

Staphylococcus aureus-bacteriëmie met progressieve neurologische uitval

Staphylococcus aureus bacteraemia with progressive neurological complaints

Auteurs J.J.C. Verhoeff, T.J. Verduijn, K.Y.J.A.M Ho en S.H.A. Peters

Trefwoorden bacteriëmie, neurologische klachten, postinfectieuze myelitis, *Staphylococcus aureus*

Key words bacteraemia, neurological complaints, post-infectious myelitis, *Staphylococcus aureus*

Samenvatting

Een 43-jarige patiënt meldde zich met sinds een week progressieve pijn tussen de schouderbladen en koorts. Hij werd behandeld met intraveneuze antibiotica vanwege een bacteriëmie met *Staphylococcus aureus*. Toen de koorts was geweken, traden progressieve klachten van urineretentie, spierzwakte en sensibiliteitsverlies aan beide benen op. Na uitvoerig aanvullend beeldvormend en laboratoriumonderzoek werd geen aanwijsbaar anatomisch substraat vastgesteld. Bij uitsluiting was een para-infectieuze (conus)myelitis de neurologische waarschijnlijkheidsdiagnose. Uiteindelijk was er volledig (spontaan) herstel.

(Tijdschr Infect 2010;5:31-5)

Summary

A 43-year-old patient was admitted to our hospital with progressive pain between the shoulder blades and fever since one week. He was treated with intravenous antibiotics for a bacteraemia with *Staphylococcus aureus*. When the fever had gone, he developed progressive complaints of urinary retention, muscle weakness and loss of sensibility in both legs. Extensive additional imaging and laboratory testing showed no identifiable anatomical substrate. The most probable neurological diagnosis (per exclusionem) was parainfectious conus-myelitis. After all there was a full recovery.

Inleiding

Staphylococcus aureus is de verwekker van een heel spectrum aan ziektebeelden, van mild tot zeer ernstig. Wekdeleninfecties, zoals de furunkel, de karbonkel en paronychia, kunnen als voorbeeld van een milde ziekte genoemd worden. Van ernstiger aard is een bacteriëmie, die frequent door *S. aureus* veroorzaakt kan zijn. In het ziekenhuis is het gebruik van centrale en perifere lijnen hiervan meestal de oorzaak. Veelal kan in deze situatie snel adequate therapie worden ingesteld. De buiten het ziekenhuis verkregen ('community-acquired') *S. aureus*-bacteriëmie is een ander ziektebeeld. Hierbij is in 50% van de gevallen sprake van een endocarditis als focus.¹ In deze casus wordt de ziektegeschiedenis beschreven van een voorheen gezonde man die, bij opname in de kliniek, sinds 1 week progressieve pijnklachten had en koorts met algehele malaise.

Een *S. aureus*-bacteriëmie werd vastgesteld met complicerende neurologische uitvalsverschijnselen.

Ziektegeschiedenis

Patiënt A, een 43-jarige, voorheen gezonde man, meldde zich op de afdeling Spoedpost met sinds een week progressieve pijn tussen de schouderbladen die niet reageerde op vrij verkrijgbare pijnmedicatie. Hierbij had hij algehele malaise, een verminderde eetlust, profuus zweten en een drukkend gevoel op de borst. Het mictie- en defecatiepatroon waren normaal. Bij lichamelijk onderzoek was de temperatuur 39°C met bijpassende rode konen. Over de longen geen demping en geen typisch verscherpt ademen of pleurawrijven. Diep doorademen was onmogelijk vanwege de pijn. Andere opmerkelijke bevindingen werden niet vastgesteld. De röntgenfoto van de tho-

Tabel 1. Laboratoriumwaarden bij de opname.

Parameter	Waarde	Normaalwaarden	Eenheid
hemoglobine	9,2	8,5-11	mmol/l
leukocyten	8,8	4,0-10	x 10 ⁹ /l
natrium	137	135-147	mmol/l
kalium	4,2	3,5-5	mmol/l
creatinine	73	65-115	µmol/l
ureum	9,1	2,5-8,5	mmol/l
glucose	7,2	4,5-6,4	mmol/l
troponine T	<0,01	<0,01	ng/ml
D-dimeer	2,45	<0,50	mg/l
C-reactieve proteïne	322	0-10	mg/l

Tabel 2. Resultaten van aanvullend beeldvormend en laboratoriumonderzoek.

Onderzoek	Bevindingen	
bloedkweek	positief voor <i>S. aureus</i>	
urineonderzoek	ketonen ++, eiwit ++	
röntgenfoto van de thorax	gering pleuravocht, rechts meer dan links	
CT-angiografie	dorsobasale geringe atelectasis, geen longembolie	
echocardiografie	geen endocarditis	
CT-nieren/urinewegen	niersteen links	
MRI wervelkolom	geen myelopathie, wel reactief beenmerg	
Liquoronderzoek		Normaalwaarde:
	cellen totaal 9/ul	minder dan 5
	totaal eiwit 0,46 g/l	0,27-0,60
	glucose 3,4 mmol/l	
	IgG index 0,37	0,34-0,58
	PCR neurotrope virussen: negatief	
	<i>Borrelia</i> - en luesserologie: negatief	
	paraneoplastische antineuronale antistoffen: negatief	
	oligoklonale bandjes: negatief	

Tabel 3. Onderzoek naar systeemaandoeningen.

		Uitslag
LE-serologie	ANA, anti-DNA, ENA	negatief
ANCA	ANCA; anti-PR3/anti-MPO	negatief
ACE		negatief
M-proteïne		negatief
IgG, IgA, IgM		normaal
Urine-eiwit		negatief
Eosinofielen		normaal

LE=lupus erythematoses, ANA=antinucleaire antistoffen, ENA=extraheerbare nucleaire antigenen, ANCA=antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen, ACE='angiotensin convertend enzyme'.

rax toonde basaal gering infiltratieve afwijkingen beiderzijds en een spoor pleuravocht, rechts meer dan links. Bij laboratoriumonderzoek werden afwijkende ontstekingsparameters vastgesteld met een C-reatieve proteïne (CRP)-gehalte van 322 mg/l en een leukocytenaantal van $8,8 \times 10^9/l$ (zie Tabel 1). Het urinesediment bevatte ketonen, eiwit, erythrocyten en leukocyten.

De patiënt werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde onder de verdenking van een koortsende infectieziekte die zich afspeelde in de luchtwegen dan wel 'community-acquired' pneumonie, zo mogelijk pleuropneumonie met vooral symptomen van pleuritis. Een pleurapunctie bleef achterwege vanwege de zeer geringe hoeveelheid pleuravocht. Na afname van urine- en bloedkweken werd gestart met orale antibiotica. Vanwege de differentiaaldiagnose 'longembolie' werd bij de opname een CT-angiografie uitgevoerd, waarbij beiderzijds dorsobasale geringe atelectasis werd vastgesteld met een spoor pleuravocht. Er waren geen longembolieën. De volgende dag bleek de bloedkweek positief met *Staphylococcus aureus*. De amoxicilline-clavulaanzuur (3 dd 625 mg per os) werd vervangen door flucloxacilline (6 dd 2 g intraveneus) plus kortdurend (3 dagen) gentamycine (1 dd 320 mg intraveneus).

Aanvullende diagnostiek vond plaats op zoek naar de primaire infectiebron (zie Tabel 2). Herhaald lichamelijk onderzoek was ten aanzien van een eventuele porte d'entrée negatief. Een normale transthoracale echocardiografie (op dag 2 en 5) maakte endocarditis minder waarschijnlijk. Een CT-scan van de nieren en de urinewegen was normaal, behoudens een bij toeval vastgestelde niersteen links. Toen de koorts op dag 5 was geweken, traden in het verloop van enkele dagen progressieve klachten op van urineretentie, subjectieve spierzwakte en gevoelsstoornissen aan beide benen. De geconsulteerde neuroloog had een sterke verdenking op pathologie van het myelum en/of van de conus-cauda. Tussen dag 5 en 10 na de opname vond MRI-onderzoek van de wervelkolom en uitvoerig aanvullend laboratorium- en liquoronderzoek plaats, maar een aanwijsbaar anatomisch substraat werd niet vastgesteld (zie Tabel 2 en 3). Bij uitsluiting was een parainfectieuze conusmyelitis de neurologische waarschijnlijkheidsdiagnose. Na 3 weken intraveneuze antibiotische therapie volgde ontslag met op dat moment een CRP-gehalte van 20 mg/l. De patiënt was goed hersteld en de neurologische klachten namen al (spontaan) af. Flucloxacilline werd nog gedurende 3 weken in orale vorm gecontinueerd (4 dd 1 g).

Twee maanden later maakte de patiënt het tijdens een poliklinische controle goed. Er was geen sprake meer van urineretentie. Het neurologisch lichamelijk onderzoek was op dat moment normaal, evenals het laboratoriumonderzoek.

Discussie

De buiten het ziekenhuis verkregen *S. aureus*-bacteriëmie is een gevaarlijk ziektebeeld.² In tegenstelling tot de nosocomiale *S. aureus*-bacteriëmie, kent de patiënt met een buiten het ziekenhuis verkregen bacteriëmie een anamnese die veelal langer dan een week bestaat. Bij presentatie is er meestal geen duidelijke lokale infectie.¹ In veel gevallen, zoals vermoedelijk ook bij de beschreven casus, komt de infecterende *S. aureus* van de patiënt zelf, die de bacterie bij zich draagt in de neus.³

De geringe pulmonale afwijkingen bij de hier beschreven patiënt werden als secundair beschouwd en niet als een bron van de *S. aureus*-bacteriëmie. Een zichtbare porte d'entrée in de huid ontbrak en er was evenmin sprake van een vermoeden op een nasofaryngeale of gastro-intestinale porte d'entrée. Als bij een patiënt met een niet-nosocomiale koortsende ziekte *S. aureus* wordt gekweekt uit het bloed, moet men dus uitgaan van een langer bestaande bacteriëmie.² Om deze reden werd de patiënt van meet af aan gedurende een periode van 6 weken met (hoog gedoseerde) antibiotische therapie behandeld. Aanvankelijk intraveneus (6 dd 2 g) en na 3 weken, toen sprake was van een sterke klinische verbetering en een afnemend CRP-gehalte, langs orale weg (4 dd 1 g). Na opname werd meteen onderzoek ingezet op zoek naar de primaire infectiebron en eventuele strooihaarden. In dit kader moet de leukocyturie en de positieve urinekweek met *S. aureus* zeer waarschijnlijk geduid worden als een uiting van de bacteriëmie en niet als een primaire urineweginfectie. De beeldvorming met behulp van een CT-scan van de nieren en de urinewegen toonde geen abcessen. De niersteen links werd als een toevalsbevinding beschouwd. Een afwijkende hartklep of anderszins cardiale pathologie werd middels herhaalde transthoracale echografie niet aangetoond. Een transoesofageale echocardiografie bleef achterwege. Omdat de patiënt voorheen gezond was, niet bekend met een zieke of kunsthartklep, geen intraveneus drugsgebruiker was en bij onderzoek geen septische embolieën of een nieuw hartgeruis werden vastgesteld, werd de differentiaaldiagnose '(sub)acute *S. aureus*-endocarditis' verworpen.

Op het moment dat de toestand van de patiënt enigszins leek te verbeteren op de ingestelde behandeling en de koorts was geweken, traden in enkele dagen progressieve neurologische klachten op met urineblaasretentie, spierzwakte en sensibiliteitsverlies aan beide benen. De geconsulteerde neuroloog vond bij neurologisch onderzoek alleen een subtiële hypesthesie in sacrale dermatomen. Motorische uitval werd niet geobjectiveerd. De reflexen aan de benen waren normaal opwekbaar. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een myelopathie door compressie, een myelitis of een polyradiculitis. Hierdoor ontstond een sterke verdenking op pathologie van het myelum en/of van de conus-cauda. Vanwege deze verdenking op een acute myelopathie werd nadere diagnostiek verricht middels een MRI van de wervelkolom. Met dit onderzoek werd myelumcompressie, bijvoorbeeld door een spondylodiscitis of epiduraal abces, uitgesloten. Teken van een myelitis, met een veranderd signaal in het myelum of zwelling van het myelum, waren er evenmin. Helaas ontbreken transversale coupes door de lumbosacrale segmenten. De radioloog sprak wel over een afwijkende signaalintensiteit op de T1-gewogen opnamen, met normale bevindingen op T2 (zie *Figuur 1*). Dit beeld past bij reactief beenmerg, complementair aan de laboratoriumwaarden: bezinking 117 mm/uur en leukocyten $16,6 \times 10^9/l$ op de dag na de scan. Aansluitend werd liquoronderzoek verricht. Hierbij werd slechts een zeer geringe celverhoging gevonden. Uitgebreid microbiologisch liquoronderzoek was negatief (zie *Tabel 2* op pagina 32). Het ontbreken van cerebrale verschijnselen en de afwezigheid van oligoklonale bandjes in de liquor maken multiple sclerose of een acute gedissemineerde encefalomyelitis erg onwaarschijnlijk.⁴ Het ontbreken van een duidelijke celreactie in de liquor en de normale reflexen pleiten tegen een polyradiculitis. Afwezigheid van antineuronale antistoffen maakt een paraneoplastische aandoening zeer onwaarschijnlijk. Ten slotte werden systeemaandoeningen als sarcoïdosis, systemische lupus erythematoses (SLE), Wegener en polyarteritis nodosa uitgesloten (zie *Tabel 3* op pagina 32).

Bij uitsluiting was de waarschijnlijkheidsdiagnose een para-infectieuze conusmyelitis bij een *S. aureus*-bacteriëmie. Een conusmyelitis dient beschouwd te worden als een variant van myelitis transversa waarbij mictiestoornissen op de voorgrond staan.⁵ Motorische uitval of een sensibele grens over de romp worden bij dit ziektebeeld niet vastgesteld. Bij beeldvorming worden op de sagittale opnames meestal



Figuur 1. T1-gewogen MRI van de patiënt waarop geen aanwijzingen voor spondylodiscitis of osteomyelitis. Normaal aspect van het myelum. Geen compressie. Verlaagde signaalintensiteit van alle wervellichamen.

geen afwijkingen gezien. Op zijn hoogst zijn die er wel op de transversale opnames door de conus. De beschreven geassocieerde micro-organismen bij een para-infectieuze myelitis zijn zeer divers en vaak viraal (herpes simplexvirus (HSV)-1, HSV-2, hiv, et cetera).⁶ Bacteriën komen eveneens voor, maar een para-infectieuze myelitis secundair aan een *S. aureus*-infectie is zeer zeldzaam.^{7,8} De myelitis wordt wel verondersteld een uiting te zijn van een auto-immuunafwijking die wordt uitgelokt door de infectie. Studies over het nut van behandeling met bijvoorbeeld glucocorticosteroiden of immuunglobuline zijn niet voorhanden.

Conclusie

S. aureus is een frequente veroorzaker van een bacteriëmie. In het ziekenhuis is het gebruik van centrale en perifere lijnen hiervan meestal de oorzaak, waarbij snel adequate therapie kan worden ingesteld. Een buiten het ziekenhuis verkregen bacteriëmie is een totaal ander ziektebeeld. De beschreven casus illustreert dat goed. Uitzonderlijk is de complicerende para-infectieuze myelitis, waarvan de patiënt na verloop van tijd volledig is hersteld.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. *S. aureus* is een frequente veroorzaker van een bacteriëmie.
2. Een patiënt met een niet-nosocomiale koortsende ziekte door *S. aureus* heeft vaak een langer bestaande bacteriëmie, die intraveneus dient te worden behandeld.
3. Para-infectieuze myelitis is een zeldzame complicatie van *S. aureus*-bacteriëmie.

Referenties

1. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-32.
2. Van der Wouden EJ, Groeneveld PH. Verwoestende bacteriëmie met *Staphylococcus aureus* van buiten het ziekenhuis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:97-100.
3. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751-62.
4. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993;50:532-5.
5. Pradhan S, Gupta RK, Kapoor R, Shashank S, Kathuria MK. Parainfectious conus myelitis. *J Neurol Sci* 1998;161:156-62.
6. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505.
7. Pourhassan A, Shoja MM, Tubbs RS, Sadeghilar A, Kerr D. Acute transverse myelitis secondary to *Salmonella paratyphi B* infection. *Infection* 2008;36:170-3.
8. Ruiz Ruiz FJ, Martín Lorenzo B, Amores Arriaga A, Ruiz Laiglesia FJ, Hualde Enguita AM, Perez Calvo JJ. Acute transverse myelopathy associated to *S. aureus*: a difficult differential diagnosis. *Neurologia* 2004;19:130-3.

Ontvangen 17 juli 2009, geaccepteerd 18 december 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. J.J.C. Verhoeff, AIOS Radiotherapie

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Radiotherapie, Z1-208
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam

Dhr. dr. S.H.A. Peters, internist

Flevoziekenhuis
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 3005
1300 EG Almere
E-mailadres: speters@flevoziekenhuis.nl

Dhr. dr. K.Y.J.A.M. Ho, radioloog

Afdeling Radiologie

Dhr. drs. T.J. Verduijn, neuroloog

Afdeling Neurologie

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. S.H.A. Peters.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.