

# Syndroma Lemierre

## To tilfælde af systemisk fusobakterie-infektion udgået fra tænder

Irina Kridina, Martin Ritzau, Ole Heltberg og Mogens Bessermann

Syndroma Lemierre er en infektion lokaliseret til hoved-hals-området som er karakteriseret ved pharyngitis, tonsillitis samt fokal trombophlebitis af vena jugularis interna med efterfølgende vævsnekrose og septikæmi. Syndromet ses hos unge, raske mennesker. *Fusobacterium necrophorum* og *nucleatum* er de hyppigste obligate gramnegative anaerobe bakterier hos patienter med lidelsen.

To sygehistorier præsenteres. Der gøres opmærksom på sygdomsbilledet med dental infektion som primært fokus, samt bakteriologi og behandlingsmuligheder. Differentialdiagnoser diskuteres.

Syndroma Lemierre (SL), necrobacillosis, er en potentielt livstruende bakteriel infektion med *Fusobacterium sp.* Tilstanden blev første gang beskrevet af Coumont & Cade i 1900 (1). Infektion med *Fusobacterium necrophorum* hos mennesket blev i 1936 beskrevet af Lemierre under betegnelsen »postanginal sepsis« (2). I 1955 opsummerede Alston 269 kendte tilfælde af necrobacillosis hos mennesker (3).

SL er en infektion lokaliseret til hoved-hals-området og karakteriseret ved pharyngitis, tonsillitis eller parafaryngeal absces samt fokal trombophlebitis af vena jugularis interna med efterfølgende, ofte hurtigt fremadskridende forløb med vævsnekrose og septikæmi. Forløbet begynder oftest med pharyngitis, men kan også udgå fra en apikal parodontitis. Betegnelsen necrobacillosis, *Fusobacterium*-infektion, bruges når primærfokus ligger andre steder end i hoved-hals-området. I Danmark har Hagelskjær *et al.* i 1998 undersøgt 49 tilfælde af necrobacillosis, registreret gennem seks år (1990-1995) på 17 mikrobiologiske afdelinger. Heraf var 24 tilfælde af SL. Incidensen af necrobacillosis blev beregnet til 1,5 per mio. indbyggere per år. Incidensen af SL blev beregnet til 0,8 per mio. per år. Undersøgelsen viste en klar tendens til stigning af antal registrerede tilfælde (4). I tiden 1989-1992 udgjorde fund af fusobakterier på mikrobiologisk afdeling på Aalborg Sygehus 0,5% af alle positive bloddyrkninger, og af disse fem fusobakterier kunne to identificeres som *Fusobacterium necrophorum* (5).

SL ses almindeligvis hos unge, raske mennesker. Sygdommens hyppighed hos de to køn er ikke klarlagt, idet nogle forfattere finder at mænd er udsat lige så hyppigt som kvinder (2,6), mens andre finder større hyppighed hos mænd (7).

Typisk udgår den septiske tilstand fra tonsillitis, ukarakteristisk pharyngitis, peritonsillær absces, sinuitis, otitis, parotitis, eller mastoiditis (3,7). Primærfokus kan være dental infektion, infektion efter tandekstraktion, ulcerativ gingivitis, fraktur af mandibula, samt tumor, og tilstanden er hyppig efter Ludwigs angina (8). Rygning kan øge risikoen for udvikling af orofaryngeal, anaerob infektion (11). I tilfælde hvor den septiske tilstand udgår fra meningitis, pleuropneumonalt infektion, intraabdominal infektion, infektion i urogenitalkanalen, endocarditis, osteomyelitis og/eller septisk arthritis, taler man om *Fusobacterium*-infektion eller necrobacillosis (9,11).

### Klinisk forløb

Der kan ofte forløbe en uge mellem den primære infektion, fx ukarakteristisk pharyngitis, og udvikling af sepsis, og de første orofaryngeale symptomer kan på det tidspunkt være forsvundet. Tilstanden forværres pludseligt og hurtigt med temperaturstigning og kulderystelse, hævelse submandibu-

lært og langs musculus sternocleidomastoideus som udtryk for fokal trombophlebitis af vena jugularis interna. Diagnosen baseres på anamnese, de kliniske fund, samt mikrobiologiske fund.

Komplikationer i form af metastatiske abscesser til lungerne er hyppige. Ofte ses septisk infarkt med lungeabsces og empyem. Der kan ses spredning til bevægeapparatets store led og knogler med purulent arthritis og osteomyelitis. Der kan også ses hepato- og splenomegali og i sjældnere tilfælde hepatoabsces.

### Bakteriologi

SL er en infektion med *Fusobacterium* som hører til *Bacteroidaceae*-familien. I forhold til andre gramnegative anaerobe bakterier er *Fusobacterium nucleatum* og *Fusobacterium necrophorum* de hyppigste obligate gramnegative anaerobe bakterier hos patienter med SL. *Fusobacterium sp.* er pleomorfe, evt. tilspidsede stave med mange runde former og filamentdannelse. *Fusobacterium* er vanskelig at dyrke, men kan under strengt anaerobe forhold dyrkes fra blod eller abscesser (6,12). De vokser langsomt og viser ofte først positiv vækst efter 3-5 døgn (3,6). *Fusobacterium sp.* er obligat anaerobe og forekommer som en del af den normale flora i mund, svælg, mave-tarm- og urogenitalkanal (2).

Årsagen til at fusobakterier i nogle tilfælde bliver invasive er ukendt. *Fusobacterium necrophorum* danner et potent lipopolysakkaridendotoksin samt forskellige eksotoksiner såsom leukocidin, hæmolysin, lipase og cytoplasmatisk toksin, hvis betydning for infektionens forløb ikke er klarlagt (7,12,13).

### Behandling

Behandlingen er kombineret kirurgisk og antibakteriel med antibiotika: Penicillin, metronidazol, chloramphenicol eller clindamycin benyttes. Følsomheden for cefalosporiner, tetracyclin og erythromycin varierer (6,11,14). Fusobakterier er resistente over for gentamicin (7). I de fleste tilfælde skal antibiotisk behandling vare mindst tre uger (7,15), og intravenøs behandling kan senere følges af peroral behandling. Kirurgisk behandling består af omfattende incision, ekscision af nekrotisk væv og anlæggelse af dræn fra mediastinum og inficerede organer (14-16). Ubehandlet har sygdommen en mortalitet på op til 90% (2,7). Selv ved behandling er der en betydelig mortalitet på 4-33% (7). Tidlig og aggressiv behandling er afgørende for en god prognose.

### Egne tilfælde

#### *Patienttilfælde nr. 1*

En 36-årig mand, tidligere i det væsentlige rask, blev indlagt efter tre uger med intermitterende høj temperatur, kulderystelser,

hovedpine, ondt i halsen, hoste og lettere muskelsmerter samt talrige, vandtynde diaréer, tiltagende diffuse mavesmerter og udtalt opkastningstendens. Ved indlæggelsen havde patienten temperatur 39,9°C, men var ellers upåvirket.

Ved undersøgelse af cavum oris sås mange karieserede tandrødder; 3. molar i højre side af underkæben kunne røddes og viste tegn på perikoronit med hævelse af slimhinden i trigonum retromolare og peritonsillært. Der var ømhed i halsen sv.t. angulær adenitis på højre side.

Røntgenundersøgelse af tænderne viste flere karieserede tænder og flere apikale opklaringer. Røntgenundersøgelse af thorax viste ingen infiltrater.

Paraklinisk undersøgelse viste til at begynde med anæmi med Hb 7,6 mmol/L, leukocytose med venstreforskydning. Der var let forhøjede leverenzymmer. På mistanke om Salmonellainfektion blev patienten sat i behandling med ciprofloxacin 400 mg × 2 intravenøst. Bloddyrkning viste fund af *Fusobacterium necrophorum*, hvorfor patienten fik intravenøs behandling med benzylpenicillin 5 MIE × 3 og metronidazol 1 g × 2.

Elleve dage efter indlæggelsen blev der i generel anæstesi foretaget extractio af 11 tænder. Patienten fortsatte antibiotisk behandling i én uge, blev afebril og udskrevet i velbefindende tilstand 14 dage efter indlæggelsen med aftale om kontrol hos egen læge.

#### *Patienttilfælde nr. 2*

En 39-årig mand blev henvist af praktiserende tandlæge for absces udgående fra 1. molar i venstre side af underkæben. Patienten var tidligere behandlet for pancreatitis, havde tidligere ubehandlet diabetes mellitus og havde tidligere haft tilfælde af arthritis urica. Siden han var 12 år havde han haft et stort alkoholforbrug, 15-20 øl om dagen, og var storryger (20 cigaretter om dagen). Patienten havde læge- og især tandlægeskræk og søgte kun behandling ved tvingende behov og smerte.

Fire dage før indlæggelse opstod tandpine og hævelse i venstre side af underkæben. Han henvendte sig hos en tandlæge, som »lagde noget i tanden«. En vagtlæge ordinerede penicillin. Da der efter fire dage fortsat var hævelse, smerte, begyndende synkebesvær og feber, henvendte patienten sig til en anden tandlæge, som henviste patienten til Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi på Centralsygehuset i Næstved.

Patienten var ved indlæggelsen træt, havde synkesmerter, fri vejrtrækning og temperatur 37,2°C. Ved undersøgelsen var der nedsat gabebevne og en fast hævelse i venstre side under mandibelranden og op i kinden uden punctum maximum, ingen rødme, ingen fluktuation.

Intraoralt var der hævelse i mundbunden, som pga. nedsat gabebevne ikke kunne inspiceres bagud, men hævelsen engagerede ikke ganen. Ved undersøgelsen kom der lidt pus i mundbunden. Desuden viste undersøgelsen at patienten havde caries i ÷6. Der blev planlagt incision, og patienten fortsatte med peroral penicillin 2 MIE × 2.

Dagen efter indlæggelsen blev patienten dyspnøisk og klamtsvedende, og der blev observeret hævelse og rødme under hele venstre side af mandiblen og på halsen ned til klaviklen. Patienten begyndte at klage over smerter i maven og brystkassen på venstre side. Penicillin blev ændret til cefuroxim 1,5 g × 3 i.v. Biokemisk undersøgelse viste leukocytter  $5,1 \cdot 10^9/l$ , Trombocytter  $139 \cdot 10^9/l$ . Differentialtælling viste venstreforskydning. P-fibrinogen 32,9 mmol/l, APTT 43s, Antitrombin 0,77 arb.enh./L, P-Fibrin 422 mg/l, P-Creatininium 133 mmol/l, P-Albumin 323 mmol/l, P-Carbamid 14,4 mmol/l, P-Laktat 4,6 mmol/l, B-Glukose 14,5 mmol/l, C-reaktivt protein /CRP/ > 440 mg/l. Blodgas/syrebase-status viste kombineret metabolisk/respiratorisk acidose.

Røntgenundersøgelse af thorax viste basale atelektaser og begyndende akut respiratorisk distress syndrom (ARDS). Spiral-CT-scanning af collum og thorax viste en stor luftfyldt kavitet i mundbunden. CT-scanning af cerebrum viste normale intrakranielle forhold.

Mikrobiologisk dyrkningssvar, der først forelå endeligt post mortem, viste en blandingsflora bestående af 3+ for hæmolytiske streptokokker grp. F, 3+ for *Streptococcus anginosus*, 3+ for *Fusobacterium nucleatum*, 3+ for *Prevotella intermedia* og 1+ for *Bacteroides fragilis*-gruppen.

Behandling var i generel anæstesi incision med eksploration af flere pusloger, udtømmning af moderate mængder grålig, stinkende pus og fjernelse af ÷6. Endotrakeal intubation blev foretaget uden besvær, og der var ikke hævelse ved glottis. Under indgrebet var patienten kardiovaskulært ustabil med gentagne blodtryksfald. Efter indgrebet blev patienten overført til intensiv afdeling, hvor der blev givet massiv antibiotisk behandling med cefuroxim, clindamycin og immunoglobulin. I løbet af 1½ døgn udviklede patienten multiorgansvigt og døde ni dage efter sygdomsdebut, trods maksimal intensiv terapi.

### Diskussion

Vi har præsenteret to tilfælde af SL, også kaldet postanginal sepsis, som er en del af en potentielt livstruende sygdom, necrobacillosis. Der findes infektioner som ligner SL, fx fasciitis necroticans med primær fokus i hoved-hals-området. Sygdomsdebut med smerter i halsen, feber, lokale forandringer med parafaryngeale og faryngomaksillære abscesser, hurtigt

fremadskridende forløb præget af vævsnekrose og multiorgansvigt med meget høj mortalitet er også til stede hos patienter med fasciitis necroticans.

Både SL og fasciitis necroticans kan ses hos tidlige raske unge mennesker som i tilfælde nr. 1. Hos patienter med diabetes og alkoholmisbrug, og dermed svækket immunforsvar, kan der forventes et mere voldsomt forløb med flere komplikationer og tit dødelig udgang som i tilfælde nr. 2 (17). De objektive fund ved SL og fasciitis necroticans ligner meget hinanden, men der er også god grund til at give dem deres egne betegnelser: Fokal thrombophlebitis i vena jugularis interna findes hos patienter med SL, mens væskefyldte bullae, subkutan luftudvikling og gasgangræn er typisk for patienter med fasciitis necroticans (18).

Den kirurgiske behandling af de to sygdomme består af bred ekscision af alt involveret væv og samtidig kirurgisk drænage. Hos patienter med fasciitis necroticans kan amputation af en angrebet ekstremitet komme på tale.

Den antibakterielle behandling kan være forskellig, afhængig af de forekommende bakterier. Hos patienter med fasciitis necroticans finder man hyppigst B-hæmolytiske streptokokker, *Escherichia coli*, *Proteus sp* og *Staphylococcus aureus*. Hos patienter med SL finder man fusobakterier, *Prevotella sp* og *Bacteroides fragilis*.

Til trods for at vi i dag har bedre muligheder for at diagnosticere og behandle, er SL fortsat en af de farligste infektioner, hvor en tilsyneladende banal infektion, på trods af rutinemæssig antibiotisk behandling, hurtigt kan udvikle sig til en livstruende tilstand med dødelig udgang. Det er vigtigt ikke at undervurdere sygdomsbilledet, så tidlig og sufficient behandling kan iværksættes, om nødvendigt før positivt dyrkningssvar.

### English summary

*The Lemierre syndrome: To cases of systemic Fusobacterium infection with dental focus*

Two cases of Lemierre syndrome, postanginal septicemia, are presented. The disease most often presents itself with acute oropharyngeal infection caused by *Fusobacterium necrophorum*, and is extremely lifethreatening. Both the presented cases developed from dental infections and abscesses. One case developed fatally. Pathology, bacteriology, diagnosis and treatment are discussed.

### Litteratur

1. Courmont P, Cade A. Archives de Med Exp et d'Anat Pathol, 1900; No.4 12.
2. Lemierre A. On certain septicaemias due to anaerobic organisms. Lancet 1936; I: 701-3.
3. Alston JM. Necrobacillosis in Great Britain. BMJ 1955; II: 1524-8.

4. Hagelskær LH, Prag J, Malezynski J, Kristensen JH. Incidence and clinical epidemiology of necrobacillosis, including Lemierre syndrome, in Denmark 1990-1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 561-5.
5. Pedersen G, Hagelskær LH. Necrobacillosis. *Ugeskr Læger* 1992; 154: 2061-4.
6. Henry S, DeMaria A, McCabe WR. Bacteremia due to fusobacterium species. *Am J Med* 1983; 75: 225-31.
7. Eykyn SJ. Necrobacillosis. *Scand J Infect Dis* 1989; (Suppl 62): 41-6.
8. Blomquist IK, Bayer AS. Lifethreatening deep fascial space infections of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 2: 237-64.
9. Hagelskjaer L, Pedersen G. *Fusobacterium necrophorum* septicemia complicated by liver abscess. A case report. *APMIS* 1993; 101: 904-6.
10. Katzenstein TL, Jensen T, Arpi M. Multiple liver abscesses caused by fusobacterium necrophorum infection. *Ugeskr Laeger* 1994; 156: 6706-7.
11. Sayers NM, Gomes BPFA, Drucker DB, Blinkhorn AS. Possible lethal enhancement of toxins from putative periodontopathogens by nicotine; implications for periodontal disease. *J Clin Pathol* 1997; 50: 245-9.
12. Burden P. *Fusobacterium necroforum* and Lemierre's syndrome. Editorial. *J Infect* 1991; 23: 227-31.
13. Carcia MM, Charlton KM, McKay KA. Characterization of endotoxin from *Fusobacterium necrophorum*. *Infect Immun* 1975; 11: 371-9.
14. Sinave CP, Hardy GJ, Fardy PW. The Lemierre Syndrome: Suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. *Medicine* 1989; 68: 85-94.
15. Moreno S, Altozano JG, Pinilla B, Lopez JC, de Quiros B, Ortega A. Lemierre's disease: Postanginal bacteremia and pulmonary involvement caused by *Fusobacterium necrophorum*. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 319-2.
16. Seidenfeld SM, Sutker WL, Luby JP. *Fusobacterium necrophorum* septicemia following oropharyngeal infection. *JAMA* 1982; 248: 1348-50.
17. Wysoki MG, Santora TA, Shah RM, Friedman AC. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology* 1997; 203: 859-63.
18. Nielsen HUK, Rasmussen N. Nekrotiserende fasciitis. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 1745-7.

*Mogens Bessermann*, overtdlæge

Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk afdeling, Centralsygehuset i Næstved

#### *Addendum*

Efter manuskriptets færdiggørelse er fremkommet en vægtig, dansk oversigt over emnet: Kristensen LH, Prag J. Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's Syndrome. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 524-32.

*Forfatterne*

#### **Forfattere**

*Irina Kridina*, læge

Anæstesiaafdelingen, Centralsygehuset i Næstved

*Martin Ritzau*, overtdlæge

Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk afdeling, Centralsygehuset i Næstved

*Ole Heltberg*, overlæge

Klinisk mikrobiologisk afdeling, Centralsygehuset i Næstved