

Een diepe mycose met mycobacteriële co-infectie aan de onderarm van een veearts – het belang van spiegelbepaling

D.J. Kadouch¹, C.J. Hodiamont², M. Jonkman³, H.J.C. de Vries⁴

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Daniël Kadouch

E-mail: d.j.kadouch@amc.nl

CASUS

Een 45-jarige veearts werd doorverwezen naar het huidinfectiesprekuur vanuit de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen wegens aanhoudende ontstekingen aan de rechterhand sinds één jaar. De klachten waren begonnen als een wond op de rechterwijsvinger en inmiddels uitgebreid naar de rechteronderarm. De laesies waren niet pijnlijk, maar gaven soms enige jeuk. Wel was er regelmatig pusuitvloed. Eerdere beoordeling en aanvullende

diagnostiek hadden plaatsgevonden in twee perifere dermatologische centra. Hierbij toonde microbiologisch onderzoek initieel geen bijzonderheden; PCR op mycobacteriën, leishmaniasis en *Trichophyton* negatief en serologische diagnostiek op hiv, herpes simplex virus, varicella zoster virus en parapoxvirus was negatief. Histologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een niet-specifieke granulomateuze ontsteking aan. Patiënt was reeds zonder enig effect behandeld met lokaal triamcinolon crème en ketocanazol crème, evenals systemisch amoxicilline-clavulaanzuur, flucloxacilline, terbinafine en itraconazol (2dd 200 mg gedurende vier maanden). Een maand voor het ontstaan van de klachten had patiënt gesurft op Tenerife. Bij navraag bleek hij thuis een aquarium te houden. De overige medische voorgeschiedenis vermeldde een cerebrovasculair accident (CVA) met gedeeltelijke restparese van de linkerarm. Patiënt had niet recent de tropen bezocht.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie van de rechteronderarm zagen wij op de handrug een ongeveer 6 cm grote, scherp begrensde erythemateuze plaque met hyperkeratose, crustae, schilfering en pusuitvloed (figuur 1). Bij overig dermatologisch onderzoek werden geen andere afwijkingen gevonden en belichting met de woodlamp liet geen verkleuring zien.

Aanvullend onderzoek

Onder de klinische differentiële diagnose van een diepe mycose, orf of een atypische mycobacteriële infectie werden opnieuw huidbiopten afgenomen voor aanvullend microbiologisch en histologisch onderzoek. Ook werden de eerdere huidbiopten van elders opgevraagd voor revisie. De histologie van het meest recent afgenomen huidbiopt van de rechterhandrug liet een folliculitisbeeld zien zonder micro-organismen. Ook in de kweekbiopten werden geen schimmels of gisten gevonden en de PCR op mycobacteriën was ook negatief. De revisie van het huidbiopt van elders gaf geen specifieke aanwijzingen voor sporotrichosis, chromoblastomycosis, mycobacteriële infectie of granulomateuze ontsteking. Echter, gedurende dit traject werden er in een reeds afgenomen schimmelkweek van elders toch de volgende species gekweekt: *Aspergillus niger*, *Penicillium* en *Paraconyothyrium*-species. Daarnaast werd er een mucorspecies middels microscopie gedetermineerd.

Diagnose

Na het stellen van de diagnose diepe mycose werd overlegd met de medisch microbioloog. Van de gevonden fungi is *Aspergillus niger* de meest pathogene waarbij voriconazol dan de therapie van keuze is voor invasieve aspergillose (van bijvoorbeeld de longen). *Penicillium* wordt normaliter als contaminant beschouwd en is meestal gevoelig voor zowel voriconazol als posaconazol. *Paraconyothyrium* zou ook behandeld kunnen worden met voriconazol en posaconazol. Echter van de mucor is bekend dat zij niet reageren op voriconazol en wel vaak op de posaconazol. Aangezien posaconazol moeilijk in te

stellen is, werd besloten om te starten met voriconazol 200 mg 2dd na screenend bloedonderzoek op lever- en nierfunctie.

Beloop

Bij een controle na vier maanden bleek er maar een matige verbetering. Er werd besloten aanvullende diagnostiek opnieuw te herhalen. Hierbij toonde een kweekbiopt geen gisten of schimmels aan. Ook werd er geen DNA van *M. Tuberculosis*-complex of atypische mycobacteriën gevonden na PCR-analyse. Histologie van de rechterhandrug liet een chronische actieve ontsteking zien met pseudo-epitheliomateuze hyperplasie zonder aantoonbare micro-organismen. Na bijna één jaar systemische behandeling met voriconazol bleek patiënt een suboptimale dosering te gebruiken, namelijk 2dd 100 mg in plaats van de voorgeschreven 2dd 200 mg. Dit werd bevestigd na het bepalen van de serologische dalspiegel (0,36 [therapeutische range 2,01-5]). Drie maanden na het gebruik van de juiste dosering van 2dd 200 mg bleef de dalspiegel nog te laag (0,70), waarop werd besloten de voriconazol-dosering op te hogen naar 2dd 300 mg. Hiermee werd een adequate serologische dalspiegel bereikt van 2,6. De huidklachten op de rechteronderarm gingen hiermee initieel in remissie (figuur 2).



Figuur 1. Rechteronderarm: grote scherp begrensde erythemateuze plaque met hyperkeratose, crustae, schilfering en pusuitvloed.



Figuur 2. Rechteronderarm: vermindering huidafwijkingen na voriconazol-behandeling 2dd 300 mg met adequate serologische dalspiegel.

Helaas bleek het met patiënt na enkele maanden toch weer niet goed te gaan. De afwijkingen aan de hand waren opnieuw toegenomen ondanks 2dd 300 mg voriconazol. Hierop heeft patiënt enkele weken op eigen initiatief de dosis verder verhoogd naar 2dd 400 mg en ontwikkelde hij hierdoor leverfunctiestoefwijkingen (ASAT: 194, ALAT: 199, gamma GT: 446).

Na overleg met de arts-microbioloog werd besloten de behandeling met voriconazol te staken en twee weken later kweekbiopten voor anti-mycotische resistentiebepaling en overige microbiologische diagnostiek te herhalen. Nadien zijn wij gestart met posaconazol, in de hoop dat de gevonden mucorspecies hier beter op zullen reageren. De therapeutische breedte van posaconazol is echter nog smaller dan van voriconazol zodat regelmatige spiegelbepalingen en leverfunctiecontroles geboden zijn. Bovendien zijn de kosten van de behandeling met posaconazol aanzienlijk hoger (ongeveer € 114,- per dag) ten opzichte van voriconazol (ongeveer € 72,- per dag). Zeer recent zijn uit de laatst afgenomen kweekbiopten zuurvaste staven geïsoleerd, passend bij een non-tuberculeuze (atypische) mycobacteriële infectie. Omdat de kweken op schimmels negatief blijven, is besloten de posaconazol-behandeling te staken en een antibacteriële behandeling in te stellen op basis van het gevoeligheidsspectrum van de gevonden mycobacteriën.

BESPREKING

Dermatomycosen kunnen worden onderverdeeld naar lokalisatie in de huid, verwekker en plaats op het lichaam. Diepe mycose is het gevolg van een schimmelinfectie die optreedt na traumatische inoculatie in cutane of subcutane weefsel.¹ Terwijl het infectieus agens zich aanpast aan het immuunsysteem van de patiënt kan het huidbeeld langzaam uitbreiden. De meest voorkomende diepe mycosen zijn sporotrichosis, mycetoma en chromoblastomycosis.² Het huidbeeld wordt gekenmerkt door scherp omschreven erythemateuze plaques al dan niet in aanwezigheid van hyperkeratose, crustae, schilfering en/of pusuitvloed. Sporotrichose is een infectie veroorzaakt door de schimmel *Sporothrix schenckii*. Mycetoma is een chronische subcutane infectie die meestal door een schimmel wordt veroorzaakt ('eumycetoma', door meer dan dertig verschillende schimmels) of door bacteriën (bijvoorbeeld door *Nocardia*-species). Chromoblastomycose is een subcutane infectie met een schimmel die wordt gekenmerkt door donker pigment. Voor het stellen van de juiste diagnose is de overeenstemming tussen klinische beoordeling, histopathologie en aanvullend microbiologisch onderzoek van essentieel belang.

In de hier beschreven casus lijkt er sprake van een oorzakelijk verband met het beroep van patiënt. Tijdens zijn werk als grootvee dierenarts had hij een klein trauma opgelopen aan zijn rechterwijsvinger. Een soortgelijke casus waarbij een dierenarts na beroepsgerelateerd trauma een moeilijk behandel-

bare huidinfectie opliep is eerder beschreven.³ In het algemeen lijkt de impact van dermatomycosen onderschat te worden in bepaalde hoogrisicoprofessies. Naast dierenartsen lopen ook boswachters, werknemers in de agrarische en voedselindustrie een verhoogd risico op het ontwikkelen van dermatomycosen.^{4,5}

Het aantonen van de uiteindelijke verwekker met een resistentiepatroon moet de clinicus helpen bij het kiezen tussen de juiste antimycotische behandelingen. Bij het voorschrijven van nieuwere antimycotica zoals voriconazol en posaconazol moet naast de hogere kosten ook rekening worden gehouden met het risicoprofiel van de medicatie. Voor beide medicijnen is het belangrijk om vooraf screenend bloedonderzoek te verrichten naar algemeen bloedbeeld, lever- en nierfunctie en deze waarden tijdens de behandeling te blijven monitoren. Bovendien wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, bradycardie, hartfalen, myocardinfarct, hogere leeftijd, comedatie met geneesmiddelen die QT-interval verlengen en congenitaal of verworven QT-verlenging. Voor voriconazol geldt hiernaast dat, met het oog op het ontwikkelen van huidmaligniteiten, overmatige zonexpositie moet worden vermeden vanwege fotosensibilisatie na UV-blootstelling.

De meest recente bevinding van zuurvaste staven in het kweekbiopt onderstreept het belang van herhaalde microbiologische diagnostiek bij het uitblijven van de verwachte therapierespons. Dit wordt tevens geïllustreerd in de casus van de vrouw met een *M. marinum*-infectie aan het onderbeen elders in dit nummer.⁶ Mycobacteriën zijn berucht moeilijk aan te tonen middels kweek en/of nucleïnezuur-amplificatiediagnostiek omdat het vaak paucibacillaire (lage bacteriële load)-infecties betreft. Herhaalde kweekbiopten kunnen dan ook geboden zijn. Omdat bij onze veearts de mycologische kweken in eerste instantie positief waren en patiënt reageerde op de initieel ingestelde voriconazol-behandeling, beschouwen wij de positieve mycobacteriële kweek als co-infectie naast de diepe mycose. Nadere typering moet uitsluitel geven over de species. Naast diepe mycosen worden non-tuberculeuze (atypische) mycobacteriële infecties vaker gezien bij vee- en dierenartsen en bij aquariumhouders. De behandeling van diepe mycosen kan uitdagend zijn en dient plaats te vinden in een gespecialiseerde medische setting, zoals het huidinfectiesprekeuur van de afdeling Dermatologie in het AMC.

LITERATUUR

1. Queiroz-Telles F, McGinnis MR, Salkin I, Graybill JR. Subcutaneous mycoses. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:59-85.
2. Bhat RM, Monteiro RC, Bala N, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH, et al. Subcutaneous mycoses in coastal Karnataka in south India. *Int J Dermatol* 2016;55:70-8.
3. Graham WR Jr, Callaway JL. Primary inoculation blastomy-

- cosis in a veterinarian. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:785-6.
4. Spiewak R. Zoophilic and geophilic fungi as a cause of skin disease in farmers. *Ann Agric Environ Med* 1998;5:97-102. Review.
 5. Sahin I, Kaya D, Parlak AH, Oksuz S, Behcet M. Dermatophytoses in forestry workers and farmers. *Mycoses* 2005;48:260-4.
 6. Kroon MW, Rhee EA van der, Schneeberger C, Ingen J van, Grijzen ML, Zeegelaar JE, et al. Infectie met *Mycobacterium marinum*; een diagnostische en therapeutische uitdaging. *Nederl Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;26:281-4.

SAMENVATTING

Een 45-jarige veearts is zonder resultaat behandeld met diverse systemische antibiotica en antimycotica vanwege uitbreidende pussende erythemateuze plaques aan de rechterhand. Na het stellen van de diagnose diepe mycose (op basis van positieve kweken voor vier verschillende species: *Aspergillus niger*, *Penicillium*-, *Paraconyothyrium*- en *Mucor*-species) werd gestart met voriconazol 2dd 200 mg. Na enkele maanden bleek bij serumspiegelbepaling dat patiënt niet adequaat behandeld werd. Na verhoging van de dosis werden therapeutische spiegels bereikt en ging de laesie in eerste instantie in remissie. Na enkele maanden behandeling was er echter toch weer uitbreiding van de omvang van de plaque. Onder de verdenking van antimycotische resistentie werd gewisseld van voriconazol naar posaconazol. Tevens werden er opnieuw biopten voor microbiologische diagnostiek afgenomen waarbij zeer recent zuurvaste staven werden gezien passend bij een non-tuberculeuze (atypische) mycobacteriële infectie. Bij de behandeling van diepe mycosen met nieuwe klassen antimycotica zoals voriconazol is vervolging van de farmacokinetiek geboden. Bij niet op therapie reagerende diepe mycosen is herhaalde diagnostiek geboden ter uitsluiten van antimycotische resistentie tegen de gegeven middelen en andere pathogene micro-organismen.

TREFWOORDEN

diepe mycose – niet-tuberculeuze mycobacteriële infectie – atypische mycobacteriële infectie – systemische antimycotica – therapeutische spiegelbepaling

SUMMARY

A 45-year-old man was unsuccessfully treated with various systemic antibiotics and antifungals for a growing purulent erythematous plaques on the right hand. After diagnosing a deep fungal infection (based on positive cultures for four different species: *Aspergillus niger*, *Penicillium* species, *Paraconyothyrium* species and *Mucor* species) voriconazole 200 mg 2 dd was started. After a few months a voriconazole serum level was determined and revealed a sub-therapeutic concentration. After increasing the dose, therapeutic levels were reached and the lesion went into remission. After several months of treatment the plaque again started to grow. Because of a suspected anti-fungal resistance voriconazole was substituted with posaconazole. Repeated biopsies for microbiological testing were obtained and acid-fast rods were seen suggesting a non-tuberculous (atypical) mycobacterial infection. Pharmacokinetic analysis is vital in the treatment of deep mycoses with new classes of antifungal drugs such as voriconazole becoming available. Repeated diagnostics to exclude anti-mycotic resistance and other pathogenic micro-organisms is warranted in case of therapy resistant deep fungal infections.

KEYWORDS

subcutaneous mycosis – non-tuberculous mycobacterial infection – systemic antifungal therapy – therapeutic drug monitoring

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen