

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/2066/22085>

Please be advised that this information was generated on 2020-09-18 and may be subject to change.

de gynaecologen die de informatie gaven over het pilgebruik van hun patiënten en alle vrouwen die aan het onderzoek deelnamen.

Wij danken M.H.T.A.Camps, P.M.M.Beensterboer, E.B. Ypma, A.J.M.Osendarp en W.Klokman voor de ontwikkeling en (of) het onderhouden van de database.

Dit onderzoek werd gesubsidieerd door de Nederlandse Kankerbestrijding (NKI86-4) en het Praeventiefonds (28-1814).

ABSTRACT

Oral contraceptives and the risk of breast cancer

Objective. To gain an insight into the relationship between the use of oral contraceptives (OC) and the risk of breast cancer.

Design. Population-based case-control study.

Setting. The Netherlands (districts of 4 regional cancer centres 'Amsterdam', 'East', 'West' and 'South').

Method. 918 patiënten with invasive breast cancer, diagnosed in the period 1986-1989, at the age of 20-54 years, were pair-matched on age and district with controls randomly selected from municipal registers. Information on OC use was obtained from the women by an interview and from their (former) prescribers by a written questionnaire.

Results. Overall, the use of OC for 12 years or more was associated with a relative risk of breast cancer (RR) of 1.3 (95% confidence interval: 0.9-1.9) compared with never-users. This increased risk concerned developing breast cancer at an early age (< 36 yrs; $p = 0.08$) and in later life (46-54 yrs; $p = 0.004$), but not the intermediate age group (36-45 years). The RR of breast cancer before the age of 36 was 2.1 (1.0-4.5) for OC use of 4 years or longer, compared with shorter or no use. With increasing duration of use of OC before the age of 20, an increasing risk of breast cancer before the age of 36 was found (RR = 1.44 per year of OC use before age 20, $p = 0.04$). OC use during the preceding three years was associated with an elevated risk of breast cancer in later life (46-54 years; RR = 1.9 (0.9-4.1) $p = 0.02$).

Conclusion. In this study an increased risk of breast cancer at an early age was found for women using OC for four years or longer. As prolonged OC use started not before the seventies, the final effect on the prevalence of breast cancer in later life can only be determined in the next 10 years.

LITERATUUR

- 1 Leeuwen FE van. Mammacarcinoom en de pil: een puzzel met ontbrekende stukjes [review]. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:2300-3.
- 2 Burger CW, Bouwma AE, Stellingwerff GC, Kenemans P. 'De pil' en kanker van de vrouwelijke geslachtsorganen en de mamma. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:16-21.
- 3 UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women [review]. Lancet 1989;i:973-82.
- 4 Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. Am J Epidemiol 1989;129:125-37.
- 5 Rookus MA, Leeuwen FE van. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. Lancet 1994;344:844-51.
- 6 Wingo PA, Lee NC, Ory HW, Beral V, Peterson HB, Rhodes P. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. Obstet Gynecol 1991;78:161-70.
- 7 Paul C, Skegg DCG, Spears GFS. Oral contraceptives and risk of breast cancer. Int J Cancer 1990;46:366-73.
- 8 White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. J Natl Cancer Inst 1994;86:505-14.
- 9 Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature [review]. Contraception 1991;43:597-642.
- 10 Malone KE, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer [review]. Epidemiol Rev 1993;15:80-97.
- 11 Bernstein L, Pike MC, Krailo M, Henderson BE. Update of the Los Angeles study of oral contraceptives and breast cancer: 1981 and 1983. In: Mann RD, editor. Oral contraceptives and breast cancer. London: The Royal Society of Medicine, 1990.
- 12 Thomas DB, Noonan EA. Risk of breast cancer in relation to use of combined oral contraceptives near the age of menopause. Cancer Causes Control 1991;2:389-94.
- 13 Thomas DB, Noonan EA. Breast cancer and specific types of combined oral contraceptives. Br J Cancer 1992;65:108-13.

Aanvaard op 20 februari 1995

Casuïstische mededelingen

Gegeneraliseerde histoplasmose door endogene reactivering van een latente infectie bij een HIV-seronegatieve man

R.A.C.KOOT, S.H.M.VAN UUM, A.H.J.NABER EN J.F.G.M.MEIS

Zie ook de artikelen op bl. 1430 en 1436.

Als gevolg van het geïntensiveerde reisverkeer krijgen wij in toenemende mate te maken met ziektebeelden die veroorzaakt worden door ziekteverwekkers die in Ne-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Pathologie: R.A.C.Koot, assistent-geneeskundige.
Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: S.H.M.van Uum, assistent-geneeskundige; A.H.J.Naber, internist.
Afd. Medische Microbiologie: dr.J.F.G.M.Meis, medisch microbioloog.
Correspondentie-adres: dr.J.F.G.M.Meis.

SAMENVATTING

Bij een 63-jarige Nederlandse, HIV-seronegatieve man die sinds 6 maanden pijn en jeuk rond de anus had, met een perianaal ulcus en een solitair ulcus in het sigmoïd, werd de ziekte van Crohn vermoed. Hij werd behandeld met corticosteroiden, maar overleed later. Bij postmortaal onderzoek werd een voor Nederland zeer zeldzame gegeneraliseerde schimmelinfectie, veroorzaakt door *Histoplasma capsulatum*, gediagnostiseerd. Patiënt was eerder in Honduras geweest. Naast het belang van de reisanamnese illustreert de ziektegeschiedenis dat de klinische presentatie en het histopathologisch beeld kunnen leiden tot differentiaal-diagnostische problemen met de ziekte van Crohn.

derland niet endemisch zijn. Soms kan het gaan om endogene reactivering van een (latente) infectie opgelopen tijdens een eerder verblijf in een endemisch gebied. Histoplasmose door *Histoplasma capsulatum* is endemisch in bepaalde gebieden van Noord-, Centraal- en Zuid-Amerika. Een gegeneraliseerde infectie is de ernstigste manifestatie van deze verwekker en wordt vaak veroorzaakt door endogene reactivering bij personen die eerder tijdens hun verblijf in een endemisch gebied voor histoplasmose besmet zijn geraakt. Endogene reactivering is vooral bekend na een HIV-infectie, maar kan ook optreden bij hematologische maligniteiten, bij gebruik van immunosuppressiva of op oudere leeftijd.¹⁻⁴ Een onbehandelde gegeneraliseerde histoplasmose verloopt vaak dodelijk, terwijl vroegtijdige herkenning en behandeling vaak genezing geven. De volgende ziektegeschiedenis toont dat de diagnose 'gegeneraliseerde histoplasmose' te laat gesteld kan worden wanneer de reisanamnese onvoldoende aandacht krijgt en onvoldoende rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van endogene reactivering van een importziekte.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 63-jarige heteroseksuele man met Nederlandse nationaliteit, werd in mei 1994 elders gezien wegens sedert 6 maanden bestaande jeuk en pijn rond de anus. Hij had geen diarree. Bij lichamelijk onderzoek werd een perianaal ulcus gevonden. Histologisch onderzoek van bipten uit dit ulcus toonde het beeld van een granulomateuze ontsteking waarin geen micro-organismen werden gevonden. Omdat een schimmelinfectie niet werd overwogen, werd additionele kleuring van histologische preparaten met de methenamine-zilverkleuring volgens Grocott, ter accentuering van fungi, niet verricht. Conservatieve lokale behandeling met zinkolie gedurende enkele maanden gaf geen verbetering van de klachten. Derhalve werd aanvullend onderzoek verricht. Oriënterend bloedonderzoek leverde geen bijzonderheden op. Faeceskweken, zowel banale als specifieke, toonden geen verwekker. De Mantoux-reactie was negatief. Bij coloscopie werd in het sigmoïd een vrij scherp begrensd ulcus gezien. Bipten hiervan lieten confluërende granulomen zien. Op grond van deze bevindingen werd de diagnose 'ziekte van Crohn' overwogen. Gestart werd met prednison 40 mg 1 dd en mesalazine 500 mg 3 dd. Tijdens deze behandeling ging de toestand van patiënt achteruit: het perianale ulcus veranderde niet, hij verloor 20 kg lichaamsgewicht en hij kreeg piekende koorts tot 39°C. Tevens kreeg patiënt slikklachten en er ontstonden erosieve veranderingen van het mondslijmvlies.

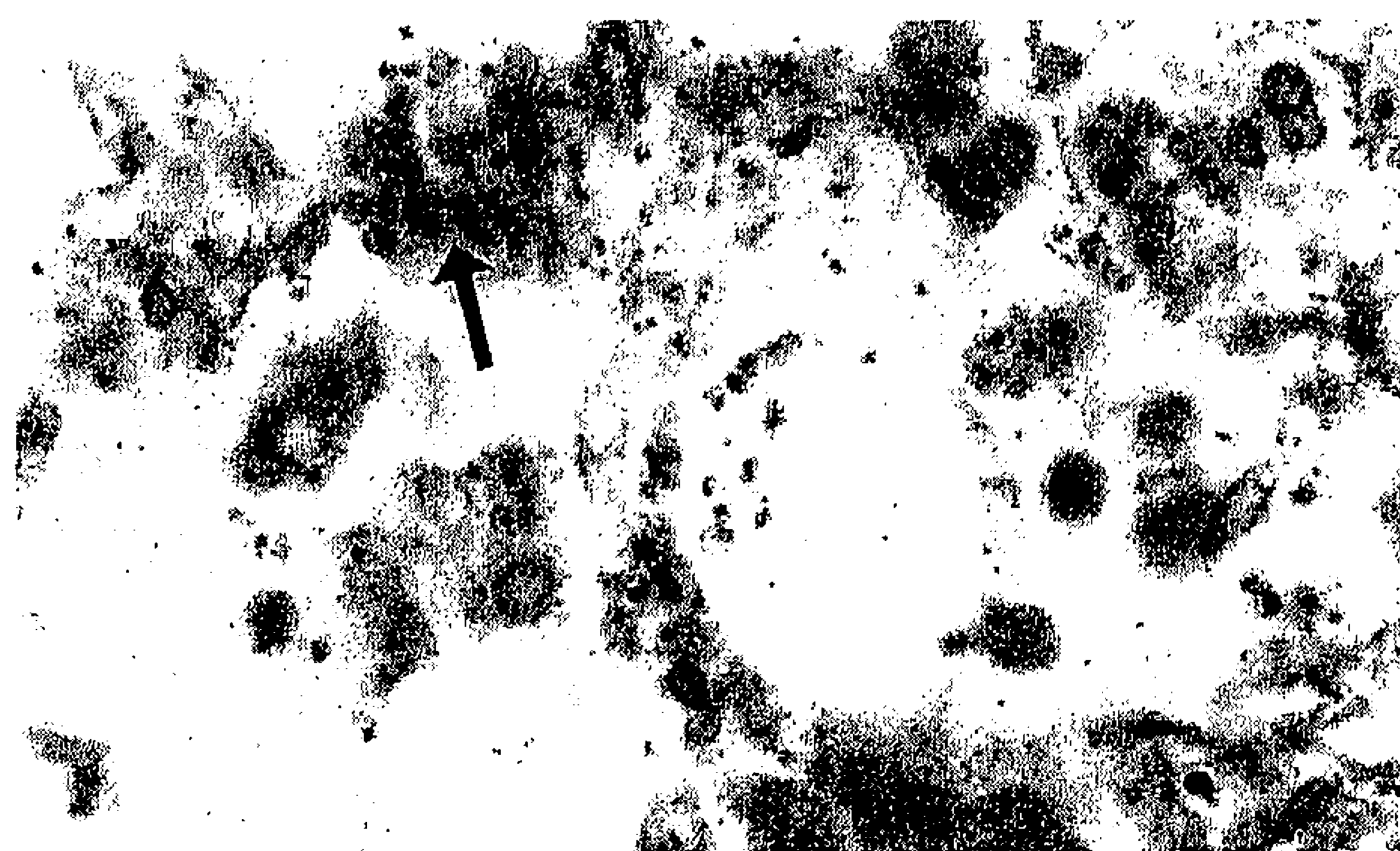
Voor verder onderzoek werd patiënt opgenomen op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van ons ziekenhuis. Blijkens aanvullende anamnese was hij twee jaar voor aanvang van de klachten gedurende 3 maanden in Honduras geweest. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een zieke, magere man met een 6 cm groot, ulcererend defect rond de anus. De tonus van de *M. sphincter ani externus* was verminderd. De resultaten van het laboratoriumonderzoek waren: BSE: 5 mm/1e uur, hemoglobineconcentratie: 9,0 mmol/l, aantal leukocyten: $2,8 \times 10^9/l$ met in de differentiatie 85% segmentkernige neutrofiële granulocyten, 8% lymfocyten en 1% eosinofiele granulocyten. De waarden voor mineralen, leverenzymen, glucose, creatinine en eiwitspectrum waren niet afwijkend.

Op een thoraxröntgenfoto en bij echografisch onderzoek van de bovenbuik werden geen afwijkingen gezien. Bij coloscopie werd in het sigmoïd een circumschrikt ulcus gezien met opge-

worpen rand, omgeven door een rode hof. Histologisch onderzoek van de sigmoïdbiopen toonden een chronische, niet-specifieke ontsteking zonder granuloomvorming. Parasitaire structuren werden niet gezien. In de Grocott-kleuring werden geen giststructuren gevonden. Kweken van de biopen lieten geen groei zien. Het perianale ulcus werd dit keer niet gebiopen. Vanwege twijfels over de diagnose 'ziekte van Crohn' werden de histologische coupes van de elders afgenomen perianale en sigmoïdbiopen opgevraagd. Revisie van deze coupes leverde geen nieuwe gezichtspunten op. Faecesonderzoek naar pathogene bacteriën, wormen, cysten en wormeieren gaf negatieve uitslagen, evenals serologisch onderzoek naar hepatitis B, lues en HIV-infectie.

Patiënt kreeg sondevoeding en de prednisonmedicatie, waarmee hij inmiddels gedurende 6 weken werd behandeld, werd snel afgebouwd. Ter ontlasting van het ulcererend defect rond de anus werd een dubbelloops colostoma aangelegd. Peroperatief werd glucocorticoïdsuppletie toegediend.

Een dag na de operatie kreeg patiënt acute ademnood en had hij verschijnselen van hypovolemische shock. Bij spoedlaparotomie werd 1 l bloed in de buik gevonden zonder duidelijke bloedingsplaats. Patiënt overleed na een niet-succesvolle reanimatie. Bij obductie werd een 6 cm groot, ulcererend huiddefect gezien, concentrisch rond de anus, en in het colon descendens 4 circumschripte ulcera, met duidelijke opgeworpen rand, waarvan de diameter varieerde van 1 tot 3,5 cm. De bijnieren waren sterk vergroot (gezamenlijk gewicht bijnieren: 49,0 g; normaal: 8,2-18,2) en toonden op snede centrale necrose. Histologisch onderzoek na obductie toonde een uitgebreide granulomateuze ontsteking veroorzaakt door een overwegend intracellulair micro-organisme, vermoedelijk *H. capsulatum*, in perianale huid, colonulcera, bijnieren, nieren, lever, milt, beenmerg, lymfklieren, longen en myocard (figuur). Uit het obductiemateriaal groeide na 4 dagen incubatie op een Sabouraud-glucoseplaat een schimmel die gedetermineerd werd als *H. capsulatum*. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een hematologische maligniteit. In de longen werd een diffuse granulomateuze ontsteking gezien zonder necrose of verkalkingen. De diagnose 'gegeneraliseerde histoplasmose door endogene reactivering' werd gesteld. Bij hernieuwde revisie van de elders afgenomen perianale en sigmoïdbiopen werden nieuwe coupes gemaakt, die alsnog werden gekleurd volgens Grocott; daarin werden micro-organismen gevonden die pasten bij *H. capsulatum*. In biopen afgenomen in ons ziekenhuis werden, ook bij revisie, geen micro-organismen gevonden.



Microscopisch beeld van de rechter bijnier van patiënt A: intracytoplasmatisch liggen 2-4 µm grote, ovaal-ronde gisten (pijl), die in de methenamine-zilverkleuring volgens Grocott donkerbruin aankleuren tegen een lichtgroene achtergrond (1000 × vergroot).

H. capsulatum is een dimorfe schimmel die endemisch voorkomt in het stroomgebied van de Mississippi in het zuiden en oosten van de Verenigde Staten, de landen rond het Caribische gebied en enkele landen in Zuid-Amerika.¹ Infectie vindt meestal plaats door inhalatie van sporen, welke in de gastheer transformeren naar een intracellulaire pathogene gistvorm. Systemische disseminatie kan plaatsvinden door intracellulaire infectie van de macrofagenpopulatie in beenmerg, lever, milt en andere organen. Bij geringe tot matige blootstelling verloopt de infectie in 50-90% van de gevallen asymptomatisch.¹ Symptomatische infecties kunnen zich presenteren als acute pulmonale vorm, chronische pulmonale vorm en gegeneraliseerde histoplasmose. De incidentie van gegeneraliseerde histoplasmose bij normale volwassenen is ongeveer 1 per 2000 gevallen van histoplasmose.⁶ Deze incidentie is hoger bij jonge kinderen en bij immuungecompromitteerde volwassenen, met name bij patiënten met AIDS, uit endemische gebieden. In deze gebieden komt histoplasmose bij AIDS met dezelfde frequentie voor als cryptokokkose.

De symptomen van gegeneraliseerde histoplasmose zijn algehele malaise, vermoeidheid, koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten en klachten van de luchtwegen.¹⁻³ Bij lichamelijk onderzoek worden in ongeveer eenderde van de gevallen hepatosplenomegalie en lymfadenopathie gevonden. Mucocutane laesies zijn slechts in 3-25% van de gevallen aanwezig.

Histoplasmose kan worden aangetoond door middel van microscopisch onderzoek (histologisch en cytologisch), kweek en serologisch onderzoek (antigeen- en antilichaambepaling). Naast een zorgvuldige reisanamnese zijn de mucocutane laesies van belang voor de diagnose, omdat gisten uit deze laesies kunnen worden aangetoond met behulp van microscopisch onderzoek en kweek. Bij ontbreken van mucocutane laesies kan een beenmergpunctie of leverbiopsie worden overwogen. Indien de bijniere zijn vergroot, kan ultrasonografisch geleide aspiratiecytologie, in combinatie met microbiologisch onderzoek, bijdragen tot de diagnose.⁷ Zowel bij cytologisch als histologisch onderzoek kan men de ovaal-ronde gisten het beste visualiseren met behulp van de methenamine-zilverkleuring volgens Grocott. De 2-4 µm grote micro-organismen kunnen, wanneer men hierop bedacht is, ook in de routinematig toegepaste hematoxyline-eosine- en de perijoodzuur-Schiff (PAS)-kleuring worden gezien.

De overwegend intracellulaire aanwezigheid in macrofagen onderscheidt *H. capsulatum* van extracellulaire giststructuren, zoals *Candida*, *Penicillium marneffei*, *Cryptococcus neoformans* en *Coccidioides immitis*. Ook *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* en *Leishmania* moeten op morfologische gronden overwogen worden. Vooral in de darm zijn histomorfologische beelden beschreven, die differentiaal-diagnostische problemen kunnen geven met de ziekte van Crohn. Ook op basis van de klinische presentatie kan de differentiaal-diagnose ten opzichte van ziekte van Crohn moeilijk zijn.⁵

Dat de aandoening bij onze patiënt niet werd onderkend, was vooral te wijten aan de zeldzaamheid van gegeneraliseerde histoplasmose bij HIV-seronegatieve patiënten. Hoewel bij onze HIV-seronegatieve patiënt slechts gedurende 6 weken prednison in een dosis van 40 mg per dag werd gegeven, lijkt het voor de hand te liggen dat de behandeling met prednison de disseminatie van de infectie heeft bespoedigd. Als de verwekker op tijd wordt aangetoond, is de reactie op antifungale therapie met amfotericine B of itraconazol uitstekend.⁸

Met dank aan prof.dr.D.J.Ruiter, patholoog, voor zijn commentaar op het manuscript, en T.Rijs, mycologisch analist, voor isolatie en determinatie van de schimmel.

ABSTRACT

Disseminated histoplasmosis due to endogenous reactivation of a latent infection in a HIV-seronegative man. – A 63-year-old, Dutch, HIV-seronegative man presented with anal pain and itch of 6 months' duration, a perianal ulcer and a solitary colon ulcer. Crohn's disease was suspected; the patient was treated with corticosteroids, but later died. Autopsy revealed disseminated histoplasmosis, a fungal disease rare in the Netherlands. The patient had visited Honduras. This case report illustrates that disseminated histoplasmosis may mimic Crohn's disease leading to a delay in the diagnosis.

LITERATUUR

- 1 Wheat LJ. Histoplasmosis. Clin Infect Dis 1994;19(Suppl 1):S19-27.
- 2 Heyligenberg R, Kuijper EJ, Danner SA. Gegeneraliseerde histoplasmose bij 3 patiënten met een HIV-infectie. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:1793-6.
- 3 Joore JCA, Marcellis JH, Sie-Go DMDS, Borleffs JCC, Hoepelman IM. Histoplasma capsulatum-infectie, een voor Nederland ongewone manifestatie van de ziekte AIDS. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:1908-10.
- 4 Witty LA, Steiner F, Curfman M, Webb D, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in patients receiving low-dose metotrexate therapy for psoriasis. Arch Dermatol 1992;128:91-3.
- 5 Bullock WE. Histoplasma capsulatum. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
- 6 Valente PT, Calafati SA. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by fine needle aspiration of the adrenal gland. Acta Cytol 1989; 33:341-3.
- 7 Alberti-Flor JJ, Granda A. Ileocecal histoplasmosis mimicking Crohn's disease in a patient with Job's syndrome. Digestion 1986; 33:176-80.
- 8 Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, et al. Itraconazol therapy for blastomycosis and histoplasmosis. Am J Med 1992;93:489-97.

Aanvaard op 30 mei 1995

Bladvulling

Gemakkelijke uitvlucht

In den loop der discussie antwoordde TARNIER, op een hem daaromtrent gedane vraag, dat hij bij beginnend carcinoom van den zwangeren uterus alleen rekening houdt met de graviditeit. Volgens hem levert de exstirpatie van den carcinomateusen uterus toch geen resultaat! Dat komt er van, als men zich blind kijkt op één stuk van het vak.

(Particuliere Correspondentie. Ned Tijdschr Geneesk 1895; 39I:984.)