

PVL-positiva Staph aureus gav nekrotiserande pneumoni

Beskrivning av tre svåra fall hos tidigare friska unga



TORBEN EK, med dr, överläkare
Torben.ek@lthalland.se
OLA ANDERSSON, överläkare
ANNA U KASEMO, ST-läkare
MIA WEDE, med dr, ST-läkare;
samtliga Barn- och ungdoms-

kliniken, Länssjukhuset,
Halmstad
PETER A NILSSON, mikrobiolog;
Klinisk mikrobiologi och vård-
hygien, Länssjukhuset,
Halmstad

De vanligaste orsakerna till samhällsförvärd pneumoni hos i övrigt friska barn är olika luftvägsvirus, *Mycoplasma pneumoniae* och *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae* har minskat i betydelse sedan allmän vaccination infördes. Pneumoni orsakad av *Staphylococcus aureus* (Staph aureus) är mera ovanlig och har beskrivits ha en incidenstopp före ett års ålder [1]. Gillet och medarbetare beskrev 2002 sexton fall av nekrotiserande pneumoni orsakade av Pantone-Valentine-leukocidin (PVL)-producerande Staph aureus [2]. Medianåldern var 14,8 år och alla var tidigare friska. Kliniska särdrag var ett influensaliknande insjuknande, hemoptys, leukopeni och hastigt progredierande andningsinsufficiens. Histopatologiska studier visade utbredda ulcerationer, nekrosor och blödningar i slemhinnan från larynx och distalt, stora mängder grampositiva kocker, men anmärkningsvärt lite inflammatoriska infiltrat av granulocyter. PVL är en sedan länge känd virulensfaktor vid Staph aureus-orsakade hud- och mjukdelsinfektioner och sågs nu även associerat med nekrotiserande pneumonier. Det fagburna PVL-toxinet binder till och avdödar neutrofila granulocyter och monocyter genom att bilda en por i cytoplasmamembranet, vilket kan leda till leukopeni [3, 4]. Den exakta patogenesen bakom Staph aureus-pneumoni är fortfarande oklar, men andra arbeten har bekräftat en höggradig association med PVL [5, 6].

I epidemiologiska studier har man funnit att <5 procent av alla Staph aureus-isolat i öppenvården är PVL-positiva [7]. Dock finns en koppling mellan PVL och meticillinresistens bland Staph aureus-isolat av en ny typ, som fått en kraftig spridning framförallt i USA, men även i Europa [8, 9]. Den vanligaste infektionstypen är dock hud- och mjukdelsinfektion.

Medvetenheten om denna svåra infektion är säkert hög i infektionsläkar- och mikrobiologkretsar, men få rapporter har publicerats från Sverige, och inom andra specialiteter är detta troligen en relativt okänd infektionssjukdom [10, 11]. På barnkliniken i Halmstad har vi under en 6-månadersperiod upplevt tre svåra fall av PVL-positiva Staph aureus-pneumonier hos tidigare friska unga. Inget epidemiologiskt samband har funnits mellan de tre fallen. Syftet med detta arbete är att beskriva den kliniska bilden vid PVL-positiv Staph aureus-pneumoni för att göra fler kliniker uppmärksamma på denna aggressiva och snabbt förlöpande sjukdom.

Fall 1

Under oktober 2005 insjuknade en tidigare frisk 12-åring med ca 40°C feber, torrhosta, härla och lokal värk mitt i höger lår.

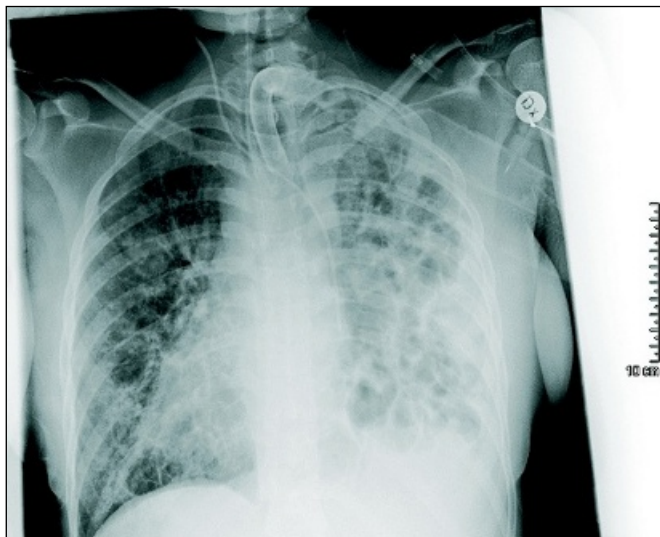
Han sökte barnakuten dag 3 i sjukdomsförloppet, och i ankomststatus noterades en lokal palpationsömheter på lårets framsida. C-reaktivt protein, CRP, var 166 mg/l (normalt <5). Ultraljud påvisade en utgjutning i höger höftled, och punktion gav utbyte av 4 ml grumlig ledvätska. Behandling med cefuroxim inleddes. Dag 4 utfördes en artrotomi med renspolning på grund av ökade lokala besvär. Odling från ledvätska och blod visade växt av fullt antibiotikakänsliga Staph aureus, och behandlingen ändrades till kloxacillin dag 5. Patienten var då leukopen med LPK $3,5 \times 10^9/l$ (5,0–13,0). Dag 7 uppfattades en klar försämring med tillkomst av takypné, hypoxemi och torakala smärtor. Lungröntgen och datortomografi visade utbredda parenkyminfiltrat bilateralt samt pleuravätska. Antibiotikabehandlingen kompletterades med gentamicin. Överflyttning till Barn- och ungdomssjukhuset vid Universitetssjukhuset i Lund skedde för dränering av empyem och fortsatt vård därefter. Odlingar från blod och pleura visade fortfarande växt av Staph aureus trots fyra dygns antibiotikabehandling och polymeraskedjereaktion, PCR, för PVL utföll positivt. Det fortsatta förloppet komplicerades av en djup ventrombos (DVT) i höger vena femoralis, och antikoagulantibehandling påbörjades. Transesofageal ekokardiografi visade ingen endokardit. På grund av persisterande feber försöktes behandling med rifampicin, som dock fick seponeras på grund av allergisk reaktion. Klindamycin gavs kontinuerligt, med viss förbättring, men feberfrihet uppnåddes inte förrän behandlingen kombinerades med linezolid från och med dag 23. Kirurgiskt dränage av höften utfördes också. Tillståndet stabiliserades, men med röntgen och MR ca 8 veckor efter insjuknandet kunde man påvisa utveckling av kronisk osteomyelit, och pojken har därför fortsatt med mycket långvarig kombinationsbehandling med klindamycin och linezolid. Bred immunologisk utredning och koagulationsutredning har inte givit hållpunkter för någon bakomliggande defekt.

SAMMANFATTAT

Pantone-Valentine-leukocidin (PVL) är ett exotoxin som produceras av vissa stammar av *Staphylococcus aureus*. PVL-positiva Staph aureus-orsakade nekrotiserande pneumonier beskrivs i ökande omfattning. Dessa kan vara primära eller sekundära till en annan djup Staph aureus-infektion (exempelvis osteomyelit, artrit eller djup mjukdelsinfektion).
Nekrotiserande pneumoni/abscess, empyem eller dåligt terapivar på antibiotika ger misstanke. Hemoptys, lunginsufficiens och

septikemi är typiska symtom i svåra fall. Leukopeni är vanligt i det akuta skedet.
Diagnostik med PCR bör definitivt utföras vid alla Staph aureus-pneumonier och kan övervägas även vid andra invasiva Staph aureus-infektioner, i synnerhet med MRSA.
Kirurgiskt dränage är viktigt. Antibiotika med inhibitoriska effekter på bakteriernas toxinsyntes (t ex klindamycin eller linezolid) bör övervägas tidigt i förloppet. I svåra fall kan även intravenöst immunglobulin övervägas.





Figur 1. Fall 2: Lungröntgen 28 dagar efter inläggningen visar utbredd destruktion av lungparenkymet med emfysemutveckling.

Sex veckor efter insjuknandet hade pojken en restriktiv lungfunktionsnedsättning med vitalkapacitet kring 40 procent av det åldersförväntade, men vid uppföljning sex månader efter insjuknandet hade lungfunktionen förbättrats till ≈ 70 procent av förväntat värde.

Sammanfattningsvis bedömer vi detta som en PVL-positiv Staph aureus-sepsis med hematogen osteomyelit i femur och genombrott till höftleden. Sekundärt uppkom utbredda, bilaterala pneumonier. En djup ventrombos komplicerade också förloppet, och det är möjligt att lunginfektionerna utgjordes av rena septiska embolier.

Fall 2

Under februari 2006 insjuknade en tidigare frisk, knappt 15-årig flicka med hosta, halssmärta och feber. Dag 3 i sjukdomsförloppet sökte hon vård på grund av ett urtikariellt exantem. Symtomen bedömdes vara virusorsakade, och CRP var 9 mg/l, LPK $7,8 \times 10^9/l$. Exantemet bedömdes som en reaktion på NSAID, och hon behandlades med adrenalin och steroider. Före hemgång undersöktes patienten även av ÖNH-specialist, och man såg svullna, såriga slemhinnor i larynxingången.

Hon sökte på nytt dag 5, fortfarande med hög feber, halssmärta, ont i kroppen och hemoptya. Man fann dämpning och sänkta andningsljud över höger lungfält samt lätt leverförstoring. Hon hade en snabb, ytlig andning och SO_2 89 procent. Lung-röntgen visade då utbredda infiltrat i högerlungan, och patienten hade en uttalad leukopeni med LPK på $1,2 \times 10^9/l$. Åtta timmar efter ankomst var LPK $0,8 \times 10^9/l$, varav neutrofila granulocyter 0, och CRP var 380 mg/l.

Efter odlingar från svalg, nasofarynx, urin, blod och feces medicinerades flickan med meropenem men försämrades snabbt. Syra-basstatus i blodet visade normalt pH, adekvat ventilation, hypoxemi samt P-laktat på 7. Hon hade kraftig samtalsdyspné, och nio timmar efter ankomst påbörjades respiratorvård.

Flickan var cirkulatoriskt instabil och krävde inotropiskt stöd. Efter en intravenös vätskebolus läckte blodtillblandad vätska ur trakealtuben. Förnyad lung-röntgen efter cirka 8 timmar visade tydlig progress av lungförändringarna med atelektasbildning. Patienten utvecklade en uttalad disseminerad intravasal koagulation. Behandlingen utökades dag 6 med gentamicin, levofloxacin och initialt även erytromycin. Hon fick även filgrastim (G-CSF) och drotrecogin alfa (Xigris; rekombinant humant aktiverat protein C, koagulationshämmare). Dag 7 gjordes ett



Figur 2. Fall 2: DT-torax 29 dagar efter inläggningen.

behandlingsförsök med intravenöst immunglobulin (IVIG). Ordinationen var 1 g/kg, men infusionen avbröts hastigt på grund av blodtrycksfall. På grund av ytterligare försämrad syresättning påbörjades behandling med extrakorporeal membranoxxygenering (ECMO), och flickan överfördes till Stockholm. Vid bronkoskopi fann man en nekrotisk bronkialslemhinna och rikligt med brunaktigt sekret ur lungorna.

Initiala odlingar och serologier var negativa, förutom växt av Staph aureus i nasofarynx (fullt känslig för antibiotika), och grupp C-streptokocker i svalg. Den funna Staph aureus-stammen var PVL-positiv. Behandling med linezolid startades dag 8. Staph aureus växte även i blod dag 9. Linezolid byttes dag 10 mot klindamycin, som senare byttes mot rifampicin, och den totala behandlingstiden blev cirka sju veckor. Staph aureus växte i lungsköljvätska dag 17, trots 9 dagars adekvat behandling. Dag 18 och 19 upprepades IVIG (1 g/kg och dag).

Upprepade lung-röntgen- och DT-toraxundersökningar visar att höger lunga är svårt destruerad, och det finns även omfattande parenkymförändringar på vänster sida (Figur 1 och 2). Hon eftervårdades i Halmstad och förbättras långsamt. Vid utskrivning efter 3,5 månader klarade hon att gå några hundra meter men har en kvarstående lungskada med stora emfysemläsor i höger lunga och kombinerad restriktiv och obstruktiv lungfunktionsinskränkning.

Detta fall av PVL-positiv Staph aureus-sepsis bedöms således som en primär pneumoni, med ett aggressivt och snabbt progressierande förlopp. Behandlingen omfattade förutom antibiotika även IVIG och filgrastim, men ECMO var en förutsättning för att patientens liv kunde räddas.

Fall 3

En nyfödd flicka inkom, efter okomplicerad graviditet och förlossning, i april 2006 till akuten vid 15 dagars ålder med 3–4 dagars anamnes på lätt hosta. Natten före ankomsten hade hon haft stötig andning och inte velat äta. I status fann man att flickan var något blek, lätt muskelhypoton, hade en något insjunkna fontanell och stötig andning. Temperaturen var $37,6^\circ C$. Lung-röntgen var vid ankomsten helt normal, och infektionsprov visade IL-8 80 ng/l (ref <70), samt CRP 36 mg/l. Cefuroximbehandling startades efter odlingar. Natten efter ankomsten försämrades tillståndet betydligt med dålig perifer cirkulation och

lågt blodtryck. Tilltagande ytlig andning, ökande syrgasbehov och koldioxidretention föranledde respiratorbehandling. Antibiotikabehandlingen kompletterades med gentamicin. Meningit kunde uteslutas efter lumbalpunktion. Ny lungröntgen efter 20 timmar visade nytillkomna förtätningar apikalt och basalt i vänster lunga samt lätt nedsatt lufthalt apikalt i höger lunga. Patienten utvecklade dag 2 neutropeni med neutrofila granulocyter på $0,2 \times 10^9/l$ och fick filgrastim dag 2 till dag 4. Flickans tillstånd stabiliserades. Dag 3 sågs klinisk förbättring, men på grund av fortsatt stigande CRP utbyttes cefuroxim mot meropenem. Lungröntgenbilden försämrades ytterligare. Blod- och svalgodling visade växt av Staph aureus resistent mot klindamycin och fucidinsyra. Med tanke på det allvarliga sjukdomsförloppet och patientens låga ålder gavs IVIG (2,6 g/kg fördelat på fem dagar). En ultraljudsundersökning av den vänstra lungan dag 5 visade en helt konsoliderad lunga med misstanke om abscessbildning. Samtidigt började pusliknande sekret tömmas via trakealtuben. Samma dag meddelade laboratoriet att stafylokockerna var PVL-positiva, varefter linezolid insattes. Flickan förbättrades kliniskt, men först dag 11 syntes bättre lufthalt i vänster lunga. Hon extuberades dag 12, och från dag 20 kunde hon försörja sig via flaskmatning. Dag 23 hade lunginfiltraten minskat betydligt, och 6 veckor efter insjuknandet är lufthalten helt normal, men en lätt volymminskning kan ses som ett resttillstånd i vänster lunga. Flickan var vid efterkontroll vid ca 8 veckors ålder välmående och utvecklades normalt.

Sammanfattningsvis är detta ett fall av sannolikt primär PVL-positiv Staph aureus-pneumoni hos ett spädbarn, med mycket snabbt progredierande andningsinsufficiens och leukopeni. Tillståndet var mycket allvarligt under några dygn, men förbättrades betydligt snabbare än för de två andra patienterna. Även i detta fall användes förutom antibiotika, filgrastim och IVIG i behandlingen.

DISKUSSION

Vi vill fästa uppmärksamheten på PVL-positiva Staph aureus som orsak till samhällsförvärvade, svåra pneumonier hos unga individer. I USA och Europa har man sett en kraftig ökning av PVL-positiva meticillinresistenta Staph aureus (MRSA), som orsak till samhällsförvärvade hud- och mjukdelsinfektioner, pneumonier eller led- och skelettinfectioner [8, 12, 13]. Våra fall gällde meticillinkänsliga Staph aureus, men PVL-positiva MRSA har rapporterats också från Sverige [11]. Inga uppenbara epidemiologiska samband kunde påvisas mellan de tre fallen. Att det var frågan om tre oberoende fall bekräftas av att de tre Staph aureus-isolaten vid spa-typning visade sig tillhöra de tre distinkt olika spa-typerna t186, t1211 respektive t044 [14].

I Gillets material av PVL-positiva nekrotiserande Staph aureus-pneumonier var mortaliteten så hög som 75 procent, men det var selekterat och delvis retrospektivt [2]. Det har senare visats att många pneumonier orsakade av PVL-positiva Staph aureus inte är letala [5]. Föregående influensa A har utpekats som en klar riskfaktor för svår, nekrotiserande pneumoni [5, 13]. Den kliniska bilden kan vara primär pneumoni (som i Fall 2 och 3), eller sekundära, metastatiska pneumonier (som i Fall 1).

Hemoptys är vanligare vid PVL-positiva pneumonier [2]. Detta fann vi indirekt i Fall 2 och 3 genom det blodtillblandade sekret som kom ur trakealtuben, tydande på djupa skador i slemhinnorna. Sårbildningar kunde också anas vid inspektion av larynxingången hos patienten i Fall 2.

Blododlingar och odlingar från infekterade vävnader var positiva i alla tre fallen, även efter flera dagars behandling med antibiotika, och patienterna var septiskt påverkade. En bidragande orsak till denna tröga antibiotikaeffekt kan vara den uttalande leukopeni som uppkommer vid infektion med PVL-positiva

Staph aureus. Patienterna i Fall 2 och 3 behandlades med G-CSF för att motverka granulocytopenin, men det skall påpekas att vi inte är medvetna om någon klinisk studie som undersökt effekten av G-CSF vid just denna infektionstyp.

I Fall 1 uppkom en djup ventrombos (DVT) i v femoralis, och detta fall liknade den tidigare beskrivna triaden av osteomyelit, djup ventrombos och septiska lungembolier, som är associerad med PVL-positiva Staph aureus-infektioner [15, 16]. Vid metastatiska pneumonier är det angeläget att undersöka om djup ventrombos föreligger.

Frågan om »rätt antibiotikaval« är öppen. Den traditionella antibiotikabehandlingen av Staph aureus-pneumoni är betalaktamasstabil medel ur betalaktamgruppen. MRSA-problematiken har medfört att vankomycin blivit ett förstahandsalternativ i drabbade områden. En invändning mot vankomycin är att vävnadskoncentrationerna blir låga i lungan [17]. Linezolid är ett nytt alternativ vid komplicerade Staph aureus-infektioner, som ger höga intrapulmonella koncentrationer [18]. Det har också visat sig i randomiserade studier att linezolid är överlägset vankomycin vid nosokomiala MRSA-pneumonier [19]. Staph aureus kan producera flera virulensfaktorer, och därför kan den kliniska effekten av antibiotikabehandling förstärkas av att exotoxinfrisättning inhiberas med antibiotika som hämmar proteinsyntesen (t ex klindamycin, linezolid) [20, 21]. Enstaka fallbeskrivningar har indikerat detta [6, 22]. Klindamycin är ett beprövat medel vid svåra mjukdelsinfektioner med toxinproduktion, men viss oro för resistensutveckling, vilket även förelåg i Fall 3, kan tala till linezolid's fördel. Till linezolid's nackdel måste nämnas risken för allvarlig biverkning (benmärgsdepression och sensorisk neuropati) och den höga kostnaden.

Svår nekrotiserande pneumoni orsakad av PVL-positiva Staph aureus har beskrivits främst bland unga, och den primära formen är vanligast hos barn <5 år [5]. En orsak kan vara att neutraliserande antikroppar mot PVL saknas hos små barn. Antikroppar mot PVL utvecklas sannolikt genom upprepade subkliniska exponeringar för toxinet, i analogi med vad som visats för toxic shock staphylococcal toxin [23]. Kommersiellt IVIG har höga nivåer av anti-PVL-immunglobulin G, och majoriteten av vuxna har höga antikroppsnivåer [4]. PVL-antikroppar kan neutralisera toxinets cytopatiska effekt på granulocyter in vitro [4]. Mot denna bakgrund kan IVIG vara en experimentell behandlingsform. Enstaka fallrapporter har hävdats att även en klinisk effekt finns, men kontrollerade studier saknas [24, 25]. Patienterna i Fall 2 och 3 erhöll ungefär 2 g IVIG/kg på 2 respektive 5 dagar, samma doser som givits i nyssnämnda fallrapporter [24, 25]. Det är svårt att avgöra effekten av en enskild åtgärd i komplicerade fall, men IVIG-behandling förtjänar ytterligare studier.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Chartrand SA, McCracken GH Jr. Staphylococcal pneumonia in infants and children. *Pediatr Infect Dis.* 1982;1(1):19-23.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002;359(9308):753-9.
- Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of Staphylococcus aureus Pantone-Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis.* 2004;189(2):346-53.
- Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO Jr, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired Staphylococcus aureus infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):583-90.
- Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus au-

- reus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest*. 2005;128(4):2732-8.
8. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant Staph aureus infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006;355(7):666-74.
 10. Johnsson D, Molling P, Stralin K, Soderquist B. Detection of Pantone-Valentine leukocidin gene in Staphylococcus aureus by LightCycler PCR: clinical and epidemiological aspects. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(10):884-9.
 11. Torell E, Molin D, Tano E, Ehrenborg C, Ryden C. Community-acquired pneumonia and bacteraemia in a healthy young woman caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carrying the genes encoding Pantone-Valentine leukocidin (PVL). *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):902-4.
 12. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):953-60.
 13. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the Pantone-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis*. 2005;40(1):100-7.
 14. Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothganger J, Claus H, Turnwald D, et al. Typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5442-8.
 16. Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, Hulten KG, Edwards R, Lamberth LB, et al. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2006;117(5):1673-9.
 17. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38(5):865-9.
 18. Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(5):1475-80.
 19. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003;124(5):1789-97.
 20. Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermohlen O, Krut O, et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce Staphylococcus aureus virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(2):546-555.
 21. Herbert S, Barry P, Novick RP. Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in Staphylococcus aureus. *Infect Immun*. 2001;69(5):2996-3003.
 22. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE. Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):729-30.
 24. Salliot C, Zeller V, Puechal X, Manceron V, Sire S, Varache N, et al. Pantone-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus infections: report of 4 French cases. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(3):192-5.
 25. Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA. Disseminated sepsis due to a Pantone-Valentine leukocidin-producing strain of community acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):201.

halv stående annons