

Een milde presentatie van meningokokkemie serogroep W bij een patiënt met faryngitis

A mild clinical presentation of meningococccemia serogroup W in a patient with pharyngitis

Drs. S. ten Barge¹, dr. P.H.P. Groeneveld²

SAMENVATTING

Een meningokokkensepsis of -meningitis is een ernstige ziekte die gepaard gaat met een hoge mortaliteit. Dit artikel beschrijft de ziektegeschiedenis van een 86-jarige vrouw die werd opgenomen met koorts en dysarthrie. Gedurende de opname bleek sprake van een faryngitis met bloedkweken die onverwacht positief waren voor *Neisseria meningitidis*. De behandeling bestond uit benzylpenicilline per continue toediening. De patiënte herstelde volledig. Nader onderzoek leerde dat de verwekker een serogroep W-meningokok was, een variant die sinds 2015 in Nederland een toenemende incidentie kent en zich relatief vaak atypisch presenteert. Vertraging in de herkenning en behandeling, in combinatie met het soms ernstige ziektebeloop, dragen mogelijk bij aan het relatief hoge sterftecijfer. Kennis van de epidemiologie, pathofysiologie en symptomatologie van *N. meningitidis* serogroep W is daarom belangrijk.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(5):184-7)

SUMMARY

A meningococcal sepsis or meningitis is a severe condition with high mortality. This case describes a 86 year old woman who was admitted to the hospital with fever and dysarthria. During admission, she was found to have a pharyngitis with blood cultures surprisingly positive for *Neisseria meningitidis*. Intravenous benzylpenicillin was administered and she recovered completely. Further typing revealed a serogroup W, a type of *N. meningitidis* with an increasing incidence in the Netherlands since 2015. It often has an atypical presentation. Delay in its recognition and treatment, in combination with a sometimes fulminant course, may contribute to the relatively high case fatality rate. Knowledge of epidemiology, pathophysiology and symptoms of meningococcal serogroup W is therefore important.

INLEIDING

De bacterie *Neisseria meningitidis* veroorzaakt meningokokkensepsis en -meningitis. Het zijn groep C meldingsplichtige ziekten die gepaard kunnen gaan met ernstige morbiditeit en mortaliteit. De typische symptomen omvatten acuut beginnende koorts, misselijkheid en braken, hoofdpijn en verwardheid. Tevens is vaak sprake van spierpijn en huiduitslag met petechiën in het geval van sepsis. De klassieke

trias voor meningitis bestaat uit koorts, nekstijfheid en veranderde mentale status, en is bij minder dan 30% van de patiënten aanwezig. Wanneer uitslag aan de klassieke trias wordt toegevoegd, worden bij bijna 90% van de patiënten ten minste 2-4 symptomen gezien.¹ De gemiddelde sterfte ligt rond 8%, maar is met 20-50% aanzienlijk hoger als sepsische shock optreedt.^{2,3} Risicogroepen vormen kinderen onder de 5 jaar en jongvolwassenen, met name wanneer

¹anios interne geneeskunde, ²internist-infectioloog, beiden afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Zwolle.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. P.H.P. Groeneveld, internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Postbus 10400, 8000 GK Zwolle, tel.: 038 424 50 00, e-mailadres: p.h.p.groeneveld@isala.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bacteriëmie, faryngitis, meningokokken serogroep W, *Neisseria meningitidis*.

Keywords: bacteraemia, meningococcal serogroup W, *Neisseria meningitidis*, pharyngitis.

ONTVANGEN 19 JULI 2018, GEACCEPTEERD 3 SEPTEMBER 2018.

sprake is van 'crowding' in crèches en bijvoorbeeld tijdens ontgroeningsperiodes. Andere risicogroepen zijn reizigers naar risicogebieden, zoals de Afrikaanse meningitisgordel, en mensen met onderliggende ziekten zoals (functionele) asplenie, complementdeficiënties en patiënten met een open verbinding tussen de nasofarynx en meningen na bijvoorbeeld een trauma.

Met de hier beschreven casus neemt u kennis van een atypische presentatie van meningokokkemie zoals die de laatste jaren in toenemende frequentie wordt gezien.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 86-jarige vrouw met een uitgebreide cardiale voorgeschiedenis werd verwezen naar de afdeling Spoedeisende Hulp, omdat zij door een verpleegkundige van de thuiszorg op de grond was aangetroffen en een afwijkende spraak had. De patiënte had keelpijn en slikklachten die begonnen waren op de avond voor presentatie. Ook had zij een pijnlijke heup nadat zij was gevallen. Zij gebruikte onder andere de volgende medicatie: acenocoumarol, furosemide (40 mg/dag), ramipril (2,5 mg/dag) en bisoprolol (2,5 mg/dag). Bij het lichamelijk onderzoek werd een zieke, maar alerte vrouw gezien en bleek sprake van dysartrie. De rechterheup was drukpijnlijk, maar kon volledig belast worden. Tekenen van infectie ontbraken. De zuurstofsaturatie was 92%, met een ademhalingsfrequentie van 20/minuut, een bloeddruk van 119/42 mmHg, met een hartfrequentie van 81/minuut en een lichaamstemperatuur van 38,8°C. Uit het laboratoriumonderzoek bleek een leukocytose van $22,6 \times 10^9/l$ en een CRP-gehalte van 136 mg/l. De urinescreening en röntgenfoto van de thorax toonden geen afwijkingen en op de CT-scan van het cerebrum werd geen verklaring voor de dysartrie gezien. Vanwege koorts met een onbekende verwekker bij een zieke patiënte werd conform de lokale richtlijn gestart met een behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur.

Vanwege de aanhoudende dysartrie zonder neurologische verklaring werd de volgende dag een laryngoscopie verricht. Hierbij werd een diffuus beeld van faryngitis met hyperemie en zwelling gezien, zonder aanwijzingen voor een abces. Nog diezelfde dag werd uit de bloedkweken een *N. meningitidis* geïsoleerd en werd overgegaan op behandeling met benzylpenicilline 12.000.000 IE per continue infusie. Belangrijk om te vermelden is dat behoudens koorts geen van de klassieke symptomen van meningitis of meningokokkensepsis aanwezig was. Van een lumbaalpunctie werd afgezien, omdat al met een adequate behandeling was gestart en hieraan geen therapeutische consequenties zouden worden verbonden. De patiënte herstelde voorspoedig en zonder restverschijnselen. Na 7 dagen intraveneuze behandeling

werd de antibioticabehandeling volgens protocol gestaakt. Tijdens analyse op de polikliniek werd terminaal complementtekort als mogelijke risicofactor uitgesloten en waren in de leukocytdifferentiatie geen Howell-Jolly-lichaampjes aanwezig; een miltdisfunctie werd daarom niet waarschijnlijk geacht. Later werd bekend dat een *N. meningitidis* van serogroep W de oorzaak was.

BESCHOUWING

PATHOGENESE EN INCIDENTIE

Neisseria meningitidis is een aerobe gramnegatieve diplokok die, op basis van polysachariden in het kapsel van de bacterie, wordt onderverdeeld in verschillende serogroepen. Serogroepen B, C, Y en W(-135) zijn in Nederland het bekendst. *N. meningitidis* komt alleen voor bij mensen. Bij 10-35% van de bevolking, hoofdzakelijk bij adolescenten, is sprake van asymptomatisch dragerschap in de mondkeelholte.⁴ Transmissie vindt dan ook plaats via aerogene weg, speeksel of intensief contact. De meeste patiënten met een invasieve ziekte hebben geen contact gehad met andere patiënten en dus zijn asymptomatische dragers de meest waarschijnlijke bron. Oorspronkelijk waren serogroepen B en C verantwoordelijk voor de meeste ziektegevallen in Nederland. De laatste 20 jaar neemt het aantal infecties met serogroep B echter gestaag af, nadat vanaf het begin van de jaren 80 in de vorige eeuw juist sprake was van een toegenomen incidentie. Sinds de introductie in het Rijksvaccinatieprogramma van een vaccin tegen meningokokken serogroep C in 2002, worden hiervan nog slechts enkele gevallen per jaar gezien.^{3,5}

N. meningitidis serogroep W (MenW) werd voor het eerst gemeld in de jaren 60 van de vorige eeuw, maar veroorzaakte wereldwijd slechts sporadisch gevallen van meningokokkenziekte. De eerste bekende grote uitbraak vond plaats in 2000 tijdens de hadj in Mekka, toen meer dan 400 gevallen bij bedevaartgangers en hun naasten werden gerapporteerd.⁶ Sinds Saoedi-Arabië in 2002 besloot vaccinatie met het quadrivalente ACWY-vaccin verplicht te stellen, heeft geen grote uitbraak meer plaatsgevonden.⁷ Onder andere in Nederland is sinds 2015 echter sprake van een explosieve toename van de incidentie. In de periode 2003-2014 werden gemiddeld 4 casus per jaar gerapporteerd, in 2017 was dit toegenomen tot 80 gevallen per jaar en alleen al in de eerste 5 maanden van 2018 werden 59 gevallen gerapporteerd.⁸ De toegenomen incidentie van MenW in Nederland is sterk geassocieerd met uitbraken van MenW in Zuid-Amerika sinds 2003 en in Engeland sinds 2009. Dit kan bijna volledig worden toegeschreven aan het klonaal complex ST-11 (cc11), een hyperinvasieve, hypervirulente stam van de bacterie.^{3,9}

KLINISCHE PRESENTATIE

Naast het typische ziektebeeld van sepsis of meningitis is in het geval van MenW in vergelijking met de andere serogroepen vaker sprake van een atypische presentatie. Zo zijn onder meer gevallen beschreven van cellulitis, pneumonie, septische artritis, epiglottitis en acute gastro-intestinale klachten.^{3,10,11} Dat MenW soms een fulminant beloop kent, wordt geïllustreerd in een artikel van Campbell et al. waarin 7 tieners zich met acuut ontstane misselijkheid, braken en diarree presenteren. Uiteindelijk overlijden 5 van hen aan multi-organafalen.¹² Een opvallend milde meningokokkemie zoals in deze casus, wordt echter ook beschreven.³ De grote diversiteit aan symptomen waarmee patiënten zich in eerste instantie presenteren, kan de diagnose vertragen, wat mogelijk bijdraagt aan de hoge sterfte, met in Nederland een 'case fatality rate' van 11% voor MenW versus 5% voor meningokokken serogroep B (MenB).³ Wanneer het typische ziektebeeld van meningitis of sepsis afwezig is, leiden bloedkweken uiteindelijk tot de diagnose.

Hoewel bij 10-20% van de populatie *N. meningitidis* in de mondkeelholte voorkomt, worden focale infecties als tonsillitis en faryngitis in het algemeen slechts sporadisch beschreven.¹³⁻¹⁵ Wel hebben veel patiënten met een uiteindelijk bewezen meningokokkensepsis of -meningitis in de dagen voorafgaand aan het ziek worden last van een pijnlijke keel of andere tekenen van een bovensteluchtweginfectie.^{16,17} Het is echter moeilijk te zeggen of deze klachten worden veroorzaakt door *N. meningitidis*, omdat sommige virale infecties, zoals influenza, geassocieerd zijn met meningokokkenziekte en invasie van de mucosa mogelijk maken.¹⁸ De eerste symptomen kunnen dus ook hieraan worden toegeschreven. Deze casus, waarin een forse dysartrie en zwelling van de farynx worden beschreven, toont aan dat faryngitis een primaire, niet frequent voorkomende uiting van een infectie met *N. meningitidis* kan zijn.

Ook statistieken over de leeftijd van patiënten met een MenW-infectie verschillen van de bekendere infecties met MenB en meningokokken serogroep C (MenC). Zo lijkt MenW frequenter voor te komen bij ouderen, terwijl MenB traditioneel de hoogste incidentie kent onder kinderen jonger dan 5 jaar.^{3,10} Door deze afwijkende leeftijdsverdeling is het denkbaar dat bij een oudere patiënt in de differentiaal-diagnose niet zo snel aan meningokokkenziekte wordt gedacht, zeker niet als de klassieke symptomen afwezig zijn.

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

De diagnose kan definitief worden gesteld wanneer *N. meningitidis* wordt geïsoleerd uit een normaal gesproken

steriele omgeving, zoals bloed of liquor. Het afnemen van keel- of sputumkweken bij klachten die duiden op een bovensteluchtweginfectie kan soms zinvol zijn, maar is niet zinvol om *N. meningitidis* aan te tonen of uit te sluiten, vanwege de eerder genoemde reden dat een deel van de populatie asymptomatisch drager is. Bij een verdenking op meningitis met een onbekende verwekker dient na afname van bloed- en/of liquorkweken direct te worden gestart met een behandeling met intraveneuze antibiotica, zoals een derdegeneratiecefalosporine. Indien uit de kweken een meningokok wordt geïsoleerd, kan de behandeling worden versmald naar benzylpenicilline per continue toediening. Meestal verdwijnt *N. meningitidis* uit de keel 24 uur na de start met adequate antibioticatherapie of chemoprophylaxe en is de patiënt niet langer besmettelijk. Van penicilline is echter bekend dat dit de bacterie in de keelholte minder effectief elimineert dan bijvoorbeeld ceftriaxon of ciprofloxacine.¹⁹ Ook patiënten die voor een invasieve meningokokkenziekte adequaat zijn behandeld met penicilline komen dus in aanmerking voor chemoprophylaxe om secundaire gevallen te voorkomen.

Wanneer er een hoge verdenking bestaat op een (atypische) meningokokkeninfectie en al voorbehandeling met orale antibiotica heeft plaatsgevonden, moet worden overwogen moleculaire diagnostiek met PCR in te zetten. Ten opzichte van kweken van bloed of liquor heeft PCR als voordeel dat de resultaten vaak nog dezelfde dag bekend zijn en dat de sensitiviteit niet wordt beïnvloed door een voorafgaande antibioticabehandeling.

HUIDIGE STAND VAN ZAKEN

De opkomst van MenW heeft er toe geleid dat het huidige MenC-vaccin is vervangen door het quadrivalente MenACWY-vaccin. Dit is sinds 1 mei 2018 voor kinderen van 14 maanden opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. In oktober 2018 ontvingen ook alle kinderen die op dat moment 14 jaar waren een uitnodiging voor vaccinatie. Tevens kondigde het RIVM in juli 2018 een extra vaccinatiecampagne aan voor kinderen die geboren zijn tussen 1 januari 2001 en mei 2004. Eind 2019 zullen alle 14- tot 18-jarigen een vaccinatie aangeboden hebben gekregen. In dit licht is ook de LCI-richtlijn Asplenie aangepast en wordt vaccinatie met het quadrivalente vaccin aanbevolen.

CONCLUSIE

Dit artikel beschrijft een casus met *N. meningitidis* serogroep W die zich presenteerde als een faryngitis met milde systemische ziekteverschijnselen zonder aanwezigheid van

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Door een toegenomen incidentie van meningokokken serogroep W bestaat een toename van het aantal gevallen met meningokokkenziekte.**
- 2 Een *Neisseria meningitidis* serogroep W-bacteriëmie kan een mild ziektebeloop hebben, maar ook fulminante ziektebeelden veroorzaken en heeft vaker een atypische presentatie.**
- 3 Door de toegenomen incidentie zijn de landelijke vaccinatie-adviezen en de LCI-richtlijn Asplenie inmiddels aangepast en is het MenC-vaccin vervangen door het quadrivalente MenACWY-vaccin.**

andere klassieke symptomen van meningokokkemie. In het geval van MenW kan de klinische presentatie atypisch zijn en er zijn belangrijke epidemiologische verschillen met de andere bekende serogroepen. Vertraging bij het stellen van de diagnose en het instellen van de juiste behandeling dragen mogelijk bij aan een relatief hoog sterftecijfer.

REFERENTIES

1. Heckenberg SG, et al. *Medicine* 2008;87:185-92.
2. Stoof SP, et al. *Clin Infect Dis* 2015;61:1281-92.
3. Knol MJ, et al. Bilthoven: RIVM; 2017.
4. Read RC. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:391-5.
5. Van der Ende A, et al. *Infect Bull* 2010;22:189-93.
6. Mustapha MM, et al. *Vaccine* 2016;34:1515-23.
7. World Health Organization. Weekly epidemiological record. *Wkly Epidemiol Rec* 2001;76:141-8.
8. RIVM. Toename meningokokkenziekte serogroep W sinds oktober 2015. Beschikbaar via: https://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Meningokokken/zie-ook/Toename_meningokokkenziekte_serogroep_W_sinds_oktober_2015. Geraadpleegd 2018 juli 18.
9. Knol MJ, et al. *Lancet Public Health* 2017;2:e473-82.
10. Bethea J, et al. *Euro Surveill* 2016;21: doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.24.30259.
11. Ladhani SN, et al. *Clin Infect Dis* 2015;60:578-85.
12. Campbell H, et al. *Euro Surveill* 2016;21: doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30175.
13. Allen LN. Mild meningococcaemia, pyrexia protocols and a problematic public health response. *BMJ Case Rep* 2014;7:2013-5.
14. Dudley JP, et al. *Arch Otolaryngol* 1981;107:518-9.
15. Mattila PS, et al. *Scand J Infect Dis* 1998;30:198-200.
16. Koppes GM, et al. *Am J Med* 1977;62:661-6.
17. Wolf RE, et al. *Am J Med* 1968;44:243-55.
18. Jacobs JH, et al. *PLoS One* 2014;9:1-8.
19. Zalmanovici Trestioreanu A, et al. *Cochrane Database S Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD004785.