

# Necrotiserende wekedeleninfecties: een stand van zaken

V. Rotsaert, L. Van Kerckhoven, M. Van Brussel, J. Vranckx

Het was Hippocrates die reeds in 500 v. Chr. het dramatische verloop van necrotiserende infecties observeerde en beschreef met de woorden “Velen werden aangevallen... de erysipelas verspreidde snel en uitgebreid over heel hun lichaam... er waren vele doden”. Onvoorstelbaar dat deze woorden 2,5 millennia later nog steeds up-to-date zijn. [1] Necrotiserende wekedeleninfecties (NWDI) blijven een veelbesproken onderwerp in de medische literatuur. De term omvat alle vormen van necrotiserende ziekten van de huid en weke delen (dermis, subcutis, fascia en spier) die eenzelfde beleid naar diagnose en behandeling vereisen. [2-4]

Als tertiair centrum in België, wordt onze dienst Plastische Heelkunde regelmatig geconfronteerd met patiënten die lijden aan zowel necrotiserende als niet-necrotiserende infecties van de huid en weke delen. De NWDI's zijn zeldzaam maar presenteren zich wellicht één- of tweemaal in de carrière van de meeste chirurgen. [2,5] Het zijn snel progressieve en mogelijk lethale infecties van de huid en weke delen met een necrotiserende component. [3] Een gebrek aan pathognomonische tekenen in het begin van de infectie maakt de diagnose niet eenvoudig. Het tijdig stellen van die diagnose is echter onontbeerlijk om de overleving te verbeteren. [6] Het doel van dit artikel is om de huidige stand van zaken omtrent necrotiserende wekedeleninfecties voor te stellen. Tevens hopen we dat dit overzichtsartikel inzichten biedt die toegepast kunnen worden in de klinische praktijk.

## METHODEN

Er werd een grondige bestudering uitgevoerd van de Engelse literatuur met behulp van verschillende databases (Pubmed, Medline, Embase en Web of Science). Dit liet toe om de relevante en belangrijke artikelen voor dit overzichtsartikel te

selecteren. Zoektermen die we gebruikten waren: ‘necrotizing soft tissue infections’, ‘necrotizing fasciitis’, ‘skin and soft tissue infection’, ‘group A streptococcus’ en ‘virulence factors’. Er werd geen tijdsvenster toegepast om een studie van voldoende omvang te verzekeren.

## RESULTATEN

Na het analyseren van de artikelen trachten we de voornaamste bijzonderheden van deze groep infecties toe te lichten. Hiervoor beschrijven we achtereenvolgens de classificatie, epidemiologie, mortaliteit en morbiditeit, de pathogenese, het klinisch beeld, de diagnose en ten slotte de behandeling.

## CLASSIFICATIE

NWDI's kunnen geclassificeerd worden op basis van de anatomische lokalisatie, de diepte van de infectie of op basis van microbiologie. [2] Belangrijk hierbij is te noteren dat zowel de diagnose als de behandeling hetzelfde is, ongeacht de classificatie waartoe de infectie behoort. Ondanks het ontbreken van enig klinisch nut worden de classificaties uitvoerig beschreven in de literatuur. Een algemeen aangenomen classificatie is deze op basis van de microbiologie. Hierbij kunnen we drie types onderscheiden. [7,8]

*Type I-infecties* – polymicrobiële infecties. Vaak worden in het isolaat zowel aëroben (grampositieven en gramnegatieven) als anaëroben gevonden. [8] Tot twee derde van alle NWDI's zou tot deze groep behoren.

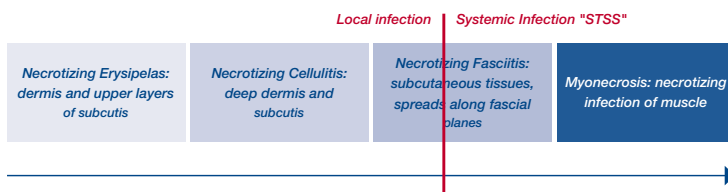
*Type II-infecties* – monobacteriële infecties. De bacteriën die bij deze patiënten aangetroffen worden zijn groep A-streptokokken (GAS). Het zijn deze infecties die zich kunnen presenteren met het ‘Streptococcal Toxic Shock Syndrome’ (STSS) (figuur 1). Deze groep omvat een derde van alle NWDI's-. [5,7]

*Type III-infecties* – zeldzaam. *Vibrio vulnificus* werd beschreven als oorzakelijk marien organisme. [2] Aan dit type infecties worden echter vaak weinig woorden besteed en het ontstaan wordt betwist.

## EPIDEMIOLOGIE

NWDI's zijn zeldzame maar belangrijke aandoeningen. De huidige incidentie van NWDI's in de Verenigde Staten is 1000 gevallen per jaar. [2,5] De reden waarom de mannelijke bevolking frequenter, en erg jonge en oude patiënten net minder frequent getroffen worden, blijft onduidelijk. [6,7,9] Sinds de jaren tachtig wordt een stijging in de incidentie van NWDI's beschreven. [10]

Er zijn associaties beschreven tussen deze infecties en een bepaald aantal reeds bestaande aandoeningen, zoals een immuungecompromitteerde status, diabetes mellitus, malig-



Figuur 1.

V. Rotsaert, assistent dienst Plastische, Esthetische en Reconstructieve Heelkunde, UZ Leuven

L. Van Kerckhoven, co-assistent dienst Plastische, Esthetische en Reconstructieve Heelkunde, UZ Leuven

M. Van Brussel, brandwonden chirurg, dienst Plastische, Esthetische en Reconstructieve Heelkunde, UZ Leuven

J. Vranckx, Diensthoofd Plastische, Esthetische en Reconstructieve Heelkunde, UZ Leuven

niteiten, alcoholisme etc. [3,5,7] NWDI's kunnen echter ook volledig gezonde en jonge individuen treffen. [2,6] Infectiologie heeft ons geleerd dat er een ingangspoort bestaat voor elke infectie. Het is erg opvallend dat dit principe niet lijkt te gelden voor NWDI's. Ingangspoorten kunnen hierbij immers slechts vastgesteld worden in 50% van de gevallen. [4,6] In de andere gevallen spreekt men van idiopathische infecties. [11]

### MORTALITEIT EN MORBIDITEIT

De mortaliteit is over de jaren heen niet noemenswaardig veranderd, ondanks de vorderingen in de moderne geneeskunde, en varieert tussen 6% en 76% (tabel 1). [11]

Auteurs trachten meer inzicht te krijgen in de aandoening om de mortaliteit te doen dalen. Dit is de reden waarom verschillende auteurs risicofactoren proberen aan te duiden. Deze voorspellingsfactoren omvatten niet-variabele risicofactoren (leeftijd, geslacht) en variabele risicofactoren (opname met wittebloedceltelling boven  $30000 \times 10^3/\text{mL}$ , creatinine boven 2 mg/dL en hartziekten). Ondanks vele pogingen om beïnvloedbare risicofactoren te identificeren, werd slechts één factor vastgesteld die onafhankelijk de overleving beïnvloedt, namelijk de vertraging die opgelopen wordt tussen ziekenhuisopname en chirurgisch debridement. [6]

De gerapporteerde morbiditeit kan bestaan uit functionele beperkingen, amputatie, ernstige littekenvorming, acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), nosocomiale infecties, etc. Deze kan oplopen tot 82%. [2]

### PATHOGENESE

Het proces van de necrotiserende infecties start in de oppervlakkige fascia door de proliferatie van bacteriën. Deze bacteriën produceren verschillende enzymen en toxines die verspreiding via de fasciavlakken toelaten, zoals de afbraak van fascia door hyaluronidase. Dit proces noemt men de horizontale fase van de infectie. De daaropvolgende trombose van arteriën en venen die optreedt door de fascia heen en ook de necrose met veel oedeemvorming zijn sleutelbegrippen in het pathologisch proces. Naarmate dit proces vordert, worden de perforerende voedende vaten naar de huid beschadigd door trombose, de verticale fase. [3,12]

In geval van het STSS verloopt het ziekteproces anders. Hierbij zijn exotoxines, geproduceerd door de GAS, de oorzaak van een massieve productie van lymfocyten. In plaats van 0,01% van T-celactivatie die optreedt bij blootstelling aan normale antigenen zullen deze superantigenen tot 20% van de T-cel populatie activeren. [13] Deze T-cellen produceren een fulminante cytokinenstorm. Als gevolg hiervan treden de coagulerende en fibrinoliserende cascaden op die we zien bij STSS (tabel 2) [3,14]

Vereiste voor veroorzaken infectie	Voorzieningen van de GAS
Immuunsysteem verschalken	Antifagocytair kapsel: M-proteïne, Hyaluronzuur, C5a peptidase
Adherentie	Adhesinen: M-proteïne, Lipoteichoïnezuur, Fibronectine bindende proteïnen
Kolonisatie	M-positieve stammen vormen microkolonies
Penetratie/Invasie	Invasinen: M1-proteïne, Fibronectine,

Figuur 2. GAS bevatten gesofisticeerde virulentiemechanismen die infectie bij de gastheer veroorzaken.

Auteur, jaartal	Mortaliteit (%)
Nisbet, 2011	30
Endorf, 2009	24-30
Anaya, 2005	24-34
Wong, 2003	21
Wall, 2000	29
Bilton, 1998	21
Elliott, 1996	25
McHenry, 1995	29
Freischlag, 1985	52
Stamenkovic, 1984	47
Meleney, 1924	20
Jones, 1871	46
gemiddelde	31,75
mediaan	29

Figuur 1. NWDI, overzicht van mortaliteitscijfers in de wereldliteratuur door de jaren heen.

### KLINISCH BEELD

Vroege tekenen van een NWDI kunnen bedrieglijk lijken op symptomen van niet-NWDI's, zoals cellulitis of erysipelas. [8,9] Deze vroege symptomen lijken vaak triviaal en bestaan uit pijn, erytheem, oedeem en een warme huid. Wanneer de infectie echter voortschrijdt, zullen er klinische tekenen ontstaan die het vermoeden van een NWDI sterk moeten doen toenemen. Zo ontstaan er snel progressieve huidverschijnselen zoals sereuze bullae, erytheem en induratie van de huid. De aangetaste zone zal zich verspreiden binnen de 24 tot 48 uur na de initiële teken. [6,15] In een laat stadium ontstaan de zogenoemde 'harde tekenen'. Deze zijn hemorragische bullae, een donkere huidverkleuring, vervellen van de huid, necrose, anesthesie en crepitaties. [9,15] De aanwezigheid van deze huidverschijnselen wijst op de diagnose van een NWDI tot het tegendeel bewezen is (Figuur 2). Toch moeten we benadrukken dat de afwezigheid van deze symptomen de ziekte niet uitsluit. [15]

Wanneer de patiënt zich presenteert met systemische tekenen, ontwikkelt hij mogelijk een toxischshocksyndroom. In dit geval zal het klinisch beeld nog sneller en heviger ontwikkelen. Hierbij is naast uitgesproken pijn ook hypotensie, tachycardie en koorts aanwezig. [11] Multiorgaanfalen (renale dysfunctie, ARDS, etc.) kan ook optreden. [15] Onmiddellijke resuscitatie en behandeling zijn cruciaal voor het redden van zowel het lidmaat als het leven.

### DIAGNOSE

Een vertraging in de diagnose van een NWDI resulteert in een significante stijging van mortaliteit. Wong en collega's hebben duidelijk aangetoond dat een vertraging van 24 uur tussen ziekenhuisopname en heelkundig ingrijpen resulteert in een verhoogde mortaliteit (relatief risico van 9,4). [6,12]



*Figuur 2. Voorbeeld van een NWDI bij een intraveneuze druggebruiker met aanwezigheid van harde tekenen.*

Desondanks blijft het stellen van een diagnose een uitdaging gezien de initiële, vaak misleidende presentatie. Verdachte tekenen (cfr. 'klinisch beeld') zouden onmiddellijk moeten leiden tot een verhoogde alertheid. Wanneer deze symptomen niet aanwezig zijn, zoals vaak in de initiële fase van het ziekteproces, zijn er een drie 'rode vlaggen' die een hint kunnen geven. De belangrijkste hiervan is een disproportionele pijn in vergelijking met schijnbaar beperkte huidletsels. [6,15] Een tweede aanknooppunt is een onduidelijke afbakening van de huidletsels, dit in contrast met meer oppervlakkige infecties zoals erysipelas of cellulitis. Een derde belangrijke aanwijzing is pijn die zich uitstrekt buiten de zichtbare grenzen van de betrokken zone. [6,8,9]

In deze gevallen behoren zowel nauwkeurige observatie als chirurgische exploratie tot de mogelijke behandelingsaanpak. [3,9] In ons centrum opteren we vaak voor een chirurgische exploratie omdat dit de inspectie van de diepere lagen toelaat. Ondanks het feit dat de diagnose van NWDI berust op een klinisch vermoeden, zullen artsen steeds trachten een zekerheidsdiagnose te stellen. Hiervoor werden verschillende tools ontwikkeld die de differentiatie vergemakkelijken. Zo werden hematologische en biochemische parameters, beeldvormingstechnieken en onderzoek van vriescoupes geanalyseerd bij het stellen van de differentiële diagnose. [6,3,12,16] Tot nu toe worden deze tools echter enkel beschouwd als hulpmiddelen bij het klinisch beeld. [6,12]

Aangezien er preoperatief geen klinische pathognomonische tekens zijn, wordt de zekerheidsdiagnose enkel bekomen door pathologisch onderzoek van weefselculturen en peroperatieve bevindingen. Na het uitgebreid vrijleggen van het aangetaste gebied moet de chirurg nauwlettend toezien op de volgende tekenen die als pathognomonisch beschouwd kunnen worden. [6,7,12,15]

1. Grijs, necrotische, getromboseerde bloedvaten
2. Grijs aspect van de fascia in geval van necrotiserende fasciitis
3. Niet-contraherende spieren bij myonecrose
4. Afwezigheid van bloeding
5. Weeë geur
6. Eetervorming lijkend op troebel water
7. Vingerteken (weerstand van de fascia tegen vingerdissectie is verloren)

## BEHANDELING

De behandeling bestaat uit drie pijlers: [3,5]

1. Broncontrole door prompte en agressieve chirurgische excisie.
2. Snelle toediening van empirische breedspectrum antibioticatherapie.
3. Adequate en tijdige fysiologische ondersteuning.

De eerste pijler kan beschouwd worden als de hoeksteen van de behandeling. Niet enkel in aanwezigheid van 'harde tekenen', maar ook bij het vermoeden van een NWDI op basis van rode vlaggen kan het best onmiddellijk overgegaan worden tot chirurgische exploratie en zo nodig debridement. Hierbij wordt al het niet-vitale weefsel verwijderd, inclusief de aangestaste huid (i.e. afgelijnde zones van roodheid). In dit stadium domineert de verwijdering van al het dode weefsel en niet zozeer de latere reconstructiemogelijkheden. [2,4] Vaak zijn verschillende heelkundige ingrepen noodzakelijk. De meeste auteurs raden standaard een re-look aan na 24 uur, of eerder natuurlijk in geval van verslechtering van de patiënt.

De initiële antibiotische therapie zou een combinatie moeten vormen van verschillende antibiotica die werken tegen grampositieven, gramnegatieven en anaeroben. [2,5,8] De toepassing is steeds intraveneus. In ons centrum wordt een combinatie van cefepime (Maxipime<sup>®</sup>), clindamycine (Dalacin<sup>®</sup>) en ornidazole (Tiberal<sup>®</sup>) toegediend. Zodra het antibiogram bekend is, worden van antibiotica geswitcht om resistentie te voorkomen. [3,7]

## BESLUIT

NWDI's blijven een hot topic binnen de geneeskunde. NWDI's zijn zeldzame maar destructieve infecties met een hoge mortaliteit en morbiditeit. De volgende stellingen gelden voor alle aandoeningen van het spectrum.

1. NWDI's zijn urgenties die dag en nacht kunnen voorkomen en zich kunnen presenteren met een toxische-shocksyndroom. Daarom is een uniform beleid aangegeven dat een vroege diagnose van de ziekte stelt en een consequente behandeling garandeert.
2. Groep A-streptokokken spelen een belangrijke rol in deze infecties. Vermoedelijk zijn deze bacteriën in meer dan een derde van de gevallen het oorzakelijk pathogeen.
3. Grondig inzicht in de pathogenese van NWDI's is cruciaal om de drijfveer te begrijpen die achter de huidige modus operandi schuilgaat. De huid toont enkel het topje van de ijsberg. Operatief debridement is dan ook de hoeksteen van de behandeling. Bij twijfel is het beter om chirurgisch in te grijpen dan om af te wachten.

Het bestuderen van de literatuur samen met de knowhow die we vergaarden in ons centrum liet ons toe om een aantal praktische adviezen te formuleren voor artsen die geconfronteerd worden met vermoeden van NWDE's. Volgend protocol is uiterst behulpzaam wanneer men een vroeg stadium van een NWDI vermoedt.

1. Hoge alertheidsgraad.
2. Contacteer zo snel mogelijk een chirurg.
3. Lijn de aangetaste zone af met een donkere stift.

4. Gebruik niet-occlusieve verbanden zodat deze gemakkelijk geopend en gesloten kunnen worden.
5. Controleer regelmatig de status van de patiënt, tenminste om de 2 uur en sneller wanneer de status verandert.
6. Continue monitoring van de verdachte zones.
7. Hou de patiënt nuchter zodat er nooit een anesthesiologisch bezwaar kan zijn tegen heelkundig ingrijpen.

## LITERATUUR

1. Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotizing fasciitis. *Lancet* 1994;344:556.
2. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2009;208:279-88.
3. Malangoni MA. Necrotizing soft tissue infections: are we making any progress? *Surgical infections* 2001;2:145-50.
4. Freischlag JA, Ajalat G, Busuttill RW. Treatment of necrotizing soft tissue infections: the need for a new approach. *Am J Surg* 1985;149:751-5.
5. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007;44:705-10.
6. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85A:1454-60.
7. Elliot D, Kufera JA, Myers RA. The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 2000;179:361-6.
8. Jamal N, Teach SJ. Necrotizing fasciitis. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:1195-9.
9. Wall DB, De Virgilio C, Black S, Klein SR. Objective criteria may assist in distinguishing necrotizing fasciitis from non-necrotizing soft tissue infection. *Am J Surg* 2000;179:17-21.
10. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalén C. The epidemiology of severe streptococcus pyogenes associated disease in Europe. *Eurosurveillance* 2005;10:179-84.
11. McHenry CR, Brandt CP, Piotrowski JJ, et al. Idiopathic necrotizing fasciitis: recognition, incidence and outcome of therapy. *Am Surg* 1994;60:490-4.
12. Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:101-6.
13. Groeneveld PH. De rol van superantigenen bij infectieziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2235-8.
14. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infectious Diseases* 2003;3:191-200.
15. Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol* 2007;46:1036-41.
16. Stegeman SA, Nijhuis I, Leeuwen AM van, Bonsing BA, Steenvoorde P. The value of frozen section biopsy in diagnosing necrotizing fasciitis: proposal of a new grading system. *Journal of tissue viability* 2012;21:13-6.

## SAMENVATTING

Het doel van dit artikel is om een overzichtsartikel aan te bieden dat de huidige stand van zaken omtrent necrotiserende wekedeleninfecties beschrijft. Deze infecties omvatten een spectrum van zeldzame en snel progressieve necrotiserende aandoeningen van de huid en de weke delen met mogelijk systemische weerslag. Deze infecties zijn geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit.

We doorzochten verschillende databases en filterden hieruit de relevante artikelen. Er werd geen tijdsvenster toegepast. Door het grondig bestuderen van deze artikelen konden we de huidige stand van zaken omtrent necrotiserende wekedeleninfecties destilleren. We kaarten de verschillende aspecten van deze groep van infecties aan, namelijk de classificatie, epidemiologie, mortaliteit, pathofysiologie, klinisch beeld, diagnose en de behandeling. Ook bespreken we enkele hypothesen die verder onderzoek vereisen.

Ten slotte vatten we de voornaamste aspecten voor de klinicus samen. Deze bestaan uit drie stellingen: 1) necrotiserende wekedeleninfecties zijn zeldzame aandoeningen die op elk moment kunnen voorkomen, ze kunnen zich presenteren als een toxischeshocksyndroom en vereisen steeds spoedeisende hulp. 2) Groep A-streptokokken spelen een belangrijke rol bij deze infecties. 3) Inzicht in de pathogenese van deze infecties is cruciaal om de rationale te begrijpen achter de huidige modus operandi wanneer een necrotiserende wekedeleninfectie vermoed wordt.

## TREFWOORDEN

necrotiserende wekedeleninfecties – necrotiserende fasciitis – groep A-streptokokken – huid en wekedeleninfecties – virulentiefactoren.

## CORRESPONDENTIEADRES:

Dr. V. Rotsaert  
 Universitaire Ziekenhuizen Leuven  
 Afdeling Plastische, Esthetische en Reconstructieve Heelkunde  
 Herestraat 49  
 B- 3000 Leuven  
 E-mail: veerle.rotsaert@uzleuven.be