

Een knobbel onder de huid

Diagnostiek en therapie van onchocerciasis

Lucas Bernts, Liesbeth Martens, Tom Sprong, Willem Vreuls, Rens Zonneveld, Bert Mulder

Samenvatting

Onchocerciasis is een zeldzame reizigersinfectie, met name in Centraal-Afrika, die wordt veroorzaakt door een draadworm (*Onchocerca volvulus*). Er kan hevige jeuk, lokale zwelling (onchocercoom) en uiteindelijk blindheid ontstaan.

Bij een gezonde vrouw werd een subcutane zwelling verwijderd, die in het pathologisch laboratorium een onchocercoom bleek te zijn. Patiënte werd behandeld met doxycycline en ivermectine voor onchocerciasis. Een onchocercoom is in Nederland bijzonder zeldzaam. Verricht diagnostiek naar onchocerciasis bij patiënten die langdurig in Centraal-Afrika of Jemen verbleven en zich presenteren met lokale zwellingen, ernstige jeuk of progressieve visusklachten. Behandeling bestaat uit een combinatie van ivermectine en doxycycline.

Summary

Onchocerciasis is a rare parasitic traveler's infection and is caused by a threadworm (*Onchocerca volvulus*), particularly in Central Africa. Severe itching, localized swelling (onchocercoma) and finally blindness may occur. In this case report, a subcutaneous swelling is removed in an otherwise healthy woman, which in the pathology laboratory turns out to be an onchocercoma. The patient is treated with doxycycline and ivermectin for onchocerciasis. Presentation with onchocerciasis is extremely rare in the Netherlands. Perform diagnostics for onchocerciasis in patients who had prolonged stays in Central-Africa or Yemen and present with local swelling, severe itching or progressive vision complaints. Treatment comprises doxycycline and ivermectin.

Inleiding

Onchocerciasis is een infectieziekte veroorzaakt door een draadworm (*Onchocerca volvulus*) die door steekvliegen van het genus *Simulium* wordt over-

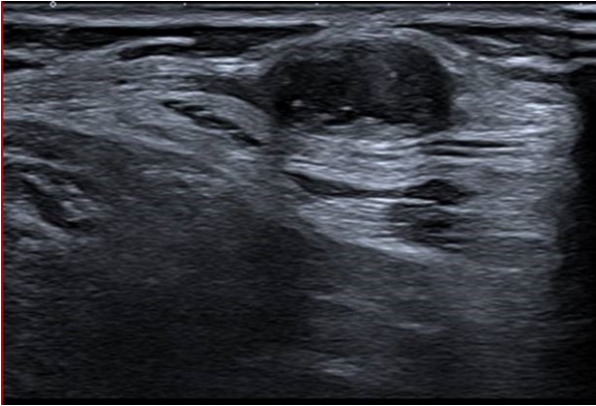
gedragen. Het is een vorm van filariasis waarbij de volwassen wormen in de mens miljoenen larven (microfilariae) produceren die zich door het gehele lichaam kunnen verspreiden. Er kan hevige jeuk en lokale zwelling (onchocercoom) ontstaan. Met name in Sub-Sahara Afrika is chronische infectie met stapeling van microfilariae een belangrijke oorzaak van zogeheten rivierblindheid [1]. Onchocerciasis komt onder reizigers nagenoeg niet voor en is een zeldzaamheid na lang verblijf in de tropen [2]. In dit artikel beschrijven wij een Nederlandse patiënt bij wie deze diagnose werd gesteld.

Ziektegeschiedenis

Een 53-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis bezocht in april 2021 de polikliniek chirurgie in verband met een subcutane zwelling ter hoogte van haar linkerheup. Ze had de afwijking een maand geleden voor het eerst opgemerkt. De zwelling was 1,5 cm groot, goed beweeglijk en pijnloos. Patiënte had geen systemische verschijnselen. Verdere tractusanamnese en lichamelijk onderzoek waren niet bijdragend. Er werd een echo verricht, die een deels cysteuze structuur liet zien waarbij niet gedifferentieerd kon

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Medische microbiologie en infectieziekten, dr. B. Mulder, arts-microbioloog, dr. L.H.P. Bernts, aios arts-microbioloog. Radboudumc, Nijmegen, afdeling Medische microbiologie, drs. L. Martens, arts-microbioloog. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, afdeling Interne geneeskunde, dr. T. Sprong, internist-infectioloog; afdeling Pathologie, drs. W. Vreuls, patholoog. Amsterdam UMC, Amsterdam afdeling Medische microbiologie & infectiepreventie, dr. R. Zonneveld, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. L.H.P. Bernts (lucas.bernts@radboudumc.nl).

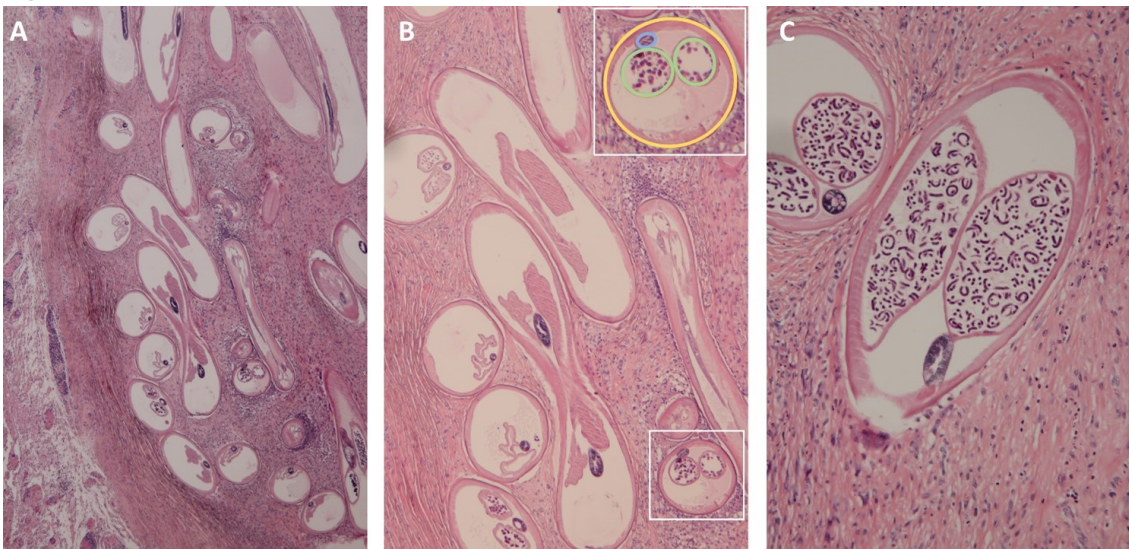
Figuur 1. Echografie. Ovale structuur van 1,5 cm met deels cysteuze eigenschappen.



worden tussen posttraumatische, infectieuze of andere afwijkingen (zie *figuur 1*).

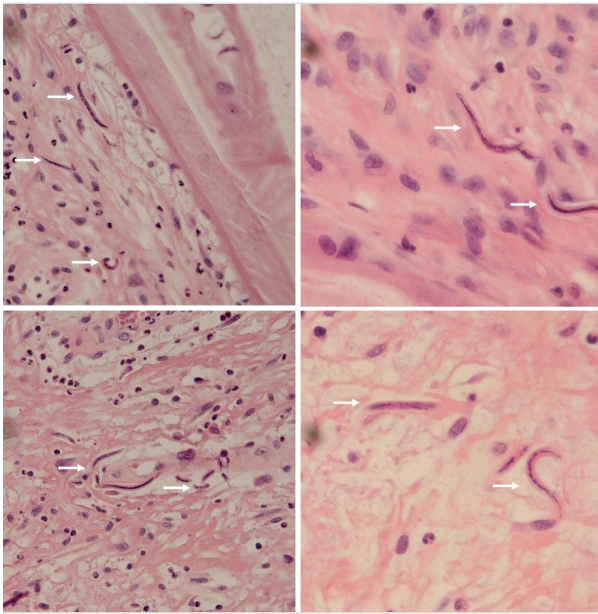
De chirurg vermoedde dat er sprake is van een angioliipoom, verwijderde de zwelling en stuurde deze ter bevestiging naar het pathologisch laboratorium. De patholoog beschreef echter geen angioliipoom maar een nodus van bindweefsel en ontstekingsinfiltraat met verspreid hierin een grote hoeveelheid wormstructuren met verscheidene herkenbare organen (zie *figuur 2a-b*). In de wormuterus (zie *figuur 2c*) en in het omliggende weefsel (zie *figuur 3*) bevonden zich microfilariae in verschillende stadia van ontwikkeling. De patholoog schakelde de arts-microbioloog in, die het beeld het meest vond passen bij een infectie met een rondworm (nematode), specifiek filariasis. De coupes werden nader onderzocht met behulp van moleculaire technieken en bij de patiënt werd bloed afgenomen voor *Strongyloides*- en filariaserologie. Bij de vervolgspraak leverde de reisanamnese op dat zij in de afgelopen vijfentwintig jaar cumulatief meer dan 10 jaar had verbleven in verschillende landen verspreid over heel Afrika, Midden- en Zuid-Amerika en Zuid-Azië in waterwerkprojecten.

Figuur 2A-C. Volwassen wormen. HE-kleuring. Vergroting 25x.



A: Overzichtsbeeld van het onchocercoom. Volwassen *Onchocerca volvulus* worm(en) met transversale, longitudinale en oblique secties. **B:** Vergroting van dezelfde coupe, met wormanatomie in uitvergroot vierkant. Geel: cuticula (exoskelet) en musculatuur. Groen: twee uterusbuizen, gevuld met microfilariae (larven). Blauw: de darm, welke typisch donkerder kleurt dan de andere structuren. **C:** Transversale sectie met uterusbuizen en zeer veel microfilariae, deze zullen zich later door het lichaam verspreiden.

Figuur 3. *Microfilariae*. HE-kleuring. Vergroting 400x. De pijlen geven microfilariae in normaal huidweefsel aan. Deze microfilariae veroorzaken soms ernstige jeuk (onchodermatitis). Dezelfde microfilariae veroorzaken blindheid door naar conjunctiva, cornea en uvea te migreren.



Het oriënterend labonderzoek leverde geen bijzonderheden op, behalve een geringe eosinofilie van $0,88 \cdot 10^9/l$ (referentiewaarde: $< 0,50 \cdot 10^9/l$) bij een leukocytengetal van $5,5 \cdot 10^9/l$ (referentiewaarde: $4,0 - 10,0 \cdot 10^9/l$). De serologie was sterk positief voor filaria IgG-antistoffen en tevens positief voor *Strongyloides stercoralis* IgG. Met behulp van een filariaspecies-PCR en Sanger sequencing van het PCR-product werd DNA van *Onchocerca volvulus* aangetoond.

Er werd geconcludeerd dat de subcutane zwelling werd veroorzaakt door onchocerciasis. Hoewel kruisreactiviteit tussen de verschillende wormantigenen niet geheel was uitgesloten, was er waarschijnlijk sprake van een bijkomende (asymptomatische) strongyloidiasis. Er werd vervolgens nog een skin-sniptest verricht, die negatief was voor (*Onchocerca*) microfilariae. Om een co-infectie met *Loa loa* uit te sluiten werd met behulp van saponinesedimentatie microscopisch onderzoek op bloed verricht, dat negatief was.

De patiënt werd verwezen naar een oogarts, die vaststelde dat er geen significante schade aan het oog was opgetreden. Om deze schade in de toekomst te voorkomen, werd de patiënt behandeld met een combinatie van ivermectine en doxycycline.

Hoewel patiënt behoudens eosinofilie geen strongyloidiasisgerelateerde klachten had, kon er in de toekomst een hyperinfectiesyndroom ontstaan als zij immuun-stoornissen zou ontwikkelen. Daarom werd ervoor gekozen de dosering van de ivermectine op te hogen van $0,15 \text{ mg/kg}$ eenmalig naar $0,2 \text{ mg/kg}$, zodat de mogelijke *Strongyloides*-infectie meebehandeld werd.

Drie maanden na de behandeling was de eosinofilie gezakt tot $0,60 \cdot 10^9/l$ en nog eens drie maanden later genormaliseerd ($0,31 \cdot 10^9/l$). Na het verwijderen van het onchocercoom was patiënt reeds klachtenvrij. Gezien de vlotte normalisatie was een herhaalbehandeling niet nodig.

Beschouwing

Onchocerciasis

Onchocerciasis is een ernstige parasitaire infectie die in Nederland slechts zeer sporadisch voorkomt en daardoor makkelijk gemist kan worden. Bij patiënten die zich - na een langdurig verblijf in endemische gebieden - presenteren met subcutane zwellingen, ernstig jeukende dermatitis of progressieve visusklachten (rivierblindheid), dient onchocerciasis uitgesloten te worden.

Het endemische gebied beslaat een groot deel van Sub-Sahara Afrika. Sporadische gevallen zijn ook beschreven in Jemen en gevonden bij inheemse volken in het Amazone-regenwoud [1]. Eliminatiecampagnes door middel van 'mass drug administration' met ivermectine hebben de incidentie wereldwijd sterk verminderd [3].

Typisch voor *Onchocerca volvulus* is dat de larven na transmissie door de insectenbeet vrij door de huid kunnen bewegen. In de huid groeien de larven uit tot volwassen wormen en worden ze afgekapseld door de humane afweer, waarbij een niet-migrerende zwelling (onchocercoom) ontstaat. Onchocercomen komen bij reizigers met *Onchocerca*-infecties relatief weinig voor. In een grote Nederlandse cohortstudie werd bij slechts vijf procent van de patiënten met onchocerciasis een onchocercoom gevonden [4]. In het onchocercoom kunnen de volwassen wormen 10 tot 15 jaar blijven

leven [1]. Een vrouwelijke worm kan vanuit het onchocercoom 1000 tot 3000 microfilariae per dag produceren [1]. De microfilariae bewegen met name door huid, lymfevaten en bindweefsel. [5].

Bij het ziektebeeld subcutane dirofilariasis, bijvoorbeeld een infectie met *Dirofilaria repens*, kunnen ook niet-migrerende zwellingen ontstaan rondom de volwassen wormen. Microscopisch zijn deze goed van onchocercomen te onderscheiden op basis van de morfologische kenmerken van de wormen. *Dirofilaria repens* wordt overgedragen door muggen en is ook in Europa endemisch [6]. Bij andere filariosoorten zijn er alleen intermitterende of bewegende zwellingen door lokale ontsteking in het spoor van migrerende larven en wormen [2].

Diagnostiek

Eosinofilie is een belangrijke aanwijzing voor een mogelijke parasitaire infectie, maar heeft een beperkte sensitiviteit en specificiteit. Bij een patiënt die langdurig in een endemisch gebied heeft verbleven moet ook aan onchocerciasis gedacht worden. Filariaserologie is een gemakkelijke eerste stap.

Filaria-IgG-serologie is niet specifiek voor *Onchocerca*. De in Nederland meest gebruikelijke serologische test maakt gebruik van een knaagdierenfilaria-antigeen (*Acanthocheilonema*) en onderscheidt geen verschillende filariaspecies. Ook kan de test kruisreageren met andere rond-, zuig- of lintwormen. Op basis van serologie is het lastig om actieve en doorgemaakte infecties te onderscheiden [2]. In een validatietest was de sensitiviteit van filaria-IgG-serologie in een cohort van bewezen filariasis-gevallen 87 procent (niet-gepubliceerde data, klinische parasitologie, Amsterdam UMC).

Scenario 1: Niet-migrerende zwelling en eosinofilie

Indien er een subcutane zwelling aanwezig is, kan er een echo gemaakt worden om een onchocercoom van andere tumoren te onderscheiden. Bij 30 procent van de onchocerciasispatiënten kunnen echografisch zelfs bewegende wormen gezien worden [7]. Excisie van het onchocercoom voor microscopie en/of PCR is een zeer gevoelige en specifieke test [5]. In de literatuur worden geen grote risico's van excisie beschreven. Om *Onchocerca volvulus* te onderscheiden van *Mansonella*- of *Dirofilaria*-species zou vervolgens verdere analyse met moleculaire technieken voor soortbepaling gedaan kunnen worden [8].

Scenario 2: Jeukende dermatitis en eosinofilie

Als er bij lichamelijk onderzoek geen onchocercomen worden gevonden, kunnen ook enkele skin-sniptesten gedaan worden. Hierbij worden oppervlakkige huidbiopsieën genomen, waarin de microfilariae met microscopie duidelijk te zien zijn. De skin-snip kan negatief zijn bij een kleine hoeveelheid migrerende microfilariae [9]. Een skin-snip van de jeukende huid heeft de grootste sensitiviteit [5].

Scenario 3: Eosinofilie waarbij worminfecties moeten worden uitgesloten

Bij positieve filaria-serologie en langdurige expositie in de reisanamnese, zou ook in dit scenario een skin-sniptest gedaan kunnen worden. In een endemische setting worden meestal zes skin-snips verdeeld over het lichaam afgenomen om de sensitiviteit te verhogen [5].

Scenario 4: Verdenking rivierblindheid

Bij vergevorderde ziekte kunnen de microfilariae gezien worden in de voorste oogkamer met spleetlamponderzoek.

Uitsluiten andere filariosoorten

Bloeduitstrijken, dikke druppels en saponinesedimentatie van bloed zijn belangrijke diagnostische methoden voor het aantonen van andere filariosoorten. *Onchocerca volvulus* is echter een uitzondering, de microfilariae zijn meestal juist niet in het bloed aanwezig. Alleen bij ernstige infecties kunnen de microfilariae ook in bloed of urine gevonden worden [5]. Voor het aantonen van andere verwekkers en mogelijke dubbelinfecties zijn deze onderzoeken wel van belang bij een patiënt met onchocerciasis.

Behandeling

Onchocercomen zijn typisch gelokaliseerd bij botprominenties, vaak bij de heup of bekkenkam, zoals ook bij deze casus het geval was. Omdat patiënten multipole onchocercomen kunnen hebben en de dieper gelegen noduli meestal niet opgemerkt worden, is alleen chirurgische excisie onvoldoende en moet het vooral als diagnosticum beschouwd worden. Systemische behandeling is altijd geïndiceerd om visusschade te voorkomen en bestaat uit een antihelminthicum (eenmalig ivermectine) en een antibioticum (doxycycline, gedurende zes weken). Ivermectine doodt alle microfilariae maar heeft slechts een beperkt

effect op de volwassen wormen [10]. Eradicatie is in theorie dus alleen mogelijk door combinatietherapie. Doxycycline doodt een voor de volwassen wormen essentiële commensale bacterie (*Wolbachia* species) en draagt zo indirect, maar zeer effectief bij aan het doden van de wormen [1,2]. Het voordeel van het toevoegen van doxycycline staat echter nog ter discussie vanwege onzekere langetermijntoekomst in klinische trials [11]. Het kan nodig zijn om de behandeling na drie tot twaalf maanden te herhalen als klachten of eosinofilie in het bloedbeeld persistenten.

In gebieden waar zowel *Onchocerca* als *Loa loa* endemisch zijn, is co-infectie een probleem bij de behandeling. Loiasis dient niet met ivermectine behandeld te worden omdat er een ernstige shock en/of encefalopathie kan ontstaan door hyperinflammatie als gevolg van afstervende microfilariae [12]. De patiënt in deze casus had langdurig in Centraal-Afrika gewoond, een gebied waar beide vormen van filariasis nog veel voorkomen in de buurt van rivieren [1]. Door met microscopie te screenen op microfilariae in huid en bloed werd dit voldoende uitgesloten en kon behandeld worden met het eerstekeusmiddel ivermectine.

Het is de vraag of de positieve *Strongyloides*-serologie een echte infectie betrof of enkel kruisreactiviteit tussen nematoden. Verdere diagnostiek door middel van fecesonderzoek heeft echter een lage sensitiviteit [13]. Gezien het risico op een levenslange auto-infectiecyclus met ernstige ziekte- en infectieprogressie bij immunstoornissen of start van immunosuppressiva (hyperinfectie), is pragmatisch voor meebehandelen gekozen, temeer omdat er alleen een iets hogere dosering ivermectine nodig was.

Conclusie

Een onchocercose is in Nederland bijzonder zeldzaam. Verricht diagnostiek naar onchocerciasis bij patiënten die langdurig in Sub-Sahara Afrika of Jemen hebben verbleven en zich presenteren met lokale zwellingen, ernstige jeuk of progressieve visusklachten. Loiasis en strongyloidiasis dienen tevens te worden uitgesloten bij een reisgeschiedenis naar co-endemische gebieden.

Referenties

1. Brattig NW, Cheke RA, Garms R. Onchocerciasis (river blindness) - more than a century of research and control. *Acta Trop*. 2021;218:105677.
2. Bottieau E, Huits R, Van Den Broucke S, et al. Human Filariasis in Travelers and Migrants: A Retrospective 25-year Analysis at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. *Clin Infect Dis*. 2022;74(11):1972-8.
3. Cupp EW, Sauerbrey M, Richards F. Elimination of human onchocerciasis: history of progress and current feasibility using ivermectin (Mectizan((R))) monotherapy. *Acta Trop*. 2011;120 Suppl 1:S100-8.
4. Smit AM, Zuidema PJ. [Onchocerciasis imported in the Netherlands; a review of 100 cases]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1973;117(33):1225-30.
5. Prevention CfDca. Parasites - Onchocerciasis (also known as River Blindness) 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/filarial-worms/about/onchocerciasis.html>].
6. Haim A, Kitchen M, Auer H, Rettenbacher T, Schmutz M. A case of human *Dirofilaria repens* infection, causing an asymptomatic subcutaneous nodule. *Parasitol Res*. 2020;119(5):1703-5.
7. Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Debrah A, et al. Frequent detection of worm movements in onchocercal nodules by ultrasonography. *Filaria J*. 2005;4(1):1.
8. Alhassan A, Osei-Atweneboana MY, Kyeremeh KF, et al. Comparison of a new visual isothermal nucleic acid amplification test with PCR and skin snip analysis for diagnosis of onchocerciasis in humans. *Mol Biochem Parasitol*. 2016;210(1-2):10-2.
9. Hotterbeekx A, Perneel J, Mandro M, et al. Comparison of Diagnostic Tests for *Onchocerca volvulus* in the Democratic Republic of Congo. *Pathogens*. 2020;9(6).
10. Ette EI, Thomas WO, Achumba JI. Ivermectin: a long-acting microfilaricidal agent. *DICP*. 1990;24(4):426-33.
11. Abegunde AT, Ahuja RM, Okafor NJ. Doxycycline plus ivermectin versus ivermectin alone for treatment of patients with onchocerciasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD011146.
12. van Korten Hof NM, Jaspers CA, Sanders CJ. [A patient with loiasis following a trip to Central Africa]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003;147(27):1327-9.
13. Swan C, Phan T, McKew G. Clinical Performance of Real-Time Polymerase Chain Reaction for *Strongyloides stercoralis* Compared with Serology in a Nonendemic Setting. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;107(2):355-8.