

Haemophilus influenzae type b-meningitis hos vaccineret, immunkompetent barn med reaktiv arthritis

Kristin Brønnum Nystrup & Line Kønig Wilms

KASUISTIK

Pædiatrisk Afdeling,
Næstved Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V06130363

Efter indførelse af vaccination mod *Haemophilus influenzae* type b (Hib) som fast del af det danske børnevaccinationsprogram i 1993 er antallet af tilfælde med Hib-meningitis i Danmark faldet til tre årligt og forekommer oftest hos ikkevaccinerede patienter [1]. Vaccineeffektiviteten er over 95%, hvilket er i overensstemmelse med internationale opgørelser [2, 3].

I denne sygehistorie omtales en immunkompetent patient, som trods relevant profylakse udvikler fulminant meningitis og sepsis på baggrund af Hib.

SYGEHISTORIE

En 11 måneder og 25 dage gammel pige blev indlagt akut på en børneafdeling efter et døgn anamnese med febrilia, opkastninger og faldende bevidsthedsniveau. Hun havde fulgt børnevaccinationsprogrammet og havde fået de anbefalede vaccinationer i alderen tre og fem måneder mod difteri, tetanus, kighoste, polio, Hib og pneumokokker.

Ved modtagelsen på afdelingen var hun meningeal med fjernhed, spændt fontanelle og nakke-rygstivhed, og der sås bilateral otitis media. I cerebrospinalvæsken (CSV) fandt man et leukocytniveau på $7.340 \times 10^6/l$ med overvægt af polynukleære celler (94%), spinalglukoseniveauet var 1 mmol/l, og proteinniveauet var 1,84 g/l. Herudover fandt man forhøjede infektionstal i perifert blod.

Da vaccinesvigt er så sjælden, forbliver vaccination mod *Haemophilus influenzae* et vigtigt led i den globale forebyggelseskampagne mod børnedødelighed. Her vaccineres et barn i DR Congo. (Billedet er bragt med tilladelse fra Læger uden Grænser. © Aurelie Baumel, Médecins Sans Frontières).



Der blev påbegyndt behandling med dexamethason 4,8 mg efterfulgt af ceftriaxon 1 g og benzylpenicillin 1,8 g i døgn doser. Dyrkning viste vækst af *H. influenzae* i både CSV og perifert blod, og på baggrund af resistensbestemmelsen skiftedes der i det tredje behandlingsdøgn til monoterapi med ceftriaxon. Tolv dage efter indlæggelsen fik patienten ensidig, reaktiv coksitis.

Ifølge typebestemmelsen fra Statens Serum Institut var det bakterielle agens *H. influenzae* biotype 1, serotype b (kapselbærende). Videre immunudredning af patienten viste normale immunglobuliner inklusive subklasser og pneumokoktitre i niveau for 11 ud af 13 kapseltyper. Analyser af lymfocytundergrupper og mannosebindende lektin var normale. Fire uger efter påbegyndt behandling var anti-Hib-antistoftiteret på 0,15 mg/l.

DISKUSSION

Ægte vaccinesvigt defineres som invasiv Hib-infektion hos børn, der er under et år og diagnosticeres mere end en uge efter indgift af mindst to doser konjugeret vaccine eller ved invasiv Hib-infektion mere end to uger efter indgift af en enkelt konjugeret vaccine hos børn over et år [2, 3]. I Danmark tilbydes vaccination mod Hib som led i børnevaccinationsprogrammet i tre-, fem- og tolv månedersalderen.

Det er velkendt, at børn under et år har et umodent immunologisk respons på de polysakkaridantigener, der findes på kapselbærende bakterier såsom Hib. Af den grund anvendes der i dag udelukkende vacciner, hvor Hib-antigenet er konjugeret med difteri- eller tetanustoksoid [3, 4]. Mangelfuldt respons på vaccination er associeret til medicinske lidelser som malignitet eller immunsuppression samt immunglobulinmangler og præmaturitet [3, 4].

Patienten i sygehistorien havde ingen kendte komorbiditeter, hun var ikke født præmaturt, og undersøgelsen af immunglobuliner inklusive subklasser viste helt normale titre. Dog fandt man, at anti-Hib-antistoftitrene var 0,15 mg/l efter infektionen, og det er påvist, at anti-Hib-antistofkoncentrationer på mindst 1 mg/l er nødvendige for at opnå varig beskyttelse mod invasive Hib-infektioner [3, 4].

Denne patient fik reaktiv arthritis. Incidensen af

artritter, der er associeret med Hib-meningitis, er ukendt. I et enkelt studie er der beskrevet en øget hyppighed af reaktive frem for septiske artritter ved Hib-meningitis, men man fandt samtidig, at septiske frem for reaktive artritter oftere ses ved dyrkningsverificeret Hib i perifert blod, som i det her beskrevne tilfælde [5].

Denne sygehistorie viser, at det er muligt at få fulminant Hib-meningitis trods alderssvarende vaccination og ingen kendte risikofaktorer. Vaccinesvigt er sjælden, men som dette tilfælde illustrerer, bør man også hos vaccinerede overveje Hib som mulig agens og vælge antibiotikaregime herefter. Hos børn med vaccinesvigt anbefales det endvidere at undersøge immunoglobulinniveau og anti-Hib-antistoftitre efter den aktive infektion. Hvis den konvalescente anti-Hib-antistofkoncentration er < 1 mg/l, bør der gives en supplerende vaccination for at opnå langvarig beskyttelse mod invasive Hib-infektioner. I studier har man fundet, at også børn med vaccinesvigt og lave konvalescente antistof-titre vil respondere godt på en *booster*-vaccination og danne antistoftitre i beskyttende niveauer [2, 3].

SUMMARY

Kristin Brønnum Nystrup & Line Kønig Wilms:

Haemophilus influenzae type b meningitis in a vaccinated, immunocompetent infant with reactive arthritis

Ugeskr Læger 2015;177:V06130363

Due to the excellent immunogenicity of the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines, vaccine failures are rarely seen in patients following the recommended national immunization programmes. We present an infant with Hib meningitis despite relevant prophylaxis, without known risk factors such as medical co-morbidity, immunosuppression, immunoglobulin deficiency or prematurity. Later, a reactive arthritis developed. In conclusion, Hib-meningitis can occur in vaccinated, immunocompetent patients, and antibiotics covering Hib should be chosen in patients presenting with meningitis.

KORRESPONDANCE: Kristin Brønnum Nystrup, Pædiatrisk Afdeling, Næstved Sygehus, Ringstedgade 61, 4700 Næstved. E-mail: kristinnystrup@gmail.com

ANTAGET: 7. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning/Sygdomsdata.aspx?sygdomskode=HIB&aar=1990|2013&kon=&aldergruppe=&landsdelkode=&maaned=&udlandssmitte=&herkomst=&vaccstatus=&manifestation=&stype=&xaxis=Aar&yaxis=Kon&show=&datatype=Individual&extendedfilters=False#HeaderText (26. apr 2013).
2. Lee YC, Kelly DF, Yu LM et al. Haemophilus influenzae type b vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. *Clin Infect Dis* 2008;46:186-92.
3. Ladhani S, Heath PT, Slack MPE et al. Haemophilus influenzae serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization programmes. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:948-54.

4. McVernon J, Johnson PDR, Pollard AJ et al. Immunologic memory in Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine failure. *Arch Dis Child* 2003;88:379-83.
5. Rush PJ, Shore A, Inman R et al. Arthritis associated with Haemophilus influenzae meningitis: septic or reactive. *J Pediatr* 1986;109:412-5.