

Lemierres syndrom – en påminnelse om »den glömda sjukdomen«

GOD KUNSKAP UNDER HELA VÅRDKEDJAN VIKTIGT FÖR ATT I TID VÄCKA MISSTANKE

Lemierres syndrom är ovanligt, men kan orsaka svår sepsis hos framför allt yngre, tidigare friska individer. Den preantibiotiska eran gav värdefull erfarenhet av sjukdomens kliniska progressiva förlopp vilket finns publicerat i ett flertal fallrapporter och väl sammanfattat av Riordan 2007 [1]. I dag är fatal utgång sällsynt, men tidig upptäckt och adekvat behandling är alltså av stor vikt för sjukdomsförloppet [2-4]. Med utgångspunkt från en fallpresentation diskuteras här vikten av kunskap om syndromet, möjliga diagnostiska verktyg, behandling samt värdering av vital organfunktion i hela vårdkedjan.

FALLBESKRIVNING

En tidigare frisk 16-årig flicka inkom till Hudiksvalls sjukhus på grund av en veckas tilltagande halsont, feber och andningssvårigheter. Hon hade tidigare sökt husläkare där tillståndet bedömts som körtelfeber. Vid ankomsten noterades en klinisk bild som vid svår sepsis med RLS (Reaction level scale) 1, andningsfrekvens 60 andetag/min, saturation 85 procent på luftandning, systoliskt blodtryck 80 mm Hg, puls 110 slag/min och

Jan Hedenmark, chefläkare, division operation, Hudiksvalls sjukhus; Region Gävleborg
 ● jan.hedenmark@regiongavleborg.se

Karin Holm, med dr, specialistläkare, VO infektionssjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Lund; Region Skåne

Fredrik Moberger, ST-läkare, bild- och funktionsmedicin, Hudiksvalls sjukhus

Erik Torell, med dr, överläkare, infektionskliniken, Gävle sjukhus; de båda sistnämnda Region Gävleborg

HUVUDBUDSKAP

- Lemierres syndrom kännetecknas klassiskt av tonsillit, trombos i vena jugularis interna samt septiska lungembolier. Ofta har patienten också sepsis. Sjukdomen drabbar framför allt yngre personer i åldern 15–25 år.
- Effektiv antibiotikabehandling kopplad till kirurgisk lokal behandling (source control) över tid är fundamenta i handläggningen.
- Sen diagnos och behandling ökar risken för komplicerat vårdförlopp.
- God kunskap om syndromets kliniska kännetecken i hela vårdkedjan, inte minst i primärvård, är viktig för att i tid väcka misstanken.
- Det är väsentligt att ha Lemierres syndrom i åtanke vid svår oklar tonsillit hos yngre vuxna.

temperatur 40,1 °C. Detta motsvarar 13 poäng i bedömningsskalan NEWS (National early warning score) som används vid sjukhuset. Vidare noterades rodnat svalg, lätt förstörade tonsiller och uttalad palpationsömhet på halsen. Monospot- och streptokock A-test var negativa, men CRP var 373 mg/l och LPK $11,3 \times 10^9/l$. Efter blod- och svalgodling gavs en första dos cefotaxim. Flickan överfördes till intensivvårdsavdelning för cirkulations- och andningsstöd.

Initialt var diagnosen oklar, men på grund av misstanke om nekrotiserande fasciit i halsområdet gavs trippelbehandling med meropenem, klindamycin, och metronidazol. Tanken på Lemierres syndrom väcktes då datortomografi (DT) av hals och torax visade begynnande trombotisering av vena jugularis interna på vänster sida och embolisering till lungorna (Figur 1 och 2). Diagnosen bekräftades då blododlingar visade växt av *Fusobacterium necrophorum* i två av fyra flaskor. I svalget växte streptokocker grupp C eller G (slutlig speciesbestämning saknades). Anaerob odling utfördes inte då specifik frågeställning om *F. necrophorum* inte angavs. Serologin av Epstein-Barr-virus (EBV) visade på genomgången primärinfektion. Dalteparin gavs initialt men sattes ut då senare DT-undersökning inte visade progress av trombosen i jugularisvenen, men däremot tillkomst av pleuravätska (Figur 3). Flickan vårdades på barnavdelning från dygn sex. Där gavs behandling med bensylpenicillin och metronidazol intravenöst. Hon skrevs ut till hemmet med peroral klindamycinbehandling. DT-kontroll (hals, torax) i samband med återbesök en månad senare visade normala förhållanden, varför klindamycin avslutades. Hon mår nu bra.

DISKUSSION

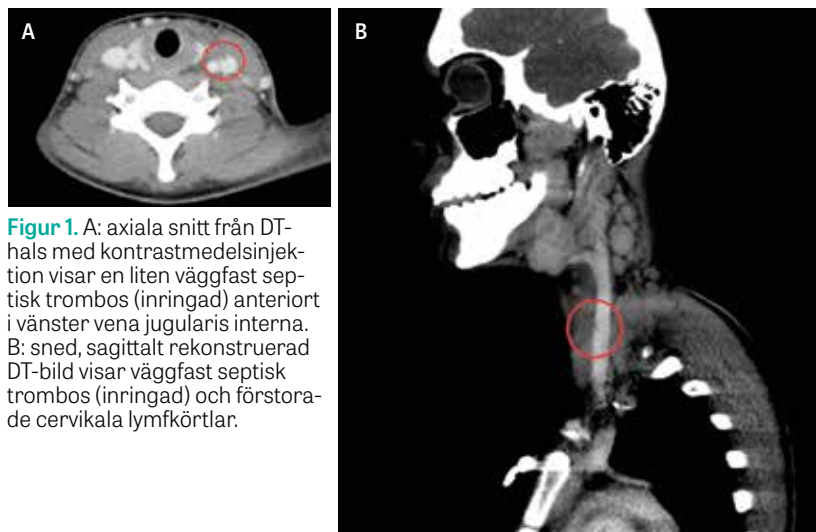
Lemierres syndrom beskrevs av André Lemierre, som i originalpublikationen betonar vikten av klinisk observation och att diagnosen är förhållandevis »enkel« [5]: »Symtomen utgör ett syndrom så karaktäristiskt att misstag är nästan uteslutet« (fritt översatt). Syndromet är allvarligt med potentiella komplikationer, och mortalitetsciffror på upp mot 5 procent finns beskrivna i litteraturen [6].

Bakteriologi och patogenes

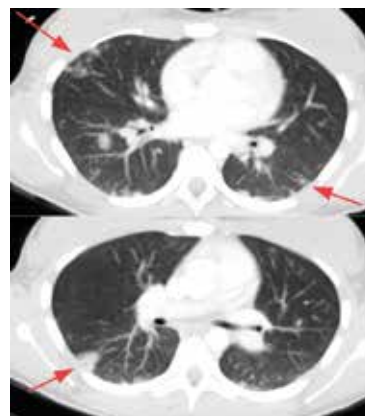
F. necrophorum är en obligat anaerob gramnegativ stav med exotoxinproduktion och binder till plasminogen som aktiveras till plasmin på bakterieytan vilket kan underlätta bakterieinvasion [7, 8]. Kolonisering med *F. necrophorum* i svalget är vanligt i yngre åldrar och givet samverkan av andra bidragande fak-

FAKTA 1. Misstänk Lemierres syndrom vid

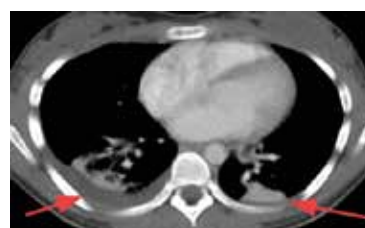
- halsont och negativt streptokock A-test,
 - smärta och svullnad i käkvinkeln samt palpabel kärlsträng på halsen förenlig med jugularisventrombos eller lokal svullnad på hals/nacke och uttalad palpationsömhet på halsen,
 - taky-/dyspné,
- särskilt hos yngre patienter med påverkad vital organfunktion.



Figur 1. A: axiala snitt från DT-hals med kontrastmedelsinjektion visar en liten väggfast septisk trombos (inringad) anteriort i vänster vena jugularis interna. B: sned, sagittalt rekonstruerad DT-bild visar väggfast septisk trombos (inringad) och förstora- de cervikala lymfkörtlar.



Figur 2. Axiala DT- snitt visar spridda subpleurala för- tätningar motsva- rande septiska embolier.



Figur 3. Axialt DT- snitt visar tillkomst av pleuravätska dorsalt basalt intill ett par förtätningar.

torer kan Lemierres syndrom utvecklas. Sådana faktorer kan vara avsaknad av immunitet och barriärskada till följd av samtidig virus-/annan bakteriesjukdom [9].

Jugularisvenengagemang ingår per definition i syndromet, men prevalensen av makroskopiskt påvisbar trombos är sannolikt mindre än 50 procent. Mekanis- men bakom trombosbildning är oklar. Närheten från tonsillregionen via parafaryngeala rummet till hals- kärnen bidrar säkerligen men det finns fallrapporter med trombotisering på andra lokaler. Bidragande är uppenbarligen prokoagulativa förhållanden vid inva-

»Tanken på Lemierres syndrom väcktes då datortomografi (DT) av hals och torax visade begynnande trombotisering av vena jugularis interna på vänster sida och embolisering till lungorna.«

siv växt av *F necrophorum*, exempelvis interaktioner med faktorer inom den humoral koagulationen [10], dito med trombocyter och endotelceller samt kraftig inflammatorisk reaktion [9].

Ett samband med Epstein-Barr-virus har diskutera- rats [11], men i en studiepopulation från södra Sverige har detta inte kunnat verifieras. Såväl Epstein-Barr- virusinfektion som underliggande trombofili var ovan- ligt [12].

Diagnostik

Det kliniska förloppet sker över tid, och misstan- ken om Lemierres syndrom bör väckas vid svår oklar

halsinfektion hos yngre friska personer (Fakta 1). Dia- gnosen baseras på klinisk misstanke, verifiering av ventrombos och septiska lungembolier samt växt av *F necrophorum* i blod [13]. Makroskopisk ventrombos kan i många fall inte påvisas direkt utan indirekt i form av septiska lungembolier.

Ultraljud eller DT används för att kartlägga venen- gagemang, där DT är att föredra eftersom det medger samtidig bedömning av både lungförändringar och kärlavsnitt oavsett förhållande till ekoskymmande strukturer samt vilka av halsens spatier som är enga- gerade, vilket påverkar infektioners spridningsmöj- ligheter [14]. Uppföljning kan ske med ultraljud och lungröntgen.

Vanliga laboratoriefynd är trombocytopeni, kraftigt förhöjt CRP och LPK samt förhöjt kreatinin och bili- rubin [7, 9].

Vanligaste etiologi är *F necrophorum* [13], men även andra fusobakterier och anaeroba bakterier som pep- tostreptokocker och *Bacteroides* samt aerober har be- skrivits. Vanligen påvisas dessa med blododling. Man kan diskutera med sitt lokala laboratorium om fuso- bakterie-polymeraskedjereaktion eller riktad fuso- bakterieodling på selektivt medium ska utföras på svalg som ett komplement till blododling. Färska data visar att *F necrophorum* är en betydelsefull anaerob patogen vid faryngotonsillit i åldrarna 13-40 år [15].

Behandling

Tidig diagnos och antibakteriell behandling är viktig för att hindra fortsatt förlopp med pågående emboli- sering och fjärrmetastasering (till exempelvis leder och CNS). *F necrophorum* är alltid känslig för metronidazol och vanligen känslig för parenterala penicil- liner, cefalosporiner samt klindamycin. Vid intrakra- niellt engagemang är cefotaxim eller meropenem att föredra, men annars rekommenderas penicillin G + metronidazol alternativt penicillin G + klindamycin,

där tillägget av metronidazol eller klindamycin teoretiskt ger bättre penetration in i abscesser [16, 17].

Lämplig varaktighet av antibiotikattillförsel har diskuterats i litteraturen och beror på svårighetsgrad, intrakraniellt engagemang, abscesser och kliniskt svar, men 4–6 veckors behandlingstid är ofta nödvändig [9, 11]. Denna tid behövs för att eradikera infektionen, inte minst beroende på endovaskulärt nedslag.

Lungengagemang är vanligt med fynd av septiska embolier och pleural effusion med hotande eller manifest respiratorisk insufficiens. Fjärrmetastasering/hematogen spridning kan ge annan vital organpåverkan (exempelvis lever, njurar, CNS). Pleuravätska kan tillta liksom lungabscesser eller andra nedslag. Därför är effektiv antibiotikabehandling kopplad till kirur-

res syndrom i Sverige, varav 26 uppfyllde kriterierna för svår sepsis [12]. Tid från symtomdebut var starkt kopplad till svårighetsgrad och distalt nedslag.

Vikten av initial och fortlöpande värdering av vitalparametrar kan inte nog betonas (tex med hjälpen av NEWS, National early warning score, vilket troligen minskar risken för underskattning av allvarlighetsgraden vid exempelvis Lemierres syndrom) [18]. Vid svår sepsis och septisk chock är kort tid till första antibiotikados parallellt med stöd av vitala funktioner utslagsgivande för prognosen [3].

Seymour et al fann i en nyligen publicerad studie samband mellan fördröjd antibiotikabehandling och ökad dödlighet i samhällsförvärd sepsis. Tid från första sjukvårdskontakten till när antibiotika gavs var mest utslagsgivande ($P < 0,01$) [19].

»Vikten av initial och fortlöpande värdering av vitalparametrar kan inte nog betonas ...«

gisk lokal behandling (source control), såsom dränage eller spolning, nödvändigt.

Behandling med lågmolekylärt heparin vid associerad trombos är kontroversiell. Vissa författare rekommenderar detta baserat på fallrapporter från bäckenlokaliserade septiska tromboser, men entydiga data saknas. Det kan övervägas vid total ocklusion av vena jugularis interna eller sinustrombos, dock med beaktande av kontraindikationer.

Flertalet patienter har svår sepsis per definition och kan liksom vår patient vara intensivvårdskrävande. Holm et al presenterade tidigare 33 fall av Lemier-

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis är Lemierres syndrom ett allvarligt tillstånd med ibland långvarigt och komplicerat förlopp. God kunskap om sjukdomen är viktigt för att möjliggöra tidig misstanke, diagnostik och behandling, och vid septisk påverkan ges antibiotika snarast efter ankomst till behandlande enhet. Att fortsatt studera förekomsten av asymtomatiskt bärraskap av *F necrophorum*, liksom dess patogena betydelse från tonåren till 40 års ålder, kunde vara intressant som underlag till riktlinjer för primärdiagnostik. Vi föreslår även en diskussion angående svalgodlingar där man i dag enbart fokuserar på betastreptokocker. Det kunde vara av värde att oftare, kanske rutinmässigt, i en yngre åldersgrupp diagnostisera även anaeroba patogener. Fynden skulle kunna ge information för framtida behandlingsrekommendationer vid svår icke streptokockorsakad tonsillit hos för övrigt friska yngre personer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:EWPE*

REFERENSER

- Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):622-59.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
- Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. *Crit Care Med.* 2017;45(4):623-9.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
- Lemierre A. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet.* 1936;1:701-3.
- Astradsson T, Ekspong L, Norlander T. Tidig antibiotikabehandling kan förhindra dödlig utgång. Lemierres syndrom är en glömd sjukdom där främst yngre drabbas. *Läkartidningen.* 2013;110(8):413-5.
- Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Lemierre's syndrome and other disseminated *Fusobacterium necrophorum* infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(9):779-89.
- Holm K, Rasmussen M. Binding and activation of plasminogen at the surface of *Fusobacterium necrophorum*. *Microb Pathog.* 2013;59-60:29-32.
- Holm K. »A syndrome so characteristic«. Molecular and clinical studies of *Fusobacterium necrophorum* and Lemierre's syndrome [avhandling]. Lund: Lunds universitet, medicinska fakulteten; 2015.
- Holm K, Frick IM, Björck L, et al. Activation of the contact system at the surface of *Fusobacterium necrophorum* represents a possible virulence mechanism in Lemierre's syndrome. *Infect Immun.* 2011;79(8):3284-90.
- Löfgren M, Sjögren J, Ripa T. Tonsillit hos unga - tänk på *Fusobacterium necrophorum*. *Läkartidningen.* 2010;107(44):2715-7.
- Holm K, Svensson PJ, Rasmussen M. Invasive *Fusobacterium necrophorum* infections and Lemierre's syndrome: the role of thrombophilia and EBV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(11):2199-207.
- Baig M, Rasheed J, Subkovitz D, et al. A review of Lemierre syndrome. *The Internet Journal of Infectious Diseases.* 2005;5(2).
- Brucker JL, Gentry LR. Imaging of head and neck emergencies. *Radiol Clin North Am.* 2015;53(1):215-52.
- Holm K, Bank S, Nielsen H, et al. The role of *Fusobacterium necrophorum* in pharyngotonsillitis - a review. *Anaerobe.* 2016;42:89-97.
- Jensen A, Hagelskjaer Kristensen L, Nielsen H, et al. Minimum requirements for a rapid and reliable routine identification and antibiogram of *Fusobacterium necrophorum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(7):557-63.
- Brazier JS, Hall V, Yusuf E, et al. *Fusobacterium necrophorum* infections in England and Wales 1990-2000. *J Med Microbiol.* 2002;51(3):269-72.
- Smith GB, Prytherch DR, Jarvis S, et al. A comparison of the ability of the physiologic components of Medical Emergency Teams Criteria and the U.K. National Early Warning Score to discriminate patients at risk of a range of adverse clinical outcomes. *Crit Care Med.* 2016;44(12):2171-81.
- Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C, et al. Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis. *Crit Care Med.* 2017;45(5):759-65.

SUMMARY

The purpose of this case report and discussion is to heighten the awareness of Lemierres syndrome (postanginal sepsis). Affected patients present in various fields of medicine and an increased incidence of "the forgotten disease" may be expected. *Fusobacterium necrophorum* is the most common pathogen. The clinical course includes a primary head or neck infection with thrombosis of the internal jugular vein with subsequent septic pulmonary embolization. The syndrome bears considerable morbidity and even mortality. People aged 15–25 years are commonly affected. Early diagnosis through positive blood culture and confirmation of jugular vein thrombosis combined with prompt antibiotic treatment and source control is mandatory in the management of Lemierre's syndrome. Assessment of vital organ function is recommended across the continuum of care as this facilitates recognition and initiation of therapeutic measures to counteract a complicated clinical course.