

Cutane difterie

N. Cosgun¹, R.L.P. Lijnen²

- ¹ *Master student geneeskunde, afdeling Dermatologie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond, momenteel anios dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven*
² *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond*

*Correspondentieadres:
Laurentius Ziekenhuis
Polikliniek Dermatologie
Monseigneur Driessenstraat 6
6043 CV Roermond
E-mail: secr.dermatologie@lzt.nl*

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 59-jarige man van Molukse afkomst werd op de poli Dermatologie gezien met wonden aan zijn onderbeen, die aan het einde van zijn vakantie in Indonesië waren ontstaan. De eerste 3 à 4 dagen verbleef hij in een homestay in Bali. Hij vloog vanuit daar naar Bombay, een klein plaatsje op Kei Besar. De eerste klachten aan het been waren begonnen in de homestay en bestond uit jeuk. Hij had geen traumata of insectenbeten gehad. Wel krabde hij aan het been. Pas de laatste dagen van zijn vakantie ontstonden er wondjes. Dezelfde klachten hadden zich een jaar geleden ook voor-

gedaan aan hetzelfde been na terugkomst in Nederland.

Patiënt heeft een blanco voorgeschiedenis. Hij was volledig gevaccineerd en heeft in 1998 zijn herhalingsvaccinatie van DTP en in 2001 zijn buiktyfusvaccinatie gehad.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd er op het linkeronderbeen een vijftal gegroepeerde ulcera gezien tot 3 cm groot (figuur 1). De ulcera waren deels erythemateus en nattend en deels bedekt met een witgrijze laag, met forse adherente keratose en crustae. Opvallend was de sterke en zeer onaangename geur. De perifere pulsaties waren palpabel, behalve de linker arteria tibialis posterior.

Differentiële diagnose

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan ecthyma, ulcus cruris op basis van vaatlijden, leishmaniasis, sporotrichose, (atypische) mycobacteriële ulcera en difterie.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde een deels geïlcereerde epidermis en granulatiweefsel met actieve ontsteking en zonder granuloomvorming in de onderliggende dermis. De afwijkingen waren atypisch. De kweken voor gisten en schimmels

waren negatief. Verder was de auraminekleuring negatief voor zuurvaste staven, en de PCR voor *Mycobacterium tuberculosis*-complex. Uit de wondkweek en huidbiopt werd *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus pyogenes* en *Arcanobacterium haemolyticum* geïsoleerd. Met behulp van de PCR en de ELEK-test werd respectievelijk difterietoxinegen en toxineproductie aangetoond. Een keeluitstrijk was negatief. De diagnose *Corynebacterium diphtheriae mitis* werd bevestigd.

Diagnose

Cutane *Corynebacterium diphtheriae* (mitis).

Beleid en beloop

In afwachting van het aanvullend onderzoek werd reeds gestart met driemaal daags Augmentin 500/125 mg en compressief verband. De bacterie was gevoelig voor penicilline en de behandeling werd voortgezet. Een week na de behandeling was er een klinische verbetering te zien van de ulcera en was ook de geur aanzienlijk minder. Bij controle na zeven en veertien dagen na inzet van Augmentin waren wondkweek, neusuitstrijk en keeluitstrijk herhaaldelijk negatief. Ongeveer zes weken na start met Augmentin waren alle laesies genezen. Er werd een melding gedaan bij de RIVM en GGD.

BESPREKING

Cutane difterie is een heersende ziekte in de tropen, maar komt in de rest van de wereld zelden voor. Het wordt veroorzaakt door *C. diphtheriae*, die zich behalve in de huid vooral ook kan manifesteren in de bovenste luchtwegen of als een asymptomatische dragerschap.^{1,2} Het is endemisch in landen zoals Papua New Guinea, Cambodja, China, India, Indonesië, Laos, Mongolië, Burma, Nepal, Pakistan, Filippijnen, Thailand en Vietnam (figuur 2).² In 2014 werden er bij de *World Health Organisation* 7332 gevallen van difterie gemeld, waarvan het merendeel vanuit India (6094) en Nepal (1079) kwam.³ In Nederland komt difterie sinds 1960 nog nauwelijks voor. Voordat de vaccinatie werd ingevoerd was difterie wereldwijd een van de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en morbiditeit.^{2,4} Cutane difterie is op grond van de Wet publieke gezondheid een meldingsplichtige infectieziekte uit groep B1.⁴

Pathofysiologie

C. diphtheriae is een grampositieve staaf waarvan vier biotypen te onderscheiden zijn: gravis, mitis, intermedius en belfanti.² *C. diphtheriae* heeft zowel toxigene als niet-toxigene stammen. De belangrijkste pathofysiologische factor is difterietoxine (DT). Het DT gen *tox* zit in het genoom van een bacteriofaag (beta-faag). Tijdens de lysogene fase van de virale groei integreert het DNA van de bacteriofaag in het chromosoom van de bacterie en wordt het toxinegen ingebouwd, waarna er toxine geproduceerd kan worden. Er kan ook lysogene conversie optreden. Het *tox*-gen wordt dan overgebracht van



Figuur 1. Vijftal ulcera op linkeronderbeen.



Figuur 2. Difterie is endemisch in landen zoals Papua New Guinea, Cambodja, China, India, Indonesië, Laos, Mongolië, Burma, Nepal, Pakistan, Filippijnen, Thailand, Vietnam. Verder komt het voor in delen van het Midden-Oosten, Sudan en de Sovjet-Unie.

een toxigene stam naar een niet-toxigene stam door een bacteriofaag.^{5,6}

De gevolgen van een infectie met *C. diphtheriae* zijn te wijten aan de lokale en systemische effecten van DT. Bij een lokale infectie bindt de *C. diphtheriae* aan de epitheliale cellen en wordt er DT gesecerneerd. De DT wordt via endocytose opgenomen en remt irreversibel de eiwitproductie. Dit leidt tot celnecrose en inflammatie waarbij een pseudomembraan gevormd wordt. De systemische effecten van *C. diphtheriae* ontstaan door opname van de DT in de circulatie.⁵

Epidemiologie

De belangrijkste transmissieroutes van *C. diphtheriae* zijn directe aerogene verspreiding via druppels, direct contact met respiratoire secreties of exsudaten van geïnfecteerde laesies.^{2,5} Cutane difterie wordt meestal veroorzaakt door een secundaire infectie ten gevolge van een trauma, allergie of auto-immuniteit.⁷ In gebieden waar de vaccinatiegraad laag is, zijn cutane dragers een belangrijke bron van verspreiding van persoon op persoon.² Door het toenemend aantal reizen naar tropische gebieden zal het aantal infecties naar verwachting steeds meer stijgen in de toekomst. Predisponerende factoren die tot een difterieuitbraak kunnen leiden zijn onder andere alcoholisme, dakloosheid, drugsgebruik en immuunsuppressie.^{1,2}

Klinisch beeld

De incubatieperiode van *C. diphtheriae* is twee tot vijf dagen.⁷ Het klinisch beeld van cutane difterie is meestal een ulcus (ectyma diphthericum) met een opgeheven rand en grijs beslag met als voorkeurlocatie de onderbenen, voeten en handen.^{1,2,8} De laesies zijn pijnlijk en kunnen bedekt zijn met een donkere pseudomembraan tijdens de eerste twee weken.^{1,8} Het klinisch beeld is vaak niet specifiek. Meestal is er een porte d'entrée, zoals een insectenbeet of trauma. Cutane difterie met een toxigene stam leidt slechts zelden tot systemische effecten. Bovendien is de kans op de faryngeale vorm bij primaire cutane difterie ook klein.²

In de bovenste luchtwegen manifesteert *C. diphtheriae* zich meestal als een infectie in de farynx en tonsillen. De klinische symptomen hierbij zijn malaise, keelpijn, cervicale lymfadenopathie en (laaggradig) koorts. Over de tonsillen, uvula, palatum molle en farynx kan een grijswitte pseudomembraan gevormd worden. In gecompliceerde gevallen kan er respiratoire insufficiëntie en dood ontstaan ten gevolge van vergrote lymfeklieren en oedeemvorming in de nek (de zogenoemde *bull neck*).^{2,5} Bij de klassieke respiratoire difterie kunnen er toxinen in de bloedbaan terechtkomen met systemische effecten als myocarditis en polyneuropathie als gevolg. Vooral de cardiale gevolgen zijn het meest ernstig. Andere complicaties van difterie zijn onder andere pneumonie, nierfalen, encefalitis, herseninfectie en longembolie.^{2,7}

Diagnose

De diagnose wordt vaak op het klinisch beeld gesteld. Dit is soms echter moeilijk, met name in landen waar difterie heel zeldzaam voorkomt. *C. diphtheriae* kan aangetoond worden door een wondkweek of huidbiopt op selectieve telluriethoudende kweekmedia in te zetten. Het toxinegen kan met PCR worden aangetoond. Met behulp van de immunoprecipitatie-test (Elek-test) kan de toxineproductie worden vastgesteld.^{4,5}

Preventie

De belangrijkste preventie is vaccinatie. Ernstige infecties en fatale gevolgen komen alleen voor bij niet-gevaccineerde of inadequaet gevaccineerde individuen. Volledig gevaccineerde individuen lopen ook het risico op een infectie, maar de ziekte verloopt dan meestal mild.⁵

Behandeling

Bij cutane difterie zonder keeldragerschap kan de patiënt thuis met antibiotica in contactisolatie

worden behandeld.⁴ De voorkeur gaat uit naar erytromycine viermaal daags 500 mg of penicilline viermaal daags 250 mg gedurende veertien dagen.⁹ Bij infectie met een toxigene stam én systemische verschijnselen moeten de DT geneutraliseerd worden door het toedienen van antitoxinen.⁵ Daarnaast is een goede wondverzorging met een wondtoilet van belang. Bij verdenking op een respiratoire difterie dient de patiënt in een ziekenhuis opgenomen en geïsoleerd verpleegd te worden.⁴

LEERPUNTEN

- Een ulcus met een opgeworpen rand en grijs beslag is kenmerkend voor cutane difterie.
- Denk ook bij volledig gevaccineerde individuen aan cutane difterie in de differentiële diagnose van een ulcus tropicum.
- Toxinen dienen in de vroege fase geneutraliseerd te worden indien systemische symptomen aanwezig zijn bij infectie met een toxigene stam.

LITERATUUR

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3e editie. Elsevier, 2012, 3th edition.
2. Adler NR, Mahony A, Friedman ND. *Diphtheria: forgotten, but not gone*. *Internal Med* 2013;43:206-10.
3. World Health Organization. *Diphtheria reported cases. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2015 global summary*. 23 may 2016. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidence/diphtheria.html
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *LCI-richtlijn difterie*. November 2013. http://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Difterie
5. Ryan KJ, Ray C. *Corynebacterium, Listeria, and Bacillus*. *Sherris Medical Microbiology, Sixth Edition*. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
6. Levinson W. *Gram-Positive Rods. Review of Medical Microbiology and Immunology*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
7. Bishai WR, Murphy JR. *Diphtheria and Other Corynebacterial Infections*. In: Kasper D, Fauci A, Hauser L, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
8. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, et al. *The pathology of diphtheria*. *J Infect Dis*. 2000;181 suppl 1:S116-20.
9. Barroso LF, Pegram PS. *Clinical manifestations, diagnosis and treatment of diphtheria*. *UpToDate*. 9 december 2015.



SAMENVATTING

Cutane difterie is een heersende ziekte in de tropen die wordt veroorzaakt door *C. diphtheriae*. Behalve in de huid kan de bacterie zich ook manifesteren in de bovenste luchtwegen of als een asymptomatische dragerschap. *C. diphtheriae* heeft zowel toxigene als niet-toxigene stammen. De toxigene stammen kunnen difterietoxinen (DT) produceren. Het klinisch beeld van een cutane difterie is meestal een ulcus met een opgeheven rand en grijs beslag met als voorkeurlocatie de onderbenen, voeten en handen. De klinische symptomen bij een infectie van de bovenste luchtwegen zijn malaise, keelpijn, cervicale lymfadenopathie en (laaggradig) koorts. Opname van DT in de bloedbaan kan tot systemische effecten als myocarditis en polyneuropathie leiden. De diagnose wordt vaak op het klinisch beeld gesteld en kan bevestigd worden door een wondkweek of huidbiopt op selectieve kweekmedia in te zetten. Daarbij is het belangrijk om de toxigeniciteit van de stammen aan te tonen met behulp van PCR en de Elek-test. De voorkeur van behandeling gaat uit naar een veertiendaagse kuur met erytromycine of penicilline. Bij een infectie met een toxigene stam én systemische verschijnselen moet er eenmalig intraveneus antitoxinen worden toegediend. Vaccinatie is de belangrijkste preventie om de ernstige gevolgen van een infectie met een toxigene stam te voorkomen.

TREFWOORDEN

Corynebacterium diphtheriae – cutane difterie – difterie toxine – infectieziekten

SUMMARY

Cutaneous diphtheria is endemic in tropical countries and is caused by *C. diphtheriae*. Diphtheria can manifest as a cutaneous infection, an upper respiratory tract infection or as an asymptomatic carrier state. *C. diphtheriae* has both toxigenic and non-toxigenic strains. The toxigenic strains are capable of producing diphtheria toxin. The clinical presentation of a cutaneous infection is usually an ulcer with a punched-out appearance and gray membranous layer. Common sites for the lesions are the lower legs, feet and hands. The common clinical manifestations of respiratory diphtheria are malaise, sore throat, cervical lymphadenopathy and low-grade fever. Absorption of DT in the circulation can result in serious systemic effects like myocarditis and polyneuropathy. The diagnosis of diphtheria is entirely clinical and can be confirmed by isolation of *C. diphtheriae* on a selective medium. It's important to test the toxigenicity of the strains by PCR and Elek test. The treatment of choice is antibiotic therapy with erythromycin or penicillin for 14 days. If there are any systemic symptoms present after infection with a toxigenic strain, antitoxin should be administered intravenously. Immunization is the most important prevention for the serious toxin-mediated effects.

KEYWORDS

Corynebacterium diphtheriae – cutaneous diphtheria – diphtheria toxin – infectious diseases