

Infectieziekten en de huid:

8. Cutane Leishmaniasis

EE Zijlstra *

Cutane leishmaniasis is een parasitaire infectie die in grote delen van de tropen voorkomt en soms als importziekte in Nederland wordt gezien. Deze huidinfectie wordt gekenmerkt door een het ontstaan van een slecht genezende zweer op een plaats van het lichaam waar de vector, een zandvliegje, heeft gebeten. Meestal genezen de zweren spontaan maar dit kan maanden tot jaren duren. Er zijn diverse mogelijkheden voor behandeling, maar parenterale toediening van een anti-moon bevattend preparaat is meestal aangewezen. Behandeling met orale medicatie of lokale behandeling is soms mogelijk. Na genezing ontstaat er een litteken, welke op het gelaat ontsierend kan zijn. Na doormaken van de ziekte ontstaat er blijvende immuniteit, maar in immuungecompromiteerde patiënten kan de infectie recidiveren.

Inleiding

Cutane leishmaniasis (CL) wordt veroorzaakt door een parasiet van het geslacht *Leishmania*, een ééncellig organisme. Deze parasiet wordt door een zandvliegje overgebracht wanneer deze een bloedmaaltijd opzuigt uit de huid van mensen of sommige diersoorten. De parasiet vermenigvuldigt zich in de huid en het afweer systeem van de gastheer reageert sterk op de aanwezigheid van de parasieten. Het resultaat is een zweer (ulcus) dat enigszins aan een vulkaan krater doet denken. Meestal blijft het bij één zweer, maar soms kunnen er door versleping via de lymfebanen één of meerdere secundaire zweren ontstaan. Verdere verspreiding door het lichaam treedt niet op; dit in tegenstelling tot de andere belangrijke vorm van leishmaniasis, de viscerale leishmaniasis of kala-azar. Dit is een gegeneraliseerde ziekte die onbehandeld een fataal verloop kent.

Vanuit de zweer kunnen zandvliegen tijdens een bloedmaaltijd weer parasieten opnemen en na een ontwikkelingsfase in de zandvlieg, kan weer een nieuw individu of een andere gastheer besmet worden.

Epidemiologie

Cutane leishmaniasis komt in grote delen van de wereld voor; belangrijke gebieden zijn het Midden-Oosten, de landen rond de Middellandse zee, grote delen van Azië en Zuid-Amerika. Schattingen van de Wereldgezondheidsorganisatie uit 1993 geven aan dat 350 miljoen mensen risico lopen op infectie en dat er 1-1,5 miljoen gevallen per jaar

zijn. Naast endemische transmissie komen er grote epidemieën voor met duizenden patiënten tegelijk, bijvoorbeeld bij militaire operaties of het bouwen van nederzettingen. In dergelijke gevallen gaan dan grote aantallen niet-immune personen een gebied binnen waar geïnfecteerde zandvliegen aanwezig zijn.

Meestal is er een cyclus waarbij de *Leishmania* parasiet circuleert tussen zandvliegen en een dierlijk reservoir, zoals bijvoorbeeld ratten of andere knaagdieren, zoals de gerbil (de woestijnspringmuis) of honden, waarbij de mens ook geïnfecteerd kan raken. Dit is meestal het geval op het platteland. Men spreekt dan van een zoönotische transmissie. Er kan ook anthroponotische transmissie zijn, zoals in sommige stedelijke gebieden in het Midden-Oosten waarbij alleen de mens gastheer is; er is dan een ander subtype *Leishmania* parasiet in het spel.

Over het algemeen krijgt men in endemische gebieden de ziekte al op jonge leeftijd; na genezing treedt er blijvende immuniteit op. Ook bij reizigers naar endemische gebieden wordt CL gezien, bijvoorbeeld bij avontuurlijke vakanties in de jungle; meestal komt men dan bij de huisarts vanwege een wondje opgelopen tijdens de vakantie wat niet wil genezen.

Klinische presentatie

De incubatie tijd bedraagt 2-4 weken. Meestal zal de laesie ontstaan op een niet door kleding bedekt deel van het lichaam; vaak op het gelaat, armen of benen. Aanvankelijk is er een erythemateuze papel, die langzaam groter wordt tot een nodus. De heftige afweerreactie



Figuur 1. Een typische zweer ten gevolge van cutane leishmaniasis met het aspect van een vulkaankrater.



Figuur 2. Een cluster van nodulaire zweren op het onderbeen.

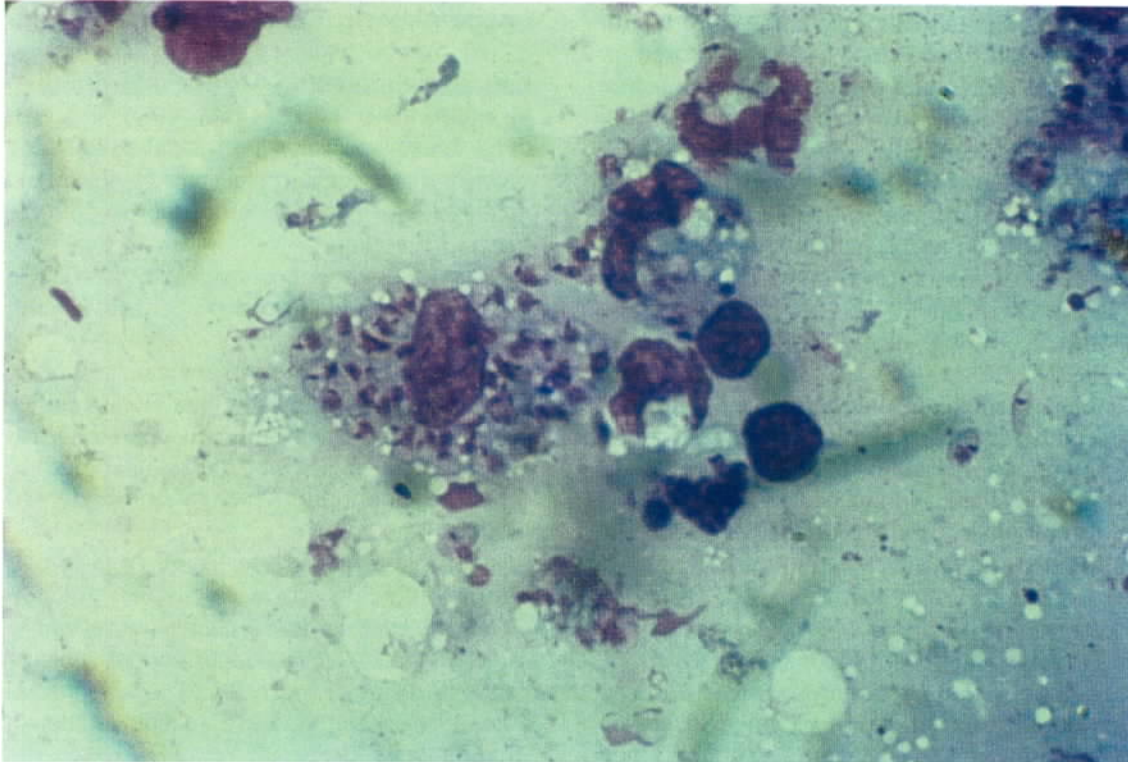
van het lichaam maakt dat er uiteindelijk een zweer (ulcus) ontstaat door necrose (figuur 1). Van oudsher spreekt men bij zweren opgelopen in het Midden-Oosten van een "Oriental sore". Er kunnen meerdere zweren tegelijk aanwezig zijn door versleping via lymfebanen maar ook door beten van meerdere zandvliegen, die elk zich tot een zweer kunnen ontwikkelen, tot tientallen tegelijk toe. Meestal is er dan sprake van clustering (figuur 2). Met name patiënten met diabetes mellitus hebben vaak multiple zweren. De zweer kan de vorm van een vulkaan krater aannemen (figuur 1) of een meer nodulaire vorm (figuur 2). Wat boven het niveau van de huid uitkomt is nog vaak maar een klein gedeelte van de totale laesie (ijsbergfenomeen). De zweer volgt de huidlijnen; dit is karakteristiek voor deze aandoening, evenals de satellietlesies die aan de rand van de zweer ontstaan. Een bijzondere lokalisatie is een zweer op de oorschelp, wat veel bij gumtappers in Midden-en Zuid-Amerika wordt gezien (Chiclero's ulcer) en wat tot ernstige misvorming en destructie van de oorschelp kan leiden. Andere bijzondere plaatsen zijn de lippen (cheilitis) of de vingers (dactylitis). De patiënt is niet ziek van de aandoening, maar ervaart de als maar niet genezende zweer als

een toenemend ongemak. Er is geen pijn, behalve wanneer er secundaire infectie is, wat vooral bij zweren op de voeten en onderbenen optreedt. Onbehandeld zal de zweer maanden tot jaren kunnen blijven bestaan. Dit is onder andere afhankelijk van het subtype *Leishmania* parasiet. Bij de "Oriental sore" wat veroorzaakt wordt door *Leishmania major*, zal spontane genezing over het algemeen binnen 6 maanden plaatsvinden. In Zuid-Amerika waar *Leishmania brasiliensis* een belangrijke verwekker is, zullen de meeste zweren binnen 1 jaar genezen, maar kunnen soms tot 10 jaar blijven bestaan. Tevens kan er bij infectie met deze laatste parasiet nog een belangrijke complicatie ontstaan; in 2-40% van de gevallen, treedt er jaren later een infectie op van het slijmvlies van de neus (mucocutane leishmaniasis), hetgeen uiteindelijk ten gevolge van ulceratie en weefseldestructie tot ernstige misvorming kan leiden en bij aantasting van de farynx en larynx, tot de dood kan leiden door verstikking of secundaire pneumonieën.

Na spontane genezing of na succesvolle behandeling van CL blijft er een atrofisch, verzonken litteken over. Met name op het gelaat kan dit erg ontsierend zijn (figuur 3).



Figuur 3. Met name in het gelaat zijn de littekens ontsierend.



Figuur 4. Een preparaat van een aspiratie van de rand van een zweer. De grote mononucleaire cel in het midden bevat tientallen Leishmania parasieten die ook verspreid er om heen kunnen worden gezien.

Aangenomen wordt dat de parasiet nooit helemaal uit het lichaam verdwijnt, maar onder controle gehouden wordt door het immuunsysteem. Deze immunoreactie kan worden getest door de zogenaamde Leishmanine huidtest, waarbij analoog aan de Mantoux test bij tuberculose, dode parasieten in de huid van de onderarm worden ingespoten en de induratie na 48-72 uur wordt afgelezen. In endemische gebieden zullen de meeste volwassenen een litteken van doorgemaakte CL hebben en een positieve Leishmanine huidtest. Wanneer een individu geïnfecteerd wordt met HIV en vervolgens immuungecompromiteerd wordt, kan er reactivatie optreden, hetgeen dan vanwege de slechte afweer tot een generaliseerde (viscerale) infectie kan leiden, die moeilijk te behandelen is vanwege neiging tot recidief en met mogelijk fatale afloop.

Diagnose

Het klinische aspect van de zweer in combinatie met de reisanamnese naar een endemisch gebied, is meestal genoeg voor een voorlopige diagnose. Het is van belang een definitieve diagnose te stellen; in sommige gevallen kan de differentiaal diagnose lastig zijn. Ter bevestiging wordt een aspiratie gedaan van de rand van de zweer met behulp van een dun naaldje. Een geringe hoeveelheid opgezogen materiaal is voldoende en er wordt een uitstrijk gemaakt op een microscoop glaasje, wat na fixatie en kleuring wordt bekeken onder de microscoop waarbij naar de *Leishmania* parasieten wordt gezocht (figuur 4). Ook kan een kweek worden ingezet. Routine laboratorium onderzoek is normaal en serologische testen hebben geen nut. Differentiaal diagnose (allen veel minder frequent voorkomend):

- het tropische ulcus (zie WCS Nieuws 1997; 13 (1): 15-17): veel chronischer, pijnlijk, stinkend; meestal op onderbenen.
- cutane difterie (zie artikel Werdmuller in dit nummer): zeldzaam, uitgeponst ulcus; difterioïde staafjes in kweek.
- Buruli ulcus: groot ulcus met ondermijnde randen; zuurvaste staven in uitstrijk.

Behandeling

In principe neigen de meeste zweren tot spontane genezing, maar dit kan soms 6-12 maanden duren. Daarom wordt bij langer bestaande zweren, multiple zweren, zweren in het gelaat en zweren boven gewrichten altijd een behandeling ingesteld waarbij er verschillende opties zijn. Er is veel verwarring in de literatuur omdat veel studies geen goede controle

groep kennen, zodat het spontane genezingspercentage ten opzichte van het bestudeerde middel niet bekend is. Het zwaartepunt van de behandeling ligt bij het doden van de parasiet waarna de zweer vanzelf geneest; aanvullende wondbehandeling is zelden aangewezen.

Medicamenteuze behandeling. Het middel van keuze zal afhangen van het type *Leishmania* parasiet waarmee men te maken heeft, wat sterk afhangt van de plaats op de wereld waar men de infectie heeft opgelopen. Parenterale antimoon bevattende preparaten (stibogluconaat) worden al jaren gebruikt met succes. De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar orale middelen en middelen die lokaal kunnen worden aangebracht.

Parenterale behandeling met stibogluconaat in een dosering van 20 mg/kg gedurende 20 dagen wordt aanbevolen voor zweren uit alle endemische gebieden, vooral wanneer snelle en afdoende behandeling vereist is zoals bij lokalisatie in het gelaat, over gewrichten (vanwege littekenvorming) en bij meerdere zweren, met name als er een onderliggend lijden is zoals diabetes mellitus. Alternatieven zijn amfotericine B en pentamidine.

Orale middelen zijn ketoconazol en itraconazol, die succesvol kunnen zijn met name bij zweren in het Midden-Oosten. Van allopurinol en dapsone zijn wisselende resultaten beschreven.

Lokale behandeling

- Intraliesionale injectie met stibogluconaat. Het is belangrijk dat het middel in de laesie wordt gespoten en niet in het subcutane weefsel. Het is een moeizame procedure die zeer pijnlijk kan zijn en er bestaat twijfel of wel voldoende concentraties in de gehele zweer en eventuele verslepingen via de lymfbanen wordt bereikt.

Lokale behandeling met een zalf bestaande uit 15% paromomycine met 12% methylbenzethoniumchloride in witte paraffine was succesvol in studies uit Israël. Het wordt twee maal daags aangebracht gedurende 10 dagen.

- Behandeling met koude (cryotherapie) zoals koolstofdioxide of vloeibare stikstof. Waarschijnlijk is deze behandeling alleen te overwegen bij kleine laesies zonder subcutane uitbreiding. Er kunnen bijwerkingen ontstaan zoals een bulleuze reactie en depigmentatie van de laesie.

- Behandeling met infrarood of hitte. Het is mogelijk maar moeizaam om met goed gecontroleerde temperatuur regulatie in een waterzak met temperatuur van 40-42°C lae-

sies afdoende te behandelen. Hierover zijn echter net als in het geval van cryotherapie geen goede gecontroleerde studies met follow-up ter beschikking.

- Chirurgische behandeling. Kleine zweren kunnen chirurgisch worden verwijderd met waarschijnlijk een fraaier litteken.
- *Andere mogelijkheden.* Er zijn diverse studies gaande over gecombineerde systemische en lokale behandeling; ook immunotherapie is geprobeerd, zoals BCG (als immunostimulator) gecombineerd met een vaccin; dit gaf slechts een langzame respons.

Preventie

Beten door zandvliegen kunnen voorkomen worden door een bednet te gebruiken, dat fijne mazen moet hebben en bij voorkeur geïmpregneerd met een insecticide, zoals permethrine. Ook het gebruik van insectenwerende middelen (repellents) kan nuttig zijn of het dragen van geïmpregneerde kleding. Diverse vaccins zijn in ontwikkeling en ondergaan veldtrials. Er is geen chemoprofylaxe zoals bij malaria.

Diverse controle maatregelen zijn denkbaar, maar deze hangen sterk af van de lokale situatie. Actieve opsporing en behandeling van patiënten (vermindering van het reservoir voor parasieten), betere huizen en huis aan huis sprayen (vermindering van zandvliegconcentraties) kunnen de transmissie doen dalen in stedelijke gebieden wanneer er alleen een menselijk reservoir is. Op het platteland kan, wanneer er een dierreservoir is, de transmissie worden verminderd door dit dierreservoir te vernietigen (bijvoorbeeld door vergif te strooien bij ondergrondse hollen), maar dit is niet altijd haalbaar. Wanneer honden het reservoir vormen kan ook behandeling (moeilijk) of immunisatie (in ontwikkeling) een optie zijn.

In endemische gebieden waar de ziekte zeer goed bekend is en met name de (multiple) littekens worden gevreesd, proberen moeders hun kinderen de infectie te laten krijgen op bijvoorbeeld de billen of benen door deze lichaamsdelen te ontbloten op tijdstippen van de dag dat de zandvliegen actief zijn (meestal na zonsondergang). Tot slot is al eeuwen lang de techniek van leishmanisatie bekend, waar materiaal van een actieve zweer van een patiënt naar een nog niet besmet individu wordt overgebracht op een plaats van het lichaam waar het te verwachten litteken niet ontsierend is. Verder blijft het aantal laesies zo beperkt tot een enkele zweer. Deze "natuurlijke" infectie geeft goede immuniteit maar in een aantal gevallen blijven de zweren persistent, soms gedurende jaren.

De beste oplossing blijft een vaccin, wat een goede immuniteit opwekt zonder vervelende bijwerkingen; hier wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie hoge prioriteit aangegeven en er zijn op diverse plaatsen in de wereld trials gaande.

* Dr EE Zijlstra is internist-infectioloog met speciale aandacht voor tropische ziekten; hij is verbonden als assistent professor aan het "Institute of Endemic Diseases" van de Universiteit van Khartoum in Sudan.

Alle figuren werden ter beschikking gesteld door Professor AM El-Hassan, Institute of Endemic Diseases, Khartoum, Sudan.

Literatuur

1. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997;24:684-703.
2. Pearson RD, de Queiroz Sousa A. Clinical spectrum of

Perstorp: Tweeds voor wondverzorging

Nu in Nederland beschikbaar Iodosorb[®] en Spyrosorb[®]

 **Perstorp Pharma** Partners in Care

Divisie van Perstorp Nederland B.V., Postbus 1523, 3260 BA Oud Beijerland, Telefoon: 0598 - 632 811 Fax: 0598 - 618 184