

Infectie met *Mycobacterium marinum*; een diagnostische en therapeutische uitdaging

M.W. Kroon¹, E.A. van der Rhee¹, C. Schneeberger², J. van Ingen³, M.L. Grijsen⁴, J.E. Zeegelaar⁵, H.J.C. de Vries⁶

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Aios, afdeling Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Radboudumc, Nijmegen

⁴ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere

⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Marije W. Kroon

E-mail: m.w.kroon@amc.uva.nl

CASUS

Anamnese

Een 60-jarige Surinaams Javaanse vrouw werd in juni 2014 naar onze polikliniek verwezen vanwege een huidafwijking aan de linker enkel. De plekken waren al negentien jaar aanwezig en waren tijdens haar verblijf op Aruba (waar zij twintig jaar heeft gewoond) ontstaan. De plekken gaven voornamelijk jeukklachten en soms een branderig gevoel. Op Aruba was zij behandeld met itraconazol 400 mg rdd gedurende drie maanden, fluconazol 150 mg rdd gedurende drie maanden, ketoconazol crème gedurende zes maanden en diverse malen met cryotherapie. Deze behandelingen waren wisselend effectief geweest, maar de klachten bleven recidiveren. In 2004 zou op Aruba *Sporotrichosis schenckii* gekweekt zijn. In Nederland werd zij behandeld met terbinafine gedurende twee maanden; er trad uitbreiding van de afwijkingen op onder deze behandeling. De voorgeschiedenis vermeldt diabetes mellitus type I, hypertensie en hypercholesterolemie waarvoor zij respectievelijk metformine, insuline, hydrochloorthiazide en een statine gebruikt.

Onderzoek

Ter plaatse van de linkerenkel, vrijwel circulair, zagen wij een matig scherp tot scherp begrensd, deels gehyperpigmenteerd gebied van 20 x 7 cm, bestaande uit geïnduceerde squameuze erythematuze, paarse nodi, papels en geïnduceerde plaques, waarvan enkelen hemorragisch met crustae (figuur 1a). Vanuit diverse fistelgangen kwam bij druk pus vrij. Er bestond geen klinische verdenking op ossale betrokkenheid. In de liezen waren geen lymfeklieren palpabel.

Aanvullend onderzoek

Het histopathologisch onderzoek toonde een chronische actieve, deels abcederende en deels granulomateuze ontsteking (figuur 2). Hoewel er geen micro-organismen aantoonbaar waren, was een infectieuze oorzaak het meest waarschijnlijk. Er werden geen schimmeldraden gezien. Onder de differentiële diagnose van een diepe mycose, botryomycosis, actinomycosis of een atypische mycobacteriële infectie werden er meerdere bipten afgenomen voor kweek en PCR. Er werd geen DNA van *Mycobacterium tuberculosis*-complex aangetroffen en de kweek op schimmels en atypische mycobacteriën was negatief. Uit een banale kweek van pus uit de diepte werd een penicilline gevoelige *Staphylococcus aureus* gekweekt. Omdat het klinisch beeld onveranderd bleef, werden de kweekbipten meerdere keren herhaald in de periode van juni 2014 tot en met september 2015. Uiteindelijk werden er in oktober 2015, bij incubatie op een lage temperatuur van 28 graden, zuurvaste staven gevonden. Na typering bleek het *Mycobacterium marinum* te betreffen.

Diagnose

Een chronische granulomateuze ontsteking van de huid door een infectie met *Mycobacterium marinum*.

Beloop

Omdat in eerste instantie *S. aureus* werd gekweekt, werd onder de werkdiagnose 'botryomycosis' een behandeling gestart met feneticilline 3 dd 500 mg



Figuur 1. Patiënte bij (a) de eerste presentatie op onze polikliniek met ter plaatse van de linkerenkel een matig tot scherp begrensde erythemateuze, paarse plaque met hemorragische crustae en squamae en (b) tijdens het laatste bezoek na zes weken behandeling met cotrimoxazol.

gedurende zes weken in combinatie met clobetasol zalf 1dd (gedurende vier opeenvolgende dagen van de week). Dit gaf geen verbetering van de klachten. Een herhaalde positieve kweek toonde opnieuw *S. aureus* aan, ditmaal resistent voor penicilline maar gevoelig voor flucloxacilline. Op basis van deze bevinding werd feneticilline gewisseld naar flucloxacilline 1000 mg 3dd. In eerste instantie leek de behandeling effectief, de pusuitvloed verdween en erytheem en zwelling namen af, echter na vier maanden stagneerde de verbetering van het klinisch beeld. In overleg met de microbioloog werd de behandeling in juli 2015 gestaakt, met de aanname dat de eerder gevonden *S. aureus* niet het granulomateuze beeld verklaarde. In oktober 2015 werd opnieuw uitgebreide diagnostiek ingezet, onder meer werd een huidbiopsie bij 28 graden Celsius geïncubeerd. Ditmaal werden er zuurvaste staven gevonden die na typering *Mycobacterium marinum* betroffen. Deze bleek in vitro gevoelig voor rifampicine, clarithromycine en trimethoprim-sulfamethoxazol. Er werd gestart met een combinatie van rifampicine 900 mg 1dd en clarithromycine 500 mg 2dd. Omdat deze therapie (vanwege gastro-intestinale bijwerkingen) slecht werd verdragen, is gewisseld naar achtereenvolgens monotherapie met rifampicine en monotherapie clarithromycine. Ook deze middelen afzonderlijk weigerde patiënte vanwege te veel bijwerkingen. Sinds begin januari 2016 is patiënte behandeld met cotrimoxazol 960 mg 2dd. Een maand later was de afwijking sterk verbeterd. De laesie was vlak en licht hyperkeratotisch maar er waren geen squamae, ulcera of pusuitvloed meer aanwezig (figuur 1b).

BESPREKING

Mycobacterium marinum (ook bekend als *Mycobacterium balnei*) is een langzaam groei-

ende atypische mycobacterie die bij de mens een granulomateuze ontsteking kan veroorzaken, ook wel bekend als het aquariumgranuloom of zwembadgranuloom. Infecties ontstaan meestal na een trauma van de huid met daaropvolgend contact met besmet water in een aquarium, zwembad of met zeedieren (vooral vissen en koraaldieren). De ziekte manifesteert zich na 2-6 weken, waarbij op de plek waar contact is geweest met de mycobacterie een erythemateuze papel, nodule of pustel ontstaat die kan gaan ulcereren en vermenigvuldigen met een sporotrichoïde distributie via de lymfebanen.¹ Bij immuungecompromitteerde kan sprake zijn van koorts, lymfadenopathie en systemische infectie en kan de infectie makkelijker verspreiden naar diepere structuren, zoals gewrichten en pezen.² De diagnose wordt vaak pas laat gesteld. Men moet op aquariumgranuloom bedacht zijn bij klinisch granulomateuze ontstekingen en bij een voorgeschiedenis van contact met besmet water. De histologie laat een granulomateus proces in de dermis zien met parakeratose, acanthose en ulceratie in de epidermis.³ De bevestiging vindt plaats door een gerichte mycobacteriële kweek, waarbij incubatie op lage temperaturen (28-30 graden) de sensitiviteit verhoogt; identificatie dient vervolgens met moleculaire technieken te gebeuren.⁴

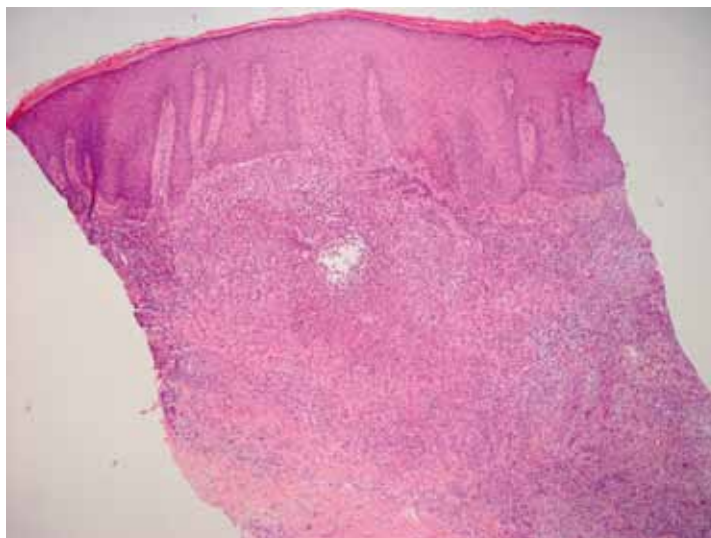
Door gebrek aan grote studies is er geen consensus over de optimale keuze en duur van antimicrobiële behandeling van *Mycobacterium marinum*-infecties. Echter, dit species is meestal succesvol te behandelen. Tetracyclines (vooral minocycline en doxycycline), sulfonamiden (trimethoprim-sulfamethoxazole) en clarithromycine worden vaak ingezet als monotherapie.⁵ Bij ernstige infecties (diepere infecties, sporotrichoïde-uitbreiding, immuungecompromitteerde) wordt een combinatie van antibiotica geadviseerd. Bij persisterende laesies wordt de combinatie

van claritromycine en ethambutol aanbevolen⁵, omdat deze synergistische eigenschappen hebben. Bij uitbreiding met osteomyelitis of tenosynovitis wordt het hieraan toevoegen van rifampicine geadviseerd.⁵ Bij gelijktijdig gebruik van rifampicine en claritromycine wordt de claritromycinespiegel tot 65% lager, door inductie van het cytochroom p450-systeem door rifampicine. Dit kan mogelijk leiden tot subtherapeutische clarithromycinespiegels.⁶ Mede daardoor is de combinatie ethambutol-clarithromycine te prefereren.⁵ Bij het gebruik van ethambutol moet men echter bedacht zijn op het ontstaan van retrobulbaire optische neuritis, vooral bij oudere patiënten.⁷ De behandelingsduur varieert van zes weken tot twaalf maanden, afhankelijk van het klinisch beloop.^{5,8}

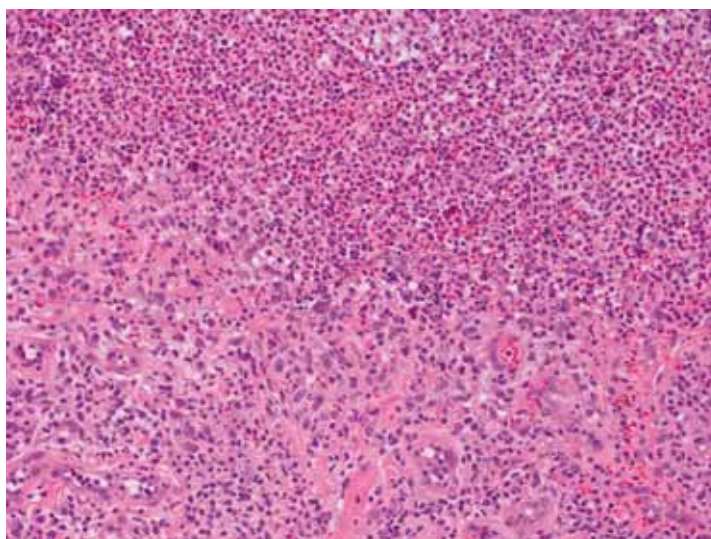
Wij presenteren deze patiënte omdat de ziektegeschiedenis een opvallend beloop heeft. De huidafwijking bestond reeds negentien jaar en werd eerder geduid als een diepe mycose en later als botryomycosis (op basis van positieve microbiologische bevindingen met een *S. aureus*). Aanvankelijk leek er verbetering op te treden op een behandeling met achtereenvolgens feneticilline en flucloxacilline. Mogelijk is sprake geweest van een superinfectie van de laesies veroorzaakt door *M. marinum*. Wij willen het belang van overleg met een arts-microbioloog benadrukken bij een verdenking op een atypische mycobacteriële infectie. Zelfs na meerdere negatieve kweken, blijft het afnemen van bipten voor kweken raadzaam. Juist *M. marinum* is moeilijk te kweken omdat het vaak een paucibacillaire infectie betreft. Een kweek op mycobacteriën kan gebruikt worden om de diagnose aan te tonen, maar niet om deze uit te sluiten. Daarnaast is overleg vereist over de in te stellen therapie op basis van de gevoeligheid en bijwerkingen. Bij deze patiënt werd de initiële therapie niet verdragen en moest worden gezocht naar een alternatief. Doorbehandelen tot een maand na het verdwijnen van de laesie of een onveranderd litteken wordt geadviseerd. Het is raadzaam om bij onbegrepen en complexe chronische granulomateuze ontstekingen met verdenking op een infectieuze oorzaak, patiënten door te sturen naar een gespecialiseerd centrum, in het bijzonder indien de afwijkingen zijn ontstaan in, of in aansluiting op een verblijf in de tropen.

LITERATUUR

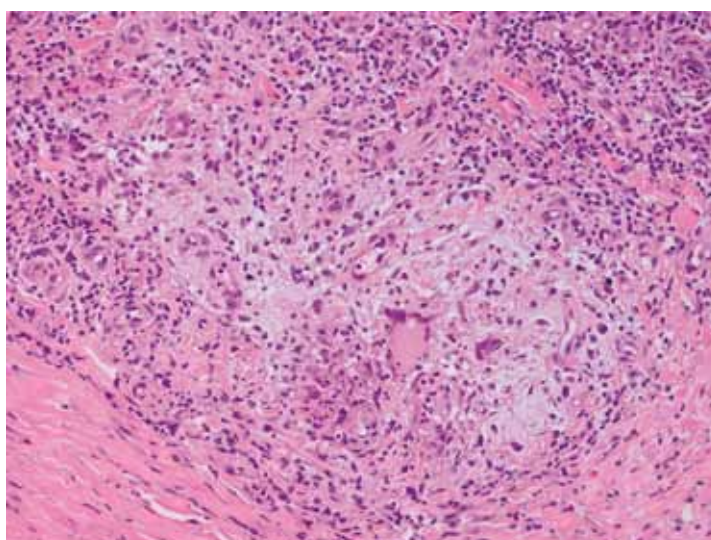
1. Kahn FA, Khakoo R. Non tuberculous mycobacterial cutaneous infections: an updated review. *Cutis* 2011;88:194-200.
2. Tigges F, Bauer A, Hochauf, et al. Sporotrichoid atypical cutaneous infection caused by *Mycobacterium marinum*. *Acta Dermatoven* 2009;18:31-34.
3. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, et al. *McKee's pathology of the skin* 4th edition. Boston: Saunders; 2011.
4. Ingen J van. Microbiological diagnosis of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2015;36:43-54.
5. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention



Figuur 2A. HE-coupe, 100x vergroting: chronische actieve, deels abcederende en deels granulomateuze ontsteking.



Figuur 2B. HE-coupe, 200x vergroting: detail deels abcederende, deels granulomateuze ontsteking.



Figuur 2C. HE-coupe, 200x vergroting: granulomateuze ontsteking met reuscellen.



- of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
6. Ingen J van, Egelund EF, Levin A. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:559-65.
 7. Chen HY, Lai SW, Mou CH, et al. Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population based study from Taiwan. *Br. J Ophthalmol* 2012;96:1368-71.
 8. Flondell M, Ornstein K, Bjorkman A. Invasive *Mycobacterium marinum* infection of the hand. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47:532-4.

SAMENVATTING

Mycobacterium marinum is een langzaam groeiende atypische mycobacterie die bij de mens een granulomateuze ontsteking kan veroorzaken. Mensen raken meestal geïnfecteerd na een trauma van de huid en daarna contact met besmet water in een aquarium, zwembad of met zeedieren. De diagnose wordt vaak pas laat gesteld. Het is belangrijk om kenmerken van een aquarium-granuloom tijdig te herkennen en ook om bij negatieve kweken, maar hoge klinische verdenking, de diagnostiek te blijven herhalen. Verwijzing naar een gespecialiseerd centrum wordt aangeraden.

TREFWOORDEN

chronische granulomateuze ontsteking – atypische mycobacteriële infectie – *Mycobacterium marinum*

SUMMARY

Mycobacterium marinum is a slow-growing atypical mycobacterium. Infection in humans is caused by minor trauma of the skin that follows exposure to contaminated water from aquariums, swimming pools or direct contact with tropical fish. It manifests as a granulomatous infection of the skin.

Diagnosis of *M. marinum* infection is usually delayed. It is important to recognize the clinical signs and symptoms. If the initial cultures are negative and there is a high index of clinical suspicion, it is advisable to repeat the bacterial tissue cultures. Referral of patients to a specialized center is recommended.

KEYWORDS

chronic granulomatous inflammation - atypical mycobacterial infection – *Mycobacterium marinum*

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen