

# Noma, een vergeten aandoening

Dr. K.W. Marck en Dr. G.J.H.M. Ruijs

## Samenvatting

Noma is een orofaciaal gangreen bij jonge kinderen. De etiologie is multifactorieel. Naast ondervoeding spelen factoren als bijkomende ziekten en een slechte mondhygiëne een belangrijke rol bij het ontstaan. De aandoening verloopt doorgaans snel (enkele dagen tot weken) en is zonder medische behandeling meestal lethaal.

De mondiale incidentie wordt geschat op 30.000-140.000. De meeste patiënten worden in Afrika gezien. In economisch goed ontwikkelde landen wordt noma slechts zeer incidenteel waargenomen bij onder andere immuun-gecompromitteerde patiënten en bij neonaten.

De geschiedenis leert dat noma in vroeger eeuwen veel in Europa werd gezien, maar geleidelijk aan tegen het einde van de negentiende eeuw is verdwenen, juist toen de eerste stevige fundamenten voor de microbiologische wetenschap waren gelegd. Uit de schaarse publicaties die vanuit de microbiologie in de eerste helft van de vorige eeuw over deze aandoening zijn verschenen, komt het beeld naar voren dat noma moet worden geduid als een opportunistische infectie waarbij vrijwel zeker orale commensalen zoals *Fusobacterium nucleatum* en een spirocheet (vroeger geduid als *Borrelia vincenti*) een rol spelen. De afgelopen decennia is er geen deugdelijk microbiologisch onderzoek meer verricht naar de micro-organismen die noma veroorzaken.

Trefwoorden: noma, stomatitis gangraenosa, cancrum oris, opportunistische infectie

## Inleiding

Noma is een orofaciaal gangreen dat met name voorkomt bij ernstig ondervoede en door ziekten (mazelen, tyfus, tuberculose, malaria) verzwakte kinderen. De aandoening staat ook bekend als necrotiserende ulceratieve stomatitis, stomatitis gangraenosa, cancrum oris of fusospirochetaal gangreen.<sup>1</sup> De pathogenese van de aandoening verloopt in het kort als volgt. Vanuit een bestaande intraorale infectie, zoals bijvoorbeeld een necrotiserende ulcererende gingivitis, ontstaat een het gelaat invaderende infectie die leidt tot gangreen (figuur 1). Het beloop is doorgaans snel; het gangreen ontstaat binnen enkele dagen tot een week. Bijna pathognomisch is de extreme *foetor ex ore* die

Figuur 1. Een Afrikaans kind met noma: uitgebreid gangreen van de linker gelaatshelft.



de patiënt verspreidt. In dit stadium overlijden de meeste patiënten als gevolg van een sepsis. Een klein deel van de patiënten, naar schatting 10 procent, overleeft het gangreen. Bij hen wordt het necrotisch weefsel afgestoten.

Dr. K.W. Marck, plastisch chirurg, De Pölle 24, 9084 BT Goutum,  
Dr. G.J.H.M. Ruijs, arts-microbioloog, Isala klinieken, Postbus 10400,  
8000 GK Zwolle; correspondentieadres: Dr. K.W. Marck, e-mail:  
k.marck@chello.nl

Sequestervorming van aangedaan aangezichtsskelet is hierbij geen uitzondering. Hierna treedt granulatievorming op in het wondgebied, gevolgd door wondcontractie en reëpithelialisatie. De late gevolgen van noma zijn ernstige mutilatie van het gelaat, trismus (het onvermogen de mond normaal te openen), spraakstoornissen, incontinentia oris en gebitsafwijkingen.<sup>2</sup>

De mondiale incidentie is niet goed bekend. Schattingen lopen uiteen van 30.000-40.000 tot 140.000 slachtoffers per jaar.<sup>3</sup> Noma wordt vooral gezien in landen waar extreme armoede en structurele hongersnood bestaat. Berucht is de direct onder de Sahara gelegen 'noma belt' die zich uitstrekt van Mauretanië tot aan Ethiopië. In de rijke geïndustrialiseerde wereld komt noma zeer incidenteel voor bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten (leukemie, anorexia, HIV) en bij neonaten. Het is verwonderlijk dat er, ondanks de hoge incidentie van noma in Afrika, weinig gevallen worden gerapporteerd van deze aandoening bij HIV-seropositieve patiënten.<sup>4</sup>

#### Historisch perspectief: zoektocht naar 'bacillus nomae'

Hoewel klassieke medische auteurs als Celsus en Galenus al aandoeningen beschreven die veel weg hadden van noma, en in het uit de 14e eeuw geschreven manuscript van de Vlaamse chirurgijn Jan Yperman het middeleeuwse woord voor noma, 'waterkanker' al voorkomt, is de eerste klinische beschrijving te vinden in het *Handboek der Chirurgien* (1595) van Carel Baten.<sup>1</sup> Dat noma in die tijd ook veelvuldig voorkwam in Engeland en Ierland (en toen eveneens weinig aandacht kreeg van de medische stand) komt duidelijk naar voren in een hoofdstuk over noma in het boek van Arnoldus Boot *Medische Waarnemingen over Vergeten Aandoeningen* (1649).<sup>1</sup> Het woord noma voor het orofaciaal gangreen bij kinderen werd gemunt door de Zeeuwse chirurgijn Cornelis van de Voorde in zijn *Nieuw Lichtende Fakkelt der Chirurgie, of hedendaagse Heel-Konst* (1680).<sup>1</sup> In de hierop volgende eeuwen is er in vele Europese landen over noma geschreven; het was een veel voorkomende aandoening (figuur 2).

Gaandeweg werd door observaties duidelijk dat de aandoening zich met name manifesteerde bij de armen, vooral na een mazelenepidemie, en dat er geen aanwijzingen voor 'contagiositeit' was (zij die de bedstee deelden met een nomapatiënt werden niet aangestoken). In de tweede helft van de negentiende eeuw verdween, als gevolg van toenemende welvaart onder de armen, noma geleidelijk aan.<sup>1</sup>

In diezelfde periode was het relatief snelle ontstaan van de microbiologische wetenschap de belangrijkste ontwikkeling in de geneeskunde. Veel ziekteverwekkers zijn in die periode geïdentificeerd, en uiteraard werd er ook volop gezocht naar de 'bacillus nomae'. Al in 1897 beschreef Seiffert spiraalvormige anaerobe micro-organismen in de overgangszone tussen het gangreen en gezond weefsel, in

Figuur 2. Afbeelding uit het proefschrift *De ulcere noma* (Groningen, 1846) van Nicolaas Pel. In de periode 1838-1860 verschenen zes Nederlandse proefschriften over noma.



die tijd geduid als 'cladotrix'.<sup>5</sup> In 1912 verrichtte Stewart histopathologisch onderzoek bij vijf kinderen die in 1910 na een mazelenepidemie in Leeds noma kregen.<sup>6</sup> Hij beschrijft bij alle patiënten in de overgangszone spirillen en fusiforme bacteriën. Naar zijn oordeel betreft het een opportunistische infectie veroorzaakt door de normale mondflora.

In feite zijn we de afgelopen eeuw over het ontstaan van noma nauwelijks wijzer geworden.

In 1940 worden de bevindingen van Stewart vanuit Turkije bevestigd door Eckstein<sup>7</sup> bij een reeks van 12 patiënten (figuur 3), en in 1963 vanuit Nigeria door Emslie,<sup>8</sup> die de micro-organismen duidde als *Fusiformis fusiformis* en *Borrelia vincenti*. Hierna is er, al bijna een halve eeuw lang, geen gericht onderzoek meer gedaan naar de micro-organismen die dit orofaciale gangreen veroorzaken. Bij de taxonomische veranderingen, eigen aan de ontwikkelingen binnen de microbiologie, gaat de eerstgenoemde tegenwoordig als *Fusobacterium nucleatum* door het leven, terwijl onbekend is welke spirocheet tegenwoordig precies schuil gaat achter de hierboven genoemde *Borrelia*.

Figuur 3. Preparaat van weefselvloeistof genomen uit de overgangszone rond een noma-ulcus. Talrijke spiraalvormige en fusiforme micro-organismen zijn zichtbaar; Eckstein (1940).



Een navrant detail in de medische historie van noma is dat de eerste successen van antimicrobiële behandeling zijn beschreven bij nomapatiënten in concentratiekampen tijdens de Tweede Wereldoorlog. In 1943 pasten Duitse onderzoekers 'Globucid', een sulfapreparaat, met succes toe bij een reeks kinderen met noma,<sup>9</sup> terwijl Engelse artsen in 1945 met succes penicilline gaven aan nomapatiënten die ze in Bergen-Belsen aantroffen.<sup>10</sup> Later onderzoek bij grote groepen patiënten in de Filippijnen, Madagaskar, Afghanistan, China, Vietnam en Turkije bevestigden de werkzaamheid van sulfapreparaten en penicilline bij noma.<sup>11</sup> Bij tijdige behandeling kon de mortaliteit worden verlaagd naar circa 20 procent.

#### Recente literatuur

De afgelopen vier decennia is er niet veel over noma gepubliceerd. *Pubmed* geeft bij het zoekwoord *noma* vanaf 1950-2006 390 referenties, zo'n zeven publicaties per jaar. Het afgelopen decennium lijkt de wetenschappelijke belangstelling voor noma iets toe te nemen, met name in de reconstructief-chirurgische wereld, met jaarlijks ruim 13 publicaties. Bij veel publicaties gaat het om een casusbeschrijving, veelal over de reconstructieve chirurgie ervan, om een kleine serie patiënten die reconstructieve chirurgie

ondergingen, of betreft het overzichtsartikelen. Artikelen over onderzoek naar etiologie, pathogenese en microbiologische achtergronden van de aandoening zijn de afgelopen decennia nauwelijks verschenen. Enwonwu heeft gewezen op de hoge incidentie van acute necrotiserende ulceratieve gingivitis bij ondervoede Nigeriaanse kinderen.<sup>12</sup> Hij en Falkler veronderstellen dat de laesies hiervan de *porte d'entrée* vormen voor een *trigger organism* dat het gelaatsweefsel infecteert en destrueert, waarna een gangreneuze polymicrobiële infectie ontstaat.<sup>13</sup> Als mogelijk *trigger organism* wijzen ze op *Fusobacterium necrophorum*.

Dit micro-organisme werd bij zeven van de acht door hen onderzochte nomapatiënten in Nigeria uit het weefseldefect geïsoleerd. Het betrof hier evenwel geen patiënten in de acute fase van de ziekte maar in de herstelfase (zes weken tot twee jaar na het ontstaan van het gangreen) zodat de aanwezigheid van dit micro-organisme ook heel wel secundair kan zijn. Ook weerleggen deze auteurs noch in hun bevindingen, noch in hun discussie de eerdere bevindingen die wijzen op een duidelijke rol van de normale mondflora, *in casu Fusobacterium nucleatum* en de thans onbenoemde spirocheet. Ten slotte heeft Paster *et al.* in 2002 gerapporteerd over een moleculairgenetisch onderzoek (PCR-amplificatie van 16S ribosomaal DNA) bij nomapatiënten.<sup>14</sup> Zij troffen een baaiert aan micro-organismen aan, waaruit geen heldere conclusies zijn te trekken, hetgeen niet verwonderlijk is omdat ook hun patiëntenmateriaal helaas bestond uit *advanced noma lesions* en niet uit biopten genomen uit de overgangsfase bij patiënten in de acute fase van het gangreen.

Uit het bovenstaande komt duidelijk naar voren dat noma een aandoening is die vrijwel volledig gerelateerd is aan extreme armoede, een hoedanigheid die in vroeger eeuwen in onze samenleving niet ongebruikelijk was, maar thans volledig is verdwenen. In economisch minder ontwikkelde landen is daarentegen de aanwezigheid van noma nog dagelijkse realiteit bij de allerarmsten in die samenlevingen. De wereld lijkt hun lot maar al te graag te willen vergeten.

#### Summary

Noma is an orofacial gangrene in young children. The etiology is multifactorial. Beside malnutrition concomitant diseases like measles, and bad oral hygiene play a role in its development. The affection occurs within days or weeks and is almost always lethal if no treatment is given.

The global incidence is estimated as 30,000-140,000. Most patients are seen in Africa. In economically well developed countries noma is observed very incidentally in immunocompromized patients and in neonates.

History shows that in previous centuries noma was seen frequently in Europe. It disappeared there at the end of the nineteenth century, right at the time that microbiology got its fundamentals. The rare microbiological publications

about noma in the first half of the previous century indicate that noma should be considered as an opportunistic infection. Oral commensals like *Fusobacterium nucleatum* and a spirochete (previously identified as *Borrelia vincenti*) are the suspected micro-organisms that give rise to the infection. The last few decades no thorough microbiological investigations have been done to identify the micro-organisms that cause noma.

## Literatuur

1. Marck KW. Noma, het ware gezicht van echte armoede. Uitgeverij Belvédère/Medidact, Alphen aan den Rijn, 2001. ISBN 90-71736-19-9.
2. Bos KE, Marck KW. The surgical treatment of noma. Uitgeverij Belvédère/Medidact, Alphen aan den Rijn, 2006. ISBN 90-71736-31-8.
3. Fieger A, Marck KW, Busch R, Schmidt A. An estimation of the incidence of noma in north-west Nigeria. *Trop Med Int Health* 2003;5:402-7.
4. Hodgson TA, Rachanis CC. Oral fungal and bacterial infections in HIV-infected individuals; an overview in Africa. *Oral Dis* 2002;8 Suppl 2:80-7.
5. Weaver GH, Tunnicliff R. Noma. *J Infect Dis* 1907;4:8-35.
6. Stewart MJ. Observations on the histopathology of cancrum oris. *J Pathol* 1912;16:221-5.
7. Eckstein A. Noma. *Am J Dis Child* 1940;59:219-37.
8. Emslie RD. Cancrum oris. *The Dental Practitioner* 1963;13:481-95.
9. Adelsberger L. Medical observations in Auschwitz concentration camp. *Lancet* 1946;1:317-9.
10. Dawson J. Cancrum oris. *Brit Dental Journal* 1945;79:151-7.
11. Tempest M. Cancrum oris. *Br J Surg* 1966;53:949-69.
12. Enwonwu CO. Epidemiological and biochemical studies of necrotizing ulcerative gingivitis and noma (cancrum oris) in Nigerian children. *Arch Oral Biol* 1972;17:1357-71.
13. Falkler WA, Enwonwu CO, Idigbe EO. Microbiological understandings and mysteries of noma (cancrum oris). *Oral Dis* 1999;5:150-5.
14. Paster BJ, Falkler WA, Enwonwu CO, Idigbe EO, Savage KO, Levanos VA et al. Prevalent bacterial species and novel phylotypes in advanced noma lesions. *J Clin Microbiol* 2002;40:2187-91.