

Ernstige *Salmonella*-infecties bij kinderen en overzicht van de nieuwe nomenclatuur van salmonellosen

Severe *Salmonella* infections in children and overview of the new nomenclature of salmonellosis

Auteurs	L.P.F. Winkel, I. van der Ham, R.W. Vreede, J. Kamphuis en N. van der Lely
Trefwoorden	complicaties, gastro-enteritis, nomenclatuur, non-tyfoïde <i>Salmonellae</i> , <i>Salmonella typhi</i> , risicofactoren
Key words	complications, gastroenteritis, nomenclature, non-typhoidal <i>Salmonellae</i> , <i>Salmonella typhi</i> , risk factors

Samenvatting

Drie casussen van kinderen met een *Salmonella*-infectie en complicaties hiervan illustreren de diversiteit in presentatie van deze ziekte. Een goede indeling en typering van de verwekker (buiktyfus versus non-tyfoïde salmonellose) kan helpen om het complicatierisico in te schatten. Meestal gaat een *Salmonella*-infectie vanzelf over, maar het is van belang om bij een langer beloop van een ernstige gastro-enteritis, of bij een onbegrepen presentatie van een ziektebeeld aan (extra-intestinale) complicaties van een *Salmonella*-infectie te denken bij het opstellen van een differentiaaldiagnose. Antibiotische therapie is geïndiceerd voor buiktyfus en lijkt geïndiceerd voor non-tyfoïde *Salmonella*-infecties bij patiënten met een verhoogd risico op complicaties.

(Tijdschr Infect 2009;4:103-8)

Summary

Three histories of patients with a *Salmonella* infection and its complications illustrate the diversity in disease presentation. Determination of the infectious agent (typhoid versus non-typhoid *Salmonella*) may be helpful to estimate the risk of complications. These infections are most of the time self limiting, but in case of a prolonged course of severe gastroenteritis, or in case of undetermined disease it is important to consider (extra-intestinal) complications of a *Salmonella* infection as differential diagnosis. Antibiotic treatment is indicated in case of *Salmonella typhi*, and may be indicated in case of non-typhoid *Salmonella* infection when patients are at increased risk for these complications.

Inleiding

Acute gastro-enteritis komt frequent voor in Nederland. Er zijn naar schatting 4,5 miljoen gevallen per jaar, die leiden tot 220.000 huisartsconsulten en circa 20.000 ziekenhuisopnames. Bij het overgrote deel wordt een virale verwekker gevonden.¹ De meest gekweekte bacteriën bij kinderen met gastro-enteritis zijn *Salmonella* en *Campylobacter*.¹⁻³ *Salmonella*-infecties ontstaan meestal door

het eten van besmet voedsel. In 12-17% van de gevallen betreft het een infectie die in het buitenland is opgelopen.⁴ Bij de meeste patiënten gaat de gastro-enteritis vanzelf over, maar in een aantal gevallen ziet men een ernstiger beloop of ontstaan er extra-intestinale complicaties. Deze kunnen leiden tot ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit. Aan de hand van 3 casusbeschrijvingen wordt dieper ingegaan op het beloop van *Salmonella*-infecties.

Tevens wordt de vernieuwde nomenclatuur van de verschillende types beschreven, en wordt het wel of niet geven van antibiotica besproken.

Casuïstiek

Patiënte A, 15 jaar oud, werd door de huisarts aan de neuroloog gepresenteerd vanwege toenemende verwardheid en koorts. De voorgeschiedenis vermeldde bij screening gevonden cystenieren, met recidiverende pyelonefritisklachten waarvoor zij bekend was bij de uroloog. Zij had geen onderhoudsmedicatie voorgeschreven gekregen. Sinds 2 dagen was ze steeds zieker geworden met hoofd- en buikpijn, koorts en 2 keer braken. Tevens vermeldde ze sinds enkele weken klachten te hebben van waterige, groengekleurde feces. In verband met een dreigende dehydratie (op basis van gewichtsafname) werd ze opgenomen op de afdeling Kindergeneeskunde.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een ziek en verward meisje gezien, temperatuur 39,5°C, met warme acra, goede pulsaties en een normale bloeddruk. Het meisje maakte een geïrriteerde indruk, zonder tekenen van meningeale prikkeling. Bij buikonderzoek had zij diffuse druk- en loslaatpijn. Bloedonderzoek (tussen haakjes de normaalwaarden) toonde een CRP van 172 mg/ml (<10 mg/l), bezinking (BSE) 23 mm/uur (<7 mm/uur), leukocyten $14,4 \times 10^9/l$ ($4-10 \times 10^9/l$) met in de differentiatie 1% metamyelocyten, 23% staven, 71% segmenten en 5% monocytten. De ASAT was 60 U/l (<40 U/l), ALAT 58 U/l (<45 U/l), γ -GT 41 U/l (<35 U/l). Het urinesediment toonde geen afwijkingen. Een echo van het abdomen (verricht vanwege haar voorgeschiedenis) liet tekenen van milde ascites zien, naast de reeds bekende cystenieren. Het celgehalte en glucose- en eiwitgehalte in de liquor waren normaal. Microbiologisch onderzoek van bloed en liquor werd ingezet.

Gezien het klinisch beeld, waarbij gedacht werd aan een bacteriële meningitis of virale encefalitis, werd gestart met ceftriaxon en aciclovir intraveneus. De bloedkweek toonde groei van een *non-typhi Salmonella* groep D, waarna de antivirale therapie werd gestaakt. Vanwege de ernst van het ziektebeeld werd het antibioticum gecontinueerd, waarbij op geleide van het gevoeligheidspectrum ceftriaxon werd omgezet naar amoxicilline. Er kon geen bron van de infectie worden achterhaald. De mogelijkheid van een onderliggende immuunstoornis werd vanwege het langdurige be-

loop overwogen. Onderzoek naar cellulaire immuniteit, onder andere het aantal en de subpopulaties T-lymfocyten (T-, B-lymfocyten en NK-cellen) leverde echter geen afwijkingen op. De patiënte is na het starten van de behandeling snel en volledig hersteld.

Patiënte B, 6,5 jaar oud, werd gezien op de Spoedeisende Hulp in verband met de verdenking op dehydratie bij spugen en diarree. Zij was op vakantie geweest in Indonesië. Tijdens deze vakantie had zij koorts gekregen. Niemand in haar omgeving was ziek geweest. Zij had geen malariaprofylaxe gebruikt, daar dit voor de stad Jakarta niet werd geadviseerd. Na haar terugkomst in Nederland was ze begonnen met spugen, de koorts was gebleven. Tevens ontstond waterdunne feces met slijm en bloedbijmenging.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een matig ziek, licht gedehydrerd meisje gezien met een hoge pols van 130 per minuut en een temperatuur van 40,7°C. Algemeen intern onderzoek liet geen bijzonderheden zien. Het gewicht van 18 kg was opvallend laag, maar nog net binnen de voor haar geldende norm.

De resultaten van het bloedonderzoek waren als volgt: CRP 59 mg/ml initieel, maximaal 149 mg/ml, BSE maximaal 92 mm/uur, leukocyten $6,0 \times 10^9/l$, waarvan 12% staafkernige granulocyten, licht verhoogde leverenzymen, normale elektrolyten en nierfunctie. Een buikoverzichtsfoto in de acute fase liet een ileusbeeld zien.

Het meisje werd opgenomen voor rehydratie. De feceskweek werd na 4 dagen positief voor *Salmonella typhi*. De bloedkweek, afgenomen bij de opname, was negatief. Gezien de gekweekte *Salmonella*-soort werd, na afname van nieuwe bloedkweken, gestart met intraveneus ceftriaxon. In deze nieuwe set bloedkweken groeide wel *Salmonella typhi*. Na 4 dagen antibiotische therapie was de koorts gezakt, maar was nog steeds sprake van diarree. De behandeling met antibiotica werd in totaal 2 weken voortgezet, waarna de patiënte volledig was hersteld. Zij werd poliklinisch vervolgd, waarbij de feceskweken negatief werden.

Patiënt C, 15 jaar oud, werd door de huisarts aan de kinderarts gepresenteerd in verband met persisterende koorts en gewrichtsklachten. Bij de presentatie was niet bekend dat de patiënt op vakantie was geweest in de Dominicaanse Republiek. Tijdens zijn verblijf had hij last gekregen van diarree.

Na terugkomst had hij zijn huisarts hiervoor bezocht, die feces voor kweek liet insturen. Hieruit werd een *non-typhi Salmonella* groep D gekweekt en patiënt kreeg co-trimoxazol voorgeschreven. Na 6 weken ontwikkelde de patiënt koorts tot 40°C, alsmede pijn en zwelling van de grote gewrichten. Bij lichamenlijk onderzoek werd een matig zieke, bleke jongen gezien, met een niet-rode, warm aanvoelende zwelling van de enkelgewrichten en de rechterknie met bewegingsbeperking. De hartfrequentie en de bloeddruk waren normaal. Algemeen intern onderzoek liet geen bijzonderheden zien.

Het bloedonderzoek toonde de volgende resultaten: CRP 129 mg/ml, BSE 68 mm/uur, leukocyten $7,7 \times 10^9/l$, waarvan 41% neutrofielen en 42% lymfocyten, normale lever- en nierfunctie, HLA-B27-positief (bepaald vanwege de gedachte aan het syndroom van Reiter). De feces- en bloedkweek die bij de opname waren afgenomen, waren negatief. Röntgenfoto's van de knieën en de enkels lieten geen duidelijke afwijkingen zien.

De patiënt werd opgenomen en behandeld met NSAID's en fysiotherapie. Met de huisarts werd opnieuw contact opgenomen in verband met de onduidelijkheid van het ziektebeeld. Bij dit contact kwam de voorgeschiedenis naar voren. Op grond hiervan werd geconcludeerd dat hoogstwaarschijnlijk sprake was van een reactieve artritis na een *Salmonella*-infectie. De patiënt herstelde langzaam en werd poliklinisch vervolgd.

Discussie

Salmonellosen worden tegenwoordig onderverdeeld in (buik)tyfus, veroorzaakt door *Salmonella typhi* of *S. paratyphi* (oude nomenclatuur), en gastro-enteritis door non-tyfoïde *Salmonellae*.^{5,6} In dit artikel worden 3 kinderen met een ernstig dan wel gecompliceerd beloop van een *Salmonella*-infectie besproken. Zij illustreren de patiëntengroep die ziekenhuisopname en behandeling behoeft. Daarnaast vormen zij de aanleiding om de vaak verwarrende indeling van *Salmonella*-infecties te bespreken aan de hand van de nieuwe nomenclatuur voor *Salmonella*-soorten.

Buiktyfus (febris typhoidea; 'typhoid fever' in Angelsaksische literatuur) manifesteert zich als een koortsende ziekte waarbij de gastro-intestinale symptomen meestal op de achtergrond staan, hoewel bij patiënte B juist wel sprake was van spugen en diarree. Vaak ziet men een septisch beeld waar-

bij de kans op extra-intestinale complicaties door verspreiding via het bloed vrij groot is.⁷ Hiertoe behoren onder andere pneumonie, osteomyelitis, meningitis en myocarditis. De meest voorkomende complicatie is echter lokaal, namelijk darmulcera met kans op bloedingen of perforatie. Het is niet bekend hoe vaak deze complicaties voorkomen. De verwekkers van buiktyfus zijn aangepast aan de mens en overdracht vindt plaats door ingestie van water of voedsel dat tijdens de bereiding wordt verontreinigd met besmette feces. De transmissie loopt dus via de feco-orale route van persoon op persoon. Buiktyfus is meestal een importziekte, hoewel sporadisch kleine uitbraken zijn beschreven.⁸ De incubatietijd is relatief lang, gewoonlijk 7 tot 14 dagen, en is mede afhankelijk van de infectiedosis die de patiënt heeft binnengekregen. Voor de behandeling van buiktyfus worden meestal antibiotica gegeven. Hoewel de duur van het ziektebeeld hierdoor nauwelijks wordt beïnvloed, is het aannemelijk dat bacteriën in eventuele strooihaarden vroegtijdig worden onderdrukt en daarmee complicaties kunnen worden voorkomen.

Bij de non-tyfoïde *Salmonellae* is de incubatietijd kort: 1 tot 3 dagen.⁷ Deze verwekkers zijn aangepast aan dieren (zoogdieren, vogels en reptielen), waarbij meestal sprake is van asymptomatisch dragerschap. Transmissie vindt plaats via besmet vlees dat onvoldoende is verhit (<80°C) of via besmette dierproducten zoals kippeneieren. De non-tyfoïde salmonellosen gedragen zich dus als zoönosen. Klinisch staan de gastro-intestinale symptomen zoals buikpijn en diarree op de voorgrond. Bacteriën kunnen wel de bloedbaan binnendringen, maar een septisch beeld zoals bij patiënt A is zeldzaam. Dit verklaart ook de lage kans (<5%) op extra-intestinale complicaties door verspreiding naar bot, gewrichten, hersenen of vaten, hoewel deze kans in verschillende studies varieert.⁹⁻¹¹

Er zijn diverse groepen geïdentificeerd die een groter risico hebben op het ontstaan van complicaties bij salmonellosen (zie *Tabel 1* op pagina 106). De meest voorkomende complicatie is bacteriëmie/sepsis, zoals bij patiënten A en B. De incidentie loopt uiteen van 2 tot 47%.^{9,12,13} Het gebruik van antibiotica als behandeling bij non-tyfoïde *Salmonella* blijft controversieel.^{14,15} Het is niet duidelijk of bij deze groep van salmonellosen antibiotische behandeling extra-intestinale complicaties kan voorkomen. Een non-tyfoïde infectie gaat meestal vanzelf over. Los daarvan is van belang dat steeds meer resistentie wordt gemeld. Bovendien zou

Tabel 1. Risicofactoren voor extra-intestinale complicaties van salmonellosen.

immuungecompromitteerde patiënten (ook bijvoorbeeld downsyndroom)
bij verandering van buikflora (bijvoorbeeld na operatie of recent gebruik van antibiotica)
neonaten (<3 maanden)
hemolytische ziekten (bijvoorbeeld sikkelcelziekte)
diabetes
reumatologische aandoeningen
maligniteit
anatomische afwijkingen (bijvoorbeeld aan de nieren en/of de urinewegen)

antibioticagebruik de excretie van *Salmonella* in feces mogelijk verlengen en de kans op recidieven verhogen.^{11,14} In het algemeen wordt aanbevolen alleen bij (een verdenking op) complicaties (zoals de hier beschreven casus A) of bij een patiënt uit een risicogroep antibiotica voor te schrijven. De Richtlijn antimicrobiële therapie bij acute infectieuze diarree van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid is op dit punt duidelijk: bij een ongecompliceerde acute infectieuze diarree geen antibiotica. Indien het op klinische gronden wel wenselijk is, dan volstaat een korte behandelduur.¹⁶

Bij *S. typhi* is normaliter de bacterie de eerste week in de feces aantoonbaar, vervolgens in het bloed en de urine ten tijde van het septische ziektebeeld, en pas in de derde week weer in de feces.¹⁷ Verrassend is dat bij patiënt B in de tweede ziekte-week de feces positief was en pas daarna de bloedkweek. Voor de diagnostiek van tyfus is inzenden van feces, bloed (zo mogelijk in duplo¹⁸) en urine voor bacteriële kweek dus van belang. Bij de non-tyfoïde salmonellosen is alleen fecesdiagnostiek meestal voldoende.

De casus van patiënt C laat zien dat naast extra-intestinale complicaties door de bacterie zelf, ook complicaties op immunologische basis voorkomen, meestal in de gewrichten. Vrijwel altijd betreft het hierbij een monoarticulaire ontsteking met als voorkeurslokalisatie de knie, gevolgd door de heup en de schouder.^{17,19} Deze reactieve artritis, evenals het zeldzamere syndroom van Reiter (met als trias urethritis, artritis en conjunctivitis/iritis) is ook bekend bij andere bacteriële vormen van gastro-enteritis en is vaak geassocieerd met HLA-B27 (in 69% van de gevallen).

Nomenclatuur

De verwarring rond de nomenclatuur van *Salmo-*

nellae berust op het feit dat bij *Salmonellae* de vele serotypen, ook wel serovars geheten, jarenlang zijn benoemd als soorten.⁷ Nadat in 1884 *Salmonella typhi* voor het eerst was gekweekt, werden nieuwe soorten, gebaseerd op andere biochemische reacties, vernoemd naar diersoort en ziektebeeld, bijvoorbeeld *S. choleraesuis* (bij varkens) of *S. abortus-ovis* (bij vogels). Geleidelijk aan werd duidelijk dat de verschillen tussen deze soorten op biochemische gronden niet zo groot waren, maar dat wel duidelijke verschillen in antigenen voorkwamen, uitmondend in diverse serotypen. Op basis van verschillen in lipopolysacchariden (O-antigeen) en flagellen (H-antigeen), respectievelijk structureel onderdeel van de buitenmembraan en uitsteeksels verankerd in de buitenmembraan, zijn in de afgelopen decennia bijna 2.300 serotypen beschreven. Aangezien voor een routinelaboratorium deze serotypering praktisch niet uitvoerbaar is, wordt gebruik gemaakt van 5 serogroepen: A t/m E. Zo valt *S. typhi* onder *Salmonella* groep D en zijn van *S. paratyphi* 3 verschillende serotypen bekend, binnen respectievelijk groep A, B en C. Alle andere *Salmonellae* worden veelal gerapporteerd als *Salmonella* groep A, B, C, D of E. Recentelijk is de nomenclatuur drastisch gewijzigd en kent het geslacht *Salmonella* maar 2 soorten, namelijk *S. enterica* met 6 subspecies (I-VI), en *S. bongori*. De meest voorkomende, voor de mens pathogene serotypen behoren tot *S. enterica*, subspecies I. De officiële naamgeving verandert hierdoor: *Salmonella typhi* wordt bijvoorbeeld *Salmonella enterica* serovar *typhi*, afgekort als *Salmonella typhi*.⁷

Conclusie

Salmonella-infecties en complicaties kunnen zich op uiteenlopende manieren presenteren. Juiste identificatie van de verwekker en daarmee ade-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Juiste identificatie van de verwekker en adequate indeling van het ziektebeeld (buiktyfus versus non-tyfoïde salmonellose) kan helpen om het risico op complicaties in te schatten.
2. Bij een onbegrepen presentatie van een ziektebeeld, of bij kinderen met ernstige gastro-enteritis, is het van belang complicaties van *Salmonella* in het achterhoofd te houden bij het opstellen van een differentiaaldiagnose.
3. Antibiotische therapie is geïndiceerd voor buiktyfus en lijkt geïndiceerd voor non-tyfoïde *Salmonella*-infecties bij patiënten met een verhoogd risico op complicaties.

quate indeling van het ziektebeeld (buiktyfus versus non-tyfoïde salmonellose) kan helpen om het risico op complicaties in te schatten. Het is van belang om bij een onbegrepen presentatie van een ziektebeeld, of bij kinderen met ernstige gastro-enteritis, complicaties van *Salmonella* in het achterhoofd te houden bij het opstellen van een differentiaaldiagnose. Antibiotische therapie is geïndiceerd voor buiktyfus en lijkt geïndiceerd voor non-tyfoïde *Salmonella*-infecties bij patiënten met een verhoogd risico op complicaties.

Referenties

1. Koopmans MP, Kortbeek LM, Van Duynhoven YT. Acute gastro-enteritis: inzicht in incidentie, oorzaken en diagnostiek door populatieonderzoek. *Tijdschr Infect* 2008;3:8-16.
2. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Van Leeuwen NJ, Vinjé J, Van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Inf Dis* 2001;33:280-8.
3. Van Pelt W, De Wit MA, Wannet WJ, Ligtoet EJ, Widdowson MA, Van Duynhoven YT. Laboratory surveillance of bacterial gastroenteric pathogens in The Netherlands, 1991-2001. *Epidemiol Infect* 2003;130:431-41.
4. Warris-Verstegen AA, Van Vliet JA. De naoorlogse geschiedenis van salmonellose anders dan (para)tyfus in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2005;16:176-9.
5. Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ, Tauxe R, Swaminathan B. *Salmonella* nomenclature. *J Clin Microbiol* 2000;38:2465-7.
6. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
7. Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding. Richtlijn Paratyfus. LCI, december 2001, gewijzigd november 2008. Te raadplegen op: www.rivm.nl (bekeken op 14 mei 2009).
8. Katz DJ, Cruz MA, Trepka M, Suarez JA, Fiorella PD, Hammond RM. An outbreak of typhoid fever in Florida associated with an imported frozen fruit. *J Infect Dis* 2002;186:234-9.
9. Graham SM, Molyneux EM, Walsh AL, Cheesbrough JS, Molyneux ME, Hart CA. Nontyphoidal *Salmonella* infections of children in tropical Africa. *Pediatr Infect Dis* 2000;19:1189-96.
10. Lee WS, Puthuchear SD, Parasakthi N. Extra-intestinal nontyphoidal *Salmonella* in children. *Ann Trop Paediatr* 2000;20:125-9.
11. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:263-9.
12. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, et al. Nontyphoid salmonella bacteremia; Age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Inf Dis* 1999;28:822-7.
13. Yang YJ, Huang MC, Wang SM, Wu JJ, Cheng CP, Liu CC. Analysis of risk factors for bacteremia in children with nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:290-3.
14. Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001167.
15. Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, Woodman E. Treatment of *Salmonella* gastro-enteritis with ampicillin, amoxicillin, or placebo. *Pediatrics* 1980;65:1125-30.
16. Bos JC, Schultsz C, Vandenbroucke-Grauls CM, Speelman P, Prins JM. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland IX. SWAB richtlijn antimicrobiële therapie bij acute infectieuze diarree. Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid, 2005. Te raadplegen op: www.swab.nl (bekeken op 25 mei 2009).
17. Morgan MG, Forbes KJ, Gillespie SG. *Salmonella* septic arthritis: a case report and review. *J Infect* 1990;21:195-203.
18. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of blood stream infections in adults: ow many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546-8.
19. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, Kobayashi JM. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella enteritidis*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1010-4.

Ontvangen 20 juli 2008, geaccepteerd 3 februari 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. L.P. F. Winkel, AIOS Kindergeneeskunde
Mw. drs. I. van der Ham, ANIOS Kindergeneeskunde
Dhr. dr. N. van der Lely, kinderarts, opleider kinderge-
neeskunde

Reinier de Graaf Groep
Afdeling Kindergeneeskunde
Reinier de Graafweg 3-11, Gebouw H
2625 AD Delft
E-mailadres: l.p.f.winkel@erasmusmc.nl of lely@rdgg.nl

Dhr. dr. R.W. Vreede, medisch microbioloog

Afdeling Medische Microbiologie

Dhr. dr. D.J. Kamphuis, kinderneuroloog

Afdeling Neurologie

*Correspondentie graag richten aan dhr. dr. L.P.F. Winkel
of dhr. dr. N. Lely.*

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.