

Mycobacterium chelonae-infecties bij de immuun-gecompromitteerde patiënt

S.T.P. Kouwenhoven¹, M.F. Benner¹, R. v Doorn², K.D. Quint²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. S.T.P. Kouwenhoven

LUMC

Afdeling Dermatologie (B1-Q)

Postbus 9600

2300 RC Leiden

E-mail: s.t.p.kouwenhoven@lumc.nl

Naast de bekende *Mycobacterium leprae* en *Mycobacterium tuberculosis*, zijn er nog meer dan 150 soorten atypische mycobacteriën, waarvan een beperkt aantal pathogeen zijn voor mensen. De bekendste pathogene atypische mycobacteriën zijn *Mycobacterium marinum* en *Mycobacterium ulcerans*. *Mycobacterium chelonae* hoort bij de minder frequent voorkomende mycobacteriële infecties.¹ Focale mycobacteriële infecties ontstaan meestal na besmetting van wonden met mycobacteriën uit gecontamineerde aarde of water, maar ook via tatoeage-inkt.² Bij immuungecompromitteerde patiënten kunnen mycobacteriën echter wel leiden tot een gedissemineerde infectie. Door het tekortschieten van het immuunsysteem kan hematologische verspreiding plaatsvinden en huidlaesies diffuus over het lichaam veroorzaken.³ Wij presenteren een drietal casus van immuungecompromitteerde patiënten met een *M. Chelonae*-infectie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 53-jarige vrouw, die was opgenomen op de afdeling Hematologie in het LUMC, ontwikkelde drie weken na opname diffuus over het lichaam huidafwijkingen. Zij werd op dat moment behandeld in trialverband met systemische chemotherapie vanwege acute myeloïde leukemie (AML), waarbij er geen indicatie bestond voor beenmergtransplantatie. Na de diverse cycli chemotherapie ontwikkelde zij steeds een neutropenie. Na de derde en laatste



Figuur 1. Huidafwijkingen bij de patiënte uit de eerste casus met een gedissemineerde *Mycobacterium chelonae*-infectie na drie cycli chemotherapie vanwege acute myeloïde leukemie.

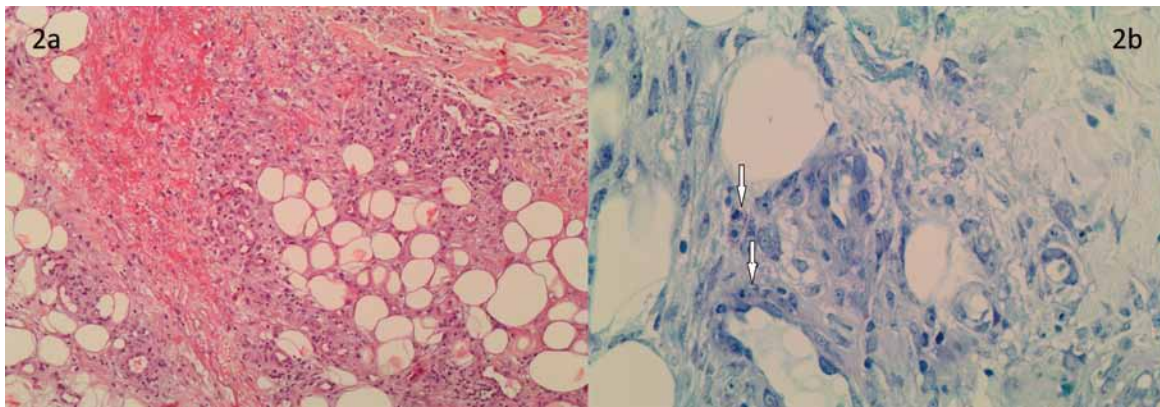
behandeling was er een langdurige periode van neutropenie (60 dagen $< 0,1/10^9$ neutrofiële granulocyten) en was het lymfocytentotal tussen de $0,15$ en $0,30 \times 10^9/L$. De huidafwijkingen, die ze gedurende de opname ontwikkelde breidden zich langzaam uit in aantal en grootte.

Dermatologisch onderzoek

We zagen een vrouw met diffuus verspreid over het gelaat, armen en benen erythemateuze tot paarslivide, week aanvoelende subcutane noduli, waarvan enkele ulceratie toonde (figuur 1). Bij follow-up breidden deze noduli zich uit tot 2-3 cm grote livide plaques.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van de huidlaesies toonde het beeld van een septale panniculitis met een lymfocytair ontstekingsinfiltraat. Leukemia cutis werd uitgesloten. Een ziehl-neelsenkleuring



Figuur 2. Histopathologisch onderzoek toonde bij de patiënte uit de eerste en de derde casus een granulomateuze ontstekingsreactie (a) met intracellulaire zuurvaste staven (b) ziehl-neelsenkleuring, 400x vergroot.

toonde zuurvaste staven aan in de dermale histiocyten (figuur 2). Een huidbiopt voor bacteriële kweek toonde na een week een infectie met *M. chelonae*, gevoelig voor clarithromycine en levofloxacin.

Diagnose

Gedissemineerde *M. chelonae*-infectie.

Beleid en beloop

De toename van de grootte en induratie van de huidafwijkingen leken gerelateerd te zijn aan het herstel van het aantal leukocyten en granulocyten van de patiënte. Na het bekend worden van de uitslagen van aanvullend onderzoek werd zij behandeld met tweemaal daags 500 mg claritromycine en eenmaal daags 750 mg levofloxacin. De huidafwijkingen verbeterden na ongeveer twee maanden onder de antibiotische behandeling.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 77-jarige vrouw bij ons bekend met een erythrodermie op basis van het sézarysyndroom. Ze werd opgenomen vanwege een verergering van haar erytheem en jeukklachten, mogelijk uitgelokt door lichttherapie (PUVA). Kort voor opname was gestart met behandeling met één keer per week interferon-alpha, naast lokale behandeling met Dermovate en PUVA-lichttherapie. Gedurende de opname kreeg zij daarnaast kortdurend 40 mg prednison, eenmaal daags. Zij ontwikkelde na drie weken een gevoelige zwelling in de holte van de linker knie.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij, naast de bekende erythrodermie en droge huid, in de linker knieholte een drie tot vier centimeter grote, matig scherp begrensde, erythemateuze plaque, die opvallend pijnlijk was bij palpatie. Er was geen aanwijzing voor een porte d'entree ter plaaste van de zwelling. Er was geen palpabele lymfadenopathie.

Aanvullend onderzoek

Het leukocytengetal op de eerste dag van de opname toonde een milde leukocytopenie van $2,99 \times 10^9/L$ CD4+-T-cellen, $0,53 \times 10^9/L$ CD8+-T-cellen met een

CD4/CD8-ratio van 5,69, passend bij haar eerder aangetoonde sézarysyndroom onder bovengenoemde behandeling.

Een huidbiopt voor histopathologisch onderzoek en kweek uit de afwijking in de linker knieholte toonde in de diepte een necrotiserende granulomateuze ontsteking, waarbij in de ziehl-neelsenkleuring multiple in groepen gelegen zuurvaste staven werden aangetroffen. De weefselkweek toonde ook bij deze patiënte groei van *M. chelonae*.

Diagnose

Lokale *M. chelonae*-infectie.

Beleid en beloop

Gedurende de opname namen het erytheem, de jeuk en branderigheid af. Hierop kon prednison afgebouwd worden tot eenmaal daags 10 mg. Lichttherapie en behandeling met interferon-alpha werden voorlopig gestaakt.

De mycobacteriële infectie werd in overleg met de internist-infectioloog initieel behandeld met clarithromycine en levofloxacin. Het antibiogram demonstreerde echter een resistentie tegen levofloxacin, waarna dit medicijn werd omgezet naar clofazimine.

Ten tijde van het schrijven van dit artikel werd de antibiotische behandeling nog gehandhaafd door de infectioloog en zal voorlopig met onbekende duur gecontinueerd worden. De huidafwijking in de linker knieholte is verstreken en niet pijnlijk meer, met achterblijven van een subtiel erytheem.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 3

Anamnese

Een 1-jarig jongetje werd opgenomen op de afdeling Kindergeneeskunde voor een allogene stamceltransplantatie vanwege een *X-linked severe combined immunodeficiency* (SCID). Ongeveer zes weken na de stamceltransplantatie werd hij opnieuw ter observatie opgenomen vanwege koorts en langzaam progressieve asymptomatische huidafwijkingen.

Lichamelijk onderzoek

Verspreid in het gelaat, de nek, romp, armen en benen zagen wij multiple miliaire tot lenticulaire

erythemateuze petechiën, allen niet wegdrukbaar, en op een enkele na niet palpabel. Er was bij opname een lichaamstemperatuur van 38,5°C.

Aanvullend onderzoek

Een aantal dagen na opname toonde een afgenomen bloedkweek een *M. Chelonae*-infectie aan. Dit kon niet worden aangetoond in het huidbiopt, zowel na kweken van het materiaal als met een ziehl-neelsenkleuring op de histopathologische coupes. Een huidbiopt toonde een vasculitis met secundaire extravasatie van erythrocyten, terwijl kweken van het huidbiopt en ziehl-neelsenkleuringen negatief waren. Dit histopathologisch beeld zou geduid kunnen worden in de context van een onderliggende sepsis.

Diagnose

M. chelonae-bacteriëmie.

Beleid en beloop

Rond de allogene stamceltransplantatie was er sprake van een diepe leukocytopenie van $0,11 \times 10^9/L$. Nadat de uitslag van de bloedkweek bekend was, werd gestart met claritromycine en ciproxin per os, aangepast aan het gewicht. In eerste instantie verbeterde het klinisch beeld en de koorts verdween, maar bloedkweken, die bij poliklinische controle werden afgenomen, bleven bij herhaling positief. Ciproxin werd hierop in overleg met de medisch microbioloog vervangen door levofloxacin. Na een behandelduur van zes maanden kon de antibiotica in overleg met de kinderarts gestaakt worden. Er waren geen aanwijzingen meer voor een persisterende infectie en het leukocytengetal was volledig genormaliseerd.

BESPREKING

M. chelonae behoort tot de groep van de atypische mycobacteriën, waarbij sporadisch infecties optreden. Meestal betreft het een gelokaliseerde infectie vanuit een porte d'entree. Hematogene verspreiding is meermaals beschreven in orgaantransplantatiepatiënten met hoge dosis immunosuppressiva.³ Minder bekend is het optreden van gedissemineerde atypische mycobacteriële infecties, zoals infectie met *M. chelonae*, bij patiënten met bijvoorbeeld een hematologische maligniteit (al dan niet met beenmergsuppressie).^{4,5}

Deze casus demonstreert dat er niet één type immunodeficiëntie ten grondslag hoeft te liggen aan een gedissemineerde *M. Chelonae*-infectie. Stoornissen in T-celrespons, humorale afweerstoornissen of verminderd aantal granulocyten kunnen ten grondslag liggen aan een gedissemineerde *M. Chelonae*-infectie. Bij de eerste patiënte was er sprake van drie relatief langdurige periodes van neutropenie na chemotherapie bij AML.

De tweede patiënte was bekend met het sézarysyndroom. Van deze ziekte is bekend dat een daling van het aantal functionele CD8⁺-T-cellen, een verschuiving van TH1- naar TH2-cytokines en de

cellulaire afweer verminderd is door afname van diversiteit van het T-celrepertoire.⁶ Hierdoor is één van de karakteristieken van het sézarysyndroom dat patiënten een toenemende immunodeficiëntie ontwikkelen met het voortschrijden van de ziekte, waardoor patiënten vaker aan de infectieuze complicaties overlijden dan aan het syndroom zelf.⁷ Daarnaast gebruikte patiënte verschillende immunosuppressiva als behandeling voor haar sézarysyndroom. Het blijft onduidelijk of bij deze patiënt sprake was van een lokale mycobacteriële infectie via een porte d'entree of het opvlammen van een hematogeen verspreide infectie bij een toenemende immunodeficiëntie.

Bij de laatste patiënt was sprake van een diepe leukopenie rond een stamceltransplantatie. Bij alle patiënten is de route en de bron van besmetting tot op heden onbekend.

Huidbetrokkenheid is bij infecties met atypische mycobacteriën frequent. De reden dat patiënten met *M. Chelonae*-infecties zich presenteren met huidafwijkingen, maar in elk geval geen aanwijzingen hadden voor viscerale betrokkenheid, zou gelegen kunnen zijn in het feit dat atypische mycobacteriën meestal een affiniteit hebben voor lagere temperaturen (< 37°C), hoewel de verspreiding waarschijnlijk wel degelijk hematogeen is.¹

Behandeling vindt meestal plaats in overleg met de medisch microbioloog en op basis van het antibiogram. De enige therapeutische trial voor de behandeling van *M. Chelonae*-infecties onderzocht claritromycine monotherapie zonder vergelijking met placebo of ander antibioticum. Dertien van de veertien patiënten lieten complete remissie zien na een behandelduur van zes maanden. Bij de patiënt die niet reageerde trad resistentie op tegen claritromycine.⁸ Vanwege de sterk verminderde afweer van onze patiënten werden zij behandeld met duotherapie met een macrolide en quinolone antibioticum voor een duur afhankelijk van het klinisch herstel.

LITERATUUR

1. Ingen J van. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:103-9
2. Kennedy BS, Bedard B, Younge M, et al. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection associated with tattoo ink. *N Engl J Med* 2012;367:1020-4.
3. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1428-39.
4. Mahdi AJ, Mahdi EJ, Salamat A, et al. Invasive *Mycobacterium chelonae* infection. *Br J Haematol* 2014;164:1.
5. McWhinney PH, Yates M, Prentice HG, et al. Infection caused by *Mycobacterium chelonae*: a diagnostic and therapeutic problem in the neutropenic patient. *Clin Infect Dis* 1992;14:1208-12.
6. Krejsgaard T, Odum N, Geisler C, et al. Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leukemia* 2012;26:424-32.

7. Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, et al. *Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma. Blood* 2003;102:4059-66.
8. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, et al. *Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to Mycobacterium chelonae. Ann Intern Med* 1993;119:482-6.

SAMENVATTING

Wij presenteren een drietal casus met een Mycobacterium chelonae-infectie. Iedere casus heeft een andere klinische presentatie en een verschillende onderliggende immuundeficiëntie. Alle patiënten kregen een behandeling met een macrolide en quinolone antibioticum, waarop het klinisch beeld verbeterde.

SUMMARY

We present three cases of a Mycobacterium chelonae infection. Every case demonstrates a different type of presentation and different type of underlying immunodeficiency facilitating the atypical mycobacterial infection. All patients showed remission under regimen of a combination of macrolide and quinolone antibiotics.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen