

## CASUÏSTIEK

## Gastro-intestinale klachten bij meningokokkeninfectie

OPKOMST VAN *NEISSERIA MENINGITIDIS* SEROGROEP W

Herman F. Wunderink, Imro N. Vlasveld, Mirjam J. Knol, Arie van der Ende, Einar H.R. van Essen en Ed J. Kuijper

- ACHTERGROND** Bij een infectie met meningokokken staan meestal meningitis of sepsis op de voorgrond en bij sommige patiënten een pneumonie, epiglottitis of artritis. Sinds 2000 wordt wereldwijd echter een toename van meningokokkenziekte gemeld, die veroorzaakt wordt door een nieuwe virulente kloon van serogroep W (MenW:cc11). Dit subtype geeft vaker een atypisch ziektebeeld en heeft een hoge mortaliteit.
- CASUS** Een 68-jarige vrouw die voor polymyalgia rheumatica prednison gebruikte, werd acuut ziek met braken, diarree, koorts en koude rillingen. Ze meldde zich op de Spoedeisende Hulp en werd met een septische shock opgenomen op de Intensive Care. Uit het bloed werd een MenW:cc11 gekweekt. Ze kreeg antibiotica en kon het ziekenhuis 8 dagen na opname in goede conditie verlaten.
- CONCLUSIE** MenW:cc11 kan zich uiten met een gastro-intestinaal ziektebeeld en sepsis. Herkenning van dit ziektebeeld is van belang om patiënten snel en adequaat te behandelen en voor antibiotica-profylaxe aan gezinsleden en nauwe contacten.

**M**eestal veroorzaakt een infectie met een meningokok een meningitis, sepsis of een pneumonie. Een meningokokkeninfectie kan zich echter ook atypisch voordoen en is dan lastig te herkennen. Recent zijn in het Verenigd Koninkrijk patiënten gemeld waarbij een gastro-intestinaal ziektebeeld met misselijkheid, braken en diarree op de voorgrond stond. Dit ziektebeeld hing samen met de opkomst van een nieuwe virulente kloon van *N. meningitidis* serogroep W.<sup>1</sup> Wij beschrijven hier de ziektegeschiedenis van een patiënte in Nederland met een vergelijkbaar klachtenpatroon bij een meningokokkeninfectie.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt**, een 68-jarige vrouw, werd binnengebracht op de Spoedeisende Hulp na contact met het alarmnummer 112. Patiënte was acuut ziek en had koorts en koude rillingen. Ze was misselijk, braakte, had diarree en was in toenemende mate verward. Niemand in haar omgeving was ziek en ze was niet onlangs in het buitenland geweest. Vanwege polymyalgia rheumatica gebruikte ze 7,5 mg prednisolon 1dd.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een zieke, bleke, traag reagerende vrouw met koude acra en koorts (39,3°C). Haar bloeddruk was 90/50 mmHg en ze had een tachycardie van 145 slagen/min. Ze was helder, alert, maar niet goed georiënteerd in tijd. Er was geen sprake van petechiën, huidafwijkingen of mingeale prikkeling. Onderzoek van hart, longen en buik was niet afwijkend.

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Medische Microbiologie: drs. H.F. Wunderink en prof.dr. E.J. Kuijper, artsen-microbiologen.

Afd. Infectieziekten: drs. I.N. Vlasveld, internist-infectioloog in opleiding.

Afd. Intensieve Geneeskunde: drs. E.H.R. van Essen, intensivist. Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Dr. M.J. Knol, epidemioloog.

Academisch Medisch Centrum, Nederlands

Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, Amsterdam.

Dr. A. van der Ende, moleculair microbioloog.

Contactpersoon: drs. H.F. Wunderink (h.f.wunderink@lumc.nl).

**TABEL** Kenmerken van patiënten met meningokokkenziekte door serogroep W in Australië, het Verenigd Koninkrijk en Nederland

kenmerk	patiënten; n (%)		
	Australië 2013 – 2015 (n = 22) <sup>6</sup>	Verenigd Koninkrijk 2014 – 2015 (n = 176) <sup>9</sup>	Nederland 2015 – 2016 (n = 59)*
opname IC	7 (32)	–	–
sterfte	1 (5)	21 (12)	6 (10)
klinisch beeld			
meningitis	1 (5)	21 (12)	10/54 (19)
sepsis en meningitis	2 (9)	28 (16)	3/54 (6)
meningokokkemie (ernst niet toegelicht)	12 (55)	–	–
lichte meningokokkemie	–	–	6/54 (11)
(fulminante) septische shock	–	86 (49)	24/54 (44)
arthritis	4 (18)	12 (7)	2/54 (4)
pneumonie	2 (9)	21 (12)	9/54 (17)
epiglottitis	1 (5)	7 (4)	–
petechiën of huiduitslag	2 (9)	–	–

\* Van 5 patiënten is het klinische beeld niet bekend.

Laboratoriumonderzoek (referentiewaarden tussen haakjes) toonde een nierinsufficiëntie met een creatininegehalte van 171  $\mu\text{mol/l}$  (49-90) met niet-afwijkende elektrolyten en leverenzymwaarden. Het leukocytengetal was niet afwijkend en het CRP-gehalte was 20,9 mg/l (< 5). Het lactaat was verhoogd met 5,1 mmol/l (< 1,8) en patiënt had een spontaan licht verlengde PT en APTT. Op een röntgenfoto van de thorax en in het urinesediment waren geen afwijkingen te zien.

Bovenaan de differentiaaldiagnose stond een bacteriële of virale gastro-enteritis waarvoor diagnostiek werd ingezet. Een pneumonie of urineweginfectie achtten wij minder waarschijnlijk. Na afname van de bloedkweken kreeg patiënte direct cefuroxim en gentamicine vanwege mogelijke sepsis. Omdat zij chronisch prednisolon gebruikte, kreeg zij een stressschema met hydrocortison. Patiënte werd opgenomen op de Intensive Care (IC) met refractaire shock. In verband met een mogelijk abdominaal focus werd eveneens metronidazol toegediend.

Een aanvullende CT-scan van het abdomen toonde geen aanwijzingen voor perforatie, bloeding of ischemie. Nadat bloedkweken *N. meningitidis* toonde, werd de antibiotische therapie aangepast naar ceftriaxon 2 gram 2dd intraveneus. Patiënte werd vervolgens gedurende 24h in druppelisolatie verpleegd, de GGD werd ingelicht en nauwe contacten van patiënte kregen chemoprophylaxe met een éénmalige dosis ciprofloxacine van 500 mg. De diagnostiek naar de gebruikelijke bacteriële en virale

gastro-enteritisverwekkers en de urinekweek waren negatief.

Nadere karakterisering van de meningokokkenstam toonde serogroep W, die gevoelig was voor penicilline, ceftriaxon, ciprofloxacine en rifampicine. Volgens een genetische typering die met 'whole genome sequencing' of met 'multilocus sequence typing' wordt verricht, behoorde de stam tot het 'clonal complex' (cc) 11. Daags na de IC-opname werd patiënte overgeplaatst naar de afdeling en behandeld met penicilline 12 miljoen eenheden per 24 h gedurende 1 week. Daarop verdwenen de symptomen, haar nierfunctie verbeterde, maar er was nog wel sprake van een trombopenie van  $81 \times 10^9/l$ .

Bij policontrol 2 maanden na ontslag was patiënte klachtenvrij en het laboratoriumonderzoek, inclusief de bepaling van complementsysteem en immunoglobulinen, niet meer afwijkend.

## BESCHOUWING

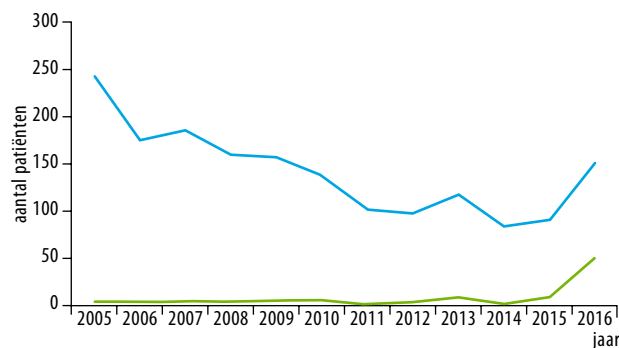
Een infectie met *N. meningitidis* leidt met name tot een klinisch beeld met meningitis en sepsis. De patiënte die wij beschrijven had gastro-intestinale klachten, verwardheid en septische shock. Dit is voor het eerst dat wij in Nederland een dergelijk beeld veroorzaakt door meningokokken serogroep W (MenW) signaleren. In hoeverre de prednisolon en het hydrocortisonstressschema van patiënte een rol hebben gespeeld bij het ontstaan en het

beloop van het ziektebeeld blijft onduidelijk. Er was geen complementdeficiëntie of hypogammaglobulinemie.

Meningokokken zijn gramnegatieve bacteriën die alleen bij mensen voorkomen. Bij ongeveer 5% van de gezonde mensen is de bacterie tijdelijk in de neus-keelholte aanwezig. De meningokok verspreidt zich aërogeen van mens op mens en veroorzaakt met name ziekte bij 0-4 en 15-20-jarigen. Het klassieke ziektebeeld bij infectie met *Neisseria meningitidis*, meningitis of sepsis, heeft een hoge mortaliteit van 8%.<sup>2</sup>

Het cc11 van MenW (MenW:cc11) is een hyperinvasieve kloon: de meerderheid van de dragers wordt daadwerkelijk ziek.<sup>3</sup> Meningokokken die behoren tot cc11 kunnen kapsels tot expressie brengen van serogroep C of W en minder vaak serogroep B of Y. Tot 2000 kwam MenW:cc11 sporadisch voor, maar na een grote internationale verheffing die gerelateerd is aan de pelgrimstocht naar Mekka, heeft de stam zich wereldwijd kunnen verspreiden.<sup>4-7</sup> Het MenW:cc11-isolaat van onze patiënt behoort tot een subkloon die vanaf 2008 endemische verheffingen in Zuid-Amerika en het Verenigd Koninkrijk (VK) heeft veroorzaakt; deze verschilt overigens van de MenW:cc11-subkloon die samenhangt met de Hadj.<sup>8</sup>

Sinds 2009 werd een jaarlijkse toename van MenW:cc11 gesignaleerd in het VK en sinds 2013 ook in Australië.<sup>6,9</sup> In de tabel staat een overzicht van de klinisch beeld van patiënten met meningokokkenziekte door MenW. Opvallend is het hoge percentage patiënten met een pneumonie of artritis. Het gastro-intestinale ziektebeeld is bij deze patiënten niet gerapporteerd. In 2016 is echter in het VK een serie van 15 adolescenten beschreven waarvan 7 kort bestaande gastro-intestinale klachten hadden. Van deze 7 patiënten overleden er 5 binnen 24h na ziekenhuisopname. Naar aanleiding van de opkomst van deze viru-



**FIGUUR** Aantal patiënten met meningokokkenziekte (—) en aantal patiënten met meningokokkenziekte door serogroep W (—) van 2005 tot en met 2016 in Nederland (bron: Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam).

- Infectie met meningokokken geeft meestal een klassiek beeld, maar de ziekte kan zich ook anders uiten.
- Sinds 2000 is er een wereldwijde toename van meningokokkenziekte veroorzaakt door een nieuwe virulente kloon van serogroep W (MenW:cc11).
- Ook in Nederland is verheffing van MenW:cc11 duidelijk waar te nemen.
- MenW:cc 1 is een hyperinvasieve kloon die vaak een atypisch ziektebeeld geeft met pneumonie, artritis of gastro-intestinale symptomen en een hoge mortaliteit heeft.
- In het Verenigd Koninkrijk is het landelijke meningokokkenvaccin aangepast naar aanleiding van de verheffing van MenW:cc11.

lente MenW:cc-11-stam is in het VK in augustus 2015 gestart met MenACWY-vaccinatie voor 13-14-jarigen, gecombineerd met een inhaalvaccinatieprogramma voor 13-18-jarigen.<sup>10</sup>

#### NEDERLANDSE SITUATIE

In Nederland is de incidentie van meningokokkenziekte sterk afgenomen sinds de MenC-massavaccinatiecampagne in 2002 en de opname van MenC-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma. Tegen MenW wordt niet gevaccineerd. Van 2005-2014 waren er gemiddeld 4 MenW-patiënten per jaar in Nederland (figuur). In 2015 steeg dit aantal naar 9, en in 2016 werden er 50 patiënten gemeld. Dit is 33% van het totaal aantal gemelde patiënten met meningokokkenziekte in 2016. Het klinische beeld van 54 patiënten met MenW is weergegeven in de tabel. Van de 43 patiënten waarvan het clonaal complex bekend is, hadden 39 patiënten (91%) type cc11.

Meningokokkenmeningitis en sepsis zijn meldingsplichtige ziekten. Het laboratorium en de arts melden een vermoeden van de ziekte aan de GGD. Melding is van belang omdat chemoprophylaxe dragerschap bij de contacten van de patiënt kan elimineren en zo de ziekte kan voorkomen. Hiervoor wordt contactonderzoek ingesteld. Aangezien het aantal besmettingen met MenW in Nederland toeneemt, dient de vraag zich aan of invoering van MenW-vaccinatie overwogen moet worden. Op basis van het klinische beeld heeft het RIVM aan de vragenlijst van de meningokokkenmeldingen die de GGD aan het RIVM doet al een vraag toegevoegd over de symptomen op de eerste ziektedag van de patiënt.

#### CONCLUSIE

De laatste 1,5 jaar is sprake van een verheffing met *Neisseria meningitidis* serogroep W:cc11 in Nederland.

Besmetting kan zich atypisch uiten met een pneumonie, artritis of een gastro-intestinaal ziektebeeld. Kennis en tijdige herkenning van deze atypische uiting is van belang voor adequate behandeling en om maatregelen te treffen voor de openbare gezondheidszorg.

Aanvaard op 23 maart 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1456

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D1456](http://WWW.NTVG.NL/D1456)**

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

## LITERATUUR

- 1 Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. *Euro Surveill.* 2016;21:30175.
- 2 Stoof SP, Rodenburg GD, Knol MJ, et al. Disease Burden of Invasive Meningococcal Disease in the Netherlands Between June 1999 and June 2011: A Subjective Role for Serogroup and Clonal Complex. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1281-92.
- 3 Watkins ER, Maiden MC. Persistence of hyperinvasive meningococcal strain types during global spread as recorded in the PubMLST database. *PLoS ONE.* 2012;7:e45349.
- 4 Abad R, López EL, Debbag R, Vázquez JA. Serogroup W meningococcal disease: global spread and current affect on the Southern Cone in Latin America. *Epidemiol Infect.* 2014;142:2461-70.
- 5 Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:665-71.
- 6 Carville KS, Stevens K, Sohail A, et al. Increase in Meningococcal Serogroup W Disease, Victoria, Australia, 2013-2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1785-7.
- 7 Sáfadi MA, González-Ayala S, Jäkel A, Wieffer H, Moreno C, Vyse A. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: an unpredictable and changing landscape. *Epidemiol Infect.* 2013;141:447-58.
- 8 Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect.* 2015;71:544-52.
- 9 Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill.* 2015;20:21188.
- 10 Wise J. Teenagers in England to be vaccinated against meningitis group W. *BMJ.* 2015;350:h1486.