

## Een ongewone oorzaak van koorts: chronische meningokokkemie

M.E.OP DE COUL EN G.KARDOS

Koorts is een frequent voorkomend verschijnsel bij kinderen. Differentiaal-diagnostisch kan worden gedacht aan infectieziekten, auto-immuunziekten en maligniteiten. Een weinig voorkomende oorzaak van koorts is chronische meningokokkemie. In dit artikel beschrijven wij de klinische kenmerken van chronische meningokokkemie en de ziektegeschiedenis van een patiënt.

Chronische meningokokkemie is een weinig voorkomende uitingsvorm van een meningokokkeninfectie. Kenmerkend hiervoor is een meningokokkensepsis zonder meningitis of met meningitis als een late complicatie. De diagnose wordt gesteld door middel van een positieve bloedkweek met *Neisseria meningitidis*.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 14-jarige Nederlandse jongen, werd opgenomen ter nadere beoordeling van sinds 4 maanden bestaande perioden met koorts. Bij anamnese bleek dat de koorts kon oplopen tot 39-40°C en dan in enkele dagen spontaan zakte naar normale waarden. Tijdens de koortspieken klaagde patiënt over moeheid, lusteloosheid, spierpijn, hoofdpijn en verspringende gewrichtsklachten. Tevens ontstond bij de koorts exantheem, verspreid over het gehele lichaam. Sinds het begin van de ziekte was patiënt 4 kg afgevallen. Achteraf bleek hij 4 maanden vóór opname in contact geweest te zijn met een patiënt met meningokokken-meningitis.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet zieke, wat bleke, magere jongen gezien met een gewicht van 52,0 kg en een lengte van 1,72 m (gewicht naar lengte bevond zich op de P<sub>50</sub>-curve). De lichaamstemperatuur bedroeg 37,4°C, de pols was 100/min (regulair en eequaal) en de bloeddruk 120/70 mmHg. Er waren geen meningeale prikkelingsverschijnselen.

Verspreid over het gehele lichaam, behalve in het gelaat, werden verheven en wegdrubbare maculae gezien. De diameter varieerde van 0,5 tot 3,0 cm.

Uitslagen van het laboratoriumonderzoek waren: BSE: 48 mm/l, hemoglobine: 7,4 mmol/l, hematocriet: 0,35, trombocyten: 272 × 10<sup>9</sup>/l, leukocyten: 6,8 × 10<sup>9</sup>/l, met bij de differentiatie: 1% eosinofielen, 2% basofielen, 54% segmentkernigen, 33% lymfocyten en 10% monocytten. De concentratie C-reactieve proteïne (CRP) was 67,8 mg/l. Variabelen voor lever- en nierfuncties hadden normale waarden. De concentraties van immunoglobulinen waren alle normaal, IgA: 2,35 g/l, IgM: 1,18 g/l, IgG: 13,7 g/l, evenals die van de complementfactoren. Negatieve uitslagen werden gevonden voor antinucleaire factor (ANF), antistoffen tegen nucleair DNA (n-DNA) en voor antistoffen tegen extraheerbare kernantigenen (ENA). De uitslag voor antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA (anti-dsDNA) was eveneens negatief.

### SAMENVATTING

Bij een 14-jarige jongen met koorts met onbekende oorzaak werd chronische meningokokkemie gediagnosticeerd. Patiënt had sinds 4 maanden perioden van koorts, die gepaard gingen met exantheem en artralgie. Uit de bloedkweek werd *Neisseria meningitidis* geïsoleerd. De liquorkweek bleef negatief. Na parenterale toediening van benzylpenicilline volgde een vlot klinisch herstel. Nader immunologisch onderzoek liet geen afwijkingen zien. Chronische meningokokkemie kan een – zeldzame – oorzaak zijn van onbegrepen koorts.

Op röntgenfoto's van thorax en sinussen en op een ECG werden geen afwijkingen gezien. Virologisch onderzoek op cytomegalovirus en Epstein-Barr-virus was negatief. Ook bij bacteriologisch en parasitologisch onderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor *Mycoplasma*, leptospirose, *Yersinia*, *Borrelia* of toxoplasmose.

Uit twee bloedkweken (afgenomen tijdens een koortspiek) werd *N. meningitidis* geïsoleerd, die gevoelig bleek voor penicilline. Om die reden werd een lumbaalpunctie verricht, met als uitslagen: heldere liquor, glucose: 4,4 mmol/l, totaal eiwit: 269 mg/l, leukocyten: 11/3, erythrocyten: 3/3. Uit de liquor werd niets gekweekt en ook de keelkweek bleef negatief.

Patiënt werd behandeld met benzylpenicilline i.v. in hoge dosering gedurende 10 dagen. Na 24 h was het exantheem geheel verdwenen. De temperatuur was weer normaal. Patiënt knapte goed op en kon in goede klinische toestand het ziekenhuis verlaten. Een controlebloedkweek, enkele dagen na ontslag, liet geen groei meer zien.

### BESCHOUWING

*N. meningitidis* is bekend en berucht als verwekker van acute meningitis en (of) sepsis. Deze bacterie kan echter ook een ziektebeeld veroorzaken met een langdurig en mild beloop, dat gekenmerkt wordt door koorts, huidafwijkingen, gewrichtsklachten en hoofdpijn. Dit wordt in de literatuur beschreven als chronische meningokokkemie.

In 1902 werd dit ziektebeeld voor het eerst beschreven door Salomon.<sup>1</sup> Sindsdien zijn er diverse beschrijvingen in de literatuur geweest, met name voor en tijdens de Tweede Wereldoorlog. Dock definieerde dit ziektebeeld in 1924 als: 'Only those cases (of meningococcal septicemia) in which there is a febrile period of at least a week, without meningeal symptoms, and whose clinical course changed abruptly if meningitis supervened'.<sup>2</sup>

*Incidentie.* In 1985 beschrijven Spanjaard et al. dat de incidentie van chronische meningokokkemie maximaal 0,05 per 100.000 per jaar is, uitgaande van 200-300 gevallen van meningokokkenziekte in Nederland.<sup>3</sup> De werkelijke frequentie ligt waarschijnlijk hoger vanwege

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Kindergeneeskunde, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

Mw.M.E.Op de Coul, assistent-geneeskundige; mw.dr.G.Kardos, kinderarts.

Correspondentie-adres: mw.M.E.Op de Coul.

de grote gevoeligheid van *N. meningitidis* voor diverse antibiotica, die bij koortsepisoden vaak al worden voorgeschreven zonder dat er nog een duidelijke diagnose is.

De leeftijd waarbij de ziekte voorkomt, varieert van 3 maanden tot 62 jaar, en de man-vrouwverhouding is 3,5:1. Dit schrijft Benoit in zijn overzichtsartikel over 148 beschreven patiënten tussen 1902 en 1963.<sup>4</sup> Onze patiënt was een jongen van 14 jaar.

**Pathogenese.** Over de pathogenese bestaat nog steeds weinig zekerheid. De reden waarom infectie met *Neisseria* zich kan voordoen in een acute óf in een chronische vorm is nog onduidelijk. De virulentie van de meningokok lijkt niet van invloed te zijn.<sup>4,5</sup> Spanjaard et al. toonden met nadere typering van de bacteriestammen aan, dat de stammen die chronische meningokokkemie veroorzaakten overeenstemden met die in andere gevallen van meningokokkemie.<sup>3</sup> Bij onze patiënt liet nadere typering serogroep B, serotype 4 zien. Overigens is nadere typering alleen epidemiologisch interessant; ze heeft geen therapeutische consequenties.

De beschreven afwijkingen in het afweersysteem bij chronische meningokokkemie berusten op stoornissen in het complementsysteem. Met name de zogenaamde late complementfactoren (C5-C9) zouden hiervoor de oorzaak vormen.

Bij deficiënties van late complementfactoren verloopt de lysis van de geïnfecteerde cel minder goed; dit is belangrijk bij het doden van bacteriën. Clough et al. beschrijven in 1980 2 patiënten met chronische meningokokkemie met respectievelijk een C6- en een C7-deficiëntie.<sup>6</sup> In 1988 beschrijven Rosen et al. een patiënt met een chronische meningokokkemie en een C5-deficiëntie.<sup>7</sup> Nielsen et al. vonden bij 15 patiënten met chronische meningokokkemie 1 keer een properdine-deficiëntie (properdine is een component van de alternatieve route voor complementactivering) en 2 keer een lage concentratie van IgG2 en IgG4.<sup>8</sup>

Bij onze patiënt was er een normale waarde van hemolytisch complement (CH<sub>50</sub>), reden waarom nader onderzoek naar de specifieke complementfactoren niet werd verricht.<sup>9</sup> De meeste patiënten met een chronische meningokokkemie hebben echter een normaal humoraal immuunsysteem, wat ook bij onze patiënt het geval was.

**Kliniek.** De kliniek kenmerkt zich door symptomen die frequent voorkomen bij infectieziekten. Koorts, met name intermitterend, en koude rillingen komen voor bij alle patiënten, huidafwijkingen bij 93%, gewrichtsklachten bij 70% en hoofdpijn bij 61% van de patiënten, aldus Benoit.<sup>4</sup> De meest voorkomende huidafwijking is een maculopapuleuze 'rash', die intermitterend is en steeds samen met de koorts verschijnt. Het exantheem verschijnt met name op de romp en de extremiteiten; slijmvliezen zijn zelden aangetast. Het gezicht blijft bijna altijd gespaard. Bij gewrichtsklachten gaat het vooral om pijn. Soms is er een echte purulente artritis. Onze patiënt had alle genoemde klinische symptomen.

Naarmate de ziekte langer voortschrijdt, kan gewichtsverlies voorkomen. Lokale infecties van chronische meningokokkemie (ten gevolge van de bacterië-

mie) worden gezien als complicaties. Belangrijkste complicaties zijn: meningitis (15%), carditis (12%), anemie (10%) en nefritis (6%).<sup>4,9</sup>

Laboratoriumonderzoek laat met name tijdens de koortsepisoden een leukocytose zien. De BSE- en CRP-waarden zijn verhoogd. Het aantal trombocyten is normaal. Dit alles was bij onze patiënt ook het geval.

**Diagnose.** Ofschoon de kliniek kan wijzen op chronische meningokokkemie, kan de diagnose niet worden gesteld zonder een positieve bloedkweek. Vaak zijn diverse kweken nodig voor een positief resultaat. De meningokok groeit bij dit ziektebeeld meestal langzaam. Waarschijnlijk bestaat er een intermitterende verspreiding van de meningokok vanuit de nasofarynx naar het bloed, samengaand met koortspiëken en een rash.

Een positieve keelkweek kan een aanknopingspunt zijn voor het stellen van de diagnose. In onze casus was er een positieve bloedkweek en een negatieve liquor- en keelkweek. Vermeldenswaard was wel dat onze patiënt 4 maanden voor opname in contact was geweest met een patiënt met meningokokken-meningitis. Verspreiding vanuit de nasofarynx leek het waarschijnlijkst, alhoewel de keelkweek negatief was.

Soms kan de bacterie ook gekweekt worden uit liquor of gewrichtsvocht; kweken van de huidafwijkingen blijven bijna altijd negatief te zijn.<sup>3</sup>

Een ander bewijs van de ziekte is een stijgende titer van specifieke meningokokken-agglutinenen in het serum. Dit kan echter soms moeilijkheden opleveren bij de interpretatie, omdat er kruisreacties met gonokokken kunnen voorkomen.<sup>10</sup>

Uit de literatuur blijkt dat antibiotica de klachten en verschijnselen van chronische meningokokkemie snel doen verdwijnen. Sterker nog, als koorts, artralgie en huidafwijkingen niet binnen 24-48 h na het begin van de antibioticabehandeling zijn verdwenen, moet men twijfelen aan de gestelde diagnose.<sup>4</sup> Bij onze patiënt was 24 h na het begin van de antibioticatoediening het exantheem verdwenen. Ook waren er toen geen koortspiëken meer.

Ziektebeelden die de symptomen kunnen imiteren, zijn: acuut reuma, endocarditis, purpura van Henoch-Schönlein, malaria, tyfus, lupus erythematodes disseminatus, virusinfecties, tuberculose, familiale mediterrane koorts, juveniele chronische polyarthritis (ziekte van Still) en gonokokkemie.

**Therapie.** Voorkeursbehandeling geschiedt met penicilline, parenteraal toegediend in een dosering van 100.000 IE/kg/dag.

**Prognose.** De prognose van de ziekte is uitstekend, de sterfte laag. Ook zonder behandeling is er een goede prognose, mits er geen complicaties ontstaan. Het is een zelflimiterende aandoening. De gemiddelde duur van de ziekte zonder therapie is 6-8 weken. Toch wordt geadviseerd te behandelen ter voorkoming van complicaties en van verdere verspreiding van de ziekte.

Of profylaxe met rifampicine nodig is voor personen in de omgeving, zoals toegepast bij acute meningitis, is onduidelijk. Vaak duurt het lang voordat de diagnose werkelijk gesteld wordt en dan is profylaxe niet meer zinvol.

De beschreven ziektegeschiedenis laat zien dat chronische meningokokkemie een oorzaak kan zijn van onbegrepen koorts. Het verdient aanbeveling deze zeldzame, maar gemakkelijk te behandelen ziekte op te nemen in de differentiaaldiagnose van koorts met onbekende oorzaak. Correcte diagnose en behandeling zijn belangrijk, niet alleen voor de patiënt, ook om uitbreiding van de ziekte te voorkomen.

#### ABSTRACT

*An uncommon cause of fever: chronic meningococcaemia.* – In a 14-year-old boy admitted because of fever of unknown origin chronic meningococcaemia was diagnosed. He had suffered for the last four months from periods of high fever accompanied by skin rash and arthralgia. Blood culture showed the presence of *Neisseria meningitidis*. Cerebrospinal fluid culture remained negative. Following the administration of high-dose intravenous benzylpenicillin a prompt resolution of all signs and symptoms was observed. No immunological abnormalities were found. Chronic meningococcaemia can be a – nowadays uncommon – cause of fever of unknown origin.

#### LITERATUUR

- 1 Salomon H. Ueber Meningokokkenseptikämie. Berl Klin Wochenschr 1902;39:1045-8.
- 2 Dock W. Intermittent fever of seven months duration due to meningococcaemia. JAMA 1924;83:31-3.
- 3 Spanjaard L, Bol P, Zanen HC. Chronische meningokokkensepsis, een vergeten ziekte. Ned Tijdschr Geneesk 1985;129:352-5.
- 4 Benoit FL. Chronic meningococcaemia. Case report and review of the literature. Am J Med 1963;35:103-12.
- 5 Jennens ID, O'Reilly M, Yung AP. Chronic meningococcal disease. Med J Aust 1990;153:556-9.
- 6 Clough JD, Clough ML, Weinstein A, Calabrese LH, Mansfield LR, Gulick P, et al. Familial late complement component (C6, C7) deficiency with chronic meningococcaemia. Arch Intern Med 1980;140:929-33.
- 7 Rosen MS, Lorber B, Myers AR. Chronic meningococcal meningitis. An association with C5 deficiency. Arch Intern Med 1988;148:1441-2.
- 8 Nielsen HE, Koch H, Mansa B, Magnussen P, Bergmann OJ. Complement and immunoglobulin studies in 15 cases of chronic meningococemia: properdin deficiency and hypogammaglobulinemia. Scand J Infect Dis 1990;22:31-6.
- 9 Tuso PJ, Ahern MJ. Chronic meningococemia. Conn Med 1987;51:698-702.
- 10 Olcén P, Eeg-Olofsson O, Frydén A, Kernell A, Ånséhn S. Benign meningococemia in childhood. A report of five cases with clinical and diagnostic remarks. Scand J Infect Dis 1978;10:107-11.

Aanvaard op 4 juli 1995

#### Brieven aan de redactie

### *Behandeling van claudicatio intermittens; prospectief gerandomiseerd onderzoek in de BAESIC-trial*

E.S.VAN DER ZAAG, M.H.PRINS EN M.J.H.M.JACOBS

Over de behandeling van claudicatio intermittens veroorzaakt door een obstructieve aandoening van de A. femoralis (pars superficialis) is veel gepubliceerd. Door het ontbreken van goed onderzoek staat de beste behandelstrategie nog steeds ter discussie. In eerste instantie wordt een patiënt met invaliderende claudicatio conservatief behandeld. Als ondanks conservatieve therapie de claudicatio progressief is en de patiënt in de dagelijkse activiteiten ernstig beperkt wordt, kan verdere behandeling overwogen worden. Bij obstructieve afwijkingen in de A. femoralis kan men kiezen voor percutane transluminale angioplastiek (PTA) of chirurgische interventie (bypass of endarteriëctomie).

*PTA, bypass-chirurgie of endarteriëctomie?* In het algemeen is PTA te verkiezen bij korte (stenotische) vaatafwijkingen in de A. femoralis en bij patiënten met een verhoogd operatierisico.<sup>1-3</sup> Vaatchirurgische interventie is gereserveerd voor meer uitgebreide obstructieve vaat-aandoeningen, waarbij rustpijn of weefselverlies op-

treedt. Ook wanneer PTA mislukt in geval van een lange occlusie of een zeer slechte kwaliteit van de A. femoralis, komt de patiënt in aanmerking voor chirurgische behandeling.

#### VERGELIJKENDE ONDERZOEKEN

De enige twee prospectieve gerandomiseerde onderzoeken waarin PTA met bypass-chirurgie vergeleken wordt, beschrijven patiënten met rustpijn of claudicatio op basis van zowel korte iliacale als femorale laesies (korter dan 10 cm). In de chirurgische groep waren verschillende technieken toegestaan en tijdens de follow-up-periode werden alleen de symptomen en enkel-arm-indices bepaald.<sup>4 5</sup> Daarnaast is er slechts één onderzoek waarin PTA met endarteriëctomie wordt vergeleken, met zowel retro- als prospectieve resultaten bij occlusies tot 15 cm lengte.<sup>6</sup> Een besliskundige studie gebaseerd op deze heterogene onderzoeksgroepen laat zien dat de voorkeur wordt gegeven aan PTA bij stenotische afwijkingen en dat bypass-chirurgie wordt toegepast bij patiënten met kritische ischemie of weefselverlies veroorzaakt door een occlusie.<sup>3</sup> Het definitieve antwoord op de vraag naar de optimale behandeling van obstructieve perifere vaat-aandoeningen is echter nog niet gegeven. Dit wordt in een onlangs verschenen overzichtsartikel door Ahn en

Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. Vaatcentrum: E.S.van der Zaag.

Afd. Vaatchirurgie: prof.dr.M.J.H.M.Jacobs, chirurg.

Afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek: dr.M.H.Prins, internist.

Correspondentie-adres: E.S.van der Zaag.