

Een ernstige *Fusobacterium*-infectie: het syndroom van Lemierre

A severe *Fusobacterium* infection: Lemierre's syndrome

Auteurs	W.L. van der Woerd, E.S. Veldhoen en W.A. Avis
Trefwoorden	<i>Fusobacterium necrophorum</i> , metastatische abcessen, sepsis, syndroom van Lemierre, tieners
Key words	<i>Fusobacterium necrophorum</i> , Lemierre's syndrome, metastatic abscesses, sepsis, teenagers

Samenvatting

Een 17-jarig meisje presenteerde zich op de Afdeling Spoedeisende Hulp met het klinische beeld van een sepsis in aansluiting op een keelontsteking. Er bleken abcessen aanwezig in de heup, de longen en de milt. Uit een bloedkweek werd *Fusobacterium necrophorum* geïsoleerd, waarmee de diagnose syndroom van Lemierre gesteld werd. Ondanks adequate therapie ontstonden nieuwe abcessen in de hals en de hersenen. Na drainage en langdurige antibiotische behandeling herstelde de patiënte volledig.

Het syndroom van Lemierre wordt gekarakteriseerd door ernstige sepsis met metastatische abcessen. De sepsis ontstaat na een primaire infectie in het hoofd-halsgebied. De verwekker is een anaërobe bacterie, doorgaans *F. necrophorum*. Het betreft meestal gezonde jongvolwassenen. Gezien het mogelijke fulminante beloop zijn vroegtijdige onderkenning en adequate behandeling van groot belang. Behandeling bestaat uit langdurige antibiotische therapie en zo nodig chirurgische drainage van de abcessen. Bij tijdige behandeling is de prognose in het algemeen goed.

(Tijdschr Infect 2008;3:28-33)

Summary

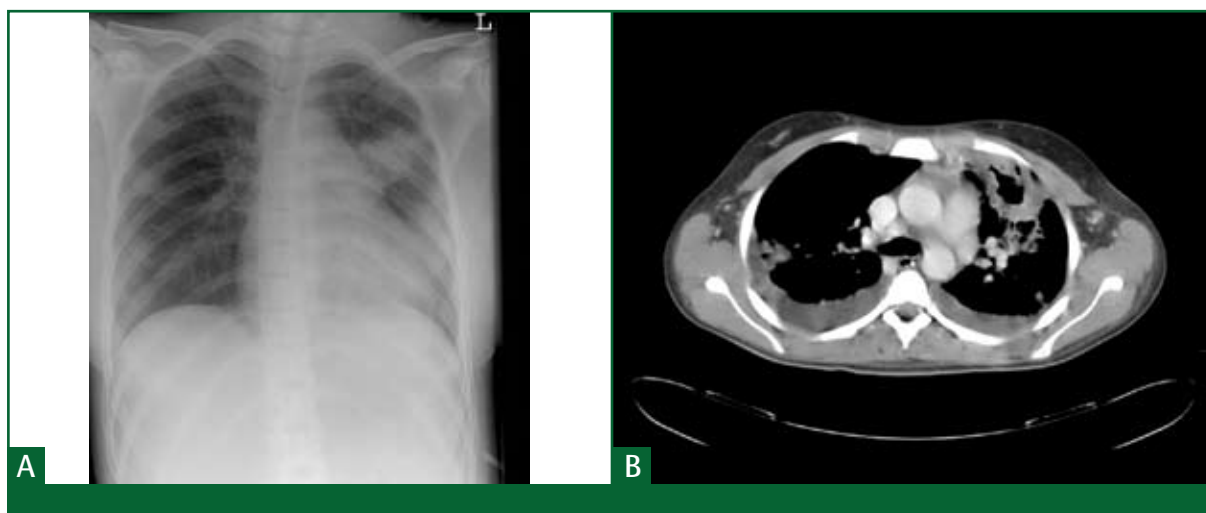
A 17-year-old girl presented at the emergency unit with a sepsis following a throat infection. Abscesses were detected in hip, lungs and spleen. The causative organism, isolated from blood cultures, was *Fusobacterium necrophorum*. The diagnosis Lemierre's syndrome was made. Despite appropriate treatment the disease spread to the neck and brain. After surgical drainage and antibiotic therapy she fully recovered.

Lemierre's syndrome is characterized by severe sepsis with metastatic abscess formation in previously healthy teenagers and young adults from a primary head or neck focus. Causative organisms are anaerobic bacteria, most commonly *F. necrophorum*. Early recognition and treatment are essential. Treatment consists of appropriate antibiotic coverage and surgical drainage if necessary. With adequate and early treatment general prognosis is good.

Inleiding

Het syndroom van Lemierre wordt gekarakteriseerd door een ernstige sepsis met metastatische abcessen. Het betreft meestal jongvolwassenen met een

blanco voorgeschiedenis. De sepsis ontstaat na een primaire infectie in het hoofd-halsgebied. De verwekker is een anaërobe bacterie, doorgaans *Fusobacterium necrophorum*.¹ Deze bacterie kan door



Figuur 1. A. Röntgenfoto en B. CT van de thorax van de patiënte met infiltratieve afwijkingen beiderzijds met holtevorming.

de neiging tot abscesvorming ernstige complicaties veroorzaken. Vroegtijdige onderkenning van het ziektebeeld en adequate behandeling zijn daarom essentieel. Onbekendheid met deze verwekker kan leiden tot vertraging van de diagnose en een inadequate behandeling.

In dit artikel wordt een 17-jarig meisje beschreven dat zich presenteerde met een sepsis die veroorzaakt werd door *F. necrophorum* en gecompliceerd door multiple abscessen verspreid door het gehele lichaam.

Ziektegeschiedenis

Een 17-jarig meisje met een blanco voorgeschiedenis, presenteerde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp van het ziekenhuis Gelderse Vallei. In de voorafgaande week was zij griepig geweest met daarbij klachten van keel-, hoofd- en spierpijn. Sinds 2 dagen had zij koorts. Er werd een matig ziek meisje gezien met een rode keel en enkele palpabele lymfklieren in de hals. De bloeddruk was normaal (110/60 mmHg). Overig lichamenlijk onderzoek was niet afwijkend. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde een CRP-waarde van 241 mg/l (normaalwaarde <5 mg/l), een trombocytenaantal van $64 \times 10^9/l$ (normaalwaarde $150-400 \times 10^9/l$) en een leukocytenaantal van $5,1 \times 10^9/l$ (normaalwaarde $4-10 \times 10^9/l$) met een linksverschuiving in de differentiatie. Een thoraxfoto liet geen afwijkingen zien. Op grond van de klinische presentatie werd een virale infectie overwogen en werd de patiënte naar huis gestuurd. Twee dagen later bezocht zij echter opnieuw de Spoedeisende Hulp vanwege

heftige pijn in haar linkerflank en -bovenbeen en persisterende koorts. De diurese was afgenomen. Er was nu sprake van een ernstig ziek meisje met hypotensie (92/39 mmHg) en tachycardie (140/min). De lichaamstemperatuur bedroeg 38°C. Ter plaatse van de linkerheup en het linkerbovenbeen was er drukpijn en pijn bij beweging. Het overige lichamenlijke onderzoek was onveranderd. Laboratoriumonderzoek toonde een CRP van 224 mg/l, trombocytenaantal $58 \times 10^9/l$, leukocytenaantal $9,8 \times 10^9/l$ waarvan 80% segmentkernigen, ureum 15,8 mmol/l (normaalwaarde 3,0-7,5 mmol/l) en een creatinine van 120 mmol/l (normaalwaarde 18-62 mmol/l). Een herhaalde thoraxfoto toonde nu infiltratieve afwijkingen in beide longen (zie *Figuur 1A*). Als voorlopige diagnose werd een septische shock bij een luchtweginfectie met op dat moment nog niet nader geduide pijnklachten in de linkerheup en het linkerbovenbeen gesteld. De patiënte kreeg 2 keer vaatvulling toegediend met intraveneus NaCl-oplossing 0,9%, in totaal 40 ml/kg. Hierop normaliseerden de pols, de bloeddruk en de diurese. Na afname van een bloedkweek werd gestart met intraveneus toegediende antibiotica in de vorm van een voor β -lactamase ongevoelig cefalosporine (cefotaxim, 4 dd 1.500 mg). De trombocytopenie die mogelijk paste bij diffuse intravasale stolling bij de sepsis, normaliseerde spontaan. Ook de nierfunctiestoornissen, meest waarschijnlijk als gevolg van ondervulling, normaliseerden na de behandeling. Uit een bloedkweek werd na 2 dagen een anaërobe, gramnegatieve bacterie geïsoleerd, waarop de antibiotische behandeling werd uitgebreid met metronidazol 3 dd 500 mg intraveneus, om een betere



Figuur 2. CT van het bekken van de patiënte met een vochtcollectie in en mediaal van de linker musculus psoas.

anaërobe dekking te bewerkstelligen. Bij nadere determinatie werd *F. necrophorum* als verwekker geïdentificeerd, in vitro goed gevoelig voor penicilline en metronidazol. De antibiotische behandeling met metronidazol werd gecontinueerd. Cefotaxim werd vervangen door penicilline 6 dd 2 miljoen eenheden. Er werd beeldvormend onderzoek verricht van de thorax, het abdomen en het bekken door middel van CT. Er bleek sprake van abscesvorming met collateraal oedeem in en rondom de musculus iliopsoas met druk op de nervus ischiadicus (zie *Figuur 2*). Tevens werden diverse abscessen gevonden in beide longen. Ondanks de antibiotische behandeling namen na 48 uur de pijnklachten toe met piekende koorts en een persisterende CRP-verhoging. Bij herhaald beeldvormend onderzoek (CT van de thorax, het abdomen en het bekken) bleek sprake te zijn van uitbreiding van de abscesvorming in het kleine bekken, persisterende afwijkingen in beide longen met holtevorming en een nieuwe laesie in de milt (zie *Figuur 1B*). Aansluitend ontstond een zwelling in de hals aan de linkerzijde. De patiënte werd overgeplaatst naar de Pediatrische Intensive Care van het Universitair Medisch Centrum Utrecht voor chirurgische interventie en verdere behandeling. Hier werden met een MRI van het cerebrum en de hals tevens een klein cerebraal abces en een parafaryngeaal abces gelokaliseerd. Trombose van de halsvenen kon niet worden vastgesteld. Uiteindelijk genas de patiënte zonder restverschijnselen na chirurgische drainage van de abscessen in de musculus iliopsoas, de hals en de longen in combinatie met intraveneuze antibiotische behandeling in de vorm van metronidazol 3 dd 500 mg en ceftriaxon 2 dd 2 gram gedurende 6 weken.

Beschouwing

Het syndroom van Lemierre wordt ook wel postanginale sepsis genoemd.² Hoewel eerder beschreven door Courmont en Cade in 1900, is het syndroom genoemd naar de Franse microbioloog Lemierre, die in 1936 20 patiënten beschreef.³ Het klassieke beeld bestaat uit een tromboflebitis van de vena jugularis interna in aansluiting op een primaire orofaryngeale infectie, vaak gecompliceerd door metastatische abscessen.⁴⁻⁶ Het betreft doorgaans tieners of jongvolwassenen met een blanco voorgeschiedenis in de leeftijdscategorie 16-25 jaar.^{1,7,8} De verwekker is meestal *F. necrophorum*. Hoewel de incidentie van het volledige syndroom van Lemierre met abscesvorming met de komst van de antibiotica sterk is gedaald, toont een onlangs gepubliceerd overzicht-artikel een toenemende incidentie van het aantal infecties veroorzaakt door *F. necrophorum*.⁹ De oorzaak hiervan is onduidelijk, maar lijkt reëel en niet gerelateerd aan veranderingen in microbiologische technieken of demografische gegevens. De incidentiestijging zou gerelateerd kunnen zijn aan veranderd voorschrijfgedrag met betrekking tot antibiotica bij faryngitis. De laatste jaren wordt in diverse landen terughoudendheid in het voorschrijven van antibiotica gestimuleerd, vanwege een toename van resistente micro-organismen. Daarnaast lijken antibiotica met een- of tweemaal daagse dosering vaker te worden gebruikt met een deels minder goede werking tegen *Fusobacteria*.^{8,9} De huidige incidentie wordt wereldwijd geschat op 1 per miljoen personen per jaar.^{4,7,8}

Het klassieke syndroom van Lemierre ontwikkelt zich in 3 fases. Aanvankelijk ontstaat een primaire infectie, meestal een tonsillitis of faryngitis (87,1%). Er kan echter ook sprake zijn van een sinusitis, mastoïditis of tandheelkundige infectiehaard.⁸

Vervolgens ontstaat invasie van de laterale faryngeale ruimte met meestal ontwikkeling van een septische tromboflebitis met trombose van de vena jugularis interna. Het is niet bekend welk percentage van de keelontstekingen die veroorzaakt worden door *F. necrophorum*, zich daadwerkelijk ontwikkelt tot het complete syndroom. Het tijdsinterval tussen de primaire infectie en de uitbreiding naar het volgende stadium is meestal minder dan een week.^{4,7,8} In dit tweede stadium kunnen de klachten nog altijd zeer subtiel zijn. Soms is er sprake van een pijnlijke zwelling in de hals. Bij de helft van de patiënten worden echter geen significante afwijkingen gevonden. Ook met aanvullende diagnostiek is trombose van de halsvenen lang niet altijd aantoonbaar.

In de derde fase ontstaat een bacteriëmie met hematogene verspreiding. Ten tijde van de diagnose is bij het grootste deel van de patiënten (90%) al sprake van metastasering. De longen worden het eerst en vaakst aangetast, waarbij bilateraal abscessen ontstaan en soms productie van pleuravocht. Metastasering door het gehele lichaam is echter mogelijk.^{4,5,10}

De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinische beeld, isolatie van een anaërobe, gramnegatieve staaf uit bloed of puscollectie, en radiologische aanwijzingen voor tromboflebitis en/of metastatische infecties.^{9,11,12} Beeldvormend onderzoek moet verricht worden op geleide van het klachtenpatroon. In het bijzonder beeldvorming van het hoofd-halsgebied dient laagdrempelig uitgevoerd te worden voor het vaststellen van tromboflebitis en cerebrale abscessen. Het stellen van de diagnose kan bemoeilijkt worden doordat *F. necrophorum* moeilijk is te isoleren en te identificeren.^{8,10} De bacterie groeit langzaam (48 uur tot 7 dagen) en kan voor een andere verwekker (*Bacteroides* spp.) aangezien worden. Hoewel het syndroom vrij karakteristiek verloopt, wordt de diagnose vanwege onbekendheid met de ziekte vaak pas gesteld ten tijde van isolatie van een micro-organisme uit de bloedkweek.

De ziekte kan verward worden met een geïsoleerde infectie met epstein-barrvirus (EBV) wanneer sprake is van cervicale lymfadenopathie en de EBV-serologie positief is als gevolg van een voorafgaande EBV-infectie.¹⁰ Wanneer de longafwijkingen op de voorgrond staan, kan de diagnose onterecht beperkt blijven tot een bacteriële pneumonie of een *Legionella*-infectie worden overwogen. Holtevorming kan eveneens passen bij een stafylokokkeninfectie. Indien behandeld wordt met een antistafylokokkenmiddel, zoals flucloxacilline, dan is dit voor een *Fusobacterium*-sepsis onvoldoende. Tot slot kan de ziekte verward worden met een sepsis met een abdominaal focus, aangezien veel patiënten zich presenteren met buikklachten en de aanvankelijk nog niet definitief gedetermineerde anaërobe bacterie in de bloedkweek verondersteld wordt afkomstig te zijn uit de darmen.

Bij de beschreven patiënte werd bij de eerste presentatie op de Spoedeisende Hulp met keelklachten, koorts en spierpijn achteraf onterecht de diagnose griep gesteld. Wellicht waren bij bekendheid met de diagnose syndroom van Lemierre het klinische beeld, de sterk verhoogde CRP-waarde en het lage trombocytenaantal anders geïnterpreteerd.

Pathogenese

F. necrophorum is zoals gezegd in de meeste gevallen het veroorzakende micro-organisme van het syndroom van Lemierre (81,7%).¹ Een enkele keer is sprake van meerdere verwekkers of andere bacteriën zoals *Streptococcus* spp. of *Bacteroides* spp. *Fusobacterium* is een anaërobe, gramnegatieve staafvormige bacterie die behoort tot de normale flora van de orofaryngeale, gastro-intestinale en urogenitale mucosa van zowel mensen als dieren. Evenals de *Bacteroides* spp. maakt *Fusobacterium* deel uit van de familie van *Bacteroidaceae*.¹¹ *Fusobacteria* bezitten bepaalde pathogene eigenschappen, waardoor zij door de mucosa kunnen dringen en een fulminante sepsis veroorzaken. Door middel van productie van lipopolysaccharide endotoxinen en leukocidine kan een systemische ontstekingsreactie worden geïnduceerd. Tevens kan *F. necrophorum* de plaatjesaggregatie stimuleren met als gevolg intravasculaire stolling. Daarnaast wordt een hemolysine geproduceerd dat lysis veroorzaakt van erythrocyten, met als gevolg een afgenomen zuurstoftransport naar de infectieplaats.^{7,10,11,13} Een en ander leidt tot een voor de bacterie gunstige anaërobe omgeving.

Waarom de in principe commensale *F. necrophorum* soms pathogeen wordt, is onbekend. Mogelijk moet een infectie gezien worden als een complicatie van een voorafgaande bacteriële of virale infectie die een tijdelijke verminderde barrièrefunctie van het slijmvlies als gevolg had. Zo lijkt er een associatie te bestaan met een recentelijk doorgemaakte infectie met EBV. Een EBV-infectie zou een tijdelijke verslechtering van het T-celgemedieerde immuunsysteem veroorzaken, waardoor een secundaire bacteriële infectie makkelijker op kan treden.^{4,7,9,10} Mogelijk verklaart dit deels het voornamelijk voorkomen van het syndroom bij tieners en jongvolwassenen. Ook na beschadiging van het slijmvlies door trauma of chirurgie lijkt er een hogere incidentie van de ziekte.¹⁴ Recentelijk beschreven Mehta et al. een patiënt met een septische artritis en metastatische abscessen als gevolg van een *F. necrophorum*-infectie zonder dat sprake was van een voorafgaande orofaryngeale infectie.¹⁵ *F. necrophorum* kan, hoewel zeldzaam, derhalve ook een infectie veroorzaken buiten het kader van het syndroom van Lemierre.

Behandeling

De behandeling bestaat uit 2 onderdelen. Allereerst moet langdurig de juiste antibiotica worden gegeven. Belangrijk hierbij is een goede anaërobe dekking.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij een ernstig verlopende orofaryngeale infectie, zeker wanneer deze gecompliceerd wordt door sepsis of wanneer er aanwijzingen zijn voor abscessen op afstand, moet het syndroom van Lemierre in de differentiaaldiagnose worden opgenomen.
2. Het syndroom van Lemierre wordt doorgaans veroorzaakt door *Fusobacterium necrophorum* en komt met name voor bij tieners en jongvolwassenen.
3. Tijdige behandeling met antibiotica met een goede anaërobe dekking (penicilline en metronidazol dan wel clindamycine) is essentieel.
4. Bij abscesvorming is er vaak een indicatie voor chirurgische drainage.

Geadviseerd wordt om te starten met intraveneuze behandeling met penicilline (100.000-300.000 eenheden/kg/dag in 6 doses) in combinatie met metronidazol (20-30 mg/kg/dag in 3 doses) of met clindamycine (40 mg/kg/dag in 3 doses) als monotherapie, aangezien sommige van deze *Fusobacteria* β -lactamase produceren en dus penicillineresistent zijn.^{4,9} De optimale duur van de behandeling is niet bekend. Een antibiotische behandeling van 4 tot 6 weken lijkt de beste prognose te geven. Indien de patiënt koortsvrij is, kan eventueel worden overgegaan op orale behandeling.^{2,4,7,8,10}

Ten tweede is er bij abscesvorming vaak een indicatie voor chirurgische drainage en het verwijderen van necrotisch weefsel. Ligatie van getromboseerde halsvenen zoals vroeger gebruikelijk was, is vrijwel nooit meer geïndiceerd. Ook behandeling met anticoagulantia is controversieel, aangezien de effectiviteit hiervan niet is bewezen.^{7,12} Vroeger was de ziekte snel progressief en meestal fataal. Met de komst van de antibiotica is de prognose sterk verbeterd en is meestal sprake van volledig herstel. Ondanks adequate behandeling wordt echter nog altijd een mortaliteit rond 5% beschreven.^{1,4,7,10}

Conclusie

Het syndroom van Lemierre is een orofaryngeale infectie die gecompliceerd wordt door een tromboflebitis van de vena jugularis interna en/of metastatische infectiehaarden. Sepsis wordt veroorzaakt door anaërobe, gramnegatieve bacteriën, doorgaans *F. necrophorum*. De behandeling bestaat uit langdurige antibiotische therapie met goede anaërobe dekking en zo nodig chirurgische drainage van de

abscessen. De prognose is bij de juiste behandeling over het algemeen goed.

Referenties

1. Chirinos JA, Lichtstein DM, Garcia J, Tamariz LJ. The evolution of Lemierre syndrome: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:458-65.
2. Hoehn S, Dominguez TE. Lemierre's syndrome: an unusual cause of sepsis and abdominal pain. *Crit Care Med* 2002;30:1644-7.
3. Lemierre A. On certain septicaemias because of anaerobic organisms. *Lancet* 1936;1:701-3.
4. Nadkarni MD, Verchick J, O'Neill JC. Lemierre syndrome. *J Emerg Med* 2004;28:297-9.
5. Clarke MG, Kennedy NJ, Kennedy K. Serious consequences of a sore throat. *Ann R Coll Surg Engl* 2003;85:242-4.
6. De Vos AI, Van Rossem RN, Van Elzacker EP, Nijhuis-Heddes JM, Maartense E. Lemierre's syndrome; sepsis complicating an anaerobic oropharyngeal infection. *Neth J Med* 2001;59:181-3.
7. Dool H, Soetekouw R, Van Zanten M, Grooters E. Lemierre's syndrome: three cases and a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:651-4.
8. Brazier JS, Halle V, Yusuf E, Duerden BI. *Fusobacterium necrophorum* infections in England and Wales 1990-2000. *J Med Microbiol* 2002;51:269-72.
9. Ramirez S, Hild TG, Rudolph CN, Sty JR, Kehl SC, Havens P, et al. Increased diagnosis of Lemierre syndrome and other *Fusobacterium necrophorum* infections at a Children's Hospital. *Pediatrics* 2003;112:380-5.
10. Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa. *Postgrad Med J* 2004;80:328-34.
11. Kuduvalli PM, Jukka CM, Stallwood M, Battersby C, Neal T, Masterson G, et al. *Fusobacterium necrophorum*-induced

sepsis: an unusual case of Lemierre's syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:572-5.

12. Weesner CL, Cisek JE. Lemierre syndrome: the forgotten disease. *Ann Emerg Med 1993;22:256-8.*

13. Hagelskjaer L, Kristensen JH, Prag J. Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's syndrome. *Clin Infect Dis 2000;31:227-31.*

14. Klinge L, Vester U, Schaper J, Hoyer PF. Severe fusobacteria infections (Lemierre syndrome) in two boys. *Eur J Pediatr 2002;161:616-8.*

15. Mehta N, Aisenberg G. Necrobacillosis without Lemierre's syndrome. *Lancet 2006;367:1702.*

Ontvangen 15 februari 2007, geaccepteerd 23 augustus 2007.

Correspondentieadres

Mw. drs. W.L. van der Woerd, AIOS
Kindergeneeskunde

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Wilhelmina Kinderziekenhuis
Afdeling Algemene Pediatrie
Postbus 85090
3508 AB Utrecht
Tel.: 088 755 55 55
E-mailadres: wwoerd@umcutrecht.nl

Mw. drs. E.S. Veldhoen, kinderarts

Afdeling Intensive Care Kinderen

Dhr. drs. W.A. Avis, kinderarts

Ziekenhuis Gelderse Vallei
Afdeling Kindergeneeskunde
Postbus 9025
6710 HN Ede

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.