

Tonsillit hos unga – tänk på *Fusobacterium necrophorum*



MARIA LÖFGREN, ST-läkare, infektionskliniken
maria.m.lofgren@lthalland.se
INGEGERD SJÖGREN, fil dr, mikrobiolog, Klinisk mikrobiologi och vårdhygien

TORVALD RIPA, docent, verksamhetschef, Klinisk mikrobiologi och vårdhygien; samtliga Länssjukhuset, Halmstad

Patienter med halsont utgör en stor grupp i öppenvården. En stor andel av dessa provtas avseende förekomsten av grupp A-streptokocker (GAS) i svalget, och vid uttalade symtom och positivt snabbtest eller odling erbjuds behandling med antibiotika riktade mot streptokocker [1].

Aktuella data [2-5] talar för att det hos unga patienter med halsont är vanligt med *Fusobacterium necrophorum*, i vissa åldersgrupper lika vanligt som med GAS. Infektion med *F necrophorum* kan leda till allvarlig sjukdom i form av Lemièrres syndrom, och det finns data som talar för att man med tidig behandling kan förhindra en sådan utveckling [6, 7]. Då det årligen rör sig om väldigt få fall av Lemièrres syndrom [7-9] skulle vinsten med behandling av halsinfektion orsakad av *F necrophorum* sannolikt i första hand bli förkortad sjukdom och färre läkarbesök på grund av långdragna eller recidiverande halsbesvär.

Uppmärksamhet bör riktas mot att negativ diagnostik för GAS inte utesluter bakteriell tonsillit.

Fusobacterium necrophorum

F necrophorum är en anaerob, gramnegativ bakterie (Figur 1) som indelas i *F necrophorum ssp necrophorum* och funduliforme, där *necrophorum* orsakar infektion hos djur och funduliforme är humanpatogen. *F necrophorum* har ansetts ingå i normalfloran i övre luftvägarna [10, 11], ett påstående som både stärkts [5] och ifrågasatts [2] av aktuella studier. Odling är tidskrävande och kräver odlingsmedium för anaeroba bakterier. Då bakterien växer långsamt finns dessutom risk för att man inte detekterar den i en riklig blandflora med bakterier, som dessutom kan växa snabbare [12]. PCR-teknik är både snabbare och enklare [2] och finns nu tillgänglig.

F necrophorum är ofta känslig *in vitro* för bensylpenicillin och cefalosporiner [7, 10, 12, 13], men betalaktamasproducerande stammar förekommer [14]. Känsligheten för klindamycin och metronidazol är god [15], och dessa medel har också en fördel vad gäller vävnadspenetration jämfört med betalaktamantibiotika.

Lemièrres syndrom – livshotande tillstånd

F necrophorum orsakar ett spektrum av sjukdomstillstånd [8, 11, 13, 16], där tonsillit, peritonsillär abscess, recidiverande



Foto: I.Sjögren

Figur 1. *Fusobacterium necrophorum*.

mediaotit hos barn och Lemièrres syndrom bör nämnas. Det senare är ett livshotande tillstånd, som klassiskt börjar med en halsinfektion som efter några dagar utvecklas till en septisk sjukdom med v jugularis-tromboflebit och septiska embolier till andra organ, oftast lungorna, där nekrotiska abscesser utvecklas [17]. Typiskt är att sjukdomen drabbar unga, tidigare friska individer [6, 7, 9, 10, 18-22].

Sjukdomen har fått sitt namn efter André Lemièrre, professor i mikrobiologi och infektionssjukdomar i Paris (1875-1956), som beskrev tillståndet 1936 [17]. Innan antibiotika fanns tillgängliga var dödligheten i Lemièrres syndrom så hög som 90 procent [17, 21], men tack vare effektiv behandling med antibiotika är dödligheten i dag låg [7, 9, 12]. Det är dock av stor vikt att det finns god kännedom om tillståndet, då tidig antibiotikabehandling kan förhindra utveckling av ett mer allvarligt tillstånd med septiska metastaser [7].

Rekommenderad behandling vid Lemièrres syndrom är klindamycin eller kombinationsbehandling med bensylpenicillin och metronidazol intravenöst [11, 12, 23]. När patienten blivit feberfri och infektionen är under kontroll rekommenderas övergång till amoxicillin peroralt då upptaget av penicillin V inte bedöms vara tillräckligt säkert [12]. Sex veckor föreslås som total behandlingstid [12].

Rapporter om ökad förekomst av Lemièrres syndrom

Ökad incidens av Lemièrres syndrom har rapporterats från England [24]. I Danmark har man efter genomgång av alla laboratorieverifierade fall av septikemier med *F necrophorum* mellan 1990 och 1995 rapporterat en tendens till ökad incidens av syndromet [7].

Från ett barnsjukhus i Wisconsin, USA, rapporteras efter journalgenomgång ökad förekomst av invasiv infektion med *F necrophorum* och Lemièrres syndrom under 1995-2002 [21].

■ sammanfattat

Fusobacterium necrophorum är en anaerob bakterie, känd för att orsaka Lemièrres syndrom.

Lemièrres syndrom kännetecknas av halsinfektion, som kompliceras av vena jugularis-tromboflebit och septiska embolier.

Ökad incidens av Lemièrres syndromet har rapporterats. **Studier talar för** att *F necrophorum* förekommer i en betydande del av tonsilliter hos unga.

Det är oklart i hur stor utsträckning bakterien förekommer i normal svalgflora.

Fallrapporter talar för ett samband mellan Epstein-Barr-virus (EBV) och invasiv *F necrophorum* och Lemièrres syndrom.

Studier behövs för att kartlägga förekomsten av *F necrophorum* i svalg hos unga friska och utreda ett eventuellt samband mellan EBV och *F necrophorum*-infektion.

Från att ha diagnostiserat ett fall per år 1996–1999 fann man där tio fall åren 2000–2002. En stor majoritet av patienterna var tonåringar. Värt att notera från denna studie är att man i samtliga fall av Lemièrres syndrom där man letade efter andra agens fann tecken till infektion även med andra mikrober. I det danska materialet [7] fann man vid Lemièrres syndrom infektion även med annan bakterie i en tredjedel av fallen.

Vid en journalgenomgång av alla blododlingar med växt av *F necrophorum* under 1989–2009 på Karolinska universitetssjukhuset, Solna, fann man en ökande incidens [abstrakt INF 6P, posterutställning, Svenska Läkaresällskapet, Medicinska riksstämman 2009] med den högsta siffran år 2009, då sju fall diagnostiserades. Materialet därifrån bekräftar bilden av att sjukdomen drabbar unga, då medianåldern var 24 år.

Orsaken till den eventuella ökningen av Lemièrres syndrom är inte kartlagd. Teorier som ökad kännedom om sjukdomens existens, bättre diagnostik av anaeroba [10] och resultat av rådande rekommendationer att inte förskriva antibiotika vid icke-streptokocktonsillit [21, 24] har framförts.

F necrophorum och tonsillit i aktuella studier

Flera aktuella studier talar för att tonsillit orsakad av *F necrophorum* utgör en inte obetydlig andel av alla tonsilliter. I en engelsk studie på 100 patienter med halsont [2], där man analyserade för förekomsten av *F necrophorum* med PCR-teknik, fann man *F necrophorum* hos 10 procent av patienterna, vilket gjorde *F necrophorum* till den näst vanligaste bakterien. Vanligast var GAS, som fanns hos 16 procent. I denna studie fann man inte *F necrophorum* i kontrollgruppen, och en patient med GAS var även positiv för *F necrophorum*.

Amess et al [4] undersökte i England 1157 svalgprov inskickade för odling avseende GAS, *Corynebacterium diptheriae* och *Corynebacterium ulcerans* även för förekomst av *F necrophorum*. Man fann en total förekomst av GAS på 13,5 procent, med högst förekomst i åldrarna 0–10 och 26–35 år. Förekomsten av *F necrophorum* var totalt 4,9 procent, med dominans i åldersgruppen 11–25 år, där förekomsten var 9,5 procent. Diagnostiken utfördes i denna studie med odling, och en asymtomatisk kontrollgrupp saknades.

Batty et al [3] rapporterade 2005 resultat från England, där 248 patientprov som inkommit för svalgodling även odlades för *F necrophorum*, och 10 procent var positiva. I samma material var 11 procent positiva för GAS. Åldersfördelningen visade här att *F necrophorum* var vanligast i åldersgruppen 31–40 år och dessutom vanligare i den grupp som inremitterats under diagnosen (PSTS, persistent sore throat syndrome – persisterande halsbesvär) jämfört med dem som provtagits på grund av akut tonsillit eller halsont. Även i denna studie saknas en kontrollgrupp med patienter utan halsbesvär.

Jensen et al [5] redovisade 2007 resultat från Danmark där man studerat 61 patienter i åldern 18–32 år med icke-streptokocktonsillit (NST) och undersökt dessa avseende förekomst av *F necrophorum* i svalg med PCR-teknik. Man fann bakterien hos 48 procent i NST-gruppen jämfört med hos 21 procent i kontrollgruppen av unga friska och drog slutsatsen att *F necrophorum* ingår i normal svalgflora. För jämförelse med andra studier bör anges att *F necrophorum* förekom i 28 procent av alla tonsilliter, inklusive de streptokockorsakade. När man jämförde mängden av *F necrophorum*-DNA i gruppen med akut NST med mängden i gruppen med återkommande NST var den högre hos dem med återkommande NST. Skillnad sågs också mellan gruppen med symtomatisk halsinfektion och gruppen med asymtomatisk bärarskap, där högre mängd DNA korrelerade med symtomatisk infektion.

Även Ludlam et al påvisade i en undersökning av drygt 400

studenter i Storbritannien större mängd *F necrophorum*-DNA vid symtomatisk halsinfektion än vid asymtomatiskt bärarskap [25]. Det asymtomatiska bärarskapet av *F necrophorum* var här 7,1 procent.

Från Viborg i Danmark rapporterades år 2008 riklig växt av *F necrophorum* i fler än 8 procent av alla svalgprov som inkommit för svalgodling från primärvården från 2006 och framåt [13]. Man redogjorde inte för några eventuella skillnader i olika åldersgrupper.

Från Danmark finns också en retrospektiv studie på peritonsillära abscesser under 2001–2006 där 847 patienter ingick. *F necrophorum* var i dessa odlingar den vanligast förekommande bakterien (23 procent) följt av GAS (17 procent) och grupp C- (*GCS*) och grupp G-streptokocker (*GGS*) (tillsammans 5 procent). Det faktum att *F necrophorum* i 81 procent av fallen växte i renkultur och att patienterna med *F necrophorum* uppvisade ett kraftigare immunsvår (mätt i CRP och leukocytstegring) tolkas av författarna som talande för att *F necrophorum* faktiskt är en signifikant patogen i sammanhanget [26].

Svenska undersökningar

En svensk undersökning från Växjö [abstrakt MM14P, posterutställning, Svenska Läkaresällskapet, Medicinska riksstämman 2009], där man analyserat 185 patientprov och 142 friska kontroller, finns. Analys gjordes med odling, och positivt fynd konfirmerades med PCR-teknik. Resultatet visade en förekomst av *F necrophorum* på 11,6 procent i patientgruppen med halsinfektion jämfört med en förekomst på 4,9 procent i kontrollgruppen. Högst förekomst såg man i åldersgruppen 11–20 år, och resultatet verkar således konfirmera resultatet från övriga studier av *F necrophorum* och tonsillit.

Värt att notera är att gruppen som var positiv för *F necrophorum* hade en större andel patienter med pågående eller just avslutad antibiotikabehandling än gruppen övriga med svalgssymtom, något som författarna tolkar som stöd för att vanlig penicillinbehandling sannolikt inte är tillräcklig för att behandla *F necrophorum*-infektion.

Vid Länssjukhuset i Halmstad har man under mars–juni 2010 utfört PCR-diagnostik för *F necrophorum* på alla svalgprov på patienter mellan 18 och 40 år som inremitterats för odling. 180 prov har analyserats, och 27 procent av dessa var positiva för *F necrophorum* [opubl data]. GAS utgjorde 16 procent, *GCS* 8 procent och *GGS* 3 procent. Av de 49 *F necrophorum*-positiva proven var tio samtidigt positiva för streptokocker: tre GAS, fyra *GCS* och tre *GGS*.

Diagnostik och spridning

Vid tonsillit riktas diagnostiken i dag mot att hitta eventuella GAS. Diagnostik för *F necrophorum* ingår i dagsläget inte i den basala utredningen vid tonsillit, men åsikten att det bör göras har framförts [3, 4, 13, 27, 28].

Det är ökänt hur stor spridningspotential *F necrophorum* har. Att förekomsten i svalget vid tonsillit är högst hos unga vuxna kan tala för spridning vid tät kontakt och salivutbyte som vid infektion med Epstein–Barr-virus (EBV) [25]. Då tonsillerna tillväxer upp till puberteten och därefter minskar i storlek kan det vara en anledning till att de senare i livet är mindre attraktiva för anaeroba bakterier. En annan förklaring skulle kunna vara utvecklingen av skyddande antikrop-par [9].

Behandlingsalternativ

Trots att *F necrophorum* in vitro ofta är känslig för betalaktamer bedöms V-penicillin ensamt inte tillfyllest för behand-

ling av F necrophorum-orsakad tonsillit på grund av varierande upptag och penetration.

Gehrt et al [28] rekommenderar två veckors behandling med V-penicillin/amoxicillin i kombination med metronidazol. Hagelskjaer et al [13] rekommenderar behandling med amoxicillin i kombination med metronidazol eller enbart klindamycin i två veckor. Amoxicillin har visserligen god vävnadspenetration och bra effekt på F necrophorum [15], men för att undvika onödigt bred antibiotikabehandling bedöms enbart metronidazol eller klindamycin som bättre behandlingsalternativ. Erytromycin är inte aktuellt då effekten på F necrophorum är för dålig [10, 12, 14, 15].

F necrophorum och Epstein–Barr-virus

Hedström et al genomförde 1978 en studie på svenska patienter där man antibiotikabehandlade tonsillit orsakad av EBV [29]. 16 av 29 patienter fick metronidazol och tre fick klindamycin. Vid jämförelse med den obehandlade kontrollgruppen kunde man påvisa en signifikant skillnad i hur länge tonsillitstatus och feber kvarstod. Då metronidazol saknar antiviral och aerob effekt bedömde man det sannolikt att en anaerob bakterie var närvarande, men man lyckades inte påvisa någon enskilt dominerande anaerob.

Två år senare publicerade Hedström [30] en studie där behandlingseffekten av metronidazol och V-penicillin jämfördes med enbart V-penicillin vid EBV-tonsillit. Han fann då snabbare regress av tonsillitstatus och feber vid kombinationsbehandling, och bäst resultat av behandling erhöles i den grupp av patienter som haft tonsillit i mer än fem dagar innan behandling sattes in. Resultaten från dessa studier kan stödja teorin att det finns en koppling mellan anaerob halsinfektion och EBV-tonsillit. En koppling mellan just F necrophorum och EBV har framförts i flera fallrapporter, där EBV-tonsillit föregått invasiv F necrophorum-infektion och Lemièrres syndrom [21–23, 31].

I en aktuell studie från Danmark rapporteras blandinfektion med EBV i fem av 26 fall vid F necrophorum-tonsillit [13]. I en översiktsartikel från 2007 [11] anges att det i ca 10 procent av publicerade fall av invasiv F necrophorum-infektion finns en association med mononukleos, och man föreslår att man bör överväga metronidazolbehandling vid den anginösa formen av EBV.

Orsaken till en eventuell koppling mellan EBV- och F necrophorum-infektion är inte säkerställd, men EBV-inducerad immunsuppression, med en övergående nedgång i T-cellsmedierad immunitet som predisponerar för bakteriell superinfektion, framförs som en orsak [12]. En annan teori är att EBV-infektionen påverkar tonsillernas ytepitel så att de blir mer tillgängliga för fusobakterien, som tillväxer [9].

Värderingen av ett eventuellt samband mellan EBV-tonsillit och F necrophorum försvaras av att det tycks förekomma falskt positiva snabbtest (som detekterar heterofila antikroppar) för EBV vid infektion med F necrophorum [7, 32].

Konklusion

Det finns således en hel del data som talar för att F necrophorum är relativt vanligt förekommande vid tonsillit, framför allt hos unga vuxna. Kunskapsunderlaget vad gäller frekvensen av asymtomatiskt bärarskap i svalget är dock fortfarande dåligt, och de studier som gjorts har visat på ett asymtomatiskt bärarskap mellan 0 och 27 procent. Bättre underlag behövs för att på goda grunder kunna rekommendera diagnostik för F necrophorum i basutredningen av tonsillit. Med anledning av detta pågår vid Länssjukhuset i Halmstad en studie där halsprov från unga utan halsbesvär eller antibiotikabehandling analyseras för F necrophorum med PCR-teknik. Kanske kommer ökad kunskap att leda till att man i framtiden väljer att diagnostisera och – i vissa fall – även behandla F necrophorum vid tonsillit.

Vad gäller en eventuell koppling mellan EBV-orsakad mononukleos och F necrophorum behövs mer data. Liberal provtagning för F necrophorum vid den anginösa typen av EBV-infektion kan rekommenderas. Huruvida falskt positiva snabbtest för EBV förekommer i samband med fusobakteriemononukleos behöver utredas vidare.

Lemièrres syndrom är ett ovanligt men allvarligt tillstånd. Då man från flera håll rapporterat en antydd ökning i incidens de senaste åren är det av stor vikt att man vid tonsillit är lyhörd för ett atypiskt förlopp och klinisk försämring; detta för att tidigt i förloppet kunna sätta in adekvat behandling och förhindra utvecklingen av ett än allvarligare tillstånd med metastatisk infektion.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Informatoin från Läkemedelsverket. Handläggning av faryngotonsilliter 7/8 2001. www.lakemedelsverket.se
2. Aliyu SH, Marriott RK, Curran MD, Parmar S, Bentley N, Brown NM, et al. Real-time PCR investigation into the importance of Fusobacterium necrophorum as a cause of acute pharyngitis in general practice. *J Med Microbiol.* 2004;53:1029–35.
3. Batty A, Wren MW. Prevalence of Fusobacterium necrophorum and other upper respiratory tract pathogens isolated from throat swabs. *Br J Biomed Sci.* 2005;62(2):66–70.
4. Amess JA, O'Neill W, Giollariabhaigh CN, Dytrych JK. A six-month audit of the isolation of Fusobacterium necrophorum from patients with sore throat in a district general hospital. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(2):63–5.
5. Jensen A, Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Detection of Fusobacterium necrophorum subsp. funduliforme in tonsillitis in young adults by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:695–701.
7. Hagelskjaer LH, Prag J, Malczynski J, Kristensen JH. Incidence and clinical epidemiology of necrobacillosis, including Lemièrre's syndrome, in Denmark 1990–1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:561–5.
9. Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Lemièrre's syndrome and other disseminated Fusobacterium necrophorum infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:779–89.
10. Brazier JS, Hall V, Yusuf E, Duerden BI. Fusobacterium necrophorum infections in England and Wales 1990–2000. *J Med Microbiol.* 2002;5:269–72.
11. Riordan T. Human infection with Fusobacterium necrophorum (necrobacillosis), with a focus on Lemièrre's syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):622–59.
12. Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Human necrobacillosis, with emphasis on Lemièrre's syndrome. *Clin Infect Dis.* 2000;31:524–32.
13. Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Localised Fusobacterium necrophorum infections: a prospective laboratory-based Danish study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:733–9.
17. Lemièrre A. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet.* 1936;1:701–3.
21. Ramirez S, Hild TG, Rudolph CN, Sty JR, Kehl SC, Havens P, et al. Increased diagnosis of Lemièrre syndrome and other Fusobacterium necrophorum infections at a children's hospital. *Pediatrics.* 2003;112(5):380–5.
24. Jones JW, Riordan T, Morgan MS. Investigation of postanginal sepsis and Lemièrre's syndrome in the South West Peninsula. *Commun Dis Public Health.* 2001;4(4):278–81.
25. Ludlam H, Howard J, Kingston B, Donachie L, Foulkes J, Guha S, et al. Epidemiology of pharyngeal carriage of Fusobacterium necrophorum. *J Med Microbiol.* 2009;58:1264–5.
26. Klug TE, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T. Fusobacterium necrophorum: most r-revalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1467–72.
27. Centor RM. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med.* 2009;151:812–5.
29. Hedström SÅ, Mårdh PA, Ripa T. Treatment of anginose infectious mononucleosis with metronidazole. *Scand J Infect Dis.* 1978;10:7–9.
30. Hedström SÅ. Treatment of anginose infectious mononucleosis with metronidazole. A controlled clinical and laboratory study. *Scand J Infect Dis.* 1980;12:265–9.