

En mann med feber og leddsmerter

Leddsmarter kan ha mange årsaker. Traumatiske, immunologiske og infeksjøs lidelser må vurderes. En god anamnese kan sette oss på rett spor tidlig.

En norsk mann i 60-årene ble innlagt i medisinsk avdeling på grunn av sterke smerter i høyre ankel. Smertene var ledsaget av intermitterende feber over 39 °C. Han var tidligere stort sett frisk, bortsett fra at han var innlagt med malaria i 2011. Pasienten brukte Albyl-E 75 mg 1 · 1 som fast medikasjon som primærprofylakse mot hjertesykdom. Han kom hjem til Norge fra et utenlandsopphold fem dager i forveien. Under reisen og to uker før innleggelsen hadde han merket forbigående nese-tetthet og ubehag i svelg. Ved innleggelsen hadde han tiltagende smerter fra høyre ankel. Han hadde tråkket over og forstuet ankelen en måned i forveien, men det var ingen større traumer i historien. Han oppga også generelle smerter i skuldre, rygg og venstre hofte. Pasienten var ved ankomst til sykehuset høyfebril med temperatur 39 °C, normalt blodtrykk (119/65), og puls var 86, regelmessig. Det var normale auskultasjonsfunn over hjerte og lunger. Han hadde diffus rubor både på medialsiden og lateralsiden av høyre ankel, samt varmeøkning og petekkialt utslett over ankelledet (fig 1).

*Blodprøver ved innkommst viste CRP 248 (< 5 mg/l), leukocytter 21,5 (3,5–11,0 · 10^{**9}/l) med 19,4 nøytrofile granulocytter (1,7–8,2 · 10^{**9}/l), trombocytter 186 (145–348 · 10^{**9}/l), INR 1,3 (< 1,1), senkning 15 (1–20), kreatinin 92 (60–105), bilirubin 26 (< 19), LD 244 (105–205) og CK 79 (40–280).*

Det ble rekvirert tilsyn fra ortoped i akuttmottak. Blodprøvesvar forelå da, og det ble funnet indikasjon for diagnostisk punksjon av ankelledet. Det ble ikke funnet indikasjon for røntgenundersøkelse av ankelen. Det ble tappet 2–3 ml blakket leddvæske fra høyre ankel rundt midnatt innkomstdagen. På grunn av smerter fikk vi ikke tappet ut all leddvæske. Leddvæsken ble sendt til dyrking og mikroskopi, men ikke til celledtelling.

På dette tidspunktet valgte vi på empirisk grunnlag å dekke septisk artritt med kloksacillin og gentamicin intravenøst. Vi trodde initialt mest på reaktiv artritt, men en høy CRP-verdi og leukocytose med nøytrofil, i tillegg til høy feber, gjorde at vi i tillegg dekket med antibiotika.

Morgenen etter var pasienten fremdeles febril, og CRP-nivået hadde steget til 317. Omtrent

samtidig kom det preliminært svar fra Mikrobiologisk avdeling om at mikroskopi av leddvæsken viste gramnegative kokker i par og rikelig med leukocytter. Mikroben kunne ses intracellulært (fig 2).

Dette gjorde de klart hyppigste årsakene til septisk artritt – Staphylococcus aureus og Streptococcus species – mindre sannsynlig. Vi mistenkte nå ut fra mikroskopifunnet gonokokkinfeksjon og endret antibiotika til ceftriaxon 2 g intravenøst 1 · 1.

På bakgrunn av dette ble pasienten henvist poliklinikk for seksuelt overførbare sykdommer. Dette ble gjort første innleggelsesdag. Han var nå subfebril og hadde mindre smerter i ankelen.

Det ble tatt prøver fra urethra og tonsille-regionen med tanke på gonokokker og klamydia, i tillegg til serologi med tanke på syfilis, hiv og hepatittvirus. Anamnestisk kom det etter hvert frem at pasienten hadde hatt sex uten kondom i land utenfor Europa ved et par tilfeller det siste året.

Ankelen var hoven og rød, men med god bevegelighet to dager etter innleggelse. Vi punkterte ankelen på nytt, og det kom ut 1 ml blank væske. To dager etter gjentok vi punksjon av ankel og tappet 3 ml pussbefengt væske. I høyre kne ble pasienten på grunn av økende hevelse tappet for 5 ml strågul væske. På dette tidspunktet forelå også endelig mikrobiologisk svar med oppvekst av Neisseria gonorrhoeae, fra leddvæsken fra høyre ankel tappet ved innleggelsen, både på blodagar og sjokoladeagar. Mikroben var katalasepositiv og agglutinerte i serogruppe W1. Bekreftende identifikasjon av bakteriene ble gjort med både systemet Vitek II og massespekterbasert teknologi med systemet MaldiTof (bioMérieux). Mikroben var resistent for penicillin G, ampisillin og ciprofloxacin, men sensitiv for ceftriaxon, azitromycin og spectinomycin.

Vi vurderte fortløpende behovet for artroskopisk skylling. Imidlertid tilkom det biokjemisk og lokal bedring, så dette ble ikke gjort.

Etter ti dager med antibiotikabehandling hadde pasienten fremdeles feber og smerter. CRP-nivået var fortsatt forhøyet til 145. Vi

Olav Lutro

olav.lutro@helse-bergen.no
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Kristine Lillebø

Mikrobiologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Johannes Cornelis Schrama

Ortopedisk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Håvard Dale

Ortopedisk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Haakon Sjørnsen

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no



Figur 1 Høyre ankel ved innkomst. Foto: Astrid Rykkje Heien

valgte da å gi en prednisolonkur, initialt 40 mg 1 · 1 i fire dager, deretter gradvis nedtrapping over tre uker. To dager etter oppstart av prednisolon ble pasienten afebril, og CRP-nivået falt raskt. Syv dager etter dette kunne pasienten skrives ut med peroral azitromycin, og prednisolon i nedtrappende dosering. CRP-nivået var da 6. Han fikk belaste ankelen til smertegrensen og fikk instruks om øvelser av fysioterapeut.

Det ble ikke påvist gonokokker i sekret fra

urethra og hals, og blodkulturer var negative. *Chlamydia trachomatis* DNA ble ikke påvist i urinprøve, og serologiske tester for syfilis (*Treponema pallidum* spesifikke antistoff) og hiv-antigen/antistoff var negative. Pasienten ble kontrollert ukentlig på poliklinikken. Hevelsen bedret seg gradvis, CRP-nivået forble normalt, og pasienten hadde mindre smerter. Prednisolon og antibiotika ble seponert etter henholdsvis 3 og 4,5 ukers behandling (18 dager intravenøst ceftriaxon, azitromycin · 3/uke i 2,5 uker).

Etter avsluttet behandling tilkom økende hydrops og smerter i høyre kne, ledsaget av CRP-stigning til 43. Han ble reinnlagt, og kneleddet ble tappet for 15 ml gulaktig væske. Denne ble analysert med celletelling (leukocytter $5,7 \cdot 10^6/l$), men var mikroskopi- og dyrkingsnegativ. Revmatolog satte inn 2 ml Lederspan (et kortikosteroidpreparat) da vi antok at han nå hadde en postinfeksjons reaktiv artritt. CRP-nivået falt da til 1 ved kontroll én uke senere. Senere fikk han på ny lett CRP-stigning til 17, og han ble behandlet med diklofenak 50 mg 1 · 3 i én uke. Ved avsluttende kontroll var CRP-verdien < 1, SR-nivået var 2, og pasienten hadde ingen smerter, men lett hydrops i kneet.

Diskusjon

Ved feber og monoartritt overveies i første omgang septisk artritt, reaktiv artritt eller krystallartritt. Med polyartralgia i tillegg vil også systemsykdom som adult Stills sykdom eller virusinfeksjon med leddaffinitet være aktuelt. Hvis symptomene har oppstått ved reise til et tropisk område, øker de differensialdiagnostiske mulighetene. Det er avgjø-

rende å punktere leddet for leddvæskeanalyser og ta blodkulturer.

Gonokokkartritt er en kjent, men forholdsvis sjelden årsak til septisk artritt. I Norge påvises årlig 1–2 tilfeller med gonokokker i leddvæske (Øyvind Nilsen, MSIS, Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse). Gonokokker forårsaker vanligvis uretritt og cervisitt, men fra litteraturen er det kjent at mellom 0,5–3 % av personer med mukosal gonokokkinfeksjon utvikler disseminert gonokokkinfeksjon (1–3). Flertallet av disseminerte gonokokkinfeksjoner, 42–85 %, vil presentere seg med artritt (2). I Norge har det de siste ti årene vært påvist 12 tilfeller av gonokokker i leddvæske, av totalt 3 682 tilfeller av gonokokkinfeksjon, tilsvarende 0,3 % (Øyvind Nilsen, personlig meddelelse).

Ved disseminert gonokokksykdom foreligger hovedsakelig purulent artritt eller et syndrom med tenosynovitt, dermatitt og polyartralgia, eventuelt en kombinasjon av dette (4, 5).

Denne pasienten hadde åpenbart septisk artritt, med purulent leddvæske og oppvekst av bakterier. I tillegg hadde han klinisk tenosynovitt, dermatitt og polyartralgia. Hovedsymptomene var sterke smerter i høyre ankel, ledsaget av høy feber og generelle smerter i kroppen. I tillegg fant vi ved undersøkelse erytem på høyre legg, petekialt utslett på høyre fot og hydrops i høyre kne. Han hadde også generelle smerter i skuldre, rygg og venstre hoft.

Invasiv gonokokksykdom er assosiert med komplementmangel og systemisk lupus erythematosus (SLE). Pasienten hadde ikke hatt dette. Prøve på antinukleære antistoffer (ANA) var negativ, og komplementtest var normal.

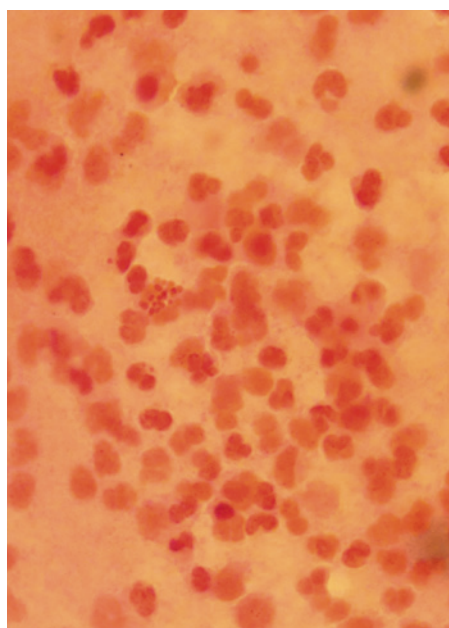
Diagnostikk, resistens og behandlingsslengde

Direkte mikroskopi av leddvæske har en høy forekomst av falskt negative funn ved sepsiske artritter, og sensitivitetstall fra under 50 % til 78 % er oppgitt (6, 7).

Metoden brukes likevel ved alvorlige infeksjoner der funn ved mikroskopi vil kunne ha konsekvens for valg av behandling. For vår pasient sikret metoden at det raskt ble skiftet behandling til korrekt antibiotika. Flere mikrobiologiske laboratorier i Norge kan nå også hurtig påvise gonokokker med nukleinsyreamplifiseringstester (PCR).

Isolatet var resistent for ampicillin og ciprofloxacin. Av antibiotika som isolatet var følsomt for, var kun ceftriaxon og azitromycin registrert i Norge, mens spectinomycin måtte bestilles med en leveringstid på cirka tre uker.

I litteraturen er det angitt at 7–10 dager samlet behandlingstid vanligvis er nok for gonokokkartritt (8). Vi valgte å gi betydelig lengre behandling på grunn av vedvarende



Figur 2 Mikroskopifunn. Grampreparat som viser gramnegative diplokokker funnet ved punksjon av høyre ankel

Gonoré meldt MSIS etter påvisningsmetode



Figur 3 Oversikt over antall meldte gonorétilfeller, forekomst etter påvisningsmetode (10). Illustrasjonen er basert på Folkehelseinstituttets figur og gjengitt med tillatelse fra Øivind Nilsen

smerter, febrilia og høye inflammasjonsmarkører. Vi valgte derfor intravenøs ceftriaxon initialt mens vi dekket med peroral azitromycin så lenge han fikk adjuvant steroidbehandling.

Adjuvant steroidbehandling ble valgt da vi oppfattet vedvarende febrilia til å være immunologisk utløst og hans hydrops i høyre kne til å være reaktiv artritt (8).

Kirurgisk behandling: Tapping versus skylling

Generelt anbefales artroskopisk skylling ved septisk artritt. Ved gonokokkartritt er det anbefalt enten skylling eller gjentatte punksjoner. Vi valgte gjentatte punksjoner (8). Det forelå svært beskjeden mengde leddvæske, slik at risikoen for leddskade syntes lav.

Årlig antas det å forekomme minst 78 millioner nye gonorétilfeller globalt (9). Funn av *Neisseria gonorrhoeae* er i Norge meldepliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Folkehelseinstituttet har i de senere årene rapportert om stadig økende forekomst (10) (fig 3).

Man har også lenge sett en bekymringsfull økning i ciprofloksacinresistente isolat både i Norge og internasjonalt, noe som førte til at ciprofloksacin ble forlatt som empirisk behandling i norske retningslinjer fra

2013 (11, 12). Også cefalosporinresistens er økende globalt, og sykdommen blir stadig vanskeligere å behandle (13).

Vår pasient presenterte seg med atypisk klinisk bilde. Sykdommen er økende, og det er viktig at både helsearbeidere og personer i risikogrupperne er oppmerksomme på sykdommen, også ved atypiske symptomer.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Vi takker Øivind Nilsen, seniorrådgiver ved Avdeling for infeksjonsovervåking, Folkehelseinstituttet, for hjelp med manuskriptet.

Olav Lutro (f. 1973)

er spesialist i infeksjonssykdommer og post-overlege, med hovedinteresse for ortopediske infeksjoner.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kristine Lillebø (f. 1981)

er lege i spesialisering i medisinsk mikrobiologi, for tiden i sideutdanning ved Seksjon for infeksjonsmedisin, Medisinsk avdeling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Johannes Cornelis Schrama (f. 1960)

er spesialist i ortopedisk kirurgi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Håvard Dale (f. 1966)

er spesialist i ortopedisk kirurgi og seksjons-overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Haakon Sjørusen (f. 1947)

er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege. I tillegg er han professor ved Klinisk institutt 2, Medisinsk-odontologisk fakultet, Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 527–44.
2. O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 395–406.
3. Holmes KK, Counts GW, Beaty HN. Disseminated gonococcal infection. *Ann Intern Med* 1971; 74: 979–93.
4. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8. utgave. Elsevier Saunders 2014: 1448–91.
5. Barth WF, Segal K. Reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Am Fam Physician* 1999; 60: 499–503, 507.
6. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet* 1998; 351: 197–202.
7. Stirling P, Faroug R, Amanat S et al. False-negative rate of gram-stain microscopy for diagnosis of septic arthritis: suggestions for improvement. *Int J Microbiol* 2014; 2014: 830857.
8. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 201–8.
9. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One* 2015; 10: e0143304.
10. Folkehelseinstituttet. Gonoré og syfilis i Norge 2014. <https://fhi.no/globalassets/migrering/dokumenter/pdf/gonore-syfilis-2014.pdf> [25.10.2016].
11. Moi H. Ny behandlingsanbefaling ved gonoré. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1169.
12. Hjelmevoll SO, Golparian D, Dedi L et al. Phenotypic and genotypic properties of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Norway in 2009: antimicrobial resistance warrants an immediate change in national management guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1181–6.
13. Wright DJ, Azadian B. Cephalosporin resistance in gonorrhoea. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 728–30.

Mottatt 22.3. 2016, første revisjon innsendt 16.8. 2016, godkjent 25.10. 2016. Redaktør: Liv-Ellen Vangnes.