



En tenåringsjente med tilbakevendende feber, magesmerter og diaré

NOE Å LÆRE AV

NICOLAY MORTENSEN

E-post: nicolaymortensen@gmail.com
Barne- og ungdomsklinikken
Haukeland universitetssykehus
Nicolay Mortensen er lege i spesialisering i barnesykdommer.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

EDIN DIZDAREVIC

Barne- og ungdomsavdelingen
Sørlandet sykehus Kristiansand
Edin Dizdarevic er spesialist i barnesykdommer og overlege.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En tenåringsjente ble akuttinnlagt på sykehus med feber, diaré og magesmerter. Årsaken til symptomene skulle vise seg å være en sykdom som får lite oppmerksomhet i vår tid. Insidensen har avtatt betydelig de siste tiårene, men tilstanden forekommer fortsatt.

En jente i tenårene ble meldt til barne- og ungdomsavdelingen fra legevakt etter to dager med feber, diaré og magesmerter. Ingen andre i familien var syke. Hun hadde hatt noe lignende to ganger tidligere samme høst, der den ene episoden ble oppfattet som skarlagensfeber og behandlet som det. Ved undersøkelse på legevakten virket pasienten dehydrert, hun var svimmel og hadde smerter i hele kroppen. CRP ble målt til >200 mg/l (< 5 mg/l). Legevaktlegen valgte å legge pasienten inn på sykehus med akutt infeksjøs gastroenteritt som tentativ diagnose. Hun ble transportert med ambulanse, og under transporten kontaktet ambulanspersonalet vakthavende barnelege og meldte bekymring for pasientens tilstand grunnet takykardi på 160 slag/minutt og lavt blodtrykk (90/50 mm Hg). Bevisstetsnivået var upåvirket. Vakthavende barnelege ordinerte da et væskestøt med Ringer-acetat 20 ml/kg over 30 minutter.

Magesmerter med akutt diaré, feber og dehydrering hos barn og unge er en vanlig problemstilling. Ofte mistenkes i første omgang infeksjøs gastroenteritt, der virus forårsaker 70 %, bakterier 10–20 % og parasitter < 10 % (1). Differensialdiagnoser er bl.a. appendisitt, invaginasjon, urinveisinfeksjon, pneumoni, hemolytisk uremisk syndrom, medfødte metabolske tilstander og sepsis.

Ved ankomst i akuttmottaket var pasienten våken og klar. Hun var afebril, pustet hurtig med frekvens 24 per minutt, hadde blek og kald hud med svake perifere pulser,

sinustakykardi på 160 slag/min, blodtrykk 85/62 mm Hg og kapillær fylningstid på 5 sekunder (< 2 s). Hun var palpasjonsømt i nedre abdomen uten at det var mistanke om peritonitt. Det var normale funn ved auskultasjon av hjerte og lunger. Slimhinnene i munn og øyne var påfallende røde.

Man mistenkte på dette tidspunktet septisk sjokk med mulig utgangspunkt i abdomen. Det ble tatt blodkulturer og prøve til dyrkning av bakterier fra hals og urin. 20 ml/kg med NaCl 9 mg/ml ble gitt i et nytt væskestøt, og det ble ordinert empirisk intravenøs antibiotikabehandling etter pasientens vekt med ampicillin 3 g × 4, gentamicin 350 mg × 1 og metronidazol 1,5 g × 1. Siden hun til nå hadde respondert dårlig på væskebehandlingen, ga man hydrokortison 200 mg × 1 intravenøst, ettersom binyrebarksvikt er en viktig differensialdiagnose. Dette hadde ingen effekt. Pasienten ble overflyttet til intensivavdelingen for videre behandling og utredning.

Septisk sjokk hos barn defineres som sepsis med kardiovaskulær dysfunksjon (hypotensjon eller behov for vasopressor for å opprettholde et normal blodtrykk eller minst to av følgende: forlenget kapillærfylningstid, oliguri, metabolsk acidose, forhøyet arterielt laktat) (2). Tilstanden har høy dødelighet (3).

En viktig faktor for å bedre prognosen ved septisk sjokk er tidlig gjenkjenning av diagnosen. Man kan forvente en rask multiorgansvikt hvis man ikke starter behandling tidlig og snur utviklingen (4). Vår pasient fikk påbegynt volumterapi allerede i ambulansen, og ved den første vurderingen i akuttmottaket ble mistanken forsterket. Videre er det avgjørende å starte tidlig, helst innen én time, med empirisk antibiotikabehandling.

Blodprøver ved innkomst viste C-reaktivt protein (CRP) 325 mg/l (< 5 mg/l), normale funn på hematologiske prøver, inkludert leukocytter $13,9 \cdot 10^9/l$ ($4,5-14 \cdot 10^9/l$), og normale leverprøver. Verdiene av kreatinin var 111 $\mu\text{mol/l}$ ($45-90 \mu\text{mol/l}$), urea 11,4 mmol/l ($2,6-6,4 \text{ mmol/l}$) og albumin 32 g/l ($36-48 \text{ g/l}$).

Kapillær syre-base-status viste pH 7,39 ($7,36-7,44$), $p\text{CO}_2$ 4,2 kPa ($4,7-6,0 \text{ kPa}$), baseoverskudd $-5,3 \text{ mmol/l}$ ($-3,0-3,0 \text{ mmol/l}$), bikarbonat 18,7 mmol/l ($22,0-26,0 \text{ mmol/l}$) og laktat 3,9 mmol/l ($0,5-2,2 \text{ mmol/l}$).

Urinstiks viste leukocytter 3+, albumin 2+, blod 2+ og negativ nitritt.

Blodprøvene med forhøyet CRP ble tolket som en kraftig inflammasjonsprosess, sannsynligvis infeksjon. Forhøyet kreatinin passet med prerenal nyresvikt grunnet dehydrering og lave albuminverdier med lekkasje gjennom kroppens kapillærer. Syre-base-status viste en kompensert metabolsk acidose, delvis forårsaket av hypoperfusjon med forhøyet laktat som konsekvens, samt respiratorisk kompensasjon med hypokapni. Urinstiks viste leukosuri, noe som gjorde urinveisinfeksjon til en differensialdiagnose, samt lekkasje av albumin fra nyrene. Hematuri var et usikkert funn grunnet samtidig menstruasjon.

Over de første 2–3 timene hadde pasienten fått væske i form av NaCl 9 mg/ml svarende til 80 ml/kg uten tilstrekkelig effekt på sirkulasjonen. Som tillegg til volumterapi ble det gitt pressor i form av noradrenalin 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$. Dette klarte til sammen å snu pasientens sirkulatoriske sjokk.

I forbindelse med primærvurderingen i akuttmottak kom det frem at pasienten hadde hatt en tampong inneliggende i over 12 timer. Denne ble hun bedt om å fjerne. Det viste seg etter hvert at alle de nå til sammen tre episodene med lignende symptomer var oppstått i forbindelse med menstruasjon.

Vakthavende gynekolog tok bakterieprøve fra pasientens skjede og bekreftet at det ikke var fremmedlegemer der. Pasienten fortalte at hun under menstruasjon gjerne sov med tampong, og størrelsen hun brukte viste seg å være stor for hennes alder. I tillegg brukte hun tampong gjennom hele menstruasjonsperioden på ca. syv dager, og av og til 1–2 dager ekstra.

Antibiotikabehandlingen ble utvidet med klindamycin 10 mg/kg × 4 intravenøst, da man mistenkte at pasientens sykdom nå, og muligens ved de to tidligere menstruasjonsrelaterte

episodene, kunne skyldes infeksjon med toksinproduserende gule stafylokokker. Klindamycin vil i en slik situasjon hemme bakterienes toksinproduksjon.

Enkelte stammer av *Staphylococcus aureus* produserer toksiner som er superantigener som utløser en kraftig cytokinrespons. Utgangspunktet kan være kolonisering av for eksempel underliv, der en tampong fremmer veksten av disse koloniene. Andre muligheter er ellers banale sårinfeksjoner hvor den sykdomsgivende mikroben har egenskapen å produsere toksin. Infeksjonen i seg selv trenger altså ikke være alvorlig, men bakteriens evne til å produsere bestemte toksiner stimulerer til en kraftig immunrespons med et sepsislignende forløp (5).

Dagen etter innleggelsen var pasienten bedre sirkulatorisk, og pressor kunne seponeres. Hun hadde normal diurese, og blodprøver viste normalisering av kreatininnivået. Pasienten hadde ingen utslett, men hun hadde slimhinneaffeksjon med konjunktival injeksjon og «brungebærtunge» passende til en generell hyperemi.

Hun oppfylte flere kriterier for toksisk sjokk-syndrom: feber, hypotensjon og involvering av flere organer (nyresvikt, myalgi, oppkast og diaré samt hyperemi i slimhinner) (6).

Det var ikke vekst i blodkultur, men det var oppvekst av *S. aureus* i prøve fra cervix.

Kloksacillin 2 g × 4 ble lagt til klindamycin 10 mg/kg × 4 intravenøst.

Fem dager etter innleggelse var pasientens allmenntilstand god, og man skiftet fra intravenøs til peroral behandling med antibiotika etter resistensbestemmelse (sulfametoksazol/trimetoprim 80 mg/400 mg 2 tabletter × 2). Total behandlingstid med antibiotika var 14 dager. Hun fikk beskjed om å være forsiktig med bruk av tamponger og at hun heller burde bruke bind pga. økt fare for residiv.

Bakterieisolatet med gule stafylokokker ble sendt til statens seruminstitut i København for toksinpåvisning, og det ble påvist toksisk sjokk-syndrom toksin-1 (TSST-1).

Diskusjon

Vår pasient oppsøkte legevakt med i utgangspunktet vanlige symptomer på en banal gastrointestinal infeksjon, men hun var mer sirkulatorisk påvirket enn det man skulle forvente ved en slik tilstand.

Tilstanden toksisk sjokk-syndrom kjennetegnes av hurtig innsettende feber og nedsatt allmenntilstand, sirkulatorisk påvirkning med lavt blodtrykk, hud- og slimhinneinvolvering med diffus makulær erythrodermi og hyperemi samt involvering av flere organsystemer. Sykdomsprosessen medieres av spesifikke toksiner produsert av *S. aureus*, hvor toksisk sjokk-syndrom toksin-1 står for det store flertallet. Toksinet spres hematogent og gir symptomer lokalt og fjernt fra der hvor bakterien er lokalisert, noe som forklarer hvorfor dyrkning av blod som oftest ikke viser oppvekst av den patogene mikroben. Tidlig kontroll over primærfokus er derfor en viktig del av behandlingen. Toksinet fungerer som et superantigen som har evne til kraftig aktivering av cytokinproduserende celler i immunforsvaret (7).

Diagnosen stilles klinisk og det foreligger diagnostiske kriterier utgitt av Centers for Disease Control and Prevention (6). Det påpekes at isolering av *S. aureus* ikke er obligat, men likevel vanlig og finnes i prøver fra slimhinner hos 80–90 % av pasienter med toksisk sjokk-syndrom. Isolater kan undersøkes for evne til stafylokokktoksinproduksjon ved forskningslaboratorier. Det er oppvekst i blodkultur i bare 5 % av tilfellene, noe som reflekterer at det er evnen til toksinproduksjon og effektene av dette, og ikke mikroben i seg selv, som er viktigst for sykdomsutviklingen (8).

Omtrent halvparten av tilfellene med toksisk sjokk-syndrom er relatert til menstruasjon og tampongbruk (9). Ved menstruasjonsrelaterte tilfeller øker risikoen med grad av absorberingsevne, varighet av tampongbruk gjennom en menstruasjon og hvor lenge en enkelttampong ligger i skjeden (10). Tilstanden ble først beskrevet i 1978, og økt oppmerksomhet blant annet i 1980-årene førte til en reduksjon (11). Tilfeller som ikke er assosiert med menstruasjon, ses ved en rekke andre tilstander hvor *S. aureus* er involvert,

som postoperative infeksjoner, mastitt, artritt, hudinfeksjoner etc. (9). I løpet av de siste to årene har syv barn og ungdommer vært diagnostisert og behandlet for toksisk sjokk-syndrom ved Barne- og ungdomsavdelingen, Sørlandet sykehus Kristiansand. Fem av disse var assosiert med tampongbruk. Alle pasientene hadde brukt én enkelttampong lenger enn åtte timer (12).

Behandlingen av toksisk sjokk-syndrom baserer seg på reversering av sjokk, fjerning av eventuelle fremmedlegemer ved mistenkt fokus (tampong, pessar, piercing, osteosyntesemateriale osv.), eventuell abscessdrenasje, og empirisk antibiotisk behandling som ved sepsis med tillegg av proteinsyntesehemmer (klindamycin) (9). Videre støttebehandling av andre sviktende organsystemer kan også være nødvendig. Hos menstruerende kvinner anbefaler vi uansett at pasienten undersøkes av gynekolog for sikkert å verifisere at det ikke er gjenglemte tamponger eller andre fremmedlegemer.

Av menstruerende kvinner har 70–80 % utviklet antistoffer mot toksisk sjokk-syndrom toksin-1 når de er sent i tenårene, og i 40-årene har dette steget til 90–95 %. Personer med toksisk sjokk-syndrom har oftere lavere antistoffnivåer enn andre og har også nedsatt evne til å danne antistoffer etter en sykdomsepisode. Dette forklarer hvorfor noen personer er disponert for å få tilbakefall (13).

Toksisk sjokksyndrom relatert til tampongbruk er fortsatt aktuelt som differensialdiagnose ved magesmerter, feber og diaré hos ungdommer og unge voksne. Tidlig diagnose og behandling er viktig for forløpet.

LITTERATUR:

1. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007; 334: 35–40. [PubMed][CrossRef]
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2–8. [PubMed][CrossRef]
3. Breuling T, Tschiedel E, Große-Lordemann A et al. Septic shock in children in an urban area in Western Germany—outcome, risk factors for mortality and infection epidemiology. *Klin Padiatr* 2015; 227: 61–5. [PubMed][CrossRef]
4. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P et al. Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 410–7. [PubMed][CrossRef]
5. Bergdoll MS, Crass BA, Reiser RF et al. A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock-syndrome *Staphylococcus aureus* isolates. *Lancet* 1981; 317: 1017–21. [PubMed][CrossRef]
6. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1–55. [PubMed]
7. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 997–1002. [PubMed][CrossRef]
8. Davis JP, Osterholm MT, Helms CM et al. Tri-state toxic-shock syndrome study. II. Clinical and laboratory findings. *J Infect Dis* 1982; 145: 441–8. [PubMed][CrossRef]
9. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 11–25. [PubMed][CrossRef]
10. Reingold AL, Broome CV, Gavena S et al. Risk factors for menstrual toxic shock syndrome: results of a multistate case-control study. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (suppl 1): S35–41, discussion S41–2. [PubMed][CrossRef]
11. Osterholm MT, Davis JP, Gibson RW et al. Toxic shock syndrome: relation to catamenial products, personal health and hygiene, and sexual practices. *Ann Intern Med* 1982; 96: 954–8. [PubMed][CrossRef]
12. Upubliserte tall fra Barne- og ungdomsavdeling, Sørlandet sykehus Kristiansand.

13. Parsonnet J, Hansmann MA, Delaney ML et al. Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1-producing *Staphylococcus aureus* and the presence of antibodies to this superantigen in menstruating women. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4628-34. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 8. februar 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0054

Mottatt 11.1.2018, første revisjon innsendt 6.7.2018, godkjent 20.11.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no