



Granulomateuze gasten

D. Mortelmans¹, D. Heylen², B. Heykants³, O. Aerts⁴

CASUÏSTIEK

Casus 1

Een 67-jarige man, opgenomen vanwege het vermoeden van erysipelas waarvoor intraveneuze behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur, wordt verwezen wegens therapieresistente, persisterende pijnlijke erythemateuze noduli op de rechter onderarm en een ulcus op de rechter hand (figuur 1). De patiënt is bekend met een chronische, symmetrische erosieve polyarthritis met secundaire osteoartrose waarvoor behandeling met leflunomide (Arava®) en methotrexaat (Ledertrexaat®). Anamnestic blijkt hij in het bezit te zijn van een aquarium. Klinisch worden geen koorts noch algemene malaise gezien. Een huidbiopt werd afgenomen, zowel voor histologie als voor weefselkweek en polymerase chain reaction (PCR) ter uitsluiting van een atypische mycobacteriose. In afwachting van de resultaten wordt de antibiotica veranderd naar clindamycine (300 mg per os, drie maal daags); desondanks zijn de huidletsels progressief. De histologische afwijkingen zijn aspecifiek en suggereren een acute tromboflebitis, doch de mycobacteriële PCR (zonder specificatie) blijkt positief. De antibiotica worden daarop empirisch aangepast naar clarithromycine 500mg (2x daags) en ethambutol 400 mg (4x daags), in combinatie met clindamycine 300mg (3x daags); methotrexaat wordt gestaakt.



Figuur 1. 67-jarige man met therapieresistente, erythemateuze noduli op de rechter onderarm en ulcus op de hand.

Uiteindelijk bevestigt de weefselkweek, na meerdere weken, de diagnose van *Mycobacterium marinum*, sensitief aan de huidige behandeling. Een gunstige klinische evolutie, met remissie na zes maanden behandeling, trad op.

Casus 2

Een 57-jarige man met blanco voorgeschiedenis wordt door de huisarts verwezen wegens persisterende, bulleuze insectenbeten (culicosis bullosa) sinds een tweetal maanden. Anamnestic wordt enkel een recente reis naar Mallorca gemeld. Bij klinisch onderzoek worden een vijftal weinig opvallende, erythemateuze nodules op de rug en ledematen vastgesteld (figuur 2), evenals een palpabele, pijnloze mobiele zwelling van 1-2 cm diameter ter hoogte van m. trapezius rechts, passend bij een adenopathie. Er zijn geen mucosale letsels aanwezig en de man is verder in goede algemene toestand. De huidbiopsie toont een granulomateuze dermatitis, met de aanwezigheid van kleine, cytoplasmatische bolletjes in de macrofagen, die aankleuren met cd1a, goed passend bij leishmania. Differentiaal-diagnostisch wordt eenvoudig cutane leishmaniasis overwogen dan wel de complexe vorm gezien het voorkomen van een adenopathie. Een aanvullend vers biopt voor PCR wordt aangeraden door het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) te Antwerpen, doch geweigerd.



Figuur 2. 57-jarige man met een vijftal weinig opvallende doch persisterende erythemateuze noduli op de rug.

¹ ASO dermatologie AZ Turnhout Campus St Jozef, tevens Da Vinci Clinic, Beerse

² Dermatoloog AZ Turnhout Campus St Jozef

³ Dermatoloog Da Vinci Clinic, Beerse

⁴ Hoogleraar en senior stafid dermatologie, UZ Antwerpen

door de patiënt. Gezien geografisch (Mallorca) *L. Infantum*/ *L. Chagasi* de meest waarschijnlijke verwekkers zijn, wordt empirisch gestart met itraconazole 100mg (x2 daags) in combinatie met topisch fucidin-betamethasonevaleraat (Fucicort®); een behandeling van meerdere maanden wordt in het vooruitzicht gesteld. Patiënt blijft onder controle om enige verdere ziekteprogressie uit te sluiten.

DISCUSSIE

In beide casus gaat het om histologisch bevestigde 'granulomateuze dermatosen', die gekenmerkt worden door een granulomateus (histiocytair) ontstekingsinfiltraat dat hoofdzakelijk uit macrofagen bestaat. Dergelijk inflammatoir patroon kan het gevolg zijn van een breed scala aan verwekkers, waaronder diverse infecties, maar ook inflammatoire aandoeningen, tumoren, metabole stoornissen en blootstelling aan sommige chemicaliën. [1] Ze kunnen worden ingedeeld volgens etiopathogenese of kliniek, in infectieuze en niet-infectieuze dermatosen, of in lokale en gedissemineerde vormen, respectievelijk. De niet-infectieuze, granulomateuze dermatosen omvatten onder meer het granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, reuma noduli, vreemd lichaam granulomen, cutane sarcoidose en de interstitiële granulomateuze dermatitis. Infectieuze granulomen van de huid worden meestal veroorzaakt door (atypische) mycobacteriën, maar ook parasieten (leishmania), of fungi (cryptococcosis) kunnen de oorzaak zijn. Doel van deze bijdrage is een praktisch overzicht te bieden van de uitwerking van een aquariumgranuloom en een cutane leishmaniasis, beide soms miskende diagnoses in de klinische praktijk.

Aquariumgranuloom is een infectieuze, granulomateuze zoönose, veroorzaakt door de gram-positieve aërobe *Mycobacterium Marinum*, vooral in waterplanten, bodem en vissen voorkomend. [2-6]. De incidentie van deze aandoening lijkt te stijgen. [5-6] Risicofactoren zijn het beoefenen van watersport en het hebben van een aquarium, in combinatie met een gekwetste huid.

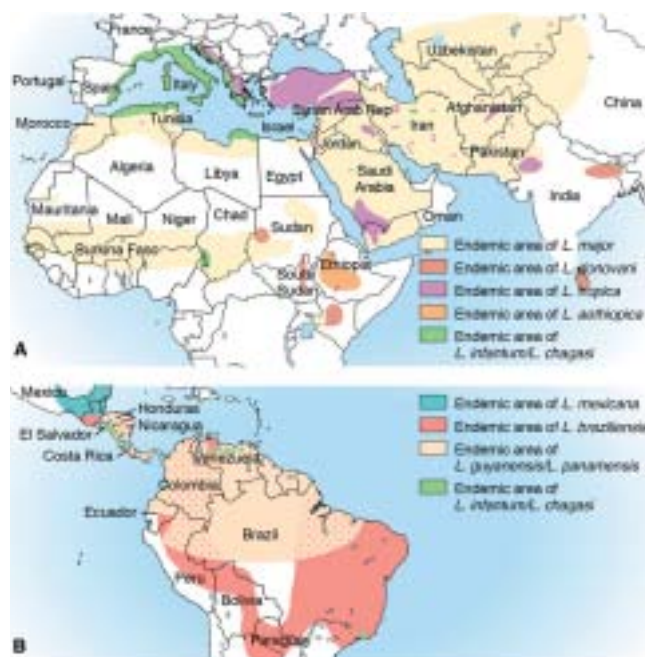
Meestal presenteert een aquariumgranuloom zich bij immuuncompetente personen als een crusteuze al dan niet verruceuze nodule of plaque met omgevende inflammatie, doorgaans beperkt tot de huid en weke delen. [2,4,7] Verspreiding via de lymfebanen is evenwel mogelijk. Vroege detectie en adequate behandeling zijn van belang om invasieve infecties, zoals osteomyelitis en tenosynovitis (zelfs soms met noodzaak tot amputatie) te voorkomen; deze laatste komen evenwel voornamelijk voor bij immuungecompromiteerde patiënten. [2, 6-7] De gedissemineerde vorm, met longaantasting en andere systemische manifestaties, is erg zeldzaam. [2,5,7] Differentiaal diagnostisch dient aan een infectie met *M. Marinum* te worden gedacht in geval van slecht helende, nodulaire letsels op de bovenste ledematen ondanks adequate behandeling met klassieke antibiotica [2,6], net zoals in de desbetreffende casus. Voor de diagnostiek is adequate communicatie met de microbioloog van belang, gezien inhibitie van de groei optreedt bij 37 graden en culturen bij 30 graden 6-12 weken dienen te worden geobserveerd. [2-5] Weefselweek met PCR

dient te worden ingezet op vers biopt. [5]. Histopathologie kan, zoals hier wederom aangetoond, erg specifieke bevindingen tonen en soms wordt niet-infectieuze pathologie, zoals reuma noduli of sarcoidose gesuggereerd [2,4-6]; het voorkomen van granulomen op een huidbiopt moet steeds doen denken aan een mogelijke infectieuze oorzaak.

Er bestaat geen universele behandeling voor aquariumgranuloom gezien het ontbreken van gerandomiseerde klinische studies. Antibiotica vormen de hoeksteen en bij invasieve infecties kan ook heelkundig debridement noodzakelijk zijn. [6] Er bestaat geen consensus over de beste keuze van antibiotica noch over de behandelduur. [2,6,7] Clarithromycine, cotrimoxazole, ciprofloxacin, minocycline of doxycycline in monotherapie worden vaak gebruikt bij immuuncompetente patiënten met slechts oppervlakkige infecties. [2-4,7] Men adviseert sowieso te behandelen tot 2 maanden na het optreden van heling van alle letsels. [2, 5] Bij immuungecompromiteerde patiënten, of bij meer uitgebreide (diepere) infecties heeft een combinatietherapie de voorkeur, zoals clarithromycine in combinatie met ethambutol of rifampicine [5-7] gedurende minstens zes maanden. [2] Immunosuppressiva worden best (tijdelijk) gestaakt. [5] Langdurige follow-up is bij deze patiëntenpopulatie wenselijk. [2, 5]

Leishmaniasis is een parasitaire zoönose die in bepaalde endemische gebieden via zandvliegen op de mens wordt overgedragen. [8] Ze vormt meer en meer een probleem voor de volksgezondheid gezien het voorkomen van ondervoeding, hiv, het toenemende aantal tropenreizen en de toenemende geografische distributie. [8,11-12]

Leishmaniasis wordt gekenmerkt door een heterogeniteit aan geografisch verspreide soorten (figuur 3) [9,10,12] en ziektebeelden, grofweg ingedeeld in de cutane, mucocutane en viscerale vorm.



Figuur 3. *Leishmania* species (niet-limitatieve lijst) en hun geografisch voorkomen. [9]

Cutane Leishmaniasis (CL) is het meest frequent en wordt gekenmerkt door (meestal) pijnloze, chronische noduli en/of ulcera waarbij uiteindelijk vaak spontane genezing optreedt. [9,12] Sommige Leishmania speciës - waaronder L. [V.] braziliensis, L. (V.) panamensis en L. (V.) guyanensis - zijn echter berucht voor hun slechte spontane heling en het veroorzaken van een verhoogde kans op mucocutane Leishmaniasis (ML) [9-10,12], met risico op destructie van de naso- en oropharyngeale, alsook laryngeale mucosa.

De diagnose CL wordt bevestigd middels huidbiopsie voor histopathologisch en eventueel PCR onderzoek, idealiter na contact met referentie-laboratoria voor infectiologie. In een recente richtlijn [9] wordt onderscheid gemaakt tussen een eenvoudige en complexe cutane vorm (tabel 1). Deze indeling, alsook speciës- en patiënt-gerelateerde karakteristieken zijn richtinggevend voor de behandeling (tabel 2), die echter niet universeel is. [9,11]

Het voornaamste therapiedoel is het voorkomen van chronische wonden en littekens, bacteriële surinfectie en, in geval van ML, misvormingen. In geval van complexe CL alsook bij minder frequent voorkomende cutane syndromen (bijvoorbeeld leishmaniasis recidivans, diffuse cutaneous leishmaniasis en gedissemineerde CL) is systemische behandeling geïndiceerd. Parenterale vormen omvatten pentavalent antimoon (meglumine antimoniate, sodium stibogluconate), Amphotericine B, en pentamidine. [8-13] Pentavalent antimoon wordt over de hele wereld het meest gebruikt, ondanks de aan dit middel verbonden toxiciteit, toenemende resistentie en slechte therapietrouw. Perorale alternatieven zijn miltefosine en de azolen. [8-13] In een recente meta-analyse [12] werd de werking van miltefosine superieur bevonden aan pentavalent antimoon, tenzij bij infectie met L. Braziliensis waarbij geen verschil in werking tussen beide kon worden aangetoond. De therapiekeuze wordt individueel bepaald door een niet-limita-

Tabel 1. Indeling eenvoudige en complexe CL.

Eenvoudige CL	Complexe CL
Veroorzaakt door species niet geassocieerd met ML	Veroorzaakt door species geassocieerd met ML
Mucosa intact	Grote regionale adenopathie
Slechts één of enkele huidletsels	> vier huidletsels > 1cm
Kleine huidletsels (<1cm)	Groot individueel huidletsel (>5cm)
Ligging letsel maakt topicale behandeling mogelijk	Topicale behandeling onmogelijk door grootte of ligging letsel
Ligging letsel geen cosmetische implicaties	Letsel in gelaat, op genitalia, vingers/tenen of gewrichten
Immuuncompetente patiënt	Immuungecompromiteerde patiënt
Spontaan helende letsels	Falen lokale behandeling

Tabel 2. Overzicht behandeling cutane leishmaniasis. [9,13]

Classificatie	Behandeling	Toedieningsweg	Toedieningsschema
Eenvoudige CL	Sodium stibogluconate (Pentostam®)	Intralesioneel	Verschillende schema's: 0.2–5 mL/sessie elke 3–7 dagen tot 3 weken. +/- cryotherapie voor 5–8 sessions of tot heling. 5 sites/laesie 25–27G naald met blanching 0.1 mL/cm ²
	Meglumine Antimoniate (Glucantime®)	Intralesioneel	
	15% Paromomycine (Leshcutan®) en 12% MBCL zalf	Topicaal	2dd 10 dagen, 10 dagen rust en opnieuw 2dd 10dagen
	15% Paromomycine (Leshcutan®) en 0,5% Gentamycine creme	Topicaal	1dd 20 dagen
	Warmte (ThermoMed)	Topicaal	1-3 sessies onder lokale verdoving gedurende 30 seconden
	Cryotherapie	Topicaal	Verschillende schema's: elke 3 weken gedurende 15–20 s, 20–60 s wachten en herhalen. 1-3 sessies zo nodig.
Complexe CL	Amphotericine B Liposomaal (AmBisome®)	IV	D1-5 en D10 3 mg/kg/dd of D1-D7 (totaal 18–21 mg/kg)
	Amphotericine B Deoxycholate (Fungizone®)	IV	0.5–1.0 mg/kg dd of om de andere dag, tot totaal ~ 15–30 mg/kg
	Sodium stibogluconate (Pentostam®)	IV of IM	20 mg/kg/day 20 dagen
	Meglumine Antimoniate (Glucantime®)	IV of IM	20 mg/kg/day 20 dagen
	Pentamidine (Pentam 300®)	IV of IM	3–4 mg/kg 1x/2 dagen 1x/2 dagen 3a4 dosis
	Fluconazole (Diflucan®)	PO	200 mg dd PO dd 6 weken
	Ketoconazole (Nizoral®)	PO	600 mg dd PO 28 dagen
	Itraconazole (Trisporal®)	PO	100mg 2dd PO tot genezing
	Miltefosine (Impavido®)	PO	50 mg 2-3dd PO 28 dagen

KERNPUNTEN

- Granulomateuze dermatosen vormen een heterogene groep aan huidziekten waarbij infectie met mycobacteriën, parasieten of fungi steeds dient overwogen te worden.
- Aquariumgranuloom en cutane leishmaniasis (CL) kunnen zich soms presenteren als therapieresistente, asymptomatische en erg onopvallende noduli, waardoor de diagnose kan gemist worden.
- Cutane leishmaniasis wordt ingedeeld in een eenvoudige en

complexe vorm, hetgeen implicaties heeft voor de behandeling.

- Zowel aquariumgranuloom als CL vereisen een multidisciplinaire aanpak, zowel wat diagnostiek als behandeling betreft.
- Behandeling van aquariumgranuloom en CL zijn niet universeel bepaald en verlopen best volgens een individuele risico-baten analyse.
- Beide aandoeningen vergen een langdurige follow-up om lokale recidieven of ziekteprogressie tijdig te detecteren.

tieve lijst aan factoren, waaronder, bijvoorbeeld, de regio van besmetting, het type verwekker, de ernst van de letsels, leeftijd, comorbiditeiten en voorkeur van patiënt. [8-12]

Men kan zich trachten te beperken tot lokale therapie, bij eenvoudige CL, en indien er geen verhoogd risico op ML bestaat.

De opties bestaan dan uit cryotherapie, topica met paromomycine, intralesionele injectie met pentavalent antimoon, fotodynamische- of lasertherapie, en chirurgie. Empirische behandeling van CL met perorale azoles (itraconazole of fluconazole) kan worden gestart in geval van een sterk klinisch vermoeden, met histologische bevestiging, in combinatie met een consistente reisanamnese zonder identificatie van de eigenlijke parasiet. [9] Dit werd ook in de huidige casus toegepast. Indien er geen verhoogde kans op ML bestaat, kan zelfs geop-

teerd worden voor een afwachende houding, mits het gaat om een immuuncompetente patiënt, met eenvoudige CL, en spontaan helende letsels. De kans op spontane heling van een infectie met *L. Braziliënsis* is echter slechts 6%. [9-11]

Follow-up gedurende minstens 6 tot 12 maanden is wenselijk bij terugval of ziekteprogressie tijdig te Detecteren. [9] Bij risico op ML wordt zelfs twee jaar opvolging met otorhinolaryngologisch onderzoek aangeraden. Na 4-6 weken behandeling zou de omvang van de huidletsels met meer dan 50 procent moeten afgenomen zijn, mogen er geen nieuwe letsels optreden en dienen de ulcera te zijn gere-epithelialiseerd. Indien dit niet het geval is, of indien drie maanden na afronden van de behandeling geen genezing optreedt, is aanvullende behandeling aangewezen.

SAMENVATTING

Een 67-jarige man met pijnlijke therapieresistente erythematuze noduli op de rechterarm en een 57-jarige man met persisterende licht jeukende erythematuze noduli op de benen en rug: wat hebben deze patiënten gemeen? Granulomateuze dermatosen vormen een heterogene groep huidziekten waarvan de etiopathogenese vaak onduidelijk is, maar waarbij infectie steeds dient te worden uitgesloten. Diagnostiek en behandeling kunnen uitdagend zijn, zeker in onze contreien waar huidziekten door sommige verwekkers niet behoren tot de dagelijkse praktijk. We bespreken het aquariumgranuloom en cutane leishmaniasis meer in detail.

TREFWOORDEN

granulomateuze dermatitis – cutane leishmaniasis – mycobacterium marinum

SUMMARY

A 67-year-old man suffering from therapy-resistant, painful erythematous nodules on the right forearm and a 57-year-old man with persistent, pruritic erythematous nodules on the trunk and lower extremities: what do they have in common?

Cutaneous granulomatosis is a heterogeneous group of skin diseases, often with an unclear etiopathogenesis, although infection should always be ruled out. Diagnosis and treatment can be challenging, especially in countries where some of the infectious etiologies are rare. In this article we focus on cutaneous granulomatosis caused by *M. Marinum* and *Leishmania*, respectively.

KEYWORDS

granulomatous dermatitis – cutaneous leishmaniasis – mycobacterium marinum

Geen (financiële) belangenverstrengeling

LITERATUUR

1. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mainetti C, Peeters M, Laffitte E. Cutaneous granulomatosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54(1):131-46.
2. Akram SM, Aboobacker S. *Mycobacterium Marinum*. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls* 2020 Jan 16.
3. Vasagar B, Jain V, Germinario A, Watson HJ, Ouzts M, Presutti RJ, et al. Approach to aquatic skin infections. *Prim Care*. 2018 Sep;45(3):555-66.
4. Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. Nontuberculous Mycobacteria: skin and soft tissue infections. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):563-77.
5. Aubry A, Mougari F, Reibel F, Cambau E. *Mycobacterium marinum*. *Microbiol Spectr*. 2017 Apr;5(2).
6. Johnson MG, Stout JE. Twenty-eight cases of *Mycobacterium marinum* infection: retrospective case series and literature review. *Infection*. 2015 Dec;43(6):655-62.
7. Hashish E, Merwad A, Elgaml S, Amer A, Kamal H, Elsadek A et al. *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review. *Vet Q*. 2018 Dec;38(1):35-46.
8. Leishmaniasis richtlijn. https://ici.rivm.nl/richtlijnen/leishmaniasis_geraadpleegd_op_12/07/2020.

9. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P. *Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)*. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(1):24-45.
10. Cota GF, de Sousa MK, Fereguetti TO, Saleme PS, Alvarisa TK, Rabello A. *The cure rate after placebo or no therapy in American cutaneous leishmaniasis: a systematic review and metaanalysis*. *PLoS One* 2016 Feb 19;11(2):e0149697.
11. Brito NC, Rabello A, Cota GF. *Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review*. *PLoS One*. 2017 Sep 19;12(9):e0184777.
12. Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. *Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis*. *Epidemiol Health*. 2019;41 epub 2019, Mar 31.
13. Mekkes J.R. *Leishmaniasis 2008*. Beschikbaar via <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ltxt/Leishmaniasis.htm>, geraadpleegd op 10/08/2020.

CORRESPONDENTIEADRES

Dianne Mortelmans

E-mail: dianne.mortelmans@student.antwerpen.be