



Een gecompliceerd beloop van een infectie met *mycobacterium chelonae*

N.A.M. Ramakers¹, D. Posthouwer², C.J.M. Henquet³

Wij presenteren een 83-jarige immuungecompromitteerde patiënte met een gecompliceerd beloop van een infectie met *mycobacterium chelonae*. Naast cutane manifestaties ontwikkelde zij ook osteomyelitiden ondanks therapie met oraal claritromycine en clofazimine, een riminophenazine geregistreerd voor lepra.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

April 2019

Op de afdeling cardiologie worden wij in consult gevraagd bij een 83-jarige vrouw, opgenomen voor een TAVI (transcatheter aortic valve implantation). Haar voorgeschiedenis vermeldt polymyalgia rheumatica waarvoor prednisolon (5mg/dag). Het klinisch beeld betreft nummulaire erythemateuze plaques bestaande uit papels, pustels en ingedroogde crustae op het dorsum van digitus 3 rechts en de pols, met sporotrichoïde uitbreiding naar proximaal (figuur 1). Banale kweek van een pusteluitstrijk en PCR voor herpes simplex virus 1, 2 en varicella zoster virus zijn negatief.

Onder de verdenking van een infectie (diepe mycose of atypische mycobacterie), acute gelokaliseerde exantheemateuze pustulose of morbus Sweet worden er biopten afgenomen voor zowel histopathologisch als microbiologisch onderzoek. Bij PCR test blijkt *mycobacterium species* positief, *mycobac-*

terium tuberculosis is negatief. Verdere typering volgt op het biopt voor kweek.

In afwachting hiervan wordt er gestart met claritromycine 2dd500mg en doxycycline 2dd100mg.

Juni 2019

Bij typering in het Non Tuberculeuze Mycobacteriën (NTM)-expertisecentrum van het Radboud UMC blijkt dat het een infectie met *mycobacterium chelonae* betreft, volgens het antibiogram sensitief voor claritromycine maar verder uitgebreid resistent, ook tegen doxycycline.

Bij policonrole samen met de infectioloog is het klinisch beeld aanzienlijk verbeterd (figuur 2, boven). Desondanks wordt doxycycline vanwege de bevonden resistentie gestaakt en wordt er na overleg met het expertisecentrum gekozen voor additionele therapie met clofazimine 1dd100mg per os. Er wordt afgezien van het alternatief tobramycine (intraveneus) vanwege de reeds opgetreden verbetering en de potentiële toxiciteit hiervan bij deze cardiaal belaste patiënte.

Juli 2019

Na drie weken gebruik van clofazimine ontwikkelt zich een nieuwe furunkel op de linkerwang en lijken de oude laesies op de hand en arm weer onrustig (figuur 2, onder), prednisolon wordt in overleg met de reumatoloog afgebouwd. De bestaande laesies verbeteren maar er ontstaat ook weer een nieuwe pustuleuze plaque op haar rechterbeen. Omdat er sprake kan zijn van het 'IRIS fenomeen', paradoxale achteruitgang na starten van adequate therapie, wordt de therapie vervolgd.

November 2019

Patiënte meldt pijnklachten in haar linkervoet zonder effect van reeds terug ophogen van de prednisolon. Beeldvorming middels X-voet en MRI tonen een arthritis en osteomyelitis met abcesvorming (figuur 3). PCR test van punctaat is positief voor *mycobacterium species*, kweek toont geen groei.



Figuur 1. Klinische presentatie bij aanvang april 2019.

¹ Aios dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

² Internist-infectioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+

³ Dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+ en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven



Figuur 2. Verbeterde kliniek bij controle juni 2019 (boven), toename klachten na start clofazimine (onder).

Op oudejaarsdag 2019 wordt patiënte opgenomen op de afdeling orthopedie. In overleg met het expertisecentrum wordt imipenem (intraveneus) toegevoegd aan de behandeling ondanks de resistentie in vitro. Op basis van literatuur verwacht men namelijk wel sensitiviteit in vivo en een synergistisch effect op de huidige antibiotische behandeling. Via een PICC-lijn wordt dit voortgezet in de thuissituatie. Prednisolon wordt gestaakt.

Maart 2020 – april 2021

Patiënte ontwikkelt opnieuw klachten van haar linkervoet en later ook van haar rechterknie en linkerhand. Bij PET-CT berustend op nieuwe osteomyelitiden; ter hoogte van haar



Figuur 3. X-voet (november 2019): uitgebreide destructie basis MTP-1.

calcaneus links, metatarsalia linkervoet, laterale femurcondyl bdz (rechts>links) en in digitus 3 van haar linkerhand.

Het ontstaan van deze osteomyelitiden kan gezien worden na staken van de prednisolon waarbij nieuwe haarden door de verbeterde immunostatus worden herkend ('unmasking'). Imipinem wordt na een half jaar conform overleg met het expertisecentrum gestaakt.

Ter hoogte van de knie bestaat aanvankelijk de verdenking op een gekoloniseerde sekwester met als voorstel chirurgische nettoyage met nadien een knieprothese. Patiënte ziet hier uiteindelijk vanaf vanwege verbetering van de klachten. Deze verbetering wordt ook waargenomen op de laatste PET-CT ter hoogte van de rechterknie. Ter hoogte van de rechter pols en linker heup bestaat echter de verdenking op nieuwe locaties van osteomyelitis.

Juli – Augustus 2021

Patiënte heeft geen nieuwe klachten, ook niet van de nieuw waargenomen afwijkingen op de PET-CT. Gezien de goede kliniek, dalende infectieparameters, de voldoende lange behandelduur en het soms (ver) achterlopen van de PET-CT bij de kliniek is ten tijde van schrijven het plan om begin september na ruim twee jaar te staken met de antibiotische behandeling.

BESPREKING

Mycobacterium chelonae is een bacterie die valt onder de groep van atypische mycobacteriën, ook wel non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) genoemd. Deze groep omvat meer dan 170 species anders dan *mycobacterium tuberculosis* en *mycobacterium leprae*. Het betreft een groep van bacteriën die men kan vinden in onze directe omgeving en het milieu zoals (kraan)water, vochtige grond en beplanting, zuivelproducten en koelbloedige dieren. [1]

Aanvankelijk werden NTM onderverdeeld in langzame en snelle groeiers; Ruyon heeft dit verder geclassificeerd op basis van pigmentvormende eigenschappen bij kweken: [2]

- Fotochromogenen (geel pigment bij lichtexpositie); bijvoorbeeld *M. marinum* en *M. kansasii*.
- Scotochromogenen (oranje pigment zowel in licht als donker); bijvoorbeeld *M. Scrofulaceum*.
- Non-chromogenen:
 - (langzame groei); bijvoorbeeld *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. ulcerans* en *M. haemophilum*.
 - (snelle groei); bijvoorbeeld *M. fortuitum*, *M. chelonae* en *M. abscessus*.

Vanwege overeenkomstige klinische, etiologische en antigene eigenschappen worden sommige groepen van NTM samen beschouwd als complex zoals bijvoorbeeld het *M. fortuitum* complex waartoe ook *M. chelonae* behoort tezamen met *M. abscessus*. [3]

De rol van NTM als humaan pathogeen is pas sinds de jaren '50 bekend. Transmissie kan verlopen via inhalatie, ingestie of percutane penetratie wat kan resulteren in pulmonale, lymfogene of cutane ziekte. Cutane ziekte kan zich op verschillende manieren presenteren, het meest klassieke klinische verschijnsel is een pijnlijke erythemateuze nodu(lu)s die kan ulcereren en abcederen. Na verloop van tijd kunnen er meer

laesies ontstaan die zich typisch presenteren in het verloop van een lymfevat, het zogenaamde sporotrichoïde patroon. De incubatietijd (variërend van twee weken tot negen maanden) en presentatie van ziekte hangt af van de species, transmissieroute, de mate van exposure en de immuunstatus van de gastheer. Individuen met aangeboren afwijkingen van de IL-12/IFN- γ pathway, GATA2 deficiëntie en anti-IFN- γ antilichamen zijn gepredisposeerd voor ernstige en gedissemineerde infecties met NTM. [4]

Ondanks het veelvuldig voorkomen van mycobacteriën in onze omgeving en milieu is het ontstaan van ziekte zeldzaam door de relatief lage virulentie. De hoeveelheid cutane NTM infecties lijkt echter sterk toe te nemen, deels door verbeterde PCR-gebaseerde diagnostische technieken maar tevens door een grotere groep van meer vatbare patiënten door het gebruik van immunosuppressiva en door de sterk toegenomen hoeveelheid uitgevoerde chirurgie. Sommige NTM zijn namelijk in staat sterilisatieprocedures te overleven en om antiseptica te contamineren. Hiermee maken zij een steeds groter deel uit van de hospital-acquired infecties. Infecties met *M. chelonae* zijn onder andere beschreven na tatoeages, borstvergrotingen, liposuctie en cosmetische injectables. [5] De gouden standaard voor diagnostiek van NTM is een biopt voor kweek. PCR-technieken worden gebruikt om te screenen op mycobacterieel materiaal. Vervolgens wordt het exacte subtype geïsoleerd middels kweek en DNA-sequencing. Ook histopathologisch onderzoek kan bijdragend zijn, hierbij worden typisch suppuratieve granulomen gezien.

Therapie en therapieduur (minstens drie maanden) zijn afhankelijk van de betreffende species, het klinisch beeld en ernst van de ziekte. Een antibiogram is nodig ter beoordeling van de sensitiviteit gezien de hoge mate van resistentie. De sensitiviteit kan in vitro echter wel verschillen van die in vivo. Om de kans op resistentie te verkleinen wordt ten minste dubbele antibiotische behandeling aangeraden. In geval van ernstige infecties wordt therapie met 2-3 middelen aangeraden, aanvankelijk vaak intraveneus toegediend en later langdurig oraal. In afwachting van het antibiogram kan men empirisch starten met claritromycine, veel mycobacteriën (en vrijwel alle *M. chelonae*) zijn hier sensitief voor. Resistentie voor tetracyclines en macroliden wordt in toenemende mate gemeld.

In onze casus werd er derhalve gekozen voor clofazimine, een riminophenazine, van oudsher onderdeel van de behandeling bij multibacillaire lepra. Er lijkt namelijk een niche te bestaan voor behandeling van NTM met dit oude middel.

Clofazimine (merknaam Lamprene®) heeft zowel antimicrobiële als anti-inflammatoire eigenschappen, heeft een synergistisch effect op andere antibiotica en helpt in het voorkomen van verworven resistentie door de preventie van puntmutaties. Voordeel is de toediening per os. Bijwerkingen zijn bruin tot oranje verkleuring van huid, slijmvliezen en

lichaamsvloeistoffen. Ernstige bijwerkingen worden niet vaak beschreven bij een dosering tot 100mg/dag. [6] Het verkrijgen van dit middel is momenteel enkel mogelijk via het expertisecentrum. Bij een ernstige infectie met langdurige combinatietherapie zoals in de deze casus is het sowieso aan te raden met het expertisecentrum te overleggen, zowel bij aanvang therapie als bij staken na zorgvuldige evaluatie van kliniek, lab en beeldvorming.

LEERPUNTEN

- Overweeg een NTM-infectie bij persisterende ontsteking na recente chirurgie, trauma en/of bij een immuungecompromitteerde host.
- Neem een huidbiopt voor medisch microbiologisch onderzoek bij een sterke verdenking op infectieuze etiologie maar een negatieve huid- of pusteluitstrijk.
- Wees zeer bewust dat ook extracutane manifestaties kunnen optreden en zet hiervoor gerichte diagnostiek in.
- Een gecompliceerd beloop behoeft een multidisciplinaire aanpak (dermatoloog, medisch microbioloog, internist-infectioloog) en overleg met een expertisecentrum.

TREFWOORDEN

mycobacterium chelonae - non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) - atypische mycobacterie

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Lamb RC, Dawn G. Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Dermatol.* 2014 Oct;53(10):1197-204.
2. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am.* 1959 Jan;43(1):273-90.
3. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):716-46.
4. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2015 Aug;15(8):968-80.
5. Scott-Lang VE, Sergeant A, Sinclair CG, Laurenson IF, Biswas A, Tidman MJ, Doherty VR, Kavanagh GM, Holme SA. Cutaneous Mycobacterium chelonae infection in Edinburgh and the Lothians, South-East Scotland, U.K. *Br J Dermatol.* 2014 Jul;171(1):79-89.
6. McGuffin SA, Pottinger PS, Harnisch JP. Clofazimine in nontuberculous mycobacterial infections: a growing niche. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jul 20;4(3):ofx147.

CORRESPONDENTIEADRES

Nadine Ramakers

E-mail: nadine.ramakers@mumc.nl