

INFECTIEZIEKTEN EN DE HUID:

15. LYMFATISCHE FILARIASIS (ELEFANTIASIS)

EE Zijlstra *

Filaria infecties komen wereldwijd frequent voor en veroorzaken nog steeds grote morbiditeit. De wormen invaderen het lymfatische systeem met als gevolg ontsteking en zwelling door obstructie van de afvoer. De meest opvallende klinische uiting is de elefantiasis, waarbij een ernstige zwelling zich ontwikkelt meestal in het onderbeen door belemmering van lymfeafvoer en intercurrente infecties van de huid. De ziekte kan behandeld worden door effectieve en relatief veilige geneesmiddelen; soms is er plaats voor chirurgische interventie. Lokale huidverzorging en hygiënische maatregelen zijn van belang.

Filarial infections have a world-wide distribution and are still causing considerable morbidity. The worms live in the lymphatic system resulting in inflammation and swelling of the affected part by obstruction of drainage. Elephantiasis is the most dramatic presentation in which the lower limb is swollen because of impaired lymphatic drainage and intercurrent infection in the skin and subcutaneous tissues. Effective and on average safe drugs are available; sometimes surgical intervention is needed. Improving local hygiene of the skin in the affected area appears useful.

INLEIDING

Filaria infecties worden veroorzaakt door rondwormen (nematoden), die door insecten beten op de mens worden overgebracht. Er zijn drie groepen filaria infecties, die in het zelfde gebied voorkomen en daardoor ook gecombineerd in een en dezelfde patient kunnen voorkomen:

1. lymfatische filariasis, overgebracht door muskieten; dit is een infectie van het lymfatische systeem.
2. onchocerciasis, ook wel subcutane filariasis genoemd, overgebracht door vliegen; deze infectie tast de huid aan en kan blindheid veroorzaken (WCS 1998,14 (2), 14-18).
3. Loaisis veroorzaakt door de *Loa Loa* worm, eveneens door vliegen overgebracht. Deze infectie kan zwelling van de huid met name rond de gewrichten geven en ook kan de worm oogverschijnselen geven zoals roodheid, fotofobie en periorbitale zwelling.

EPIDEMIOLOGIE

Lymfatische filariasis komt wijdverspreid in de tropen voor en naar schatting zijn 120 miljoen mensen geïnfecteerd. De ziekte neemt de 4de plaats in op de lijst van ziekten die de patient het meest in zijn activiteiten beperken (World Health Report 1998).

PARASITOLOGIE

Er zijn drie species filariën welke de

lymfatische filariasis kunnen veroorzaken: *Wuchereria bancrofti*, welke verreweg het meeste voorkomt (Afrika, Azië, Zuid-Amerika, eilanden in de Stille Oceaan) en *Brugia malayi* (India, Maleisië, Indonesië, China, Korea, Vietnam) en *Brugia timori* (een aantal Indonesische eilanden zoals Timor), welke beide een veel kleiner verspreidingsgebied hebben.

De volwassen wormen zijn ongeveer 4 cm lang en 0.1 mm in diameter terwijl de wormen tot 10 mm lang zijn bij 0.25 mm. Ze blijven ongeveer 10 jaar leven. De volwassen wormen ook wel macrofilarieën genoemd, leven in de lymfevaten en klieren. Na paring produceert de worm microfilarieën die in het bloed circuleren en aldaar ook aangetoond kunnen worden (figuur 1). Deze leven ongeveer 6 maanden. Afhankelijk van de soort waarmee men te maken heeft, is er of overdag of 's nachts een piek con-

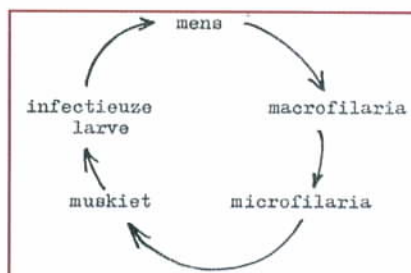


Figuur 1. Een microfilaria van *Wuchereria bancrofti*.

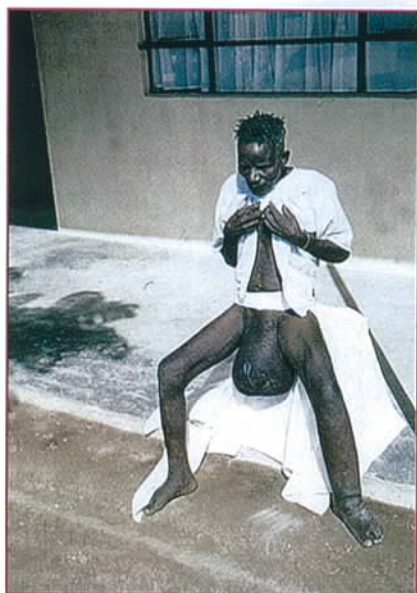
centratie in het bloed en is de opbrengst van een diagnostische test het grootst. De microfilarieën veroorzaken over het algemeen geen ziekte (in tegenstelling tot onchocerciasis), maar dit is de vorm die door de vector wordt opgenomen. De worm wordt overgebracht door een mugsoort; dit kunnen *Culex*, *Aedes* (meer in stedelijke gebieden) of *Anopheles* (meer op het platteland) muggen zijn. Na opname door de mug ontwikkelt de microfilaria zich verder (gemiddeld 12-14 dagen) en kan bij een volgende bloedmaaltijd weer in de volgende gastheer worden ingebracht (figuur 2).

KLINISCHE PRESENTATIE

De volwassen wormen leven in het lymfatische vaat systeem en de pathologie van deze infectie houdt dan ook daarmee verband. Klinische verschijnselen zijn het gevolg van ontsteking, obstructie en hypersensitiviteit. De ernst van de ziekte hangt



Figuur 2. De levenscyclus van filariën.



Figuur 3. Invaliderend scrotaal oedeem.

af van de mate van expositie, leeftijd, de soort worm en het geslacht. Het is mogelijk geïnfecteerd te zijn zonder dat zich microfilarieën in het bloed bevinden (asymptomatische amicrofilaremie) of met microfilarieën aantoonbaar maar zonder enige ziekteverschijnselen (asymptomatische microfilaremie). Bij de eerste groep wordt de immuun response adequaat genoemd terwijl de laatste groep hyporesponders worden genoemd. Dan is er de groep met een inadequate immuunresponse; dit is de groep individuen die als gevolg daarvan klinische verschijnselen ontwikkelt. De incubatietijd is 3-12 maanden.

Acute lymfatische filariasis

Koortsaanvallen die gepaard gaan met hoofdpijn en gewrichtspijnen en algemeen ziek zijn worden wel filariële koorts genoemd; deze aanvallen duren 3-7 dagen. Daarnaast kunnen



Figuur 4. Lymfoedeem in de borst.

er tekenen van ontsteking zijn zoals filariële lymfangitis en lymfadenitis zijn, waarbij de aangedane klieren pijnlijk zijn; deze verschijnselen gaan parallel aan de koortsaanvallen. Dit is voornamelijk een steriele ontsteking, die in herhaalde aanvallen optreedt. In de tweede wereldoorlog bleek dat bij militairen (dus niet-immune individuen) de genitaliën het meest frequent waren aangedaan (42%, gevolgd door de armen (25%) en de benen (11%). Er kan oedeem optreden distaal van het aangedane deel. Het volgende stadium is obstructie met als gevolg bij mannen funiculitis (ontsteking van de zaadleider), epididymitis en orchitis, hetgeen op den duur tot varicocele en scrotaal oedeem kan leiden (figuur 3). Dit is de meest voorkomende uiting van filariasis veroorzaakt door *Wuchereria bancrofti*. Er treden nu ook infecties op met bacteriën zoals streptococci en stafylococci wat tot abscesvorming kan leiden en de lymfedrainage verder blokkeert. Wanneer er lymfadenitis van de axillaire of inguinale klieren is, kan er lymfoedeem van de armen of benen ontstaan met cellulitis, ulceraties en abscesvorming als complicaties. Wanneer de aanvallen voortduren wordt het lymfoedeem chronisch.

Chronische lymfatische filariasis

Na verloop van tijd (10-20 jaar) ontstaat door dilatatie van de lymfebannen en niet functionerende kleppen in de lymfebannen, lymfoedeem en lymfatische varices in armen en benen, soms ook in de borsten (figuur 4). Aanvankelijk is het weg-drukbaar (pitting edema) en verdwijnt het oedeem door hoogleggen (graad I lymfoedeem); later wordt

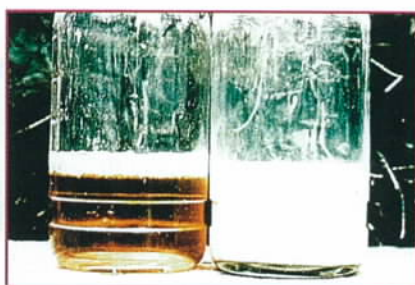


Figuur 5. De klassieke elephantiasis met ernstig lymfoedeem en veranderingen in de huid.

het non-pitting en is het blijvend ook na hoogleggen van het been (graad II lymfoedeem). Op den duur ontstaat de klassieke elephantiasis (graad III lymfoedeem), maar lang niet alle patiënten (slechts 1-2% van alle geïnfecteerden) bereiken dit stadium (figuur 5). Dit komt het meest voor op de leeftijd van 25-40 jaar. De huid wordt verdikt en hyperkeratotisch. Er kan eveneens een hydrocele ontstaan. Uiteindelijk kan door barsten van de sterk uitgezette lymfevaten van de buik in de het nierbekken of blaas, chylurie of lymfurie ontstaan, al naar gelang het vat de lymfeafvoer van een stuk darm verzorgd (chylurie=vet in de urine) of niet (lymfurie) (figuur 6). Vaak is er bloedbijneming; er kan stolselvorming optreden met urineretentie tot gevolg. Chronische chylurie kan leiden tot een malabsorptie syndroom. Ook kunnen nu psychosomatische problemen optreden door de toenemende morbiditeit en invaliditeit.

Tropische pulmonale eosinofilie (TPE)

Dit is een relatief zeldzaam ziektebeeld wat voornamelijk in India en Sri Lanka voorkomt. Het is een overgevoeligheidsreactie op de aanwezigheid van microfilarieën. Het wordt gekenmerkt door een persisterende nachtelijke hoest met geringe sputumproductie (soms met bloedbijneming); verder is er koorts, piepende ademhaling, en dyspnoe en lijkt het als zodanig op een astma aanval. Het wordt veroorzaakt door de microfilarieën die zodra ze in het bloed verschijnen worden gedood door een heftige immuunreactie. Er is een hypereosinofilie met afname van de vitale capaciteit en totale longcapaciteit. Op een röntgenfoto



Figuur 6. De urine van een patient met chylurie.

zijn diffuse verspreide infiltraten te zien. Op den duur ontstaat er longfibrose en emfyseem.

Andere complicaties

Endomyocardiale fibrose wordt toegeschreven aan filariainfectie (en aan andere worminfecties); hierbij is er een verdikking en stijfheid van het endocardium door fibrose, waarop een trombus zich kan vormen. Uiteindelijk leidt het tot hartfalen. Er is een hypereosinofilie.

DIAGNOSE

Allereerst moet er sprake zijn van expositie in een endemisch gebied. De definitieve diagnose wordt gesteld door het aantonen van de microfilarieën in het perifere bloed hetzij direct in een bloeduitstrijk hetzij na passage door een membraanfilter. Dit moet zoals gezegd bij voorkeur op het tijdstip van de dag gebeuren waarop de meest kans bestaat dat er microfilarieën circuleren in het bloed. Dit tijdstip hangt af van de geografische locatie en kan bijvoorbeeld rond middernacht zijn. Als alternatief kan men een proefdoos diethylcarbamazine (DEC) geven waardoor de opbrengst van een bloed uitstrijk groter wordt. Een lymfklier biopsie moet vermeden worden omdat de lymfeafvoer in het aangedane gebied al belemmerd is.

Tot slot zijn er serologische testen die antistoffen aantonen, deze zijn vooral nuttig om de TPE aan te tonen; bij de andere vormen zijn ze slechts een aanvulling op de parasitologische diagnostiek.

BEHANDELING

Medisch

Er zijn een aantal effectieve middelen beschikbaar. Diethylcarbamazine (DEC) doodt de microfilarieën en in zekere mate ook de volwassen wormen. Het is gebleken dat een enkele dosis van 6 mg/kg even effectief is als de gangbare 12 daagse behandelingsduur met 2 mg/kg drie maal daags. Er zijn nauwelijks bijwerkingen. Dit maakt dat het middel op grote schaal kan worden gebruikt. Verder is ivermectine hetgeen ook voor onchocerciasis wordt gebruikt, effectief tegen de microfilarieën van

lymfatische filariasis. Ook albendazol is werkzaam, minder tegen de microfilarieën maar meer tegen de volwassen wormen.

Waarschijnlijk zal het mogelijk zijn de transmissie te doorbreken door in endemische gebieden aan de hele bevolking een combinatie van ivermectine 200 g/kg (eenmalig) met of DEC 6mg/kg (in drie doses in 24 uur) of albendazol 400 mg (eenmalig) te geven.

Gezien de risico's van DEC bij onchocerciasis (Mazotti reactie = overgevoeligheidsreactie op dode microfilarieën met kans op fatale afloop) wordt in gebieden waarin lymfatische filariasis en onchocerciasis beide voorkomen, een combinatie van ivermectine en albendazol gegeven.

Chirurgisch

Bij ernstig scrotaal oedeem, hydrocèle en lymfoedeem kan chirurgische correctie worden overwogen.

Andere verzorging

Recent is gebleken in een studie uit Brazilië dat in plaats van op zich zelf staande lymfatische ontsteking, er in de overgrote meerderheid van de patiënten sprake was van een meer generaliseerde ontsteking van de huid. Dit wordt veroorzaakt door infecties door bacteriën of schimmels die door de huid binnendringen. De filariën blokkeren niet zo zeer de lymfebanen, maar produceren moleculen die verwijding geven van lymfebanen, waardoor lymfevocht alsmede binnendringende bacteriën niet verwijderd kunnen worden uit de weefsels. Dit proces houdt de ontsteking in stand waardoor de lymfvaten verder worden beschadigd. Door simpele hygiënische maatregelen kunnen deze infecties worden voorkomen zodat er secundaire collaterale lymfebanen kunnen ontstaan waardoor de overtollige lymfe kan worden afgevoerd met als gevolg reductie van het lymfoedeem.

Men adviseert twee maal daags het aangedane lichaamsdeel te wassen met water en zeep; het been hoog te leggen 's nachts, te masseren om de lymfeafvoer te bevorderen, schone nagels te houden, niet te krabben,

schoenen te dragen en antiseptische middelen of antibiotische crèmes te gebruiken.

PREVENTIE

Er zijn programma's gaande waarin het DEC in zout wordt verwerkt zodat het in de gehele gemeenschap gebruikt wordt. In India bijvoorbeeld is 0.2% DEC verwerkt in zout (99.8%) wat slechts twee maal zo duur is als gewoon zout. In studies onder andere in China is gebleken dat gebruik van dergelijk zout de infectiekans verkleint van 12% tot 1% binnen 6-12 maanden. Door deze interventie is de ziekte geen belangrijk gezondheidsprobleem meer in China.

*** Dr EE Zijlstra is internist-infectioloog met speciale aandacht voor tropische ziekten; hij is verbonden als Associate Professor aan het College of Medicine van de Universiteit van Malawi, in Blantyre, Malawi.**

Figuren 1 en 6 zijn afkomstig uit de MED-DIA serie (Koninklijk Instituut voor de Tropen, Amsterdam); de overige figuren werden ter beschikking gesteld door P. Van Thiel, internist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

LITERATUUR

1. McGregor A. Washing off elephantiasis. *Lancet* 1994; 344:121.
2. Duke BOL. Filariasis infections and diseases. *Medicine* 1997;25:72-76.
3. World Health Organization. World Health Report 1998.