

# Fatal pneumoni med Panton-Valentine-leukocidin-producerende *Staphylococcus aureus*

Stud.med. Peter Hedelund Rabøl, overlæge Ram Benny Dessau, reservelæge Mads Warnecke & overlæge Lise Bjerglund

## KASUISTIK

Nykøbing Falster  
Sygehus, Pædiatrisk  
Afdeling

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) er årsag til alvorlige dybe infektioner. Panton-Valentine-leukocidin (PVL) er en virulensfaktor, som kan forværre prognosen. Pneumoni, der er forårsaget af PVL-producerende *S. aureus* kan forekomme hos i øvrigt raske børn og unge voksne. PVL er et poredannende toksin, som kan lysere polymorfkernede leukocytter direkte samt fremkalde celledød ved poredannelse i mitokondrier med frigivelse af cytokrom C og aktivering af kaspaser. Den efterfølgende vævsnekrose antages dels at være fremkaldt af frigørelsen af inflammatoriske mediatorer fra de lyserede polymorfonukleære celler, dels af stafylokokkernes øvrige virulensfaktorer. Der er ikke tidligere beskrevet tilfælde af fatal pneumoni med PVL-producerende *S. aureus* i Danmark.

## SYGEHISTORIE

En tidligere rask 14-årig dreng blev indlagt akut på pædiatrisk afdeling efter et døgn's højfebrilia og dyspnø. Ved ankomst var patienten svært akut påvirket (temperatur 39,5 °C, respirationsfrekvens 48-56, puls 146, saturation 95%). Han var varm og tør, med

cyanotisk skær på hænder og fingre samt omkring munden. Der blev ikke observeret hæmoptyse. Biokemisk fandtes leukocyttal  $8,6 \times 10^9/l$ , C-reaktivt protein (CRP) 318 mg/l samt kreatinin 194 mikromol/l. Røntgen af thorax viste et fem centimeter stort infiltrat parahilært på højre side med tegn til atelektase. Tilstanden forværredes over få timer med faldende saturation samt faldende leukocyttal til  $1,7 \times 10^6/l$  og trombocytal til  $100 \times 10^6/l$ , hvorfor patienten blev overflyttet til intensiv afdeling, intuberet og tilkoblet respirator.

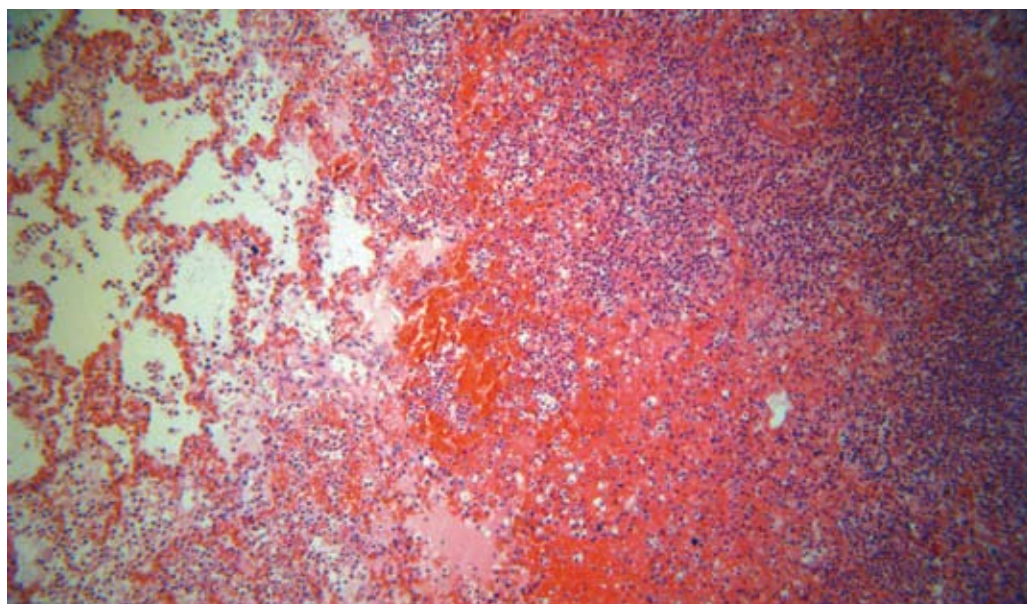
Patienten var ved indlæggelsen sat i behandling med penicillin G og få timer senere suppleret med meropenem og metronidazol på grund af anamnesticke oplysninger om mulig gastroenteritis.

Det blev besluttet at overføre patienten til Rigshospitalet, men under transporten forværredes tilstanden yderligere, og patienten døde trods genoplivningsforsøg, knap 24 timer efter indlæggelsen.

Efterfølgende dyrkningssvar fra trakealsekret viste *S. aureus*, der var følsom for dicloxacillin, som senere blev påvist PVL-positiv ved undersøgelse ved

FIGUR 1

Overgang fra normalt lungevæv (til venstre) til et område med inflammation og hæmoragisk nekrose (hæmatoxylineosin-farvning,  $\times 100$ ).



hjælp af polymerasekædereaktion på Statens Serum-institut. Fæces blev fundet negativ for patogene tarmbakterier, adeno- og rotavirus. Urinen var negativ for legionella- og pneumokokantigener.

Ved obduktionen fandtes begge lunger matte med fibrinbelægninger. På snitfladerne sås på begge lunger forandringer lignende bronkopneumonier i form af talrige tætliggende millimeterstore gulligt-hvide områder.

Ved mikroskopi (**Figur 1**) fandtes i begge lunger inflammatoriske forandringer med hæmorrhagiske nekroser. De inflammatoriske infiltrater bestod af overvejende mononukleære celler med påfaldende få polymorfkernede granulocytter. I enkelte områder fandtes lungevævet, fraset blodopstemning, normalt.

Ved gramfarvning blev der påvist grampositive kokker i hobe i begge lunger. Dyrkning fra lunger, tonsiller og bihuler viste *S. aureus*.

## DISKUSSION

Incidensen af PVL-positiv pneumoni kendes ikke præcist, men må antages at være stigende. Der er i Storbritannien beskrevet øget forekomst af PVL i bakterieisolater fra 2005 til 2006 indsendt til referencelaboratoriet [1].

I modsætning til PVL-negativ *S. aureus*-pneumoni er det ofte unge, raske mennesker, der rammes af PVL-positiv *S. aureus*-pneumoni. Influenzalignende symptomer optræder ofte i dagene op til indlæggelsen [2].

Typiske tegn på PVL-positiv pneumoni inkluderer [2, 3]:

- Fund af talrige *S. aureus* i ekspektorat
- Hæmoptyse
- Udtalt leukopeni
- Feber > 39 °C
- Takykardi > 140/min.
- Takyknø > 30/min.
- Hypotension
- Multilobære infiltrater på thoraxrøntgen, ofte til-lige effusioner
- Stærkt forhøjet CRP (> 200-350 mg/l).

Hurtig antibiotisk behandling er nødvendig for at optimere prognosen, som i forvejen er dårlig med en mortalitet på op til 75% [2]. Der mangler konsensus om, hvilke antibiotika der er at foretrække. In vitro-studier viser, at subinhibitoriske koncentrationer af oxacillin kan øge produktionen af PVL, hvorimod subinhibitoriske koncentrationer af clindamycin, linezolid og fusidinsyre alle bevirker et koncentrationsafhængigt fald i koncentrationen af PVL i serum [3]. Det engelske sundhedsministerium har udgivet

retningslinjer, i hvilke man anbefaler en kombination af clindamycin 1,2 g intravenøst × 4, linezolid 600 mg intravenøst × 2 og rifampicin 600 mg peroralt × 2 [1]. Behandlingen fortsættes til patienten er i bedring og klinisk stabil, hvorefter man fortsætter med rifampicin og enten clindamycin eller linezolid i 10-14 dage.

Til at modvirke den nekrotiske effekt af PVL kan intravenøse immunoglobulin præparater anvendes. Disse hæmmer poreformationen og derved destruktio-nen af de neutrofile granulocytter [4]. Den opti-male dosis er ikke undersøgt, så der anbefales samme dosis som bruges ved *streptococcal toxic shock syn-drome* (2 g/kg) [1, 3]. Kan gentages efter 48 timer ved manglende respons. Til børn anbefales 1 g/kg, evt. gentaget efter 48 timer [1].

## KONKLUSION

Infektion med PVL-producerende *S. aureus* er en sjælden sygdom, men den bør have in mente ved pneumoni med hæmoptyse, leukopeni, temperatur > 39 °C og klinisk forværring i løbet af få timer.

**KORRESPONDANCE:** Peter Hedelund Rabøl, Pædiatrisk Afdeling, Nykøbing Falster Sygehus, DK-4800 Nykøbing Falster. E-mail: peterraboel@hotmail.com

**ANTAGET:** 7. maj 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 19. oktober 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

## LITTERATUR

1. Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated Staphylococcus aureus infections (PVL-SA) in England, 2nd edition. UK Department of Health. [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1218699411960](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1218699411960) (1. januar 2009).
2. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9.
3. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:289-96.
4. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F et al. Neutralization of Staphylococcus aureus Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004;189:346-53.