

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

This full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/14735>

Please be advised that this information was generated on 2014-11-11 and may be subject to change.

Een patiënt met legionairsziekte in Nederland

P. L. MEENHORST¹, J. W. M. VAN DER MEER¹ EN P. VAN BRUMMELEN²

Na verontrustende berichten in de pers werd onlangs in de buitenlandse medische vakbladen uitvoerig aandacht besteed aan het voorkomen van „legionnaires' disease”, een raadselachtige luchtweginfectie met epidemisch karakter die niet zelden dodelijk verloopt (FRASER e.a. 1977; KASS 1977). De naam „legionnaires' disease” werd ingevoerd toen tijdens een reünie van oudstrijders in juli 1976 te Philadelphia zich een epidemie van longontsteking voordeed. Ten minste 182 mensen kregen de ziekte, waarvan er 147 in een ziekenhuis werden opgenomen en er 29 overleden. Het uitgebreide onderzoek naar de verwekker, vooral in het Center for Disease Control, Atlanta (V.S.), leidde tot de isolatie van een tevoren niet bekende Gramnegatieve bacterie, die vooralsnog „legionnaires' agent” genoemd wordt (CHANDLER e.a. 1977). Bij het gebruikelijke bacteriologische onderzoek is de verwekker niet te identificeren. Dank zij de inspanningen van het Center for Disease Control (CDC) is kort geleden een betrouwbare serologische test beschikbaar gekomen (MCDADE e.a. 1977) waarmee, ten dele retrospectief, ruim honderd epidemiologische en ook sporadische gevallen in de Verenigde Staten, Groot-Brittannië en Spanje konden worden gediagnostiseerd (Editorial 1977; ASHFORD e.a. 1977).

Ruim één jaar geleden werd in ons ziekenhuis een man opgenomen met een ernstige pneumonie, waarvoor geen verwekker kon worden vastgesteld. Naar aanleiding van de nieuwere publikaties werd serum van deze patiënt in het CDC onderzocht, waarbij waarschijnlijk kon worden gemaakt, dat de patiënt geleden had aan legionairsziekte. Voor zover ons bekend werd deze ziekte niet eerder in Nederland herkend.

Ziektegeschiedenis

Een 49-jarige man ging op 7 oktober 1976 met zijn echtgenote op vakantie naar Frankrijk. Na een verblijf van 10 dagen keerden zij naar Nederland terug. Tijdens de terugreis kreeg patiënt op 18 oktober spierpijn, de volgende dagen keelpijn en koude rillingen (zie fig. 1). Bij thuiskomst op 20 oktober bleek de lichaamstemperatuur 40°C te bedragen. De huisarts stelde een behandeling in met amoxicilline. De koorts hield aan en patiënt werd steeds verwarder. Op 24 oktober werd hij opgenomen met als diagnose pneumonie rechts. In het ziekenhuis werd een sterk verwarde, dyspnoïsche, zeer zieke man gezien, met centrale cyanose. Er waren geen tekenen van meningeale prikkeling. De ademhalingsfrequentie was 50/min. en er bestond neusvleugelen. De

SAMENVATTING

Een 49-jarige man werd in oktober 1976 opgenomen met een zeer ernstige pneumonie; een verwekker ervan kon niet worden aangetoond. De patiënt werd behandeld met breed-spectrumantibiotica en hij herstelde langzaam. Achteraf kon serologisch de diagnose legionairsziekte gesteld worden, een ziekte die — voor zover bekend is — niet eerder in Nederland werd vastgesteld.

bloeddruk bedroeg 140/80 mm kwik, de polsfrequentie 140 slagen per minuut, regulair en eequal. Verdere afwijkende bevindingen waren een gedempte percussie over de rechter thorax aan voor- en achterzijde. Er werden vochtige rhonchi gehoord. Bronchiaal ademen en bronchofonie waren aanvankelijk niet aanwezig; na enkele dagen waren deze symptomen echter onmiskenbaar.

Laboratoriumgegevens: BSE 87 mm in het eerste uur, Hb-gehalte 9,1 mmol/l, leukocytenaantal $5,6 \times 10^9/l$. Leukocytenuitstrijk: sterk toxisch gekorrelde granulocyten met vacuolisatie en lichaampjes van Döhle, 50% staafkernige, en ontbreken van eosinofiele granulocyten; trombocytenaantal $110 \times 10^9/l$. Bloedgasanalyse: pH 7,51, PO_2 54 mm kwik, PCO_2 23 mm kwik, HCO_3 18 mmol/l. Verder bloedonderzoek: creatinine 135 μ mol/l, Na 123 mmol/l, K 3,9 mmol/l, alkalische fosfatase 48 U/l (norm. tot 60 U/l), bilirubine 27,2 μ mol/l; SGOT 29 U/l (norm. tot 15 U/l), SGPT 11 U/l (norm. tot 15 U/l), SLDH 368 U/l (norm. tot 160 U/l). Totaal eiwit 56,5 g/l.

Urine: eiwit positief; geen afwijkingen in het sediment.

Grampreparaat van het sputum: sporadische leukocyten, enkele Grampositieve kokken.

Liquoronderzoek: geen afwijkingen.

Bloedkweken: steriel.

Röntgenonderzoek van de thorax (prof. dr. J. D. MULDER): uitgebreide alveolaire infiltraten in de rechter midden- en onderkwab en in de lingula (zie fig. 2). De eerste dagen na opname was er een toeneming van de alveolaire infiltraten (zie fig. 3).

ECG: sinustachycardie; frequentie 140/min. Verder geen afwijkingen.

Differentiaaldiagnostisch werd primair gedacht aan een pneumonie veroorzaakt door pneumokokken of stafylokokken, secundair aan een virale infectie en verder werd met de mogelijkheid van een aspiratiepneumonie c.q. een Friedländerpneumonie rekening gehouden. Patiënt werd behandeld met zuurstof en met cefalotine (Keflin) (4 dd. 1 g intraveneus). Toen patiënt na 24 uur hierop niet gunstig reageerde en ook na uitzuigen nauwelijks sputum bij hem werd

¹Afd. Infectieziekten (hoofd: prof. dr. R. VAN FURTH) en

²Afd. Nefrologie (hoofd: prof. dr. J. DE GRAEFF) van de Hoofdafdeling Interne Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

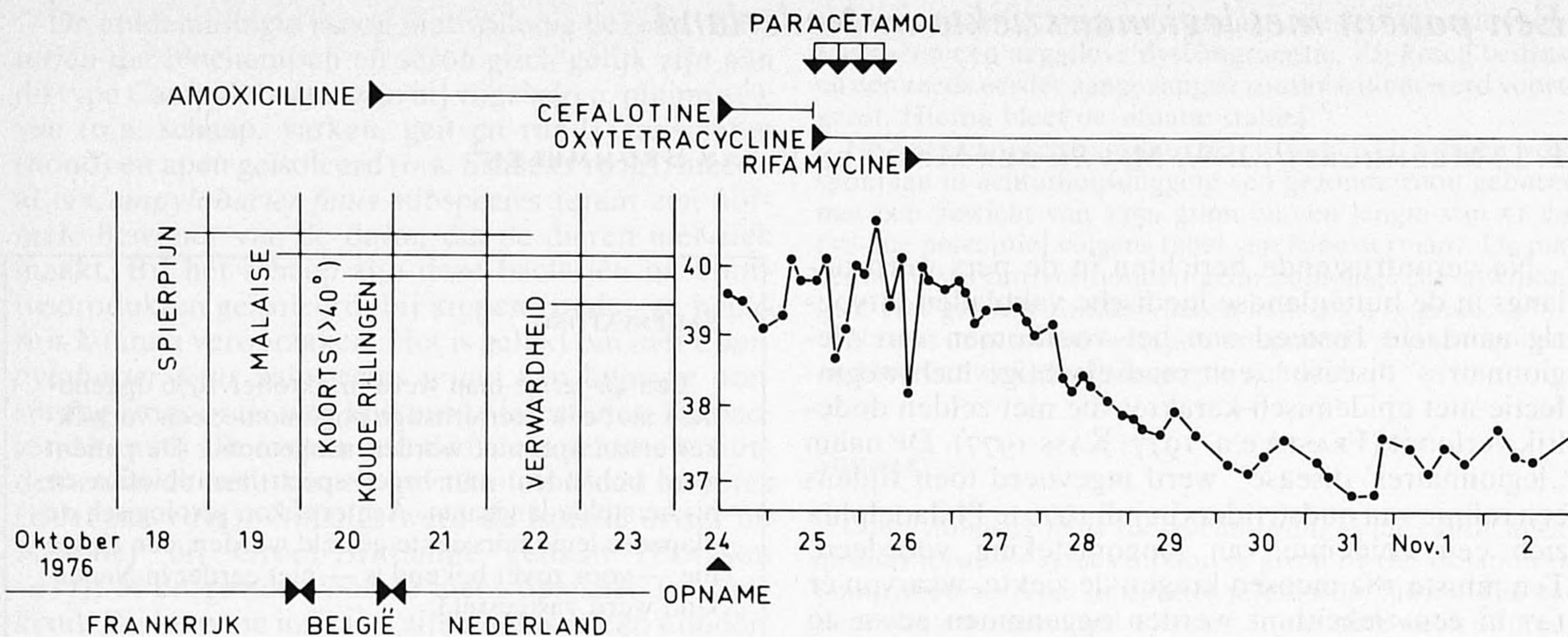


Fig. 1. Symptomatie en temperatuurverloop bij de patiënt met legionairsziekte.

verkregen, werd aan de differentiële diagnose toegevoegd: pneumonie door Chlamydiae of Mycoplasma. De antibiotische therapie werd gewijzigd in 2 dd. 250 mg oxytetracycline intraveneus.

Nadat uit het schaarse sputum enkele kolonies *Staphylococcus aureus* waren gekweekt, werd voor de zekerheid rifamycine (Rifocine) (2 dd. 500 mg intraveneus) toegevoegd. De temperatuur daalde post aut propter op de 4e dag (zie fig. 1). De algemene toestand verbeterde langzaam.

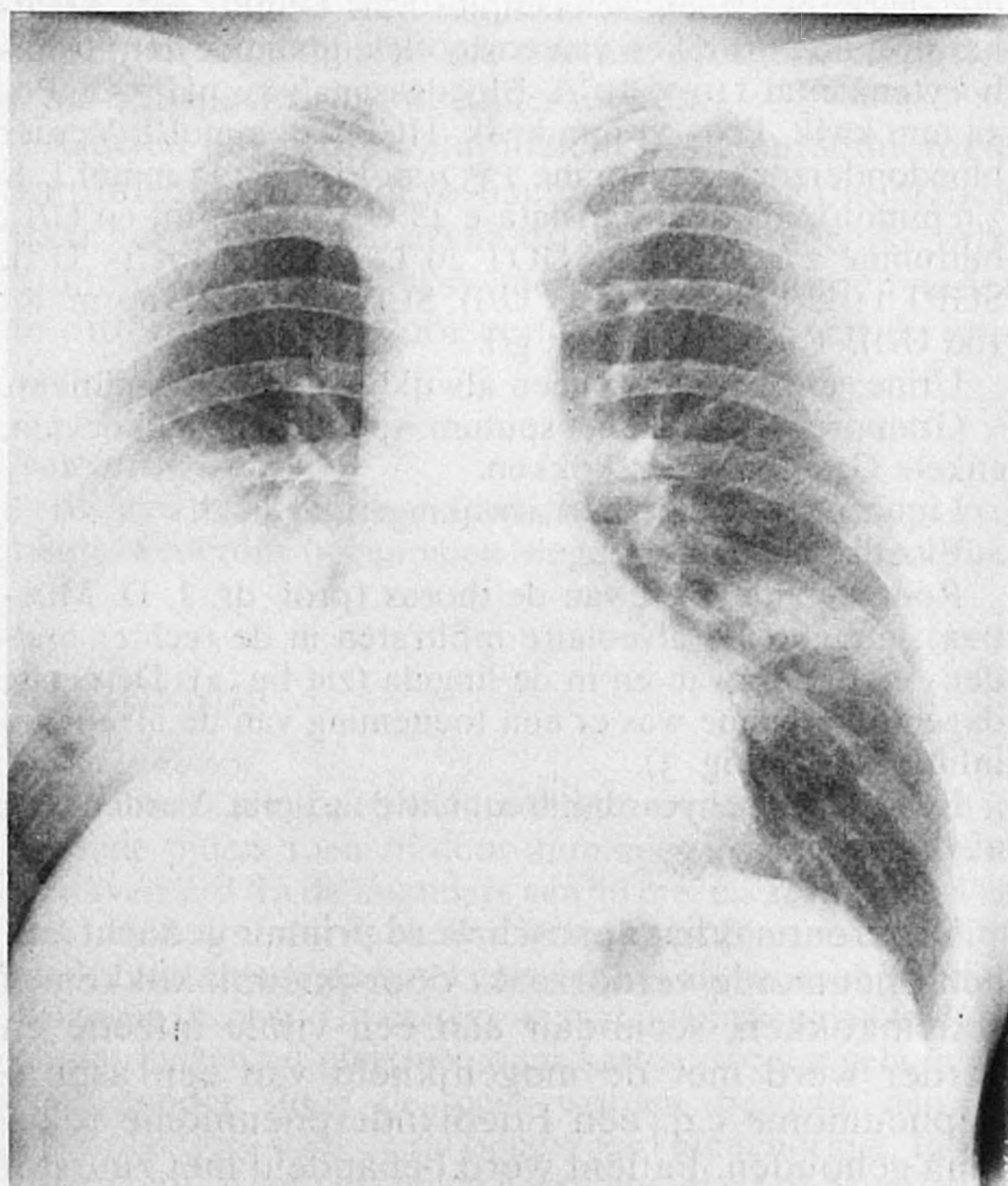


Fig. 2. Thoraxfoto bij opname op 24 oktober 1976: consolidatie in midden- en onderkwab van de rechter long; gering gebied van consolidatie in lingula-segment.

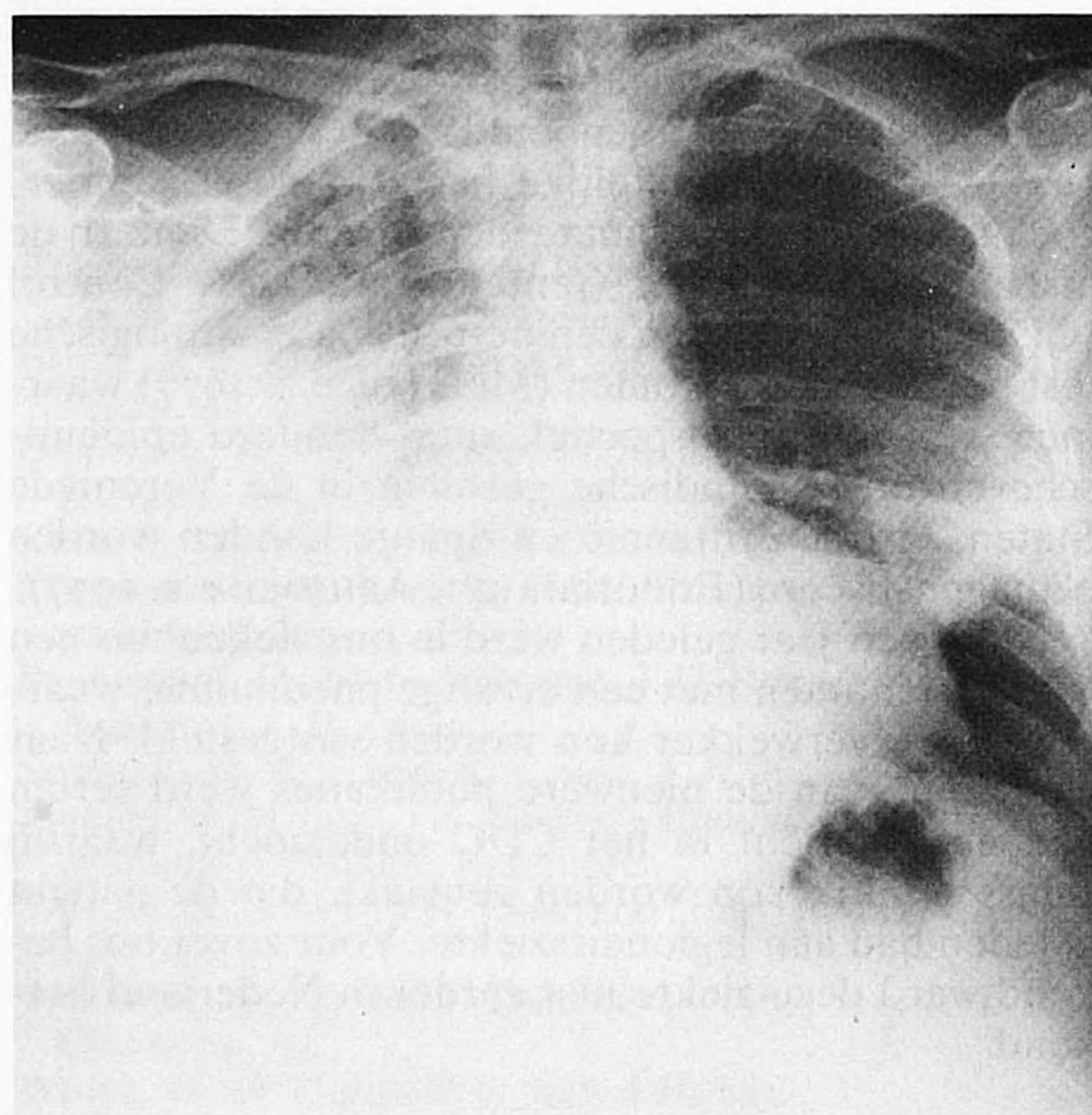


Fig. 3. Thoraxfoto op 28 oktober 1976: geleidelijke uitbreiding van de consolidatie naar gehele midden- en onderkwab van de rechter long en naar een deel van de bovenkwab. Het beeld van de consolidaties pleit voor een voornamelijk in de alveolaire ruimten gelokaliseerd exsudaat.

De waarden van de transaminasen in het bloed stegen tijdelijk, evenals die van het alkalische fosfatase- en het bilirubinegehalte (SGOT tot 54 U/l, alkalische fosfatase tot 244 U/l, bilirubine tot 140 μ mol/l; het gebruik van rifamycine heeft hiertoe wellicht bijgedragen (GIRLING 1977). De röntgenologische afwijkingen verbeterden slechts langzaam.

Uitgebreid onderzoek naar een bacteriële of virale verwekker en naar Mycoplasma en Chlamydia leverde titerstijgingen van het ECHO-virus (van negatief naar 1:128) en het para-influenzavirus (van 1:16 naar

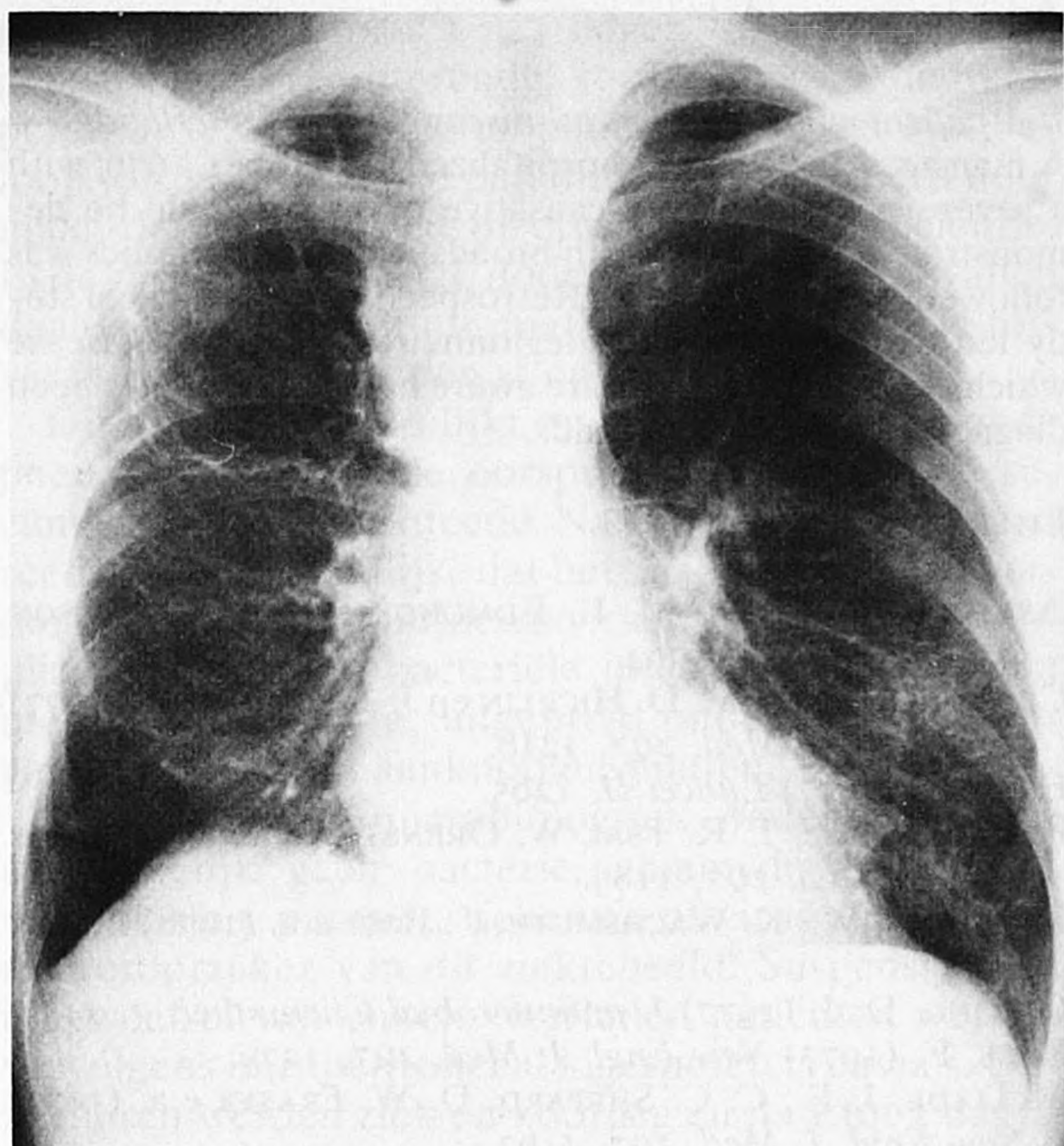


Fig. 4. Thoraxfoto op 24 oktober 1977: toestand na één jaar; litteken met geringe schrompeling in anterior segment van de bovenkwab van de rechter long; kleine fibrotische streng in lingula-segment.

1:128) op, waarmee onzes inziens het ziektebeeld achteraf niet volledig te verklaren was. Uiteindelijk werd de verlegenheidsdiagnose virale pneumonie van onbekende aard, mogelijk met secundaire bacteriële infectie, gesteld.

Op 2 december werd patiënt in redelijke toestand ontslagen. Bij poliklinische controles bleken de longafwijkingen geleidelijk te verdwijnen. Behalve een klein litteken in de rechter long genas patiënt volledig (fig. 4).

Sera van bloed die tijdens de ziekte en de reconvalescentie bij onze patiënt waren verkregen, werden in januari 1978 opgestuurd naar dr. CHARLES C. SHEPARD, Center for Disease Control, Atlanta, V.S. Er werd een duidelijke titerstijging voor de verwekker van legionairsziekte in de indirecte fluorescerende antistofbepaling aangetoond (zie tabel) (McDADE e.a. 1977).

Beschouwing

De zeer ernstige pneumonie van onze patiënt, waarvoor ondanks uitgebreid onderzoek geen verwekker kon worden vastgesteld, komt overeen met de

TITERVERLOOP BIJ INDIRECTE IMMUNOFLUORESCENTIE-ONDERZOEK

24-10-1976	1:64
4-11-1976	1:512
16-11-1976	1:≥1024
20-01-1978	1:512/256

beschrijving van legionairsziekte (FRASER e.a. 1977). Dit ziektebeeld begint, zoals ook bij hem het geval was, meestal met de vrij specifieke symptomen van malaise, spierpijn, hoofdpijn en een oplopende temperatuur, gepaard gaande met koude rillingen. Opvallend zijn de longinfiltraten met een aanvankelijk niet-productieve hoest; er is vaak een discrepantie tussen de fysisch-diagnostische bevindingen en de uitgebreide röntgenologische afwijkingen. De ziekte kan vergezeld gaan van gastroïntestinale klachten. In de loop van enkele dagen wordt de patiënt vaak delirant; de koorts wordt veelal remitterend en de hoest productief; slechts zelden wordt er purulent sputum opgegeven. Als complicatie van deze ziekte zijn beschreven respiratoire insufficiëntie, shock, nierfunctiestoornissen en bloedingen in de tractus digestivus.

In het laboratorium wordt meestal een verhoogde bezinking gevonden (in 1 van de 3 gevallen meer dan 80 mm in het eerste uur) en een leukocytose (10.000-14.000) met verschuiving naar links. Bij uitzondering is er (zoals bij onze patiënt) een relatieve of absolute leukopenie. De waarden van de alkalische fosfatase en de transaminasen zijn bij het merendeel van de patiënten verhoogd.

Vooralsnog is in de acute fase van de ziekte de diagnose niet met zekerheid te stellen. De indirecte fluorescentiemethode (McDADE e.a. 1977) levert de mogelijkheid de diagnose serologisch te stellen, zoals ook bij onze patiënt achteraf gebeurde. In hoeverre legionairsziekte wordt voorafgegaan door virale infecties, is niet aangegeven in de literatuur. Bij onze patiënt zouden de titerstijgingen in de virusserologie een aanwijzing hiervoor kunnen zijn.

Bij analyse van de klinische gegevens (FRASER e.a. 1977) leek de overlevingskans bij de behandeling met erytromycine en tetracycline het grootst te zijn. Naar aanleiding van onderzoek bij proefdieren hebben FRASER e.a. (1978) kort geleden echter de voorkeur uitgesproken voor een behandeling met erytromycine, eventueel in combinatie met rifampicine. Achteraf lijkt onze therapiekeuze een gelukkige te zijn geweest. Welk aandeel in het herstel van onze patiënt toegeschreven moet worden aan de verschillende antimicrobiële middelen (voornamelijk oxytetracycline en rifamycine) valt niet exact te beoordelen.

Aannemende dat de incubatietijd 2-10 dagen bedraagt (FRASER e.a. 1977) heeft onze patiënt de ziekte naar alle waarschijnlijkheid in Frankrijk opgelopen. Dit betekent evenwel, dat ook in Nederland bij patiënten met een acute ernstige luchtweginfectie rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid van legionairsziekte en dat bij een ernstige verdenking hiervan de therapie hierop gericht moet worden.

Wij danken dr. J. VERSTEEG (afdeling Medische Microbiologie, afdeling Virologie van de R.U. te Leiden) voor het bewaren en het ter beschikking stellen van het serum van patiënt, dr. CHARLES C. SHEPARD (C.D.C., Atlanta, V.S.) voor de door hem uitgevoerde serodiagnostiek en prof. dr. J. D. MULDER (afdeling Radiodiagnostiek A.Z. Leiden) voor de beoordeling van de röntgenfoto's.

Naschrift

In 1973 maakte een broer van onze patiënt na een vakantie in Italië een levenbedreigende longontsteking door, waarvoor hij elders werd opgenomen. Patiënt werd behandeld met tetracycline en herstelde uiteindelijk geheel. Bij bacteriologisch en serologisch onderzoek kon geen verwekker van de longontsteking worden aangetoond.

De ziektebeelden van beide broers vertoonden een dusdanige gelijkenis, dat wij een legionairsziekte „avant la lettre” vermoedden. Serum uit 1973 was niet meer voorradig, maar in serum van het bloed afgenomen dd. 20-1-1978 werd een antistoftiter van 1:512 tegen de verwekker van legionairsziekte aangetoond, bewijzend voor een doorgemaakte legionairsziekte (McDADE e.a. 1977). Ten tijde van de ziekte van onze patiënt had deze broer geen contact met hem.

Aangezien de broer sinds 1973 niet meer klinisch ziek is geweest, menen wij, dat de longontsteking in 1973 door de verwekker van legionairsziekte veroorzaakt werd. Het lijkt dus zo te zijn, dat nog lang na het doormaken van legionairsziekte een significante antistoftiter in het serum aangetoond kan worden.

Overigens zal mogelijk legionairsziekte zijn naam weer verliezen. De senaat van de staat New York heeft onlangs het verdere gebruik van de naam „Legionnaires' disease” bij de wet verboden, omdat deze naam beledigend wordt geacht voor oorlogsveteranen (*International Herald Tribune* dd. 2-3-1978).

COMMENTAREN

Legionairsziekte

R. VAN FURTH

Eind juli en begin augustus 1976 werden 182 deelnemers aan de 56e jaarvergadering van het Amerikaanse oudstrijderslegioen ziek met het beeld van een ernstig verlopende (virale) pneumonie; 29 patiënten (16%) overleden. Daar kort tevoren (eind januari 1976) berichten waren verspreid, dat men een epidemie van een ernstig verlopende varkensinfluenza verwachtte, ontstond een panieksituatie die mede ertoe heeft geleid dat snel een uitgebreid epidemiologisch onderzoek werd verricht. Een analyse van de verkregen gegevens levert het volgende beeld op (FRASER e.a. 1977; McDADE e.a. 1977):

Het ziektebeeld begint met algemene malaise, spierpijn en geringe hoofdpijn, waarna binnen een dag de temperatuur stijgt tot 38,9-40,6°C, gepaard

Afdeling Infectieziekten van het Academisch Ziekenhuis, Leiden.

SUMMARY

A patient with legionnaires' disease in the Netherlands. — A man aged 49 years was hospitalized in October, 1976, with a severe pneumonia; no causative organism could be demonstrated. Treatment with broadspectrum antibiotics was followed by slow recovery. Retrospectively, serological study led to the diagnosis of legionnaires' disease, a disease which as far as the authors are aware has not previously been diagnosed in the Netherlands.

LITERATUUR

- ASHFORD, R. F. W., M. E. EDMONDS en D. C. SHANSON (1977) *Lancet II*, 1364.
CHANDLER, F. W., M. D. HICKLIN en J. A. BLACKMON (1977) *New Engl. J. Med.* 297, 1218.
Editorial (1977) *Lancet II*, 1265.
FRASER, D. W., T. R. TSAI, W. ORENSTEIN e.a. (1977) *New Engl. J. Med.* 297, 1189.
FRASER, D. W., K. WACHSMUTH, C. BOPP e.a. (1978) *Lancet I*, 175.
GIRLING, D. J. (1977) *J. antimicrobial Chemother.* 3, 115.
KASS, E. (1977) *New Engl. J. Med.* 297, 1229.
McDADE, J. E., C. C. SHEPARD, D. W. FRASER e.a. (1977) *New Engl. J. Med.* 297, 1197.

Februari 1978

gaande met koude rillingen. De patiënt is vaak kortademig, heeft meestal een niet-produktieve hoest en vaak pijn in de borst, bij een derde van de patiënten berustend op een pleuritis. Buikpijn en andere maagdarmverschijnselen komen regelmatig voor.

Bij lichamelijk onderzoek werden slechts enkele rhonchi gehoord. De thoraxfoto toonde echter bij 90% van de patiënten vlekkelijke, infiltratieve afwijkingen, die zich in de volgende dagen uitbreidden; in de helft van de gevallen waren deze afwijkingen unilateraal. Soms was er een gering pleura-exsudaat. Het bloedbeeld toonde meestal een sterke leukocytose met verschuiving naar links. De bezinking was sterk verhoogd; er werd veelal een matige verhoging van de serumtransaminasen, alkalische fosfatase en het ureumgehalte gevonden. De urine bevatte meestal eiwit en soms erythrocyten in het sediment.

Bij de meeste patiënten namen de verschijnselen