

Diepe mycose en mycobacteriën; het belang van multidisciplinaire benadering

Henry de Vries, Caspar Hodiamont

Samenvatting

Diepe huidinfecties vormen een diagnostische uitdaging vanwege hun zeldzaamheid, variabele klinische presentatie en het brede spectrum aan mogelijke verwekkers. De volgende casus illustreert deze complexiteit en de noodzaak van herhaalde diagnostiek en multidisciplinaire samenwerking. We bespreken het ziekteverloop van een 45-jarige mannelijke patiënt, werkzaam als veearts, bij wie zich een hardnekkige en atypisch verlopende huidinfectie ontwikkelde aan de rechterhand en onderarm veroorzaakt door een co-infectie met meerdere schimmels en *Mycobacterium marinum*.

Summary

Deep skin infections pose a diagnostic challenge due to their rarity, variable clinical presentation and the wide spectrum of possible pathogens. The following case illustrates this complexity and the need for repeated diagnostics and multidisciplinary collaboration. We discuss the course of a 45-year-old male patient, working as a veterinarian, who developed a persistent and atypical skin infection on the right hand and forearm, caused by a co-infection with multiple fungi and *Mycobacterium marinum*.

Introductie

In deze editie van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie (NTMM)* besteden we aandacht aan huidinfecties. Op het huidinfectiespreekuur van de afdeling Dermatologie in het Amsterdam UMC worden bij uitstek complexe chronische infecties zoals cutane leishmaniasis, lepra, diepe mycosen en non-tuberculeuze mycobacteriële infecties gezien.

Deels betreft het hier patiënten met een onderliggende immuundeficiëntie of patiënten die immuunsuppressieve behandelingen krijgen.

De multidisciplinaire samenwerking met collega's van

aanpalende specialismen zoals medische microbiologie, infectieziekten, het Tropencentrum, de ziekenhuisapotheker en de revalidatie binnen een academische setting vormen de kracht waarmee het huidinfectiespreekuur tertiaire zorg kan bieden met landelijke adherentie.

Anamnese en voorgeschiedenis

Een 45-jarige man, van beroep veearts, werd verwezen vanuit de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen vanwege een persisterende ontsteking aan de rechterhand, bestaande sinds circa één jaar. De klachten waren begonnen met een wondje aan de rechter wijsvinger, wat zich langzaam uitbreidde naar de handrug en onderarm. De laesies veroorzaakten geen pijn, maar gingen gepaard met jeuk en regelmatige pusuitvloed. Aanvankelijke diagnostiek in twee perifere ziekenhuizen bracht geen eenduidige oorzaak aan het licht. PCR-analyses op mycobacteriën, leishmaniasis en schimmels bleven negatief, evenals serologisch onderzoek op hiv, herpes simplex, varicella zoster en parapoxvirus. Histologie van een huidbiopt liet een niet-specifieke granulomateuze ontsteking zien. De patiënt werd zonder effect behandeld met zowel lokale (triamcinolon en ketoconazol) als systemische therapieën (amoxicilline-clavulaanzuur, flucloxacilline, terbinafine en itraconazol, laatstgenoemde gedurende vier maanden).

Bij nadere anamnese bleek dat de patiënt een maand voor het ontstaan van de klachten had gesurft op

Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
Amsterdam Institute for Infection and Immunity (AI&I), afdeling Dermatologie, prof. dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog; afdeling Medische microbiologie, dr. C.J. Hodiamont, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: prof. dr. H.J.C. de Vries (h.j.devries@amsterdamumc.nl).

Tenerife en thuis een aquarium hield. Hij had geen verdere recente reizen gemaakt. Relevante medische voorgeschiedenis omvatte een cerebrovasculair accident (CVA) met restparese van de linkerarm.

Klinisch beeld

Bij lichamelijk onderzoek werd op de handrug een scherp begrensde erythemateuze plaque van circa 6 cm geobserveerd, met hyperkeratose, crustae, schilfering en pusuitvloed (zie *figuur 1a*). Elders op het lichaam werden geen afwijkingen gezien. Woods lamponderzoek toonde geen specifieke fluorescentie. Op basis van het klinische beeld werd gedacht aan een diepe mycose, orf-virusinfectie of een non-tuberculeuze mycobacteriële infectie. Nieuwe huidbiopten werden afgenomen voor microbiologisch en histologisch onderzoek, en eerdere biopten werden opgevraagd voor herbeoordeling.

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



Microbiologische bevindingen en behandelkeuzes

Uit een eerder elders afgenomen schimmelkweek op basis van een huidbiopt werd een mengflora geïsoleerd, bestaande uit *Aspergillus niger*, *Penicillium* species, *Paraconyothyrium* species en via microscopie ook een mucorachtige schimmel. Tevens vond de patholoog in PAS-D-kleuringen enkele afgeronde schimmels. Deze bevindingen leidden tot de werkdiagnose 'diepe mycose'.

In overleg met de arts-microbioloog werd, gezien de isolatie van *A. niger*, gekozen voor voriconazol als initiële therapie. Deze schimmel is in staat invasieve infecties te veroorzaken, en voriconazol is in dat geval

het middel van eerste keuze. *Penicillium* wordt doorgaans als contaminant beschouwd, maar is in veel gevallen ook gevoelig voor azoolderivaten. Infectie met *Paraconyothyrium* is zeldzaam, maar zou eveneens op voriconazol of posaconazol kunnen reageren. Mucorale schimmels daarentegen reageren niet op voriconazol, maar vaak wel op posaconazol. Gezien de praktische bezwaren van posaconazol (moeilijk instelbare spiegel en hoge kosten) werd gestart met voriconazol 2 dd 200 mg, na screenend bloedonderzoek op lever- en nierfunctie.

Therapeutische respons en uitdagingen

Vier maanden later werd slechts matige klinische verbetering gezien. Nieuwe kweek en PCR-analyses op gisten, schimmels en mycobacteriën bleven negatief. Histologisch onderzoek toonde een chronisch granulomateuze ontsteking met pseudo-epitheliale hyperplasie, zonder bewijs voor schimmels. Bij navraag bleek de patiënt een subtherapeutische dosering van 2 dd 100 mg voriconazol te gebruiken. Bepaling van de dalspiegel bevestigde dit (0,36 µg/ml; therapeutisch bereik: 2,01-5 µg/ml). Na correctie naar 2 dd 200 mg bleef de spiegel onvoldoende (0,70 µg/ml), waarna de dosering werd verhoogd naar 2 dd 300 mg. Dit resulteerde in een therapeutische spiegel van 2,6 µg/ml en klinische remissie.

Na enkele maanden trad echter een recidief op (zie *figuur 1b*). De patiënt had op eigen initiatief de dosering verhoogd naar 2 dd 400 mg, wat had geleid tot significante leverfunctiestoornissen (ASAT 194 U/l, ALAT 199 U/l, Gamma-GT 446 U/l). Hierop werd de

Figuur 1b. Rechteronderarm: partiële klinische verbetering na voriconazol-behandeling.



behandeling gestaakt, en besloten tot herhaling van microbiologische diagnostiek, inclusief resistentiebepaling.

We startten tevens met posaconazol-behandeling, in de hoop dat de eerder gevonden mogelijk toch klinisch relevante mucorale schimmel hier beter op zou reageren. De therapeutische breedte van posaconazol is echter nog smaller dan van voriconazol zodat regelmatige spiegelbepalingen en leverfunctiecontroles geboden waren. Bovendien zijn de kosten van de behandeling middels posaconazol aanzienlijk hoger ten opzichte van voriconazol.

Herziening van diagnose: non-tuberculeuze mycobacteriële infectie

Uit de meest recent afgenomen bipten werd alsnog een non-tuberculeuze mycobacterium gekweekt, en met behulp van moleculaire diagnostiek werd een *M. marinum* species gedetermineerd. Hierop werd gestart met een antibiotische behandeling met claritromycine en ethambutol. Omdat mycologische kweken negatief bleven, werd de behandeling met posaconazol gestaakt. Binnen enkele weken vond snelle verbetering plaats van het klinische beeld (zie *figuur 1c*) en resteerde een atrofische cicatrix op de aangedane huid.

Figuur 1c. Rechterhand: resolutie na behandeling met claritromycine en ethambutol.



Discussie

In deze casus wordt bij een patiënt die werd verwezen met de diagnose diepe mycose, uiteindelijk ook een non-tuberculeuze mycobacterie gevonden. Hoewel aanvankelijk klinische verbetering optrad tijdens

voriconazol-therapie, beschouwen we de gevonden *M. marinum* als een belangrijke copathogeen. Dit onderstreept het belang van herhaalde en breed ingezette diagnostiek bij therapieresistente huidinfecties.

Diepe mycosen zijn zeldzame huidinfecties veroorzaakt door traumatische inoculatie van schimmels in cutaan of subcutaan weefsel. Ze komen wereldwijd vaker voor in (sub)tropische gebieden, maar kunnen ook in gematigde streken optreden. De meest voorkomende verwekkers zijn *Sporothrix schenckii* (sporotrichose) [1], diverse schimmels bij eumycetoom (waarvan *Madurella mycetomatis* de belangrijkste is, maar veel andere fungale verwekkers zijn beschreven, waaronder *Aspergillus niger*) [2], en pigmentvormende schimmels bij chromoblastomycose [3].

De kliniek kenmerkt zich vaak door langzaam uitbreidende erythematuze plaques, eventueel met schilfering, crustae of purulente afscheiding. De differentiaaldiagnose is breed, met onder andere bacteriële huidinfecties, non-tuberculeuze mycobacteriën, parasitaire infecties en huidaandoeningen zoals psoriasis of eczema.

Diagnostiek bij diepe huidinfecties berust op een combinatie van klinische beoordeling, histopathologisch onderzoek en kweek en/of PCR. Herhaalde bipten kunnen nodig zijn, zeker bij lage pathogeenlast, zoals bij non-tuberculeuze mycobacteriën. Het is hierbij van belang om mycobacteriële kweken van huidbipten ook te incuberen bij lagere temperatuur (rond 30°C), omdat *M. marinum*, *M. haemophilum* en *M. ulcerans* slechter groeien bij 37°C [4].

De therapeutische aanpak van diepe mycose is complex en vereist vaak langdurige behandeling met antimycotica. Antimycotica zoals voriconazol en posaconazol vereisen nauwkeurige dosering en monitoring [5]. Subtherapeutische spiegels kunnen leiden tot therapiefalen, terwijl suprathérapeutische spiegels geassocieerd zijn met toxiciteit [6]. Ook de behandeling van diepe *Mycobacterium marinum*-infecties vereist langdurige behandeling, bij voorkeur met combinatietherapie met ethambutol en een macrolide; regelmatig is chirurgisch ingrijpen noodzakelijk [7].

In de casus van deze veearts wordt vermoed dat beroepsgebonden trauma de poort vormde voor infectie. Eerder werden vergelijkbare casus beschreven, onder meer bij dierenartsen, aquarium-

houders en landbouwpersoneel. Vooral bij beroepsgroepen met frequente blootstelling aan organisch materiaal of frequent dierlijk contact is de alertheid op diepe huidinfecties belangrijk.

Conclusie

Deze casus illustreert de diagnostische en therapeutische complexiteit van diepe huidinfecties, zeker wanneer sprake is van co-infecties of atypisch beloop. De combinatie van beroepsgebonden blootstelling, gebrekkige klinische respons op standaardbehandelingen, en pas laat geïdentificeerde verwekkers vereist een systematische, volhardende aanpak en nauwe samenwerking tussen dermatoloog, arts-microbioloog en apotheker.

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dit artikel is een aangepaste versie van een eerder verschenen publicatie in het Nederlands Tijdschrift Voor Dermatologie En Venereologie 26(5):284-6, 2016.

Referenties

1. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. Clin Microbiol Rev. 2011;24(4):633-54.
2. Van de Sande WWJ, Fahal AH. An updated list of eumycetoma causative agents and their differences in grain formation and treatment response. Clin Microbiol Rev. 2024;37(2):e0003423.
3. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DW, et al. Chromoblastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):233-76.
4. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. Clin Microbiol Rev. 2018;32(1):e00069-18.
5. SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infection. 2017. Available online at <https://swab.nl/exec/file/download/86>.
6. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2016;71(7):1786-99.
7. Hendriks L, van Hees CLM, de Steenwinkel JEM, et al. Treatment and Outcome of Culture-Confirmed Mycobacterium marinum Disease. Open Forum Infect Dis. 2022;9(4):ofac077.