm'). 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. Mucocutane leishmaniasis ontstaat wanneer de parasiet zich via de huid verspreid naar de slijmvliezen van de neus, mond of keel. Door ulceratie en destructie kunnen ernstige misvormingen ontstaan. Mucocutane leishmaniasis lopen mensen voornamelijk op in Brazilië, Peru en Bolivia. De diagnose leishmaniasis stelt men door het aantonen van de parasiet. Er is geen gouden standaard diagnostische test, daarom wordt een combinatie van lichamelijk onderzoek, microscopisch onderzoek, PCR-onderzoek en een kweek aanbevolen.

Er zijn verschillende behandelopties voor cutane leishmaniasis. De keuze 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. [5] Bij indicatie voor systemische therapie is overleg met een expertisecentrum voor Tropische geneeskunde aangewezen.

¹ Arts-onderzoeker, Bureau NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, Flevoziekenhuis, Almere

BURULI ULCUS

Buruli ulcus (BU), is een indolent necrotiserende ziekte van huid, subcutaan weefsel en bot. De veroorzaker is een zogenaamde atypische, in de natuur voorkomende mycobacterie, *Mycobacterium ulcerans*. De voor deze aandoening typerende necrose is het gevolg van het door de bacterie uitgescheiden toxine mycolacton. Daar het gerelateerd is aan omgevingsfactoren beschouwt men dit als een niet-besmettelijke ziekte. De exacte transmissiewijze vanuit de omgeving en de uiteindelijke natuurlijke infectiebron(nen) zijn niet opgehelderd; mogelijk spelen insecten een rol als vector.

De infectie kan zich presenteren met een spectrum aan verschillende klinische verschijnselen, afhankelijk van onder andere de immuunstatus van de gastheer. Karakteristieke ulcera zijn diepe, subcutane ulcera met necrotische bodem en ondermijnde randen. Vroege laesies zijn vaak niet-ulceratieve papels, noduli of plaques, met soms (uitgebreid) oedeem. De volgende vier laboratoriumtesten zijn beschikbaar om de diagnose BU te bevestigen: de Ziehl-Neelsen (ZN) kleuring voor het aantonen van zuurvaste bacteriën, een in vitro kweek, PCR amplificatie en een weefselbiopt voor histopathologisch onderzoek. De WHO adviseert dat ≥ 2 verschillende laboratoriumtesten positief moeten zijn om de diagnose BU te bevestigen. Gezien de zeldzaamheid van BU, valt aan te raden om contact op te nemen met een expertise-/tropencentrum. Systemische behandeling met rifampicine en claritromycine wordt aanbevolen. Met name bij uitgebreide laesies, is aanvullende chirurgische behandeling noodzakelijk.

CUTANE DIFTERIE

Difterie is een infectieziekte veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheriae*, een gram-positieve stafvormige bacterie. *Corynebacterium ulcerans* en *Corynebacterium pseudotuberculosis* zijn zeldzamere, zoönotische stammen die een soortgelijke huidinfectie kunnen geven. De bacterie kan een toxine produceren dat de weefsels kan beschadigen. De mens is het enige reservoir voor *C. diphtheriae*. Besmetting vindt plaats via aerogene verspreiding van druppels, door rechtstreeks contact met respiratoire secreties of wondvocht van besmette huidlaesies. Dieren zijn het reservoir voor *C. ulcerans* en *C. pseudotuberculosis*. Infectie met deze stammen 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 daalde sinds vaccinatie dramatisch. 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. Typisch voor cutane difterie is dat hierbij een grijzige membraan (bestaande uit necrotisch weefsel) aanwezig is, maar dit is zeker niet altijd het geval. Naast cutane difterie bestaat er een respiratoire en een systemische variant, waarbij hematogene verspreiding van het toxine orgaanschade kan veroorzaken. Microbiologische diagnostiek vindt plaats door middel van een kweek. Als verdachte corynebacteriën zijn geïsoleerd, is het van belang vast te stellen of deze toxine produceren. Artsen kunnen isolaten naar het RIVM sturen voor PCR op

het toxine-gen en voor een immunoprecipitatie-test op toxine (de zogenaamde Elek-test). Difterie is een meldingsplichtige infectieziekte (groep B1). [6] Cutane infecties worden behandeld door middel van reiniging met zeep en water en erythromycine als eerste keus antibioticum. Controlekweken moeten tweemaal negatief zijn; zo niet, dan moet opnieuw behandeling plaatsvinden. Bij cutane difterie is ook een kweek van de nasofarynx geïndiceerd om keeldragerschap uit te sluiten. De patiënt moet in contact-druppelisolatie blijven totdat keeldragerschap is uitgesloten of tot 48 uur na start van de antimicrobiële therapie.

ANTHRAX

Anthrax (miltvuur) is een zoönose veroorzaakt door *Bacillus anthracis*. 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). [7] De *Bacillus anthracis* produceert twee typen exotoxinen ('edema toxin' en 'lethal toxin') die leiden tot oedeem rondom de porte d'entrée 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%. [7]

Cutane anthrax ontstaat na besmetting via huidbeschadigingen. De klassieke presentatie 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 ter plaatse van de porte d'entrée, die omgeven kan worden door een ring van vesikels, erytheem en een uitgebreid non-pitting oedeem. Na 2-6 weken heelt het ulcus. Regionale lymfklierzwellen zijn een frequent bijkomend verschijnsel. Diagnostiek naar cutane anthrax gebeurt 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. Bij verdenking op *Bacillus anthracis*, stuurt men de stam naar het RIVM voor een PCR-onderzoek op specifieke *Bacillus anthracis*-markers. Afname van een 4mm huidbiopt voor histopathologisch onderzoek wordt ook aanbevolen. Anthrax is een groep C meldingsplichtige infectieziekte. [8] Behandeling van ongecompliceerde cutane anthrax versnelt genezing van de huidlaesie niet, maar is gericht op voorkoming van systemische uitbreiding. De aanbevolen 1^e keuze behandeling van ongecompliceerde cutane anthrax is amoxicilline of fenitacilline.

SUBCUTANE MYCOSEN

Subcutane of diepe mycosen komen niet vaak voor en vormen een heterogene groep infecties, vaak veroorzaakt door penetratie van schimmels in de dermis en subcutaan weefsel. De meest voorkomende subcutane mycosen die ulceratie kunnen veroorzaken zijn sporotrichose, chromo(blasto)mycose en mycetoma. Alleen sporotrichose heeft een specifieke ziekteverwekker, namelijk *Sporothrix schenckii*. Dit is een dimorphe schimmel die in de natuur voorkomt in rottend plantaardig materiaal en op het oppervlak van verschillende planten. Chromo(blasto)mycose en mycetoma zijn klinische syndromen die kunnen worden veroorzaakt door verschillende schimmels en/of (in het geval van mycetoma) bacteriën.

De primaire cutane laesie bij sporotrichose is een papel, nodus of pustel waaruit een oppervlakkig ulcus of verruceuze plaque ontstaat. Hieruit ontwikkelen langs lokaal drainerende lymfbanen multiële subcutane nodi (sporotrichoïde verspreiding). De gelokaliseerde vorm toont geen lymfatische verspreiding en kenmerkt zich door geïndureerde of verruceuze plaques en soms ulcera. De gouden standaard voor bevestiging van de klinische diagnose is een kweek van de schimmel uit pus of weefsel. Gewoonlijk geeft men itraconazol gedurende 3 tot 6 maanden. Ernstige infecties behandelt men met liposomaal amphotericine B.

Chromoblastomycose is een chronische diepe schimmelinfectie veroorzaakt door verschillende donker gepigmenteerde schimmels. *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa* en *Cladophialophora carrionii* zijn de belangrijkste species. De schimmels treft men aan in de bodem en in hout. Het is een moeilijk behandelbare mycose met lage genezingskansen en er treden vaak recidieven op. 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. Regelmatig meldt men enige jeuk. Chromoblastomycose blijft meestal beperkt tot het subcutaan weefsel. Het is een invaliderende maar niet levensbedreigende aandoening. De diagnose stelt men via histologisch onderzoek. De behandeling is een combinatie van chirurgie en antimycotica. De resultaten, met name bij verder gevorderde gevallen, zijn teleurstellend. 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. De oorzaak zijn echte schimmels (eumycetoma) of bacteriën (actinomycetoma). Actinomycetoma komt het meest voor en zijn het gevolg van aerobe bacteriën uit de *Actinomycetes* groep en de *Streptomyces* groep. Eumycetoma wordt veroorzaakt door verschillende schimmels zoals *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea* of *Pseudallescheria boydii*. Mycetoma ziet men het meest aan de voeten (65-70%). Kenmerkend is de langzaam progressieve zwelling en vorming van nodi en fistels waaruit een exsudaat komt met kenmer-

kende korreltjes (zogenaamde grains). Deze korreltjes zijn een aggregatie van hyfen van verschillende schimmels of bacteriën van aerobe actinomyceten. De diagnose stelt men via histopathologisch onderzoek. De keuze van behandeling is afhankelijk van het betrokken micro-organisme. Eumycetoma is erg moeilijk te behandelen, meestal is de behandeling chirurgisch. Actinomycetoma veroorzaakt door *Nocardia spp* behandelt men met een combinatie van dapsone en sulfamethoxazol-trimethoprim gedurende 2 tot 3 jaar. De therapiekeuze wordt aangepast op geleide van het antibiogram van de gekweekte *Nocardia spp*.

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP:

dr. J.E. Zeegelara, dermatoloog (voorzitter); dr. D.M.W. Balak, dermatoloog; prof. dr. W.R. Faber, dermatoloog n.p.; dr. A. Goorhuis, internist/infectioloog; C.J. Hodiament, microbioloog; M.F. Hofhuis, aios dermatologie (secretaris); M.V. Starink, dermatoloog; prof. dr. A.C. van der Wal, patholoog.

LITERATUUR

1. 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):451-62.
2. Wilson ME, Chen LH. Dermatologic infectious diseases in international travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6:54-62.
3. 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;354:119-30.
4. 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
5. Nederlandse Vereniging voor Pathologie. Therapierichtlijn parasitaire infecties 2020. https://adult.swabid.nl/sites/default/files/2020-08/NVP%20therapierichtlijn%202020_11.pdf
6. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Difterie, versie november 2013, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity_print_pdf/561/Difterie.pdf
7. 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.
8. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) richtlijn Anthrax, versie juni 2002, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu https://lci.rivm.nl/sites/default/files/entity_print_pdf/572/Anthrax.pdf

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: e.debooi@nvdv.nl