Post-kala-azar dermale leishmaniasis

Vanya Rossel[1,2], Babette Verkouteren[2,3,6], Myrurgia Abdul Hamid[3], Marlies van Wolfswinkel[5], Marieke Reinders[6]

Een persisterend centrofaciaal erytheem bij een patiënt met psoriasis vulgaris roept niet direct de verdenking op van een importdermatose. Toch bleken deze langdurig bestaande huidafwijkingen te berusten op post-kala-azar dermale leishmaniasis. Deze casus benadrukt het belang van een zorgvuldige (reis)anamnese en histopathologisch en moleculair onderzoek bij deze in Nederland zeldzame diagnose.

Casus

Een 39-jarige man bekend met psoriasis vulgaris werd door een dermatoloog verwezen naar de polikliniek dermatologie van het MUMC in verband met een uitgesproken centrofaciaal erytheem met oedeem. Enkele maanden eerder was patiënt opgenomen in het verwijzende ziekenhuis wegens verdenking op centrofaciale cellulitis met klachten van zwelling van het gelaat, koorts en een verhoogd CRP. Vanwege een bijkomende verdenking op otitis externa en parotitis werden oorkweken afgenomen, waarin groei van *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* en *Citrobacter koseri* werd aangetoond. Behandeling met intraveneus meropenem en clin-



Figuur 1. A-B. Klinisch beeld bij eerste presentatie met centrofaciaal erytheem en oedeem met papillomateuze huidafwijkingen (A) en erythematosquameuze plaques op de onderrug (B). C. Klinische verbetering van de gelaatsafwijkingen zes maanden na behandeling met liposomaal amfotericine B.

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amphia Ziekenhuis, Breda
4. Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
5. Internist-infectioloog, afdeling Medische microbiologie, infectieziekten en infectiepreventie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
6. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

damycine, gevolgd door orale ciprofloxacine en clindamycine, leidde niet tot herstel van de gelaatsafwijkingen. Een CT-scan van het gelaat toonde een wekedelenzwelling. Daarnaast had patiënt annulaire, erythemateuze plaques met desquamatie op romp en extremiteiten. Onder de werkdiagnose tinea corporis werd behandeld met itraconazol en later in het kader van psoriasis met UVB-lichttherapie. Hoewel de huidafwijkingen op romp en extremiteiten verbeterden, persisteerden de klachten in het gelaat.

Bij presentatie op onze polikliniek zagen wij een scherp begrensd erytheem met uitgesproken oedeem in het gelaat met betrokkenheid van de oren en baardregio. Peri-oraal, perinasaal, in de glabellaregio en baardstreek zagen we papillomateuze huidveranderingen (figuur 1A). Op de romp en extremiteiten werden matig scherp begrensde, erythemateuze plaques gezien, deels met induratie en hyperpigmentatie (figuur 1B).

Anamnestisch bestonden de huidafwijkingen op de romp en extremiteiten langer dan tien jaar, met redelijk effect van UVB-lichttherapie en lokale corticosteroïden. De huidafwijkingen in het gelaat waren circa twee jaar aanwezig. Patiënt was niet ziek, er was geen sprake van buikpijn, hematurie, dysurie of koorts.

Uit de reisanamnese bleek dat patiënt afkomstig is uit Eritrea, waar hij vijftien jaar geleden voor het laatst verbleef. Vervolgens woonde hij vijf jaar in Soedan, waarna hij naar Nederland verhuisde. Sindsdien is hij meerdere keren teruggekeerd naar Eritrea en Soedan. De laatste keren waren vier en twee jaar geleden. Tijdens zijn laatste reis verbleef hij drie weken in Soedan, waarna de huidafwijkingen in het gezicht ontstonden. Patiënt is voorafgaand aan de klachten niet ziek geweest en heeft geen koorts gehad.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek

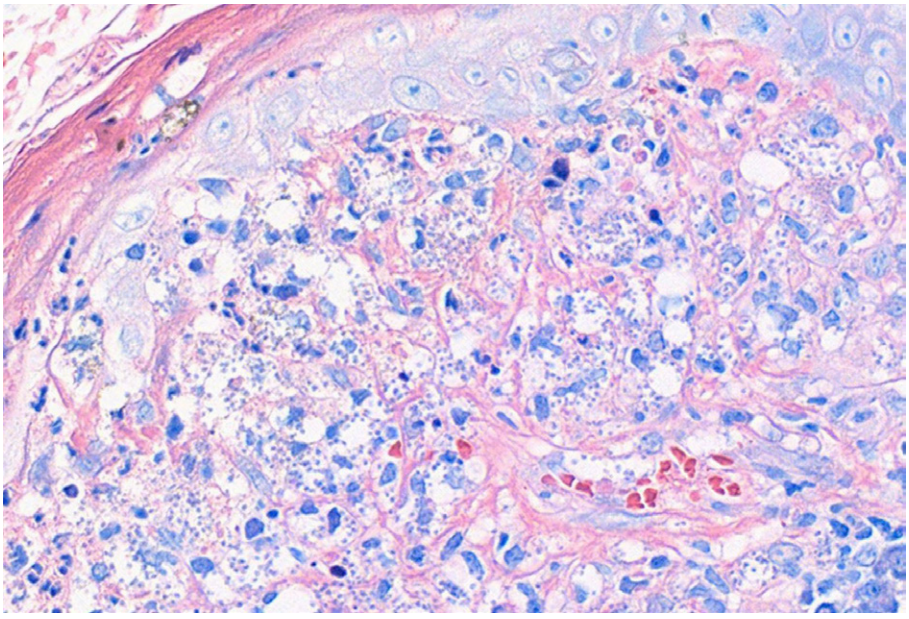
Er werden drie huidbiopten afgenomen voor histologisch onderzoek (HE-kleuring): van de onderrug, linkerwang en kin. Het huidbiopt van de onderrug toonde een psoriasiforme dermatitis, passend bij de reeds bekende psoriasis van patiënt. In de huidbiopten van zowel de linkerwang als de kin werden reactieve epidermale veranderingen gezien die niet kenmerkend waren voor psoriasis. Daarnaast werd een oppervlakkig en diep, deels perivasculair, deels perifolliculair lymfohistiocytair ontstekingsinfiltraat waargenomen. Het biopt van de linker wang liet daarnaast talrijke schimmeldraden zien in het stratum corneum en in het lumen van de haarfollikels. Het huidbiopt van de kin liet in de Giemsa-kleuring intracytoplasmatisch micro-organismen in macrofagen zien, verdacht voor leishmaniasis.

Microbiologisch onderzoek

Er werd één huidbiopt van de linkerwang ingestuurd voor een microbiologische kweek op bacteriën en schimmels/gisten. De kweek was positief voor *Candida albicans* en liet daarnaast mengflora zien. De mycobacteriële kweek was deels gecontamineerd, zonder groei op de beoordeelbare media. Auraminekleuring en PCR voor Mycobacterium species waren negatief. Naar aanleiding van de histopathologische bevindingen werd aanvullend een huidbiopt van de kin afgenomen voor moleculaire diagnostiek. Het PCR-onderzoek was positief voor *Leishmania donovani* (Ct-waarde 27), terwijl PCR-onderzoek naar overige mycobacteriën waaronder *Mycobacterium Leprae* negatief bleven. PCR-onderzoek op een huidbiopt van de onderrug en op perifeer bloed leverde eveneens negatieve resultaten op.

Immunologisch onderzoek

Immunologisch onderzoek, waaronder bepaling van ANA en ENA en een dermatomyositis-specifiek antistoffenpanel toonde geen afwijkingen. HIV-serologie was negatief.



Figuur 2. Histologie van huidbiopt van de kin met intracytoplasmatisch aankleuring van amastigoten in macrofagen (Giemsa-kleuring).

Diagnose

Op basis van het klinisch beeld, het beloop en het aangetoonde species *L. donovani* werd de diagnose post-kala-azar dermale leishmaniasis (PKDL) gesteld. Diffuse cutane leishmaniasis werd aanvankelijk als differentiaaldiagnose overwogen, maar op basis van de identificatie van *L. donovani* in combinatie met de klinische kenmerken werd PKDL waarschijnlijker geacht. Gezien het ontbreken van viscerale symptomen in de voorgeschiedenis, werd hierbij uitgegaan van een eerder asymptomatisch doorgemaakte viscerale leishmaniasis.

Pathofysiologie

Leishmaniasis wordt veroorzaakt door intracellulaire protozoaire parasieten van het geslacht *Leishmania*, die worden overgedragen door de beet van een geïnfecteerde vrouwelijke zandvlieg. Na inoculatie in de huid worden promastigoten opgenomen door macrofagen, waarin zij differentiëren tot amastigoten en zich intracellulair vermenigvuldigen. De incubatietijd van leishmaniasis varieert van twee weken tot enkele maanden bij een cutane leishmaniasis en van enkele weken tot meerdere jaren bij een viscerale leishmaniasis. [1] *Leishmania* omvat meerdere species, die elk hun eigen geografische verspreiding kennen. De klinische presentatie wordt niet alleen bepaald door het infecterende species, maar ook door factoren die samenhangen met geografie, gastheer en vector. Deze diversiteit maakt de klinische classificatie van leishmaniasis complex. [2]

Klinisch wordt leishmaniasis ingedeeld in cutane, mucocutane en viscerale vormen. Cutane leishmaniasis, de meest voorkomende presentatie, wordt gekenmerkt door gelokaliseerde huidafwijkingen. Een zeldzame variant is diffuse cutane leishmaniasis (DCL), die zich manifesteert met gedissemineerde niet-ulcererende parasietrijke noduli, vaak gelokaliseerd op de extremiteiten, billen en gelaat. DCL kan worden veroorzaakt door *L. aethiopica*, maar wordt vaker geassocieerd met *L. amazonensis* in Midden- en Zuid-Amerika. [3] Mucocutane leishmaniasis kan leiden tot progressieve destructie van slijmvliezen van de neus, mond en keel. Viscerale leishmaniasis (VL of kala-azar) ontstaat door hematogene disseminatie van parasieten met name naar de milt, lever en het beenmerg. VL wordt voornamelijk veroorzaakt door *L. donovani* en *L. infantum* . Klinische kenmerken van VL zijn onder andere langdurige koorts, zweten, vermoeidheid, hoesten, verminderde eetlust, verhoogde bloedingsneigingen, diarree, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, diarree en nefritis. [1,4] Hoewel de infectie potentieel levensbedreigend is, kunnen asymptomatische infecties eveneens voorkomen. [5]

Post-kala-azar dermale leishmaniasis (PKDL) wordt voornamelijk gezien in Soedan en India. Het is een cutane complicatie die maanden tot jaren na VL ontstaat, maar ook kan voorkomen bij patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van VL (10%). [6-8] De pathogenese berust waarschijnlijk op een ontstekingsreactie tegen persisterende *Leishmania*-parasieten in de huid. Mogelijk draagt UV-licht bij aan deze lokale immuunrespons. [9] PKDL wordt voornamelijk veroorzaakt door *L. donovani*, dat via anthroponotische transmissie door zandvliegen van mens op mens wordt overgedragen. Sporadische gevallen door *L. infantum* zijn beschreven, met name in patiënten met een hiv-co-infectie. [1]

De huidafwijkingen van PKDL ontstaan meestal in het gelaat, en kunnen zich uitbreiden naar de romp en extremiteiten. [8] Afwijkingen zijn vaak het meest uitgesproken op zonblootgestelde huid en variëren van hypopigmenteerde of erythemateuze maculae tot papels, noduli en verruceuze laesies. [10,11] Hoewel PKDL niet levensbedreigend is, kunnen uitgebreide huidafwijkingen leiden tot cosmetische en psychosociale belasting. [8]

Behandeling

De behandeling van PKDL wordt bepaald door de ernst en uitgebreidheid van de huidafwijkingen, het klinisch beloop, geografische herkomst van de infectie en de regionale richtlijnen. Hoewel in 85% van de gevallen van PKDL in Soedan spontane regressie binnen één jaar optreedt, [10] wordt behandeling aanbevolen bij uitgebreide of persisterende huidafwijkingen. In endemische gebieden is behandeling bovendien van belang vanwege de mogelijke rol van patiënten met PKDL als reservoir voor transmissie van *L. donovani*. Bij onze patiënt werd vanwege de uitgebreide huidafwijkingen en het langdurige beloop zonder spontane verbetering voor behandeling gekozen.

In Oost-Afrika omvatten de aanbevolen behandelopties natriumstibogluconaat, eventueel gecombineerd met paromomycine, miltefosfine of liposomaal amfotericine B (L-AmB) als monotherapie. [12] In Nederland bestaat geen specifieke richtlijn voor PKDL. Vanwege de beperkte beschikbaarheid van natriumstibogluconaat en de ruime ervaring met L-AmB, wordt in Nederlandse praktijk vaak voor L-AmB gekozen. Hiervoor wordt een totale dosis van 50 mg/kg aanbevolen, waarbij verschillende toedieningsschema's worden gehanteerd.

Beloop van casus

Na het stellen van de diagnose werd patiënt opgenomen voor behandeling met intraveneus L-AmB (2,5 mg/kg/dag voor 20 dagen, totale dosis 50 mg/kg). Het beloop werd gecompliceerd door hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie, passend bij bijwerkingen van L-AmB. Tijdens de tien dagen durende opname verbeterde de psoriasis op de romp en extremiteiten onder lokale corticosteroïden. Na plaatsing van een PICC-lijn kon de behandeling thuis worden voortgezet.

Elf dagen na start van de behandeling werd patiënt opnieuw opgenomen wegens koorts en algehele malaise zonder duidelijk infectieus focus. Tijdens deze opname ontwikkelde hij een maculeus erytheem, dat zich progressief uitbreidde tot een suberythrodermie met pustels. Histopathologisch onderzoek van deze nieuwe huidafwijkingen toonde een beeld passend bij psoriasis pustulosa. Gezien het tijdsverband werd L-AmB als mogelijke uitlokkende factor beschouwd, hoewel een dergelijke associatie niet eerder is beschreven. Wegens deze bevinding en ook de aanhoudende elektrolytstoornissen, werd de behandeling met L-AmB na vijftien dagen gestaakt bij een cumulatieve dosis van 2785 mg (circa 80% van de beoogde

dosis). Vanwege een goede respons van de leishmania-laesies, de toxiciteit van L-AmB en de beperkte literatuur over de optimale en minimaal effectieve dosering werd besloten de behandeling niet te hervatten. Uiteindelijk werd patiënt voor zijn psoriasis behandeld met guselkumab, waarop klinische verbetering optrad van de psoriasis pustulosa. Tien weken na start van de behandeling met L-AmB werd patiënt poliklinisch opnieuw beoordeeld, waarbij een duidelijke verdere afname van het oedeem en papillomateuze afwijkingen in het gelaat werd gezien (Figuur 1C).

Leerpunten

- Cutane manifestaties van leishmaniasis kunnen atypisch verlopen en inflammatoire dermatosen zoals psoriasis nabootsen, hetgeen kan leiden tot diagnostische vertraging.
- Histopathologisch onderzoek kan doorslaggevend zijn door aantonen van amastigoten in macrofagen.
- Een uitgebreide reis- en herkomstanamnese is onmisbaar bij onbegrepen of therapieresistente huidafwijkingen.
- PKDL kan jaren na een klinische of zelfs subklinische VL optreden.

Trefwoorden

Post kala-azar dermale leishmaniasis - viscerale leishmaniasis - leishmania donovani - amfotericine B

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Literatuur

1. *Aronson NE, Musa AM, Satoskar AR. Leishmaniasis. New England Journal of Medicine. 2026;394(20):2026-39.*
2. *Dos Santos Meira C, Gedamu L. Protective or detrimental? Understanding the role of host immunity in leishmaniasis. Microorganisms. 2019;7(12).*
3. *Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1996;34(2, Part 1):257-72.*
4. *Lupi O, Bartlett BL, Haugen RN, Dy LC, Sethi A, Klaus SN, et al. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(6):897-925.*
5. *Organization WH. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: 949.*
6. *Hasnain G, Shomik MS, Ghosh P, Rashid MO, Hossain S, Hamano S, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis without previous history of visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(6):1383-5.*
7. *Musa AM, Khalil EA, Raheem MA, Zijlstra EE, Ibrahim ME, Elhassan IM, et al. The natural history of Sudanese post-kala-azar dermal leishmaniasis: clinical, immunological and prognostic features. Ann Trop Med Parasitol. 2002;96(8):765-72.*
8. *Organization WH. WHO guidelines on leishmaniases: treatment of visceral leishmaniasis and post-kala-azar dermal leishmaniasis in eastern Africa and South-East Asia. Geneva: World Health Organization; 2026.*
9. *Zijlstra EE. The immunology of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). Parasites & Vectors. 2016;9(1):464.*
10. *Zijlstra EE. Viscerale leishmaniasis (kala-azar). Tijdschrift voor Infectieziekten. 2019;14(1):3-10.*
11. *Bravo F. Protozoa and worms. In: JL SJCLB, editor. Dermatology. Philadelphia: Elsevier; 2024:1485-92.*
12. *Organization WH. Post-kala-azar dermal leishmaniasis: a manual for case management and control. Geneva: World Health Organization; 2012*

Correspondentieadres

Vanya Rossel

E-mail: vanya.rossel@mumc.nl