



Ernstige mucocutane leishmaniasis bij een gezonde vrouw: leerpunten voor kliniek, diagnostiek en therapie

S.E. Kuipers^{1,2*}, R. Zonneveld³, M.L. Siegenbeek van Heukelom^{1,2}, A. Goorhuis⁴, M.V. Starink^{1,2}

Een jonge gezonde vrouw presenteert zich met afwijkingen in het gelaat na een verblijf in Zuid-Amerika. Terwijl de afwijkingen fors toenemen blijft de diagnose ongewis. Na twee maanden blijkt er met gerichte microscopie, PCR en kweek sprake te zijn van een ernstige mucocutane leishmaniasis o.b.v. *Leishmania panamensis*. Er is goede klinische respons op initiële behandeling met liposomaal amfotericine B. In het verdere klinische beloop worden echter herhaaldelijk vitale *Leishmania* promastigoten uit biopten van nieuwe afwijkingen gekweekt, waardoor uiteindelijk vier keer moet worden behandeld. Deze casus illustreert de noodzaak van vroege herkenning en volledige diagnostiek van dit ziektebeeld, alsmede uitdagingen bij de therapie.

CASUS

Een 35-jarige vrouw wordt met spoed verwezen vanwege een scherp begrensde, ronde, grijs-gele erythematocrusteuze plaque aan de rechterzijde van de neus, waarbij sprake is van oedeem en verminderde neuspassage. Daarnaast heeft ze respectievelijk een nummulaire en lenticulaire erythematocrusteuze plaque/papel op de rechterwang en in de hals (figuur 1). Patiënt ervaart geen ziekteverschijnselen en heeft geen koorts. Patiënte, afkomstig uit een Baltische staat, woont al vier jaar in Nederland en heeft een kantoorbaan. Indien nodig gebruikt ze Sumatriptan voor migraine. Er zijn geen intoxicaties. De klachten begonnen twee maanden voor presentatie met een ulcus op de neus na een reis naar Mexico en Costa Rica. In aanloop tot presentatie was de diagnose geleidelijk geëvolueerd van een bacteriële huidinfectie naar Morbus Sweet, fulminante rosacea en purulente folliculitis. Eerdere behandelingen omvatten flammazine, flucloxaciline, amoxicilline/clavulaanzuur, ciprofloxacine, doxycycline en systemisch prednison. Ondanks deze behandelingen verslechterde het klinische beeld, met toenemende zwelling, ulceratie en mutilerende vervorming van met name de neus. Bij verwijzing werden differentiaal diagnostisch (muco)cutane leishmaniasis ((M)CL), een mycobacteriële infectie en granuloma facialis overwogen. Er werden biopten afgenomen van de afwijking op de wang. Met PCR en sequentieanalyse werd *Leishmania panamensis* gedetermineerd. Met microscopie werden diezelfde dag amas-



Figuur 1. Patiënte bij presentatie in het Amsterdam UMC.

1. Dermatoloog (i.o.*), Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, afdeling Dermatologie, Amsterdam.
2. Dermatoloog (i.o.*), Huid Medisch Centrum, Dermatologie, Amsterdam.
3. Arts-parasitoloog, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Amsterdam.
4. Internist-infectioloog, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, afdeling Tropische Geneeskunde en Reizigersgeneeskunde, Amsterdam.

tigoten van *Leishmania* spp. gezien. Tevens werden in de eerste week na afname vitale *Leishmania* promastigoten gevonden in de kweek. Er was beiderzijds cervicale lymfadenopathie en de KNO-arts zag multipele afteuze laesies in de concha inferior rechts waarop de diagnose mucocutane leishmaniasis werd gesteld. Een dag nadat leishmaniasis met microscopie was bevestigd, werd de patiënt opgenomen voor intraveneuze behandeling met een cumulatieve dosis van 20 mg/kg liposomaal amfotericine B.

Initiële behandeling resulteerde in aanzienlijke klinische verbetering van het huidbeeld. Echter, een maand na behandeling meldde de patiënt toenemende neuspassageklachten en eenmalige bloederige afscheiding. Bij inspectie door de KNO-arts werd een deels purulente en granulerende ontsteking in de neus waargenomen, waarop nieuwe bipten werden afgenomen. Microscopie was negatief en een positieve *Leishmania* PCR maakte op dit moment geen onderscheid tussen een persisterende leishmaniasis of adequaat behandelde infectie, waarbij nog rest-DNA werd aangetoond. Wederom werden binnen een week *Leishmania* promastigoten gezien in de kweek, bewijzend voor een actieve infectie. Er werd opnieuw behandeld met een cumulatieve dosis van 20mg/kg liposomaal amfotericine B, met goed klinisch resultaat.

Vijf maanden na presentatie was er nog steeds verminderde neuspassage. Een positieve *Leishmania* kweek gaf weer parasitologisch bewijs voor een persisterende infectie. Vanwege de goede respons op eerdere behandelingen, was de hypothese dat geen sprake was van resistentie voor liposomaal amfotericine B, maar eerder voor een lokaal penetratieprobleem ter plaatse van de neus. Om deze reden werd besloten om opnieuw te behandelen met liposomaal amfotericine B in een cumulatieve dosering van 20 mg/kg. Acht maanden na presentatie werd bij een reguliere controle door de Keel-Neus-en Oor (KNO) arts een intranasale miliaire papel van granulatiweefsel gezien. In een nieuw bipt waren zowel microscopie als PCR negatief, maar was er nog steeds groei van *Leishmania* promastigoten in de kweek. Er werd voor gekozen om wederom met liposomaal amfotericine B te behandelen, maar de cumulatieve dosis te verhogen naar 40 mg/kg. Deze behandeling heeft zij net succesvol afgerond. Mocht onverhoopt een vierde recidief volgen dan zal gekozen worden voor pentamidine als volgende stap in de behandeling.

BESCHOUWING

Leishmaniasis

Leishmaniasis is een infectie veroorzaakt door intracellulaire bloed- en weefselprotozoa van het genus *Leishmania*. De parasiet wordt op de mens overgedragen door vrouwelijke zandvliegen van de genera *Phlebotomus* of *Lutzomyia*. De World Health Organization (WHO) heeft leishmaniasis geclassificeerd als een 'Neglected Tropical Disease (NTD)', vanwege de aanzienlijke impact op de gezondheid, maatschappij en economie. Leishmaniasis komt endemisch voor in ongeveer 100 landen, met naar schatting 350 miljoen mensen die potentieel blootgesteld worden aan de ziekte. Jaarlijks raken zo'n twee miljoen mensen besmet, waarbij de totale prevalentie ongeveer 12 miljoen mensen bedraagt, hoewel deze cijfers waarschijnlijk aanzienlijk onderschat zijn vanwege onderrapportage. [1]

Leishmaniasis omvat drie, enigszins soort-afhankelijke, klinische ziektebeelden:

- 1) cutane leishmaniasis (CL), dit wordt gekenmerkt door één of meerdere pijnloze ulcera aan de huid, mogelijk met satellietlaesies en soms voorafgegaan of vergezeld door lymfadenopathie. De presentatie kan echter variabel zijn, want ook niet-ulceratieve noduli worden gezien bij infecties met *L. infantum* rondom het Middellandse-Zeegebied of bij infecties met *L. (chagasi) infantum* in Centraal-Amerika. [2] Daarnaast kan een beeld sterk lijkend op lepromateuze lepra met symmetrische talrijke noduli, die conflueren tot plaques worden gezien bij de zeldzame diffuse cutane leishmaniasis (DCL). Dit ziektebeeld wordt voornamelijk veroorzaakt door een infectie met *L. aethiopica*, maar ook wel door *L. amazonensis* en soms door *L. mexicana* en wordt vooral gezien bij sterk gestoorde cellulaire afweerstoornissen (zoals in onbehandelde HIV-infecties). Het beloop van DCL wordt gekenmerkt door exacerbaties en remissies. [3,4]
- 2) mucosale en/of mucocutane leishmaniasis (ML/MCL). Hierbij is er sprake van bovenste luchtwegbetrokkenheid, gekenmerkt door inflammatie en destructieve afwijkingen van het mucosale en onderliggende (steun)weefsel van meestal neus, verhemelte, farynx en soms larynx. Dit kan direct bij een CL infectie of soms pas maanden tot jaren na genezing van de cutane ulcera ontstaan. Meestal betreft dit infecties met soorten van het *Leishmania Viannia* subgenus, met name *L. (V.) braziliensis*, en in wat mindere mate *L. (V.) guyanensis* en *L. (V.) panamensis*. [5-8] Inmiddels is bekend dat mucosale laesies ook sporadisch bij in Zuid-Europa opgelopen infecties met *L. infantum* kunnen voorkomen. [9] Negentig procent van de MCL gevallen komt voor in Brazilië, Bolivia en Peru. [15]
- 3) viscerale leishmaniasis (VL), met betrokkenheid van interne organen zoals lever, milt en beenmerg, en een potentieel fatale afloop.

CL is de meest voorkomende klinische presentatie met jaarlijks 600.000 tot 1.000.000 nieuwe gevallen. Ongeveer 90% van deze gevallen komt voor in acht landen, te weten Afghanistan, Algerije, Brazilië, Iran, Pakistan, Peru, Saoedi-Arabië en Syrië. [1] Ongeveer 3,4-6% van CL in Midden- en Zuid-Amerika resulteert in M(C)L waarbij waarschijnlijk nog sprake is van onderrapportage. [10]

Diagnostiek





De diagnostiek van (muco)cutane leishmaniasis is uitdagend. De kwaliteit van de diagnostiek is sterk afhankelijk van de kwaliteit van biopsie uit de rand van de laesie, alwaar de delende parasieten zich bevinden. Idealiter worden drie bipten afgenomen. Het eerst bipt wordt in formaldehyde opgevangen voor histopathologisch microscopisch onderzoek door de patholoog. Daarnaast wordt een tweede bipt afgenomen voor directe microscopie, gericht op het aantonen van *Leishmania* amastigoten in met Giemsa gekleurde preparaten, alsmede het verrichten van *Leishmania* PCR en sequentieanalyse. Voor volledige diagnostiek wordt een derde bipt direct in een bifasisch *Leishmania* kweekmedium opgevangen, waarin eventuele amastigoten kunnen delen en differentiëren tot promastigoten. Deze promastigoten kunnen meestal binnen

één tot twee weken worden aangetoond met microscopie in een direct preparaat van het vloeibare deel van het kweekmedium. Alleen de combinatie van microscopie, PCR en kweek is nagenoeg 100% sensitief. [1] Zoals deze casus illustreert, is de *Leishmania* kweek essentieel voor het leveren van parasitologisch bewijs van een (persisterende) infectie. Daarnaast bestaat er de mogelijkheid om op promastigoten in de kweek nauwkeurige moleculaire subtypering uit te voeren. In onze praktijk is de kweek, die in Nederland op dit moment alleen in het Amsterdam UMC voor klinische doeleinden wordt uitgevoerd, regelmatig leidend bij opstellen van klinisch beleid.

Therapie

Niet alle *Leishmania* soorten zijn in gelijke mate gevoelig voor de huidige beschikbare therapieën. Soortdeterminatie is daarom essentieel voor een goed behandelresultaat [12] Bij het vaststellen van CL dient bij infecties met *Leishmania* spp. die ook MCL kunnen veroorzaken, de KNO-arts in consult te komen voor evaluatie van de slijmvliezen. Bij MCL wordt systemisch behandeld met pentavalent antimoon, (liposomaal) amfotericine B, of miltefosine. [1] Pentavalent antimoon i.m./i.v. is van oudsher het meest gebruikt en onderzocht maar kent veel primair therapiefalen en heeft veel bijwerkingen. [10] Amfotericine B is minstens even effectief maar het oudere deoxycholate amfotericine B kent een fors bijwerkingenprofiel waardoor het altijd een tweede of latere behandelkeus werd. [1] Het bijwerkingenprofiel van liposomaal amfotericine B is echter veel milder. Miltefosine is in sommige onderzoeken even effectief als anti-

moon maar in andere minder effectief gebleken. [1,10,13] Omdat *L. (V.) panamensis* zelden MCL veroorzaakt [10] is het verdedigbaar om bij louter cutane klachten voor een lokaal behandelregime met intralesionaal antimoon (bijvoorbeeld Glucantime) en cryotherapie te kiezen, gevolgd door een strenge follow up om een vertraagde MCL presentatie alsnog te ondervangen. [1] In de meeste internationale richtlijnen werd geadviseerd om MCL door *L. (V.) panamensis* te behandelen als een MCL door *L. (V.) braziliensis*, gezien de nauwe biologische gelijkenis tussen deze soorten, alsmede een gebrek aan goede wetenschappelijke data over de juiste behandeling. [12,14,15] Een recente systematische review concludeert dat in het geval van een nieuwe wereld MCL betere behandelresultaten worden bereikt met liposomaal amfotericine B en pentamidine dan met systemisch antimoon en miltefosine. [10] Dit komt in de Nederlandse praktijk gunstig uit, want zowel liposomaal amfotericine B als pentamidine zijn hier geregistreerd en voorradig, in tegenstelling tot antimoon en miltefosine. Deze laatste middelen moeten worden geïmporteerd uit het buitenland na akkoord door de zorgverzekeraar, wat tot een onacceptabele delay in behandeling kan leiden. Als laatste is wat ons betreft een multidisciplinair overleg tussen dermatoloog, infectioloog en arts-parasitoloog/microbioloog noodzakelijk om klinisch beloop, resultaten van diagnostiek en behandeling te bespreken. Gezien het goede initiële behandelresultaat is in deze casus bij de recidieven na een multidisciplinair overleg ook steeds besloten de behandeling met liposomaal amfotericine B te herhalen.

	T = 0	T = 2	T = 5	T = 8
Locatie biopt	Wang huidbiopt	Neus mucosabiopt	Neus mucosabiopt	Neus mucosabiopt
Histopathologie	Een dermaal gelokaliseerd, histologisch niet specifiek, granulomateus ontstekingsproces. Geen aantoonbare leishmaniasis bodies. Geen zuurvaste staven aantoonbaar.			
Microscopie Giemsa	Positief	Negatief	Negatief	Negatief
PCR	Positief (CP28)	Positief (CP35)	Positief (CP33)	Negatief
Sequencing	<i>L. panamensis</i>		<i>L. panamensis</i>	<i>L. panamensis</i>
Kweek	Positief	Positief	Positief	Positief
Behandeling	Liposomaal amfotericine B 20mg/kg i.v. in 5 dagen	Liposomaal amfotericine B 20mg/kg i.v. in 5 dagen	Liposomaal amfotericine B 20mg/kg i.v. in 5 dagen	Liposomaal amfotericine B 40mg/kg i.v. in 8 dagen
Kliniek				

Tabel 1. Overzicht van de diagnostiek, behandeling en het klinische beeld in verloop van tijd. T= tijd in maanden vanaf presentatie het Amsterdam UMC. CP = crossing point value

LEERPUNTEN

- Vroege herkenning van (M)CL is essentieel om mutilerende weefseldestructie te voorkomen.
- Voor het snel en accuraat detecteren van (recidieven van) leishmaniasis zou de diagnostiek altijd directe en histologische microscopie, PCR met soortdeterminatie én kweken van *Leishmania* parasieten moeten omvatten.
- Liposomaal amfotericine B en pentamidine zijn op basis van recente literatuur, werkzaamheid, en beschikbaarheid te prefereren systemische behandelingen van MCL in Nederland.
- Verwijs patiënten met een (hoog) vermoeden van leishmaniasis naar een expertisecentrum, zoals het Amsterdam UMC, voor volledige diagnostiek en behandeling.

TREFWOORDEN

Mucocutane leishmaniasis - amfotericine B - miltefosine - pentavalent antimoon – pentamidine - *Leishmania* kweek

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

LITERATUUR

1. De Vries HJ, et al. Cutaneous leishmaniasis: An updated narrative review into diagnosis and management developments. *American Journal Clinical Dermatology*. 2022;23(6):823-40.
2. De Lima H, et al. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania chagasi/Le. infantum* in an endemic area of Guarico State, Venezuela. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;103(7):721-6.
3. Dedet JP, Pratlong F. Leishmaniasis. In: Cook GC, Alimuddin Zumla (editors). *Manson's tropical diseases*. 21st ed. W.B. Saunders. 2003: 1339-1364.
4. Machado-Pinto J, et al. Leishmaniasis. In: Tying SK, lupi O, Hengge R. *Tropical dermatology*. Elsevier Churchill Livingstone, 2006:41-48.
5. Marsden, PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis L(V)b* in Tres Bracos, Bahia-Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1994;27(2):93-101.
6. Prestes SR, et al. Polymerase chain reaction-based method for the identification of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in mucosal tissues conserved in paraffin. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015;48(5):555-9.
7. Santrich C, et al. Mucosal disease caused by *Leishmania braziliensis guyanensis*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990;42(1):51-5.
8. Osorio LE, et al. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Colombia: clinical characteristics. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998;59(1):49-52.
9. Guery R, et al. Clinical diversity and treatment results in Tegumentary Leishmaniasis: A European clinical report in 459 patients. *Plos Neglected Tropical Disease*. 2021;15(10):e0009863
10. de Pina Carvalho J, et al. The cure rate after different treatments for mucosal leishmaniasis in the Americas: A systematic review. *Plos Neglected Tropical Disease*. 2022;16(11):e0010931.
11. Bart A, et al. Imported leishmaniasis in the Netherlands from 2005 to 2012: epidemiology, diagnostic techniques and sequence-based species typing from 195 patients. *Eurosurveillance*. 2013;18(30):20544.
12. Hodiamont C, et al. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *Plos Neglected Tropical Disease*. 2014;8(5):e2832.
13. Pinart M, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020;8(8):CD004834.
14. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Leidraad 2020 Tropische infectieuze ulcera. <https://nvdv.nl/storage/app/media/NVDV%20leidraad%20Tropische%20infectieuze%20ulcera.pdf>
15. Nederlandse Vereniging voor Parasitologie. Therapierichtlijn Parasitaire Infecties 2020. https://adult.nl.antibiotica.app/sites/default/files/2020-08/NVP%20therapierichtlijn%202020_11.pdf

CORRESPONDENTIEADRES

Sander Kuipers

E-mail: s.e.kuipers@amsterdamumc.nl