

ΣΥΝΔΡΟΜΟ LEMIERRE ΑΠΟ FUSOBACTERIUM NECROPHORUM ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Ε. ΦΑΡΜΑΚΗΣ, Μ. ΠΑΥΛΟΥ,
Δ. ΑΡΣΕΝΗΣ, Χ. ΨΑΡΑΚΗΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Γ Ν ΚΕΡΚΥΡΑΣ

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: μετακυναγχική σηψαιμία, νεκροβακίλλωση, θρόμβωση έσω σφαγίτιδας, σύνδρομο lemierre, fusobacterium necrophorum.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Το σύνδρομο Lemierre αναφέρεται πρώτη φορά από τους Courmont και Cade το 1901 ως μετακυναγχική σηψαιμία (**postanginal sepsis**) ή νεκροβακίλλωση (necrobacillosis)^{1,13}. Κυρίως περιγράφηκε από τον Lemierre το 1936 με ανακοίνωση 20 περιστατικών². Τα κύρια χαρακτηριστικά είναι: οξεία στοματοφαρυγγική λοίμωξη με δευτεροπαθή σηπτική θρομβοφλεβίτιδα της έσω σφαγίτιδας, συχνά σηπτικές μεταστατικές εστίες με κύρια εντόπιση τον πνεύμονα¹³. Κύριος αιτιολογικός μικροβιακός παράγων, είναι το Fusobacterium necrophorum^{3,12} και σπανιότερα ο Streptococcus, Peptostreptococcus, Bacteroides, ή πολυμικροβιακής αιτιολογίας⁴. Πρόκειται για αναερόβια gram αρνητικά βακτηρίδια, στελέχη της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος / φάρυγγα, με μια ασυνήθιστη δυνατότητα να προσβάλλουν προηγουμένως υγιή άτομα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ:

Άνδρας 26ετών προσέρχεται εκτάκτως στα εξωτερικά ιατρεία για διερεύνηση εμπύρετου συνδρομής διάρκειας μιας εβδομάδας (μέγιστη θερμοκρασία 38.9-39° C μετά συνοδού φαρυγγαλγίας.

Εκ του ατομικού αναμνηστικού καπνιστής 8 ργ με λοιπό ελεύθερο ιστορικό.

Εκ του ιστορικού παρούσας νόσου, ο ασθενής παρουσιάζει περίπου από εβδομάδος εμπύρετη συνδρομή (θ: μέχρι 39 οC), ρίγος εισβολής

γενική συμπτωματολογία (αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, ανορεξία)

φαρυγγαλγία με ελαφρά δυσκατοποσία.

Δεν έλαβε οποιαδήποτε αγωγή πέραν των κοινών αντιπυρετικών. Δεν αναφέρει τίποτε άλλο ιδιαίτερα ενδιαφέρον με εξαίρεση επεισόδιο συμπλοκής με λαθρομετανάστες, κατά την διάρκεια του οποίου υπέστη δήγμα από έναν από αυτούς, χωρίς όμως την παρουσία εκτεταμένης τουλάχιστον κάκωσης μαλακών μορίων.

Ο ασθενής στα εξωτερικά ιατρεία προσέρχεται:

Εμπύρετος (38 C) με εξέρυθρες και υπερτροφικές αμυγδαλές ,επώδυνους τραχηλικούς και υπογνάθιους λεμφαδένες δεξιά.

Κοιλιά ανώδυνη και εύπιεστη, χωρίς ψηλαφητά υποχόνδρια. Εντερικοί ήχοι Κ. Φ.

Πνεύμονες: Αναπνευστικό ψιθύρισμα μειωμένης έντασης, χωρίς άλλους επιπρόσθετους ήχους πέραν αραιών υγρών στην αριστερή βάση.

Καρδιακοί τόνοι ΚΦ, απουσία φυσημάτων.

Αρτηριακή πίεση 120 / 70 mm Hg,

Καρδιακή συχνότητα 110 σφύξεις/λεπτό.

Φυσιολογικός φλεβοκομβικός ρυθμός

ΗΚΓ χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Εκ των εργαστηριακών ευρημάτων παθολογικές τιμές έχουν τα εξής:

Λευκά 13700

ουρία 162 mg/dl

κρεατινίνη 3,6 mg/dl

αιμοπετάλια (80.000) PLT.

Χολερυθρίνη 4. mg/dl

LDH = 643. mg/dl

Σάκχαρο 190. mg/dl

Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος φυσιολογικός.

Ακτινογραφία θώρακα

απεικονίζει ασαφοποίηση των πλευροδιαφραγματικών γωνιών αμφω

Με την εικόνα αυτή εισάγεται σε παθολογική κλινική για διερεύνηση.:

Κατά την νοσηλεία του, συνεχίζει εμπύρετος με πτώση των αιμοπεταλίων έως 18000. Σταδιακή αύξηση των τιμών ουρίας και κρεατινίνης, επιδείνωση του ίκτερου (άμεσου τύπου χολερυθρίνη).

Αύξηση της λευκοκυττάρωσης έως 15000 με παρουσία τοξικής κοκκίωσης ουδετερόφιλων Υπερηχογράφημα καρδιάς φυσιολογικό.

Υπερηχογράφημα κοιλίας αποκαλύπτει μικρή αύξηση των διαστάσεων ήπατος και σπληνός.

Οσφυονωτιαία παρακέντηση και εργαστηριακή εξέταση ENY χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής ουδέποτε παρουσίασε μείωση του ρυθμού διούρησης, πτώση του αιματοκρίτη και διαταραχή των χρόνων πήξης.

Τις βραδινές ώρες της ίδιας ημέρας παρουσιάζει βήχα και αιμοπτύσεις. Εκ της αερίων αίματος προκύπτει σοβαρή υποξαιμία που βελτιώνεται αρχικά υπό την χορήγηση οξυγόνου αλλά τις επόμενες ώρες καθίσταται ανθεκτική σε υψηλότερα μίγματα FiO₂, (0,1) χωρίς μεταβολική διαταραχή.

Στη συνέχεια την δεύτερη ημέρα νοσηλείας του εμφανίζει σοβαρή βραδυκαρδία (<40 σφύξεις /λεπτό) και αναπνευστικό arrest. Διασωληνώνεται και τίθεται υπό καταστολή σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ανακτά άμεσα αιμοδυναμική σταθερότητα, αλλά

ακόμα και σε συνθήκες μηχανικού αερισμού παρουσιάζει αρχικά δυσχερή οξυγόνωση.

Γίνεται αξονική κοιλίας-θώρακα - εγκεφάλου με τα ακόλουθα ευρήματα.:

Κοιλία: μικρή αύξηση διαστάσεων ήπατος και σπληνός.

Αξονική Εγκεφάλου ΚΦ.

Αξονική Θώρακα: απεικονίζονται διάχυτες παρεγχυματικές πυκνώσεις οζώδους χαρακτήρα άμφω καθώς και ατελεκτασίες άμφω.

Εμφανής είναι η Θρόμβωση της έσω σφαγιτίδας δεξιά.

Από τον μικροβιολογικό έλεγχο, απομονώνεται σε καλλιέργεια αίματος gram αρνητικός μικροοργανισμός και ταυτοποιείται το *Fusobacterium necrophorum* με ευαισθησία σε όλες τις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες 1ης, 2ης, 3ης γενιάς, αμινογλυκοσίδες, αζτρεονάμη και ιμιπενέμη.

Ο ασθενής ετέθη σε αγωγή με πενικιλίνη 6000000 U X4, μετρονιδαζόλη 500 mg X 3 και ιμιπενέμη 1 gr X3, για όσο χρονικό διάστημα παρέμεινε στη ΜΕΘ και που ακολούθησε στο διάστημα νοσηλείας του σε παθολογική κλινική.

Μετά την 5^η μέρα νοσηλείας του, εμφανίζει ύφεση του πυρετού βελτίωση της οξυγόνωσης και των εργαστηριακών παράμετρων, οπότε και αποσωληνώνεται.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Το σύνδρομο Lemierre οφείλεται σε αναερόβια Gram αρνητικά βακτηρίδια του γένους *Fusobacterium* που αποτελούν στελέχη της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος, με κλινικό χαρακτηριστικό την δυνατότητα να προσβάλουν προηγουμένως υγιή άτομα. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο στοματοφάρυγγας είναι η πρώτη εστία της λοίμωξης.

Μερικές φορές προϋπάρχει πρόσφατη προσβολή λοιμώδους μονοπυρήνωσης, ενώ το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικός παράγων πιθανά λόγω της ενίσχυσης των τοξινών των μικροβίων από τη νικοτίνη και της προδιάθεσης εμφάνισης λοιμώξεων από αναερόβια στους καπνιστές⁵.

Αρχικά παρατηρείται αμυγδαλίτιδα συνοδευόμενη από μια απλή υπεραιμία μέχρι παρουσία ελκών στον στοματοφάρυγγα. Το χρονικό διάστημα από την πρώτη εκδήλωση έως της εγκατάστασης του συνδρόμου είναι συνήθως μια εβδομάδα⁴. Έχουν περιγραφεί περιστατικά όπου τα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό μπορεί να έχουν υποχωρήσει όταν εγκατασταθούν η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα και οι σηπτικές μεταστατικές εστίες, ακόμα και αν ο ασθενής δεν λάβει θεραπεία. Το γεγονός αυτό καθιστά δυσχερή τη

διάγνωση του συνδρόμου⁶.

Οι αμυγδαλές και οι περιαμυγδαλικοί ιστοί αποτελούν την πρωτοπαθή εστία της λοίμωξης στις περισσότερες περιπτώσεις. Στη συνέχεια, επεκτείνεται η φλεγμονή παραφαρυγγικούς ιστούς με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας στην έσω σφαγίτιδα. Τα τοπικά συμπτώματα μπορούν να απουσιάζουν αν η λοίμωξη αφορά στο οπίσθιο τμήμα του φάρυγγα.. Η βακτηριαιμία επιφέρει την ανάπτυξη μεταστατικών σηπτικών εστιών που εντοπίζονται κυρίως στους πνεύμονες. Στην ακτινογραφία θώρακα εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα διηθήματα που μπορεί να επιπλακούν σε εμπύημα, πνευμονικά αποστήματα, πνευματοκήλες ή πνευμοθώρακα³.

Η εμφάνιση ηπατοσπληνομεγαλίας με υπερχολερυθριναιμία και αύξηση των ηπατικών ενζύμων συμβαίνει λόγω ενδοτοξιναιμίας.

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν αποστήματα μαλακών μορίων ή δερματικές βλάβες⁴ ενώ άλλοι αιματοουρία και αύξηση της κρεατινίνης

Το ιστορικό και η προσεκτική κλινική εξέταση μπορούν να θέσουν τη διάγνωση. Η CT τραχήλου με χορήγηση σκιαγραφικού και το υπερηχογράφημα αναδुकνεύουν επιτυχώς τη θρόμβωση της έσω σφαγίτιδας.

Η ακτινογραφία και η CT θώρακα είναι απαραίτητες για την ανάδειξη των σηπτικών εστιών στους πνεύμονες, ενώ το υπερηχογράφημα κοιλίας ενδείκνυται επί υποψίας αποστημάτων στο ήπαρ ή τον σπλήνα.

Ο αιτιολογικός μικροβιακός παράγων μπορεί να απομονωθεί από διάφορα υλικά (αίμα, φαρυγγικό επίχρισμα) αρκεί να ληφθούν υπό αναερόβιες συνθήκες και πριν από τη λήψη αντιβιοτικών. Επί ύπαρξης πνευμονικών διηθημάτων, το *F. necrophorum* μπορεί να απομονωθεί ακόμη και από υλικά που ελήφθησαν βρογχοσκοπικά³.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ενδοκαρδίτιδα των, μυκοβακτηριδιακές και παρασιτικές λοιμώξεις, μυκητιάσεις, αποστήματα, κοκκιώματα, νεοπλάσματα, πνευμονικά έμφρακτα και το λέμφωμα.

Η θεραπεία πρέπει να είναι παρατεταμένης διάρκειας (4-6 εβδομάδες). Απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών που να καλύπτουν και αναερόβιους μικροοργανισμούς. Το *F. necrophorum* είναι συνήθως ευαίσθητο στην πενικιλίνη, ampicillin, amoxicillin και συνήθως ανθεκτικό στην κλινδαμυκίνη και την ερυθρομυκίνη. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατόν γιατί η λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα ακόμα και σε λίγες ώρες¹⁰. Επί ανεξέλεγκτης σήψης, και επανειλημμένων

σηπτικών εμβόλων μπορεί να απαιτηθεί χειρουργικός καθαρισμός του παραφαρυγγικού χώρου και απολίνωση της έσω σφαγίτιδας. Σπάνια, μπορεί να συμβεί ακόμη και διάβρωση της καρωτίδας, με καταστροφικές συνέπειες.

Στην Ελλάδα υπάρχουν λίγες αναφορές του συνδρόμου. Η πιο πρόσφατη αναφορά, αφορά νέο άνδρα με τυπική εμφάνιση του συνδρόμου. αλλά με αιτιολογικό παράγοντα από *Pasteurella multocida*¹¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:

Το Lemierre είναι ένα σοβαρό κλινικό σύνδρομο με χαρακτηριστικά την κλινική εικόνα και την καλή πρόγνωση.

Η διάγνωση βασίζεται στα εξής συμπτώματα:

Εμπύρετη στοματοφαρυγγική λοίμωξη
Δευτεροπαθής θρόμβωση της έσω σφαγίτιδας
Σηπτικές μεταστατικές εστίες κυρίως στον πνεύμονα.

Το σύνθηες μικροβιακό αίτιο του είναι το *F. necrophorum*, ενώ άλλα παθογόνα δεν αποκλείονται

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Courmont P, Cade A. Sur une septicopyohemie de l'homme simulant la peste et causie par un streptobacille anaerobie. Arch Med Exp Anat Pathol 1900; 4.
- 2) Lemierre A. On certain septicemias due to anaerobic organisms. Lancet 1936; 68:85-94.
- 3) Golpe R., Marin B., Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). Postgrad. Med J 1999; 75: 141-144.
- 4) Sinave CP, Glenna JH, Fardy PW. The Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. Medicine 1989; 68: 85-94.
- 5) Sayers NM, Gomes BP, Drucker DB, Blinkhorn AS. Possible lethal enhancement of toxins from putative periodontopathogens by nicotine: implications for periodontal disease. J Clin Pathol 1997; 50: 245-9.
- 6) Mac Donald AA, Harar RPS. Necrobacillosis: are we missing the early stages of this life-threatening infection? (letter) Lancet 1995; 346: 1705.
- 7) Λούπα Χ, Βογιατζόγλου Δ, Μαρούγκα Α, Παπαδάκη Ε, Κουππάρη Γ, Σαρόγλου Γ. Σύνδρομο Lemierre. Μετακυναγχική σηψαιμία ή νεκροβακίλλωση. Ιατρική 1999, 76: 67-71.
- 8) Jones FL Jr, Smull CE. Infections in man due to *Pasteurella multocida*. Pa Med 1973; 76: 41-44
- 9) Hubbert WT, Rosen MN. *Pasteurella multocida* infections. II. *Pasteurella multocida* infection in man unrelated to animal bite. Am J Public Health Nations Health 1970; 60: 1109-1117.
- 10) Boyce JM. *Pasteurella* species. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE. (Eds) Principles and

practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, London, 4th Ed.

11) Α. Πεφάνης, Δ. Πολυζωγόπουλος, Θ. Ζάχαρης, Σ. Καναβάκη, Φ. Φραντζεσκάκη, Χ. Μπισσάκου: Σύνδρομο Lemierre από *Pasteurella multocida*. Πνευμων. 2003 Τεύχος 2 Μάιος - Αύγουστος

12) Anu Singhal, BA, Morris D. Kerstein, MD, Department of Surgery, Mount Sinai Medical Center, New York, NY South Med J 94(9):886-887, 2001.

13) Miranda D. Lu, MD, Zubin Vasavada, MD and Christina Tanner, MD Lemierre Syndrome Following Oropharyngeal Infection: A Case Series The Journal of the American Board of Family Medicine 22 (1): 79-83 (