

Sjúkratilfelli mánaðarins:

Maður með endurtekna netjubólgu á báðum fótleggjum

Ágrip

Ragnar Freyr
Ingvarsson¹

LÆKNANEMI Á 6. ÁRI

Guðmundur I.
Eyjólfsson²

SÉRFRÆÐINGUR

Í LYFLÆKNINGUM

OG BLÓÐSJÚKDÓMUM

Magnús
Gottfredsson²

SÉRFRÆÐINGUR

Í LYFLÆKNINGUM

OG SMITSJÚKDÓMUM

Netjubólga á útlimum er tiltölulega algengt vandamál sem lækna glíma við. Algengast er að staphylokokkar og streptokokkar valdi þessari sýkingu þó fjöldi annarra baktería geti valdið svipaðri sjúkdómsmynd. Ónæmisbældir einstaklingar eru í aukinni áhættu á því að fá sýkingar af ýmsu tagi og þarf því að hafa vakandi auka með þeim. Hér er lýst tilviki af þrálátri netjubólgu hjá sjúklingi með meðfæddan mótefnaskort. Með vaxandi tíðni ónæmisbældra sjúklinga þurfa lækna að hafa augu opin fyrir sjaldséðum sýkingum og sérkennilegum birtingarformum þeirra.

Sjúkratilfelli

35 ára gamall maður leitaði á bráðamóttöku vegna roðafláka og verkja í báðum sköflungum. Einkenni hófust í vinstra sköflungi þrem til fjórum vikum áður og kvartaði sjúklingur um verki er hann steig í fæturna og reyndi því að hlífa þeim. Engin saga var um áverka. Þessu fylgdi hiti, en sjúklingi fannst hann hafa verið sveiflukenndur.

Tíu dögum fyrir komu á bráðamóttöku leitaði sjúklingur til heimilislæknis sem greindi hann með heimakomu og gaf honum pensilintöflur. Þar eð sú meðferð bar ekki tilskilinn árangur leitaði hann á sjúkrahús sex dögum síðar. Við skoðun var hann hitalaus en greinileg rauðleit útbrot á vinstri sköflungi. Blóðrannsóknir sýndu væga hækkun á C-reactive próteini (CRP), en voru eðlilegar að öðru leyti. Sjúklingur var greindur með netjubólgu og meðferð hafin með kloxacillíni í æð, en sólarhring síðar skipt yfir í dikloxacillín töflur og sjúklingur útskrifaður á þeirri meðferð. Einkenni versnuðu tveimur dögum síðar er sjúklingur tók eftir stækkandi roðabletti og vaxandi verkjum í hægri sköflungi. Hann leitaði því læknis í þriðja skiptið.

Heilsufarssaga

Sjúklingur hafði sem ungabarn verið greindur með meðfæddan mótefnaskort (X-linked agammaglobulinemia, XLA). Hann hafði sögu um endurtekna sýkingar allt frá barnæsku, aðallega endurtekna lungnabólgu og húðsýkingar. Hann hafði af þessum sökum fengið mótefnagjöf (Gammagard) á þriggja vikna fresti. Sjúklingur fékk netjubólgu með kýlismyndun einu ári fyrir innlögn. Stungið á bólgna svæðinu og greftri hleypt út. Úr honum ræktaðist

Staphylococcus aureus með næmi fyrir kloxacillíni. Sýkingin var meðhöndluð með dikloxacillíni með góðum árangri.

Skoðun við komu

Við komu var sjúklingur ekki bráðveikindalegur að sjá og gaf góða sögu. Hiti 38 °C. Blóðþrýstingur 120/70 mm Hg, hjartsláttartíðni 80 slög/mínútu. Að öðru leyti leiddi skoðun í ljós eðlilega hjarta- og lungnahlustun. Á útlimum mátti greina tvo stóra roðaflekki (15 x 25 cm) á báðum sköflungum. Flekkirnir voru upphleyptir, heitir og aumur viðkomu. Aumur, stækkadur eitill kom í ljós í hægri nára við þreifingu. Engin merki voru um liðbólgu.

Rannsóknir

Niðurstöður almennra blóðrannsóknna eru sýndar í töflu 1. Gildi voru að mestu innan viðmiðunarmarka nema hvað CRP var hækkað, 23 mg/L. Skoðun á þvagsýni var án athugasemda. Jafnframt voru teknar blóðræktanir.

Tafla 1. Blóðrannsóknir sem teknar voru við komu á bráðamóttöku Landspítalans.

Hemóglóbín	140 g/L
Hematokrít – reiknuð	0,40
Hvít blóðkorn	9,6 * 10 ⁹ /L
Rauð blóðkorn	4,35 * 10 ¹² /L
Deilitalning	
Neutrófilar	7,68 * 10 ⁹ /L
Lymfócýtar	1,21 * 10 ⁹ /L
Mónócýtar	0,52 * 10 ⁹ /L
Eosínófilar	0,10 * 10 ⁹ /L
Basófilar	0,04 * 10 ⁹ /L
Stór ólituð blóðkorn	0,10 * 10 ⁹ /L
Natríum	141 mEq/L
Kalíum	3,7 mEq/L
Kreatínín	77 µmol/L
Glúkósi	5,0 mmol/L
CRP (C-reactive Prótein)	23 mg/L

Gangur og meðferð

Sjúklingur lagður inn á lyflækningadeild og sýklalyfjameðferð hafin með cefazólíni í æð, 2g þrisvar sinnum á sólarhring. Fyrstu nóttina á sjúkrahúsinu fann hann fyrir miklum verkjum í fótunum og þurfti verkjalyf. Einnig fann sjúklingur fyrir kuldahrolli. Á öðrum degi var sjúklingur slappari en daginn áður og lá að mestu fyrir en sagðist þó vera betri af verkjum. Hiti komst hæst í 39 °C. Líðan fór heldur batnandi

¹Læknadeild Háskóla Íslands,
²Landspítali Háskólasjúkrahús

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Magnús Gottfredsson,
lyflækningadeild og
sýklafræðideild, Landspítala
Fossvogi, 108 Reykjavík.
Sími: 543-1118, fax: 543-6568.
magnusgo@landspitali.is

Lykilord: meðfæddur mótefnaskortur, netjubólga, ifarandi sýkingar.

Key words: X-linked agammaglobulinemia, cellulitis, invasive infections, *Campylobacter jejuni*.

þegar leið á daginn og samhliða því fór hitinn lækkanði, en CRP var hækkandi, 98 mg/L. Blóðræktanir urðu jákvæðar á öðrum degi og ræktuðust úr þeim gram-neikvæðir stafir er síðar voru tegundargreindir sem *Campylobacter jejuni*. Bakterían sem ræktaðist úr blóði reyndist vera næm fyrir cíprofloxacíni og erytrómýcín, en ónæm fyrir cephalothíni. Þá var skipt um sýklalyf og sjúklingur settur á cíprofloxacín um munn, 500 mg tvisvar á dag í tíu daga. Er þessar upplýsingar lágu fyrir voru hægðasýni send í ræktun og ræktaðist bakterían einnig þaðan, en sjúklingur var þó einkennalaus frá meltingarvegi.

Sjúklingi fór batnandi í kjölfarið og var hann útskrifaður á cíprofloxacíni fimm dögum eftir innlögn. Fyrir útskrift voru mælingar allra gammaglobína, það er IgA <0,01 g/L, IgG 4,4 g/L og IgM <0,01 g/L. Var afraðið að stytta skammtabilið milli mótefnagjafanna úr þremur vikum í tvær vikur og fékk sjúklingur því 10 g á tveggja vikna fresti.

Skömmu eftir að sýklalyfjameðferð lauk tók húðnetjubólga sig upp í annað sinn. Ræktanir voru endurtekna. *C. jejuni* ræktaðist enn úr hægðum og var næmi bakteríunnar óbreytt frá því sem áður var. Sýklalyfjameðferð með cíprofloxacíni var endurtekin með ágætri svörum fyrst um sinn. Rúmlega mánuði síðar fékk sjúklingur endurkomna sýkingu og var þá settur á sömu sýklalyf að nýju. Sjúklingur fékk síðan netjubólgu í vinstri kálfa í fjórða skiptið á jafnmörgum mánuðum og leitaði þá á bráðamóttöku þar sem ræktanir voru endurtekna og hann útskrifaður á tíu daga kúr af cíprofloxacíni. Úr hægðasýnum ræktaðist *C. jejuni* sem fyrr, en nú var stofninn orðinn ónæmur fyrir cíprofloxacíni, en næmur fyrir erytrómýcín. Sjúklingur fékk síðan endurtekna húðsýkingar með vægum roðaútbrotum á vinstri sköflungi sem gengu jafnan yfir á einum til tveimur dögum.

Vegna þessara endurteknu einkenna var reynt að uppræta bakteríuna með því að gefa sjúklingi erytrómýcín, 1 g x 4 um munn í 14 daga og jafnframt að gefa mótefni í háum skömmtum, 10 g annan hvern dag í fimm skipti. Fjórum vikum eftir að meðferð þessari lauk voru saurræktanir endurtekna og voru þær neikvæðar. Sjúklingur hefur jafnframt verið einkennalaus frá því er meðferð lauk og ekki borið á sýkingareinkennum af neinum toga.

Umræða

Meðfæddum mótefnaskorti (X-linked agammaglobulinemia, XLA) var fyrst lýst af Bruton árið 1952 hjá átta gömlum dreng sem þjáðist af endurteknum alvarlegum sýkingum. Hefur sjúkdómurinn síðan gjarnan verið tengdur hans nafni (1). Meðfæddur mótefnaskortur lýsir sér með B-frumu- og mótefnaskorti (2) og orsakast af fjölmörgum mismunandi stökkbreytingum í geni sem skráir fyrir Bruton tyrosine kinasu (btk), sem gegnir lykilhlutverki þroskun í

B-fruma (3). Meira en 150 breytingar í þessu geni hafa fundist í sjúklingum sem hafa verið greindir með meðfæddan mótefnaskort (4). Sjúkdómurinn erfist með X-litningi, er víkjandi og leggst því einungis á drengi (5). Algengast er að drengirnir greinist fyrir tveggja ára aldur (6). Piltar með þennan sjúkdóm eru hraustir fyrstu mánuði ævinnar, en sýkingar koma fram þegar mótefni móðurinnar þrýtur (7). Algengt er að drengir með þennan sjúkdóm fái sýkingar af völdum hjúpaðra baktería, svo sem *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*, en sjaldgæfara er að þeir fái sýkingar af völdum *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes* (8). Þá hafa þessir sjúklingar auknar líkur á því að fá niðurgang af völdum *Giardia lamblia* (8). Langvarandi heilahólga og heilahimmubólga af völdum enteroveira er einnig vel þekkt hjá sjúklingum með XLA (9). Í samantekt Lederman og féлага eru algengustu sýkingarstaðir í sjúklingum með meðfæddan mótefnaskort efri loftvegir (75%), neðri loftvegir (65%), meltingarvegur (35%), húð (28%) og miðtaugakerfi (16%) (10). Endurtekna sýkingar hjá sjúklingum með XLA valda skemmdum á byggingu líffæra og geta orsakað meðal annars berkjuskúlk (broniaectasis) og langvinnan teppusjúkdóm í lungum (8). Alvarleiki sjúkdómsins er þó breytilegur milli sjúklinga, þar eð sumir gallar í btk geninu tengjast fremur vægri ónæmisbælingu en aðrir algerum mótefnaskorti (11). Þá hefur verið lýst breytilegri svipgerð þessa sjúkdóms innan sömu fjölskyldu, þar sem sumir fjölskyldumeðlimir fengu vægar sýkingar stöku sinnum en aðrir ítrekaðar, alvarlegar sýkingar (12).

Í því sjúkratilfelli sem að ofan er lýst var um að ræða blóðsýkingu af völdum *Campylobacter jejuni*. Í einstaklingum með eðlilegar varnir er *C. jejuni* algeng orsök sýkinga í meltingarvegi (13). Algengast er að sýkingar af völdum þessarar bakteríu gangi yfir að sjálfu sér (14), þó að vel sé þekkt að sýkillinn geti einnig valdið þrálátum niðurgangi (15). Í undantekningartilvikum getur sýkillinn borist í blóð, en hættu á blóðsýkingum er lítil, aðeins 1,5 blóðsýking fyrir hverjar 1000 iðrasýkingar (16).

Ífarandi sýkingar, svo sem blóðsýkingar af völdum *Campylobacter* sp. og skyldra baktería, eru velþekkt vandamál meðal sjúklinga með meðfæddan mótefnaskort (17). Lýst hefur verið tilvikum þar sem sjúklingar með XLA fengu bæði blóðsýkingu og húðsýkingu er líktist heimakomu, er reyndist vera orsökun af *Campylobacter* sp. (14). Skortur á IgM er talinn auka hættu á sýkingum af völdum þessara baktería (14), en sýnt hefur verið fram á að næmi þeirra fyrir bakteríudrepani áhrifum sermis er mjög háð bæði complimenti og IgM (18). Sýkingar þessar geta því verið mjög þrálátar hjá sjúklingum með mótefnaskort. Þannig hafa Autenrieth og félagar lýst tilfelli af *C. jejuni* sýkingu í sjúklingi með XLA sem tók meira en tvö ár að uppræta þrátt fyrir lyfjagjöf, en að lokum

skilaði meðferð með ciprofloxacín of mótefnum tilætluðum árangri (19). Athygli vekur að okkar sjúklingur var með jákvæðar saurræktanir, þrátt fyrir að hann væri einkennalaus frá meltingarfærum. Þetta kemur heim og saman við reynslu annarra. Kerstens og félagar lýstu þremur sjúklingum með meðfæddan mótefnaskort sem höfðu húðnetjubólgu og blóðsýkingu af völdum *C. jejuni*, en enginn þeirra hafði niðurgang (14). Í okkar sjúkratilfelli voru aðaleinkenni sjúklings bundin við húð og má telja sannað að netjubólgan hafi verið osökuð af *C. jejuni*, þótt engar ræktanir hafi verið teknar, enda hefði slík sýnataka krafist húðsýnis í ræktun. Einnig má benda á að jafnvel þótt slík sýni séu tekin gengur erfiðlega að einangra *Campylobacter* frá húðnetjum sjúklinga með meðfæddan mótefnaskort þótt um staðfesta sýkingu sé að ræða (20) og er því ekki mælt með þeirri aðferð til greiningar.

Á síðustu árum hefur nokkrum sýklum verið lýst sem náskyldir eru *Campylobacter* og geta valdið sýkingum í mönnum. Þannig var nýlega lýst tilfelli þar sem *Helicobacter*-skyld baktería olli þrálátri blóðsýkingu og húðnetjubólgu sem illa gekk að uppræta þrátt fyrir langvarandi og endurtekna sýklalyfjameðferð og gjöf mótefna (21). Einnig getur sýkillinn *Flexispira rappini* valdið endurteknum húðsýkingum í þessum sjúklingahópi, en þessi baktería er skyld *Helicobacter* (17).

Meðferð sýkinga af völdum *Campylobacter* er einstaklingsbundin hjá sjúklingum með XLA, en líklegt verður að teljast að mótefnastyrkur gegn þessum sýklum sé fremur lágur í því mótefni sem hér er á markaði. Háskammtamótefnagjöf í æð virðist hafa jákvæð áhrif á gang XLA og getur komið í veg fyrir alvarlegar sýkingar og afleiðingar þeirra (22). Í nýlegri tvíblindri hollenskri slembirannsókn sem gerð var á sjúklingum með umræddan sjúkdóm kom í ljós að háskammtgjöf mótefna, 600 mg/kg fjórðu hverju viku minnkaði ekki einungis tíðni sýkinga heldur einnig hversu lengi sýkingar stóðu yfir samanborið við gjöf 300 mg/kg fjórðu hverju viku (23). Einnig er mikilvægt að sýklalyfjum sé beitt jafnhliða, en langvarandi notkun þeirra getur aukið hættu á ónæmismyndun eins og því miður gerðist í þessu tilviki. Í þeim tilfellum sem birt hafa verið hefur jafnvel þurft að beita fjölda sýklalyfja af ólíkum flokkum ásamt gjöf mótefna til þess að ráða niðurlögum þessara sýkinga (17, 21).

Við höfum lýst sjúkratilfelli þar sem ungur maður fékk blóðsýkingu og endurteknar húðsýkingar af völdum *Campylobacter jejuni* sem tókst að vinna á með samsettri meðferð mótefna í mjög háum skömmtum og sýklalyfjagjöf. Í ljósi vaxandi fjölda ónæmisbæðra einstaklinga hér á landi og annars staðar í vestrænum ríkjum er mikilvægt að hafa sjaldgæfar sýkingar í huga þegar einstaklingar með skertar varnir eiga í hlut, sérstaklega ef svörum við hefð-

bundinni meðferð er áfátt. Einnig mun breytt samsetning þjóðarinnar sem og aukin ferðalög til fjarlægra landa gera það að verkum að sýkingar sem áður voru fáséðar færast í vöxt. Þá minnir þetta sjúkratilfelli á að greining og meðferð sýkinga er svið sem er í örri þróun og stöðugt bætast við ný birtingarform „gamalla“ sjúkdóma og jafnvel „nýr“ sýklar.

Heimildir

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722-8.
2. Conley ME. Molecular approaches to analysis of X-linked immunodeficiencies. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 215-38.
3. Maas A, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development. *Dev Immunol* 2001; 8: 171-81.
4. Mattsson PT, Vihinen M, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia (XLA): a genetic tyrosine kinase (Btk) disease. *Bioessays* 1996; 18: 825-34.
5. Braunvald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed: McGrawHill; 2001.
6. Stewart DM, Lian L, Nelson DL. The clinical spectrum of Bruton's agammaglobulinemia. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 558-65.
7. Roitt I, Rabson A. *Really Essential Medical Immunology*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000.
8. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333: 431-40.
9. Misbah SA, Spickett GP, Ryba PC, Hockaday JM, Kroll JS, Sherwood C, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol* 1992; 12: 266-70.
10. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985; 64: 145-56.
11. Bykowsky MJ, Haire RN, Ohta Y, Tang H, Sung SS, Veksler ES, et al. Discordant phenotype in siblings with X-linked agammaglobulinemia. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 477-83.
12. Kornfeld SJ, Haire RN, Strong S, Brigino EN, Tang H, Sung SS, et al. Extreme variation in X-linked agammaglobulinemia phenotype in a three-generation family. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 702-6.
13. Levinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology & Immunology*. Stamford: Appelton & Lange; 1998.
14. Kerstens PJ, Endtz H, Meis J, Oyen WJ, Koopman RJ, van den Broek PJ, et al. Erysipelas-like skin lesions associated with *Campylobacter jejuni* septicemia in patients with hypogammaglobulinemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 842-7.
15. Ahnen DJ, Brown WR. *Campylobacter* enteritis in immunodeficient patients. *Ann Intern Med* 1982; 96: 187-9.
16. Skirrow MB, Jones DM, Sutcliffe E, Benjamin J. *Campylobacter* bacteraemia in England and Wales, 1981-91. *Epidemiol Infect* 1993; 110: 567-73.
17. Gerrard J, Alfredson D, Smith I. Recurrent bacteremia and multifocal lower limb cellulitis due to *Helicobacter*-like organisms in a patient with X-linked hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: E116-8.
18. Blaser MJ, Smith PF, Kohler PF. Susceptibility of *Campylobacter* isolates to the bactericidal activity of human serum. *J Infect Dis* 1985; 151: 227-35.
19. Autenrieth IB, Schuster V, Ewald J, Harmsen D, Kreth HW. An unusual case of refractory *Campylobacter jejuni* infection in a patient with X-linked agammaglobulinemia: successful combined therapy with maternal plasma and ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 526-31.
20. Spelman DW, Davidson N, Buckmaster ND, Spicer WJ, Ryan P. *Campylobacter* bacteraemia: a report of 10 cases. *Med J Aust* 1986; 45: 503-5.
21. Weir S, Cuccherini B, Whitney AM, Ray ML, MacGregor JP, Steigerwalt A, et al. Recurrent bacteremia caused by a „Flexispira“-like organism in a patient with X-linked (Bruton's) agammaglobulinemia. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2439-45.
22. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992; 146: 335-9.
23. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 165-75.