

# Mb Osler: ökad risk för infektioner och livshotande komplikationer

**Fyra fall av invasiv infektionssjukdom under samma tidsperiod beskrivs**

**SARA CAJANDER**, ST-läkare  
sara.cajander@orebroll.se  
**HENRIK ELIASSON**, med dr, över-

läkare; båda infektionskliniken,  
Universitetssjukhuset i Örebro

Mb Osler är internationellt mer känd under namnen hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) eller Osler–Weber–Rendu syndrome. Sjukdomen beror på en nedärvd genetisk defekt, där den muterade genen påverkar TGF-superfamiljens signalering i kärlendotel. Detta leder till telangiektasier och ibland större arteriovenösa missbildningar [1]. Eftersom kärlmissbildningarna kan uppstå i olika organ varierar symtombilden mellan olika familjer och individer. En till två tredjedelar av de drabbade söker någon gång medicinsk hjälp på grund av komplikationer till sjukdomen [2].

De vanligaste kliniska uttrycken är recidiverande näsblödningsar och järnbristanemi. Incidensen varierar geografiskt och finns rapporterad från 1/2 351 till 1/39 216 [3]. Diagnosen ställs med hjälp av de sk Curaçao-kriterierna [4] (Fakta 1). Hos en del patienter leder sjukdomen till svåra organkomplikationer, och på senare tid har ökad risk för infektioner uppmärksamats.

Vi beskriver fyra patienter med diagnosen Mb Osler som vårdades på grund av allvarlig infektionssjukdom under samma tidsperiod.

## FALL 1

Fallet rör en 46-årig man, tidigare frisk – förutom att han har frekventa näsblödningsar på grund av Mb Osler – som sökte på grund av feber i fyra dagar. Behandling med penicillin V pågick för misstänkt sinusit. Vid akutbesöket utfördes en röntgenundersökning av bihålorna som inte visade sinusitbild. Antibiotikabehandlingen breddades till cefotaxim. Blododlingar visade växt av *S aureus*, och ultraljudsundersökning av hjärtat visade en 4 mm stor vegetation på aortaklaffen. Diagnosen endokardit ställdes, och behandling med dikloxacillin i kombination med gentamicin intravenöst sattes in. På grund av aortainsufficiens utfördes byte till biologisk klaffprotes.

Några månader senare insjuknade patienten ånyo med feber och misstänkt septiskt nedslag i ena foten. I blododlingar växte *S aureus* igen. Ultraljudsundersökning av hjärtat visade stor vegetation på aortaklaffprotesen, och nytt klaffbyte utfördes. Vid operationen såg man en abscess i anulusområdet och en totaldestruerad klaffprotes. Patienten svarade bra på behandling med gentamicin/kloxacillin, och antibiotikabehandlingen avslutades efter totalt sex veckor. Inflammationsmarkörerna normaliserades.

Ett år senare sökte patienten åter akut med feber. Nya blododlingar visade växt av *S aureus*, och ultraljudsundersökning av hjärtat bekräftade misstanken om en tredje episod av endokardit. Denna gång krävdes inget klaffbyte. I tillägg till kloxacillin och gentamicin gavs nu rifampicin. DT torax och buk genomfördes vid alla vårdtillfällen för att utesluta ytterligare bakteriellt fokus. Undersökningarna visade varje gång nor-

mala fynd. Typning av stafylokokstammarna vid dessa tre infektioner visade på olika stammar vid varje infektion och talade därför också emot kvarvarande infektionshärd efter att behandlingarna hade avslutats.

Det är ovanligt med upprepade stafylokokendokarditer hos patienter som behandlas adekvat och får god utläkning efter varje episod. Därför misstänkte vi att grundsjukdomen Mb Osler var predisponerande. Patienten får nu livslång antibiotikapropyfax med flukloxacillin.

## FALL 2

Fallet rör en 33-årig kvinna med migrän och recidiverande näsblödningsar som inkom med huvudvärk, illamående och kräkningar. Hon var febril, antytt nackstiv och ljuskänslig, varför meningit misstänkts. Lumbalpunktion utfördes med utbyte av grumlig likvor, och behandling med kortison, cefotaxim och doktacillin påbörjades. DT-undersökning av hjärnan visade en 8 mm stor abscess i anslutning till övre delen av ena sidoventrikeln. Patienten behandlades konservativt med trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol tills hjärnabscessen läkte ut. Järnterapi påbörjades på grund av kronisk anemi. Samma år ställdes diagnosen Mb Osler.

Fem år senare upptäcktes koloncancer, som patienten opererades för. Året därpå inkom hon akut på grund av domning i höger kroppshalva, oförmåga att tala och medvetandeförlust. Utredning med DT av hjärnan visade en centimeterstor, oregelbunden expansivitet parietalt (Figur 1), och i lungorna sågs multipla expansiviteter. Metastasering från kolontumören misstänktes. Efter upprepade undersökningar, inkluderande MR-undersökning, visade det sig finnas ännu en hjärnabscess. Vid eftergranskning av DT-undersökningen av lungorna såg man att förändringarna stämde väl överens med multipla arteriovenösa missbildningar av den sort som är associerad med hennes grundsjukdom, Mb Osler.

Hon behandlades även denna gång konservativt med antibiotika, och hjärnabscessen läkte ut utan neurologiska seque-

## ■ sammanfattat

**Mb Osler**, eller hereditär hemorragisk telangiectasi, är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom som definieras av återkommande näsblödningsar, telangiektasier och arteriovenösa missbildningar i visceral organ. **Symtombilden varierar** mellan individer och familjer och beror oftast på blödning eller shuntning av blod i drabbade organ. **Ökad risk** för hjärnabscesser och stroke ses vid kärlmiss-

bildningar i lungorna. **Screening** för arteriovenösa missbildningar i lungorna rekommenderas då terapeutisk embolisering minskar risken för allvarliga neurologiska komplikationer. **Antibiotikapropyfax** vid tandingrepp rekommenderas vid arteriovenösa missbildningar i lungorna. **Fyra fall** av Mb Osler med allvarlig infektionssjukdom beskrivs.

# ■ fakta 1. Curaçao-kriterierna

- Återkommande spontana näsblödningar
- Förekomst av tel-angiektasier
- Arteriovenös missbildning i visceralt organ
- Förstagsadsläkting med diagnosen Mb Osler
- **Två uppfyllda kriterier ger sannolik diagnos. Tre ger definitiv diagnos.**

lae. De multipla pulmonella arteriovenösa missbildningarna bedömdes vara en avgörande faktor för uppkomsten av recidiverande hjärnabscesser, och diskussion fördes om huruvida de borde emboliseras. På grund av det stora antalet shuntar ansågs embolisering inte vara aktuell.

Tre år senare (i samband med att denna artikel skrevs) inkom patienten akut med epileptiska kramper sekundärt till en ny hjärnabscess. Denna gång skickades en remiss till Sveriges centrum för Mb Osler, lungkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Beslut togs nu om att embolisera de största arteriovenösa missbildningarna (Figur 2).

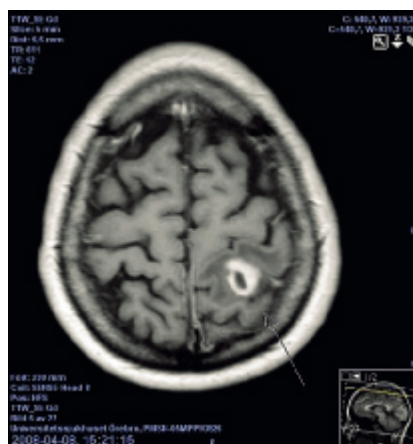
## FALL 3

Fallet rör en 59-årig kvinna, med besvärliga näsblödningar på grund av Mb Osler, som inkom med feber och buksmärta. Hon hade behandlats för hjärnabscess under 1990-talet. Smärtan förvärrades efter matintag och strålade ut i ryggen. På vårdcentral misstänkte man gastrit och provbehandlade med omeprazol, utan effekt. DT buk visade inget avvikande fynd som kunde förklara besvären. Vid inskrivningen var hon högfebril men i övrigt opåverkad med normalt bukstatus. Hon lades in för utredning och fick behandling med piperacillin/tazobaktam på grund av misstänkt bukinfektion.

Blododlingar visade växt av *S aureus*. Ny DT buk visade multipla rundade förändringar i levern med abscessutseende. Punktion av dessa visade också växt av *S aureus*, och man misstänkte septiskt nedslag i levern. Omfattande utredning uteslöt ytterligare infektionsfokus eller annan genes till buksmärtan. Patienten svarade infektionsmässigt bra på behandlingen och fick antibiotika i totalt åtta veckor. Initialt gavs flukloxacillin, som efter halva tiden byttes till klindamycin på grund av misstänkta biverkningar. Patienten besvärades dock fortfarande av buksmärta efter födoIntag. Radiologiskt minskade leverförändringarna något i storlek, men ett avvikande utseende hos levern kvarstod. Detta tolkades som Mb Osler-associerade förändringar. Arteriovenös shuntning diskuterades som möjlig förklaring till värken.

Efter några veckor sökte patienten igen på grund av förvärrad smärta. Ny DT-undersökning utfördes, och kvarvarande abscess kunde inte uteslutas. Då misstanke fanns om kärlmissbildningar i levern avstaktade man med ny leverpunktion, och klindamycin sattes in. Arteriovenös shuntning i levern bekräftades och sekundär tarmischemi misstänktes. Endovaskulär terapi övervägdes men ansågs inte vara möjlig på grund av risk för levernekros. Levertransplantation övervägdes, och specialister inom området kontaktades. Under pågående behandling med flukloxacillin tillkom feber, och man misstänkte en uppblossande infektion.

Patienten utvecklade en svår sepsisbild med koagulationsrubbing och flyttades till IVA. Under pågående behandling med imipenem/cilastatin växte flera tarmbakterier (*E coli*, *Klebsiella oxytoca* och enterokocker) upprepat i blodet. Pa-



Figur 1. MR-bild av patient med Mb Osler och hjärnabscess.



Figur 2. DT-bild som visar multipla arteriovenösa missbildningar i lungorna hos en patient med Mb Osler.

tienten blödde profust från näsan och tarmen samt i hjärnan. Hon avled i komplikationerna till en svår sepsis med misstänkt fokus i buken.

## FALL 4

Fallet rör en 51-årig man med Mb Osler som remitterades från vårdcentral till ortopediklinik på grund av smärta i höger höft utan föregående trauma. CRP var 195 mg/l, och han uppgav feber senaste dagarna i hemmet. Slätröntgen visade ingen skellettskada, och han remitterades därför vidare till infektionskliniken på misstanke om septisk artrit. Odlingar från ledvätska visade växt av *S aureus*, och han fick diagnosen septisk höftledsartrit. Patienten svarade bra på behandling med flukloxacillin.

## DISKUSSION

I Örebro har vi under samma tidsperiod sett fyra fall av invasiva infektioner hos patienter med Mb Osler. Vi har därför ställt oss frågan om denna sjukdom är associerad med ökad infektionsrisk.

### Hjärnabscess och tandingrepp

Ett tydligt samband mellan Mb Osler och hjärnabscesser finns beskrivet i litteraturen. Incidensen rapporteras till mellan 5 och 9 procent, vilket är ca 1 000 gånger högre än i normalpopulationen. Hjärnabscesserna härrör oftast från tandfokus med alfa-hemolytiska streptokocker som vanligast förekommande patogen [5].

Förekomst av pulmonella arteriovenösa missbildningar spelar en avgörande roll för uppkomsten av hjärnabscesser och cerebrala händelser. Kapillärnätet i lungorna har normalt en filtrerande funktion för embolier och bakterier, men vid missbildningar kan blodet via lungorna shuntas ut till stora kretsloppet och nå den cerebrala cirkulationen. Pulmonella arteriovenösa missbildningar kan emboliseras, och om alla missbildningar ockluderas framgångsrikt är det visat att risken för hjärnabscess och ischemisk stroke minskar [6].

En stor andel av de patienter med Mb Osler som drabbas av hjärnabscess har genomgått tandingrepp några veckor före insjuknandet [6]. Antibiotikaprofylax vid tandingrepp rekommenderas därför till Mb Osler-patienter med lungshuntar [3, 7, 8].

### Näsblödning och extracerebrala infektioner

Det finns även visst stöd för att Mb Osler-patienter löper hög-

re risk att drabbas av extracerebrala infektioner. I en retrospektiv studie av 353 patienter som remitterats till Hôpital de l'Hôtel Dieu i Lyon, Frankrikes centrum för denna sjukdom, hade 13,6 procent av patienterna vårdats ineliggande på grund av allvarlig infektion. En indelning avseende cerebrala och extracerebrala infektioner visade att de sistnämnda var vanligare och stod för 67 procent [9]. Detta motsvarar en incidens på 9 procent i Mb Osler-gruppen, vilket är ca 30–40 gånger högre än incidensen av sepsis i normalbefolkningen [10]. Den starkaste riskfaktorn för att drabbas av extracerebral infektion visade sig vara lång sammanlagd näsblödnings-tid per månad. *S aureus* var dominerande patogen vid de extracerebrala infektionerna.

## Näsan eventuell ingångsport för bakterier

Sannolikt finns det flera tänkbara orsaker till att dessa patienter löper högre risk än genomsnittet att drabbas av infektioner. Riskfaktorerna verkar skilja sig åt beroende på om infektionen är intra- eller extracerebral. Hjärnabscesser vid Mb Osler har en tydlig koppling till förekomst av arteriovenös shuntning i lungan. Extracerebrala infektioner förekommer oberoende av vilka visceral organ som är drabbade. Eftersom extracerebrala infektioner är vanligast hos patienter med mycket näsblödningar och *S aureus* är överrepresenterad som sjukdomsalstrande bakteriart kan man misstänka att näsan är ingångsport för bakterier.

### REFERENSER

- McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF- $\beta$  binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994;8(4):345-51.
- Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999; 245(1):31-9.
- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333(14):918-24.
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-7.
- Sell B, Evans J, Horn D. Brain abscess and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *South Med J.* 2008;101(6):618-25.
- Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008;63(3):259-66.
- Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(7):860-71.
- Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J.* 2008;205(10):531-3.
- Dupuis-Girod S, Giraud S, Deculier E, et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):841-5.
- Svenska Infektionsläkarföreningen. Vårdprogram: Svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. 2008 [citerat 15 sep 2011]. <http://www.infektion.net/vardprogram-for-svar-sepsisesptisk-chock>
- Cirulli A, Loria MP, Dambra P, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) exhibit a deficit of polymorphonuclear cell and monocyte oxidative burst and phagocytosis: a possible correlation with altered adaptive immune responsiveness in HHT. *Curr Pharm Des.* 2006;12(10): 1209-15.
- Sanz-Rodriguez F, Fernandez LA, Zarrabeitia R, et al. Mutation analysis in Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: deficient endoglin up-regulation in activated monocytes. *Clin Chem.* 2004;50(11):2003-11.
- Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl.* 2008;14(2):210-3.
- Brinkerhoff BT, Poetker DM, Choong NW. Long-term therapy with bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2011;364(7):688-9.
- Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med.* 2010;16(4):420-8.
- Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007; 46(3):499-507.

## Nedsatt immunförsvar

Det finns studier som talar för att patienter med Mb Osler kan ha nedsatt immunförsvar. Defekt fagocytos och frisättning av fria syreradikaler (oxidative burst) hos monocyter och neutrofila celler har konstaterats i ett Mb Osler-material [11]. Den sjukdomsalstrande genen ENG kodar för ett protein som normalt förekommer på cellytan hos aktiverade monocyter. Om detta leder till monocytddefekt är osäkert, men det är visat att detta protein finns i reducerad mängd på monocyter hos Mb Osler-patienter [12].

## KONKLUSION

Sammanfattningsvis löper patienter med Mb Osler ökad risk att drabbas av allvarliga infektioner och andra livshotande komplikationer. Intracerebrala infektioner går att förebygga genom embolisering av pulmonella arteriovenösa missbildningar. Det rekommenderas därför internationellt att patienterna screenas med avseende på arteriovenös missbildning i lungan [7]. Enklast görs detta med DT-undersökning eller kontrastekokardiografi. Extracerebrala infektioner är svårare att förebygga eftersom det ännu inte finns några säkra riskfaktorer identifierade.

Enstaka fallrapporter med Mb Osler-patienter som framgångsrikt behandlats med angiogeneshämmare finns publicerade [13-15]. Ännu saknas dock säkerhetsdata och långtidseffekt för sådan behandling då den inte är prövad i välkontrollerade studier.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*