

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

Toxische-shocksyndroom en rabdomyolyse

M. SCHURGERS¹, J. BOELAERT¹, R. DANEELS¹, H.W. VAN LANDUYT², G. HENS³ EN G. VERCRUYSE³

In januari 1981 verscheen een publikatie van de hand van VAN KETEL (1) over enkele patiënten met het toxische-shocksyndroom (TSS) in Nederland en een commentaar hierop door DE GEUS (2). Het syndroom treedt voornamelijk, doch niet uitsluitend, op bij gezonde menstruerende vrouwen die vaginale tampons gebruiken en wordt daarom ook wel „tamponziekte” genoemd. De volgende casuïstiek betreft evenwel een jongen met onder meer ernstige nierinsufficiëntie en rabdomyolyse.

Ziektegeschiedenis

Bij een 14-jarige Belgische jongen kon een vrij volledig en ernstig klinisch beeld van TSS worden vastgesteld, met hoge koorts, shock, ijlen, diffuus morbilliform erytheem, braken, diarree, algemene spierstijfheid en oligurie.

De uitslagen van het bloedonderzoek toonden het volgende aan: trombocytopenie ($42.000/m^3$), hypokaliëmie $3,8$ mEq/l (norm. $3,5-5$ mEq/l), hypocalciëmie $3,2$ mEq/l (norm. $4,25-5,25$ mEq/l), gestoorde nierfunctie: ureum 179 mg/100 ml (norm. $20-40$ mg/100 ml), creatinine $2,5$ mg/100 ml (norm. $0,7-1,2$ mg/100 ml), urinezuur $17,5$ mg/100 ml (norm. $3,9-9,0$ mg/100 ml) en sterk verhoogde enzymwaarden: SGOT 1400 mE/ml (norm. $0-41$ mE/ml), SGPT 478 mE/ml (norm. $0-45$ mE/ml), LDH 3.360 mE/ml (norm. $60-200$ mE/ml), CPK 72.800 mE/ml (norm. tot 80 mE/ml) (bij differentiatie louter spierfractie).

Het urineonderzoek leverde op lichte proteïnurie ($0,6$ g/l), positieve orthotolidine-reactie en als enige vormelementen in het sediment korrelcilinders; de „renal failure index” bedroeg $0,5$. Uit het schraapsel van de vuurrode, met geelgroene etter beslagen pharynx werd in overvloedige mate *Staphylococcus aureus* gekweekt die penicillinase produceerde, coagulase-positief bleek te zijn en behoorde tot faaggroep I. Deze stafylokok produceerde enterotoxine F.

Tenslotte bleek dat het myoglobinegehalte in het serum 780 ng/ml (normaal 6 tot 85 ng/ml) bedroeg. Drie dagen na instellen van de behandeling, bestaande uit parenterale toediening van vocht en dicloxacilline en tweemaal hemodialyse, verbeterden de klinische en biochemische omstandigheden van patiënt steeds meer. Enige dagen later was hij geheel hersteld, na uitgebreide vervelling.

Bevindingen bij toxische-shocksyndroom

Voor de beschrijving van het ziektebeeld wordt verwezen naar de genoemde publikaties. Bij nader onderzoek is gebleken dat hoogst waarschijnlijk een

exotoxine, geproduceerd door de stafylokok, het ziektebeeld had verwekt (3). Inderdaad produceert $93,8\%$ van de stafylokokken die bij TSS konden geïsoleerd worden een nieuwe exotoxine, namelijk enterotoxine F, en slechts $11,5\%$ en $4,6\%$ van de controlestammen. Slechts $17,2\%$ van de patiënten met TSS heeft anti-F-antistoffen (titer $\geq 1/100$) en $78,6\%$ van de personen in de controlegroep. Deze enterotoxine F is evenwel nog niet nader onderzocht in dierproeven. Het definitieve bewijs dat enterotoxine F de verschijnselen van TSS geheel of partieel veroorzaakt, is nog niet geleverd (3).

Nierinsufficiëntie is een vaak voorkomend verschijnsel bij patiënten met TSS. Stijging van het ureum- en creatininegehalte in het serum ($\geq 2 \times$ de waarde van de normale bovengrens) komt respectievelijk bij 57 en 69% van de patiënten voor; het urinesediment is afwijkend bij 46% hunner. (4). De nierinsufficiëntie is evenwel meestal van matige ernst, zodat dialyse niet steeds noodzakelijk is (5,6).

De pathogenese van deze nierinsufficiëntie is onbekend; histologisch onderzoek van de nier is erg schaars. Eénmaal kon acute tubulaire necrose (7) en éénmaal multifocale interstitiële bloeding (6) worden aangetoond. Bij onze patiënt wijzen de positieve orthotolidinereactie in de urine en het ontbreken van erythrocyten in het sediment en in het serum, de zeer hoge gehalten van CPK (spierfractie), urinezuur en serummyoglobine op rabdomyolyse, wat een bekende oorzaak is van acute nierinsufficiëntie (8). Verhoging van het CPK-gehalte ($\geq 2 \times$ de waarde van de normale bovengrens) wordt bij 41% van de patiënten met TSS waargenomen (4). Een zeer hoge uitslag, zoals bij onze patiënt werd vastgesteld, komt minder vaak voor (5,6).

Beschouwing

Het is niet duidelijk of nierinsufficiëntie bij patiënten met TSS louter door rabdomyolyse kan verklaard worden; bij onze patiënt heeft ze er vermoedelijk wel toe bijgedragen. We beschikken niet over histologisch onderzoek van diens nierweefsel. De renal failure index bedroeg bij hem slechts $0,5$, wat op prerenale nierinsufficiëntie of aantasting van de glomeruli wijst (9). Het overmatige vrijkomen van creatinine in serum en urine door de rabdomyolyse maakt de renal failure index in zijn geval waarschijnlijk minder betrouwbaar.

Tenslotte, het voorkomen van het ziektebeeld bij

¹Afdeling Nefrologie, ²afdeling Microbiologie en ³afdeling Kinderziekten van het St. Jansziekenhuis te Brugge.

een 14-jarige jongen wijst op de juistheid van het gestelde in de laatste alinea van het commentaar van DE GEUS (2), waarin hij pleit voor de term „toxische-shocksyndroom” in plaats van „tamponziekte”.

Faagtypering werd uitgevoerd in het laboratorium van het RIV (dr. W.J. van Leeuwen) te Bilthoven, Nederland; enterotoxine F-bepaling geschiedde in het laboratorium van dr. M. Bergdoll, University of Wisconsin, Madison, USA.

LITERATUUR

- 1 KETEL, R. VAN (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 93.
- 2 GEUS, J. DE (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 95.

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

Varicosis, orale contraceptie en trombose-been

Vraag 24. In hoeverre vormt varicosis een contra-indicatie voor het gebruik van orale anticonceptie, en een verhoogd risico voor het krijgen van een trombosebeen („diepe systeem”)?

Antwoord. De verhoogde kans op cardiovasculaire complicaties bij gebruik van orale contraceptiva is in enkele onderzoeken aangetoond. In 1978 verscheen een rapport uit de Royal College of General Practitioners, *Oral contraception study (J. roy. Coll. gen. Pract.* (1978) 28, 393) dat een analyse bevat van de relatie tussen orale anticonceptiva, veneuze trombose en varices. De conclusie is, dat, afhankelijk van de ernst van de varicosis, er een duidelijk grotere kans bestaat op oppervlakkige veneuze trombose, en een minder duidelijke verhoging van de kans op diepe venetrombose. Hierbij is gestandaardiseerd voor leeftijd, pariteit, rookgewoonten en sociale klasse. Het extra risico dat bij ernstige varicosis oppervlakkige trombose zal ontstaan, werd berekend op 32 per duizend per jaar; voor diepe venetrombose omstreeks 1 per duizend. Uit een later, Zweeds, onderzoek (*Lancet* (1980) I, 1079) bleek dat de kans op diepe en oppervlakkige trombose (ongeacht varicosis) kleiner werd naarmate het oestrogeengehalte van orale contraceptiva daalde. Daar de Engelse cijfers voor een deel gelden voor de periode waarin nog hogere doses oestrogenen werden gebruikt, zullen de risico's van varicose tegenwoordig geringer zijn dan toen is aangegeven.

Op grond van deze gegevens kan varicosis in het algemeen niet als een strikte contra-indicatie voor pilgebruik beschouwd worden. Het verhoogde risico van vooral oppervlakkige trombose moet bij de afweging van de vóór- en nadelen van verschillende contraceptiemethoden betrokken worden.

Het antwoord op het tweede deel van de vraag volgt

- 3 BERGDOLL, M., B. CRASS, R. REISER e.a. (1981) *Lancet* I, 1017.
- 4 SHANDS, K., G. SCHMID, B. DAN e.a. (1980) *New Engl. J. Med.* 303, 1436.
- 5 TOFTE, R. en D. WILLIAMS (1981) *Ann. intern. Med.* 94, 149.
- 6 FISHER, R., H. GOODPASTURE, J. PETERIE e.a. (1981) *Ann. intern. Med.* 94, 156.
- 7 NEILD, G. en J. CAMERON (1980) *Lancet* II, 1196.
- 8 GROSSMAN, R., R. HAMILTON, B. MORSE e.a. (1974) *New Engl. J. Med.* 291, 807.
- 9 MILLER, T., R. ANDERSON, S. LINAS e.a. (1978) *Ann. intern. Med.* 89, 47.

November 1981

voor een deel uit het bovenstaande. Bij primaire varicosis is het oppervlakkige systeem deficiënt, het diepe gewoonlijk intact. (Bij varicosis, secundair aan diepe veneuze trombose, ligt de zaak uiteraard anders, maar dit kan hier buiten beschouwing blijven.) Op die grond zou dus geen verhoogde kans op diepe trombose te verwachten zijn. Er is ons geen onderzoek bekend dat op de gestelde vraag een duidelijk antwoord geeft. Wel wordt hier en daar zonder voldoende argumentatie een verhoogd risico aangenomen. SIGG (*Varizen, Ulcus cruris und Thrombose*, bl. 113. Springer, Berlijn 1976) spreekt zich alleen over zwangeren uit. Hij vermeldt een 12 maal zo hoge frequentie van trombose bij zwangeren met varices als bij zwangeren zonder varices. Het is de vraag of deze uitspraak bij een moderne begeleiding van het kraambed nog geldt.

INGEZONDEN

Welk salicylpreparaat remt de trombocyten-aggregatie?

Uw antwoord op vraag 10 (1982) over salicylpreparaten en trombocytenaggregatieremmers kunnen wij wat Enterosalicyl betreft beamen. Onze artsenbezoekers, regelmatig geconfronteerd met dit onjuiste gebruik, delen het bovenstaande dan ook aan de artsen mee.

Ten aanzien van het tweede gedeelte van de beantwoording hebben wij twee vragen: U spreekt over twijfelachtige werking van gebufferde acetylsalicylzuurpreparaten of verwerking ervan in retard vorm: (1) welke preparaten bedoelt u, en (2) kunt u ons hierover literatuur sturen of literatuurreferenties opgeven?

Literatuur: Vraag 10 (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 490.

Zoetermeer, maart 1982

R. RUSCHE,
A.F. SPRUIJT,
ICN Pharmaceuticals
Holland B.V.