

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21227>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

- 18 Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.
- 19 Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
- 20 Hällström O. Comparison of IgA-class reticulin and endomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1989;30:1225-32.
- 21 Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, et al. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:367-71.
- 22 Klemola T. Deficiency of immunoglobulin A. *Ann Clin Res* 1987;19:248-57.
- 23 Mäki M, Huupponen T, Holm K, Hällström O. Seroconversion of reticulin autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995;36:239-42.
- 24 Elburg RM van, Kokke FTM, Uil JJ, et al. Meting van de selectieve darmpermeabiliteit met een nieuwe, eenvoudige suikerabsorptietest. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2091-5.
- 25 Tosi R, Tanigaki N, Polanco I, et al. A radioimmunoassay typing study of non-DQW2 associated coeliac disease. *Clin Immunol Immunopath* 1986;39:168-72.
- 26 Mearin ML, Ribes Koninckx C, Biemond I, et al. Influence of genetic factors on the serum levels of antigliadin antibodies in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:373-7.
- 27 Horn GT, Bugawan TL, Long CM, Erlich HA. Allelic sequence variation of the HLA-DQ loci: Relationship to serology and to insulin-dependent diabetes susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:6012-6.

Aanvaard 10 juli 1995.

Systemische *Candida*-infecties op een neonatale intensive care unit

K.A. BERGMAN EN J.F. MEIS

SAMENVATTING

Systemische *Candida*-infecties zijn zeldzaam maar vormen een steeds groter probleem bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht. Gedurende een periode van 6 jaar werden 2312 kinderen opgenomen op de neonatale intensive care. Bij 8 kinderen (0,35%) werd de diagnose systemische *Candida*-infectie gesteld. De gegevens van deze kinderen werden bestudeerd waarbij werd gekeken naar predisponerende factoren, diagnostiek en behandeling. Vier van de acht kinderen overleden ten gevolge van deze infectie.

SUMMARY

Systemic fungal infections are an increasing problem in very low-birth-weight infants. Over a six year period 2312 patients were admitted to the neonatal intensive care unit. In 8 patients (0.35%) systemic candidiasis was diagnosed. The medical records of these patients were reviewed for risk factors, diagnostic procedures and treatment. Four out of eight patients died.

INLEIDING

De overlevingskansen van kinderen met een zeer laag geboortegewicht zijn in de afgelopen jaren sterk verbeterd. Niettemin vormen infecties nog steeds een belangrijke oorzaak van perinatale morbiditeit en mortaliteit in deze groep. Schimmelinfecties, met name systemische *Candida*-infecties, nemen hierbij een steeds grotere plaats in.¹⁻⁵ Candidemie kan aanleiding geven tot pneumonie, meningitis/encefalitis, endocarditis, hepatitis, arthritis/osteomyelitis en endophthalmitis. Vaak komen renale problemen voor zoals acute pyelonephritis, corticale abcessen en bezoarvorming welke aanleiding geeft tot obstructie van de urinewegen. De incidentie van systemische *Candida*-in-

fecties wordt in de literatuur opgegeven tussen 0,5 en 7,7% bij kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram.¹⁻⁵ Systemische schimmelinfecties zijn daarentegen zeldzaam bij à terme neonaten. Het betreft kinderen met een onderliggend lijden zoals ernstige congenitale afwijkingen, peritonitis t.g.v. perforaties of kinderen die behandeld worden met corticosteroïden.^{3,6,7} De mortaliteit van deze infecties is hoog. Onbehandeld leiden ze bij meer dan 80% van de patiënten tot de dood, bij adequate behandeling bedraagt de mortaliteit nog altijd 25 tot 50%.⁵

Predisponerende factoren voor systemische *Candida*-infecties bij kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram zijn het gebruik van arteriële en veneuze catheters, langdurig (breed-spectrum) antibiotica gebruik, parenterale voeding, toediening van vetoplossingen en langdurige intubatie met kunstmatige ventilatie.⁸ *Candida albicans* is de frequentst voorkomende verwekker gevolgd door *C. parapsilosis*, doch ook andere soorten zoals *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae* en *C. guilliermondii* kunnen ernstige infecties veroorzaken.⁵

Wij bestudeerden de gegevens van 8 patiënten met een systemische *Candida*-infectie welke zich over een periode van 6 jaar voordeden op de neonatale intensive care.

PATIËNTEN EN METHODEN

In de periode van 1 januari 1988 tot 1 januari 1994 werden 2312 kinderen opgenomen op de afdeling neonatologie. Hierbij ging het om 894 kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram, waarvan er 368 lichter waren dan 1000 gram, en 556 à terme neonaten. Via werkkaarten van de afdeling bacterio-

Tabel 1: Gegevens van de patiëntjes met een systemische *Candida*-infectie

Patiënt	Geboortegewicht (g)	Zwangerschapsduur (weken)	Diagnosen	Plaats positieve kweek	Leeftijd positieve kweek (dagen)	Therapie	Resultaat
1.	850	25	IRDS, ODB, PVH, nierinsufficiëntie	afscheiding urethra, bloed tube	10	miconazol	overleden
2.	880	26	IRDS, BPD, PVH, hyperbilirubinemie, ROP, recid. infecties, liesbreuk	huid tube sputum	12	miconazol ketoconazol amfotericine B+ flucytocine	genezen
3.	820	25	IRDS, ODB, BPD, recid. infecties, PVH, hyperbilirubinemie, ileus	huid tube	6	miconazol amfotericine B+ flucytocine	overleden
4.	600	31+5	resp. insufficiëntie, PVH, PVL, sepsis, thrombus, tip navelvene cath., voedingsproblemen	tip navelvene catheter bloed	15	miconazol fluconazol	overleden
5.	2000	35+5	gastroschisis, IRDS, asfyxie, encefalopathie	sputum blaascatheter bloed	35	fluconazol	genezen
6.	3600	39+3	chylothorax, PPHN, thrombus tip CVL, v.cava superior syndroom, convulsies	tip CVL urine bloed thoraxdrain faeces	30	fluconazol	genezen
7.	940	25+6	IRDS, ODB, BPD, PVL, thrombus tip CVL, Lowe syndrome	huid tube urine bloed thoraxdrain tip CVL	12	miconazol fluconazol	genezen
8a.	1005	28	IRDS, ODB, bicuspide aorta klep, sepsis	tip CVL tube urine bloed tip navel arterie lijn faeces	3	miconazol fluconazol	
b.				bloed	65	fluconazol	overleden

BPD = bronchopulmonale dysplasie, CVL = centraal veneuze lijn, IRDS = idiopathic respiratory distress syndrome, ODB = open ductus Botalli, PPHN = persistent pulmonary hypertension of the newborn, PVH = periventriculaire hemorrhage, PVL = periventriculaire leukomalacie, ROP = retinopathy of the preterm infant

logie werden alle voor *Candida*-species positieve kweken in de betreffende periode opgezocht. Van deze patiënten werden de volgende medische gegevens bestudeerd en geregistreerd: zwangerschapsduur, geboortegewicht, klinische diagnoses, het aantal dagen met een endotracheale tube, arteriële lijnen, veneuze lijnen, parenterale voeding en/of antibiotica gebruikt, de verrichte diagnostiek, de therapie, de therapieduur en het klinisch beloop.

RESULTATEN

In totaal werden de status gegevens van 18 patiënten bestudeerd. Drie hadden een luijdermatitis, één pa-

tiënt had orale candidiasis en zes patiënten waren gekoloniseerd zonder aanwijzingen voor een systemische infectie. Acht patiënten hadden een systemische *Candida*-infectie, zeven keer met *C. albicans* en één keer met *C. parapsilosis*. Het betrof zes kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram, één prematuur geborene met ernstige congenitale afwijkingen en één à terme geborene (tabel 1). Twee van de acht patiënten werden verwezen vanuit een ander centrum voor verdere behandeling (patiënt 7 en 8), beiden waren bekend met een systemische *Candida*-infectie op het moment van opname. De klinische presentatie van negen episodes, één patiënt maakte een recidief door, was zesmaal een sepsis en driemaal een

Tabel II: Klinische presentatie bij patiëntjes met een systemische *Candida*-infectie

Patiënt	Klinisch beeld	CRP mg/l	Trombocyten 10 ⁹ /l	Leukocyten 10 ⁹ /l	Differentiatie
1.	septisch	—	61	35,5	2% meta, 1% myelo, 5% staaf, 49% seg, 22% lymfo, 2% eo, 19% mono
2.	verslechtering pulmonale conditie	—	174	7,4	28% seg, 47% lymfo, 11% eo, 14% mono
3.	verslechtering klinische conditie	—	20	7,63	meta, 5% myelo, klinische conditie 11% staaf, 29% seg, 37% lymfo, 5% eo, 10% mono
4.	septisch	574	74	9,36	staaf, 43% seg, 40% lymfo, 6% eo, 5% mono
5.	septisch	—	45	2,9	41% seg, 44% lymfo, 15% mono
6.	septisch	203	21	11,1	2% meta, 65% seg, 32% lymfo, 1% mono
7.	septisch	51	34	20,9	65% seg, 29% mono, 1% eo, 5% mono
8a.	toename apnoes en bradycardieën	37	90	10,3	10% staaf, 66% seg, 22% lymfo, 1% eo, 1% mono
b.	septisch	34	50	7,6	11% staaf, 29% seg, 38% lymfo, 10% eo, 1% baso, 11% mono

Tabel III: Aard van de infectie

Patiënt	Afgenomen kweken				Overigen	Consult oogarts	Aanwezigheid huidinfectie
	bloed	sputum	urine	liquor			
1.	+	+	nv	—	afscheiding urethra	nv	—
2.	nv	+	nv	nv		nv	+
3.	nv	+	nv	nv	tip navel vene cath.	nv	+
4.	+	—	nv	nv		nv	—
5.	+	+	+	nv		nv	—
6.	+	+	+	nv	tip centraal veneuze lijn tip thoraxdrain, faeces	nv	—
7.	+	+	+	nv	tip navel-arteriële lijn, tip thoraxdrain	nv	+
8a.	+	+	+	nv	tip navel-arteriële lijn, faeces	nv	—
b.	+	—	—	—	echocardiografie: fungusbal in arcus aorta	nv	—

nv: niet verricht, +: positieve kweek, -: negatieve kweek

verslechtering in de klinische conditie met bij laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor een infectie (tabel II). Drie patiënten werden voorafgaand aan de systemische infectie behandeld voor een huidinfectie veroorzaakt door gisten. Na het bekend worden van positieve bloedkweken met *Candida*-species vond slechts bij één patiënt uitvoerige nadere diagnostiek plaats naar eventuele haarden elders in het lichaam, bij de overige patiënten was dit onderzoek incompleet of werd in het geheel niet verricht (tabel III).

Predisponerende factoren voor het krijgen van een systemische *Candida*-infectie waren bij alle patiënten aanwezig, allen waren langdurig geïntubeerd, kregen langdurig parenterale voeding en waren behandeld met breed-spectrumantibiotica. Slechts één van de acht patiënten had geen intravasale lijnen. Bij alle patiënten werd de diagnose tijdens het leven gesteld waarna zij werden behandeld met antimicotica (tabel IV), 3 kinderen overleden kortere of langere tijd na het starten van de behandeling en één kind (patiënt 8) overleed aan een recidief-infectie. Bij 2 van de 4 overleden kinderen werd obductie verricht waarbij haarden werden aangetroffen in de nieren, de darmwand

en de long (patiënt 1) en de nieren, lever, hart en longen (patiënt 4).

DISCUSSIE

Hoewel de literatuur suggereert dat systemische *Candida*-infecties steeds vaker voorkomen op neonatale intensive care afdelingen¹⁻⁵ vormen deze infecties vooralsnog geen groot probleem op de afdeling neonatologie in onze kliniek. De overall-incidentie bedroeg 0,35%; 0,7% bij kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram en 1,6% bij kinderen met een gewicht onder de 1000 gram.

De klinische presentatie van deze infecties komt overeen met die van een bacteriële sepsis zodat hiermee bij het afnemen van kweken rekening dient te worden gehouden. *Candida*-soorten mogen nooit als een contaminant van bloedkweken worden gezien. Een positieve kweek is reden om behandeling te starten. Een groter probleem is dat de sensitiviteit van bloedkweken slechts 50% bedraagt. Sero-diagnostiek naar *Candida*-antigeen kan soms uitkomst bieden alhoewel de sensitiviteit hiervan ook verbetering be-

Tabel IV: Therapie, therapieduur en bijwerkingen

Patiënt	Species	Medicatie	Therapieduur (dagen)	Bijwerkingen
1.	<i>C.albicans</i>	miconazol i.v.	6	—
2.	<i>C.albicans</i>	miconazol i.v.	9	—
		ketoconazol p.o.	5	—
		amfotericine B+ flucytosine i.v.	28+19	— hypokaliëmie
3.	<i>C.albicans</i>	miconazol i.v.	4	—
		amfotericine B+ flucytosine i.v.	14+4	— hypokaliëmie — beenmergdepressie
4.	<i>C.albicans</i>	miconazol i.v.	4	—
		fluconazol i.v.	2	—
5.	<i>C.parapsilosis</i>	fluconazol i.v./p.o.	21	—
6.	<i>C.albicans</i>	fluconazol i.v./p.o.	26	passagière verhoging gamma-GT
7.	<i>C.albicans</i>	miconazol i.v.	5	—
		fluconazol i.v.	6	—
		amfotericine B i.v.	29	hypokaliëmie
8a.	<i>C.albicans</i>	miconazol i.v.	14	—
		fluconazol i.v./p.o.	20	—
b.	<i>C.albicans</i>	fluconazol i.v./p.o.	17	—

hoeft.⁹ Moeilijker is de diagnose als het om positieve sputum- of urinekweken gaat. Vaak bestaat er geen systemische *Candida*-infectie. Positieve sputumkweken zijn van belang wanneer er sprake is van klinische verslechtering ondanks antibiotica met de eventueel daarbij behorende afwijkingen op de thoraxfoto. Bij hele jonge neonaten is aangetoond dat endotracheale kolonisatie met *Candida* een verhoogd risico is voor het krijgen van systemische candidiasis.¹⁰ Bij positieve urinekweken, vooral indien de urine is opgevangen in een zakje, moet een blaaspunctie verricht worden evenals echografisch onderzoek van de urinewegen op het voorkomen van corticale abcessen en bezoarvorming.⁵ Wanneer sprake is van een diepe *Candida*-infectie moet nauwkeurig onderzoek plaatsvinden naar eventuele andere lokalisaties. Naast bloedkweken dienen sputum, urine en, indien daar geen contra-indicaties voor aanwezig zijn, liquor microbiologisch onderzocht te worden. Pus afkomstig uit huidlaesies of een gewricht dient eveneens gekweekt te worden op *Candida*. Oogheelkundig onderzoek moet worden verricht om een septische endophthalmitis uit te sluiten.¹¹ Klinisch chemisch laboratoriumonderzoek is weinig specifiek bij systemische gistinfecties. Het leukocytenaantal kan normaal, verhoogd of verlaagd zijn. Wel valt in een aantal gevallen een monocytose en/of eosinoflie op iets wat in de literatuur vaker is beschreven bij systemische *Candida*-infecties.¹² Opvallend bij onze patiënten is ook het optreden van trombocytopenie alhoewel dit niet specifiek is voor systemische *Candida*-infecties.

Intraveneuze toediening van amfotericine B al dan niet in combinatie met 5-flucytosine is zeer effectief bij

de behandeling van systemische *Candida*-infecties. Ernstige bijwerkingen, nierfunctiestoornissen, azotemia en hypokaliëmie bij amfotericine B en beenmergdepressie en leverfunctiestoornissen bij 5-flucytosine vormen echter een beperking. Daarnaast is amfotericine B uitsluitend intraveneus werkzaam.^{4-6,12,13} Recent zijn veel minder toxische, liposomaal amfotericine B-preparaten beschikbaar gekomen voor de behandeling van *Candida*-infecties. De ervaringen bij prematuren, neonaten en zuigelingen met deze middelen zijn nog zeer beperkt.¹⁵

Miconazol, een imidazool-derivaat, wordt eveneens gebruikt bij de behandeling van systemische infecties. Het is minder toxisch maar wordt slechts in geringe hoeveelheid in de urine uitgescheiden zodat het minder geschikt lijkt voor de behandeling van renale *Candida*-infecties. Bovendien is de penetratie van miconazol in de liquor slecht. De ervaringen bij neonaten zijn beperkt en recidieven zijn beschreven.^{15,16} Geen van onze patiënten is tijdens monotherapie met miconazol klinisch verbeterd of genezen. Na korte of langere tijd werd miconazol vervangen door amfotericine B al dan niet in combinatie met flucytosine. Ketoconazol, eveneens een imidazool-derivaat wordt met name gebruikt bij de behandeling van hardnekkige mucocutane *Candida*-infecties. De ervaringen bij systemische infecties zijn beperkt en er zijn geen gegevens bekend bij prematuren.⁵ Gezien bovengenoemde redenen dient het gebruik van imidazoolderivaten bij systemische *Candida*-infecties achterwege gelaten te worden.

Fluconazol, een synthetisch triazool-derivaat, is sinds een aantal jaren beschikbaar voor de behande-

ling van *Candida*-infecties. Het kan zowel intraveneus als oraal worden toegediend. Dit laatste is een groot voordeel gezien de lange therapieduur, tenminste 4 weken, welke noodzakelijk is bij systemische infecties. Het is weinig toxisch, gastro-intestinale bezwaren, passagiere leverfunctiestoornissen, rashes en hoofdpijn zijn beschreven. De ervaringen bij prematuren en neonaten met systemische infecties zijn nog beperkt doch veel belovend.^{17,18} Bij volwassen patiënten met candidemie zonder neutropenie bleek fluconazol even effectief als amfotericine B echter met aanzienlijk minder bijwerkingen.¹⁹ Zes episodes bij onze patiënten werden gedurende kortere of langere tijd met fluconazol behandeld. Bij één patiënt werd een voorbijgaande stijging van gamma-GT waargenomen. Vier patiënten overleden uiteindelijk aan hun infectie, bij één patiënt ging het hierbij om een recidief dat 28 dagen na het staken van de initiële therapie optrad.

Systemische *Candida*-infecties vormen (nog) geen groot probleem op onze neonatale intensive care afdeling. Treedt een infectie op dan is de mortaliteit hoog. Ten aanzien van de diagnostiek en behandeling zijn verbeteringen noodzakelijk. Geadviseerd wordt bij verdenking op een systemisch *Candida*-infectie naast de gebruikelijke sepsisdiagnostiek (CRP, volledig bloedbeeld en kweken van bloed, sputum, urine en liquor voor bacteriologisch onderzoek) ook kweken af te nemen specifiek voor onderzoek op schimmels en gisten. Na overleg met de medisch microbioloog kunnen speciale media en groeicondities toegepast worden om de opbrengst te verhogen. Bij een positieve bloedkweek zal direct gestart moeten worden met medicatie. Bij de aanwezigheid van intravasale lijnen of de aanwezigheid van een corvitiem dient echocardiografisch onderzoek plaats te vinden naar het voorkomen van een catheter gerelateerde thrombus of endocarditis. Een positieve urine- of sputumkweek wordt uitsluitend behandeld bij een klinisch bewezen infectie. In onze kliniek is gezien de reeds eerder genoemde voordelen gekozen voor behandeling met fluconazol: de eerste dag 12 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg per dag in één gift, intraveneus of, wanneer de voeding goed verdragen wordt, oraal. Een alternatief vormt de behandeling met amfotericine B (startdosis 0,25 mg/kg/dag in 6 uur intraveneus toegediend, de volgende dag ophogen met 0,25 mg/kg/dag tot 0,5 mg/kg/dag (serumspiegelcontrole noodzakelijk)) waarnodig in combinatie met 5-flucytosine (100 mg/kg/dag intraveneus of oraal verdeeld over 4 giften). De behandeling varieert van 4 tot 6 weken afhankelijk van de lokalisatie van de infectie, de klinische reactie en kweken. Een goede follow-up na het staken van de therapie noodzakelijk aangezien recidief infecties kunnen voorkomen.

De auteurs willen Dr. L.A.A. Kollee, hoofd afdeling neonatologie Academisch ziekenhuis Nijmegen St. Radboud en Drs. M.J.K. de Kleine, hoofd afdeling neonatologie St. Joseph ziekenhuis Veldhoven bedanken voor het beschikbaar stellen van de patiëntgegevens.

Mevr. drs. K.A. Bergman, kinderarts, (thans afd. kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen), afd. Kindergeneeskunde; dr. J.F.G.M. Meis, medisch microbioloog, afd. Medische Microbiologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, St. Radboud, Nijmegen.

Correspondent: Mevr. drs. K.A. Bergman, afd. Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen, Postbus 90001, 9700 RB Groningen..

LITERATUUR

- 1 Reid M, Rollins N, Halliday H, McClure G. Systemic neonatal candidiasis. *Ulster Med J* 1991;60:35-8.
- 2 Keller MA, Sellers BB, Melish ME et al. Systemic candidiasis in infants. *Am J Dis Child* 1977;131:1260-3.
- 3 Baley JA, Kliegman RM, Fanaroff AA. Dissiminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;73:144-57.
- 4 Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1984;73:138-43.
- 5 Isaacs D, Moxon ER. Neonatal infections. Oxford: Butterworth/Heinemann Ltd. 1991.
- 6 Klein JD, Yamauchi T, Horlcl SP. Neonatal candidiasis, meningitis and arthritis: observations and a review of the literature. *J Pediatr* 1972;81:31-4.
- 7 Johnson DE, Conroy MM, Fokker JE et al. Candida peritonitis in the newborn infant. *J Pediatr* 1980;97:298-300.
- 8 Weese-Mayer DE, Wheeler Fondriest D, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:190-6.
- 9 Matthews RC. Early diagnosis of systemic candidal infection. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:809-12.
- 10 Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, et al. endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *Peadiatrics* 1994;124:789-94.
- 11 Enzenauer RW, Calderwood S, Levin AV, et al. Screening for fungal endophthalmitis in children at risk. *Peadiatrics* 1992;90:451-7.
- 12 Wolach B, Bogger-Goren S, White R. Perinatal hematological profile of newborn infants with Candida antenatal infections. *Biol Neonate* 1991;59:5-12.
- 13 Weisse ME, Person DA, Berkenbauch JT. Treatment of Candida arthritis with flucytosine and amphotericin B. *Perinatol* 1993;13:402-4.
- 14 Baley JE, Meyers C, Kliegman R.M, et al. Pharmacokinetics, outcome of treatment and toxic effects of amphotericin B and 5-flucytosine in neonates. *J Pediatr* 1990;116:791-7.
- 15 Sievers R, Neubauer AP, Natzschka J. Therapie mit liposomalem amphotericin B bei neonataler Pilzsepsis mit enzephalitischer und osteoarthritischer Beteiligung. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994;142:266-8.
- 16 Tuck S. Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. *Arch Dis Child* 1980;55:903-6.

- 17 Bergman KA, Meis JF, Horrevorts AM, Monnens L. Acute renal failure in a neonate due to pelviuric candidal bezoars successfully treated with long-term systemic fluconazole. *Acta Paediatr* 1992;81:709-11.
- 18 Fusano C, O'Keeffe J, Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*

1994;13:351-4.

- 19 Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med* 1994; 331:1325-30.111

Aanvaard 31 augustus 1995.

Regionale lymphadenitis na BCG-vaccinatie

A.M. HORREVORTS, G. DERKSEN-LUBSEN, J.C.H.M. SCHEPP-BEELLEN EN H. BOUTKAN

SAMENVATTING

Regionale lymphadenitis met abcesvorming is de meest voorkomende complicatie na vaccinatie met *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). In Nederland is BCG-vaccinatie niet opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Migratie heeft ertoe geleid dat het aantal vaccinaties is gestegen. Dientengevolge worden de bijwerkingen daarvan vaker gezien. Wij beschrijven twee patiënten met een regionale lymphadenitis met abcesvorming na BCG-vaccinatie. In de discussie wordt ingegaan op de indicaties voor en de effectiviteit van vaccinatie met BCG.

SUMMARY

Regional lymphadenitis and abscess formation are the most common complications of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination. In the Netherlands, BCG vaccination is not part of the National Health Vaccination Program, but migration has led to an increasing number of vaccinations and consequently adverse reactions after BCG-vaccination are more commonly seen. Two patients with regional lymphadenitis and abscess formation after BCG vaccination are described. The discussion will focus on indications for and efficacy of BCG immunization.

INLEIDING

In veel landen, met name die met een hoge tuberculose-incidentie, maakt vaccinatie met *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) deel uit van de strijd tegen tuberculose. In Nederland is vaccinatie met BCG niet opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma, ondermeer vanwege de lage incidentie. Vaccinatie wordt wel aangeboden aan kinderen van wie één of beide ouders uit een land komen met een hoog infectierisico, en in bepaalde gevallen aan reizigers naar deze gebieden. Door de toegenomen migratiestromen wordt meer gevaccineerd en kan de Nederlandse arts vaker dan voorheen worden geconfronteerd met de complicaties ervan. Regionale lymphadenitis is de meest voorkomende complicatie.¹ Daar deze veelal pas optreedt als het ulcus reeds is genezen, wordt niet altijd het verband met de vaccinatie gelegd.² Wij beschrijven hier

twee patiënten met een regionale lymphadenitis met abcesvorming na BCG-vaccinatie. In de discussie wordt uitvoerig ingegaan op de indicaties voor en de effectiviteit van vaccinatie met BCG.

PATIËNTENBESCHRIJVING

Patiënt A. Op de acute polikliniek werd een jongetje van 3½ maand oud gezien met een sinds 1 dag opgemerkte zwelling in de linker oksel. Patiënt had 3 dagen geleden de eerste DKTP-vaccinatie gehad, waarna hij wat hangerig was geweest. Hij is geboren in Colombia en heeft 3 weken na de geboorte aldaar een BCG-vaccinatie gehad. Het gezin (moeder is Zuid-Amerikaanse, vader Nederlander) woont sinds 1 maand in Nederland. De verdere anamnese leert dat hij vaak verkouden is. Hij hoest dan iets, maar zaagt niet. Bij onderzoek wordt een actieve, heldere en vrolijke zuigeling gezien; gewicht 6720 gram (P₅₀), lengte 65 cm (P₇₅), psychomotorische ontwikkeling conform de kalenderleeftijd. De temperatuur is 37,9°C. Op de linker bovenarm ter hoogte van de BCG-injectieplaats bestaat een gering infiltraat. In de linker oksel wordt een solitaire, fluctuerende, pijnlijke zwelling gevoeld met een diameter van 1 tot 1½ cm, welke los ligt van de huid en omringende onderlagen. De huid over de zwelling is niet rood en voelt niet warm aan. In het hoofd-halsgebied worden verder geen lymfomen gevonden. Verder lichamelijk onderzoek van hart, longen en buik levert geen bijzonderheden op. Er wordt geen laboratoriumonderzoek verricht.

De diagnose wordt gesteld op regionale lymphadenitis na BCG-vaccinatie en besloten wordt om af te wachten en de patiënt terug te zien. Gedurende de 4 weken die volgen neemt de zwelling in omvang toe (diameter 2 tot 3 cm) en verkleurt de huid boven de zwelling livide. Ook ontstaat een *functio laesa* van de linker arm. Besloten wordt de patiënt te behandelen met isoniazide (INH) in een dosering van 6 mg/kg eenmaal daags. Een week na de start van de behandeling breekt de zwelling door en in overleg met de kinderchirurg wordt besloten de klier te extirperen. De wond geneest voorspoedig en ook ter hoogte van de BCG-injectieplaats is geen infiltraat meer waar te nemen. INH wordt na 4 weken therapie gestaakt. De uitslag van het pathologisch-anatomisch onderzoek luidde: granulomateuze lymphadenitis; zuurvaste staven werden niet aangetoond. Bij microbiologisch onderzoek werden in het Ziehl-Neelsen-preparaat geen zuurvaste staven gezien; de kweek op mycobacte-