

Katja Halilović¹

Pozabljena bolezen

22-letna študentka je prišla na internistično prvo pomoč (IPP) zaradi močne bolečine v žrelu, produktivnega kašlja z rjavim izpljunkom in desnostranske bolečine v otrdelem in zatečenem vratu, prav tako je težko dihala, pred sprejemom je tudi dvakrat bruhala. Njene težave so se začele tri dni prej z blago povišano telesno temperaturo (37,5 °C), bolečim in pordelim žrelom ter povečanima tonzilama, zato je takrat obiskala osebnega zdravnika, ki ji je diagnosticiral virusni tonzilitis. Zaradi hudega poslabšanja počutja, nezmožnosti požiranja in pojava izpljunka je tri dni kasneje obiskala IPP.

Bolnica je pri 18 letih prebolela infekcijsko mononukleozo oz. okužbo z virusom Epstein-Barr (angl. Epstein-Barr virus, EBV). Zanikala je uživanje alkohola, kajenje, uporabo prepovedanih drog, prav tako ni redno jemala zdravil ali kontracepcijskih tablet. Cepljena je bila po programu. Povedala je, da je bila v stiku s svojo sostanovalko v študentskem domu, ki je po petih dneh podobnih simptomov ozdravela.

Ob sprejemu v bolnišnico je njeno stanje ustrezalo sepsi. Bolnica je bila budna, a zmedena. Telesna temperatura, merjena aksilarno, je znašala 39 °C, frekvenca dihanja 24 vdihov/min, srčna frekvenca 125 utripov/min, krvni tlak 90/65 mmHg, saturacija arterijske krvi brez dodanega kisika pa 92%. Na desni strani vratu je bila opazna izrazita, čvrsta, topla in močno boleča otekline vzdolž sterno-kleidomastoidne mišice z omejeno gibljivostjo vratu. Bolnica je težko dihala, nad pljuči so se desno bazalno slišali poki. Trebuh je bil na otip boleč, zaznali so tudi povečanje vrane in jeter. Laboratorijske preiskave so pokazale povišane vrednosti C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP) do 130 mg/l, levkocitozo ($28,5 \times 10^9/l$), pri čemer so nevtrofilci predstavljali 88% vseh belih krvnih celic, trombocitopenijo ($100 \times 10^9/l$) in povišane vrednosti laktata ter bilirubina. Protrombinski čas (angl. prothrombin time, PT) je znašal 17,5 s, mednarodno uravnano razmerje (angl. international normalized ratio, INR) pa je bilo 1,6. Testi so prav tako nakazovali na povišane vrednosti jetrnih encimov aspartat aminotransferaze (angl. aspartat aminotransferase, AST) in alanin aminotransferaze (angl. alanin aminotransferase, ALT).

Zaradi oteklega in bolečega vratu ter kliničnega suma na vensko trombozo so najprej opravili UZ vratu z barvnim doplerjem, ki je kot hitra metoda potrdila odsotnost pretoka v desni notranji jugularni veni, prav tako se ob pritisku z UZ-sondo vena ni zaprla. CT-angiografija vratu je natančno potrdila trombozo desne notranje jugularne vene. CT prsnega koša je pokazal več periferno razporejenih nodularnih infiltratov, pri čemer so bili nekateri že kavitirani, kar je potrdilo sum na septično pljučno embolijo. Poleg tega je bila ob desni zunanji karotidni arteriji vidna nepravilna kontrastna polnitev, ki je bila neposredno povezana z arterijskim lumnom in obdana z vnetno spremenjenim tkivom. Izvid je bil visoko sumljiv za infekcijsko psevdanevrizmo zunanje karotidne arterije. Prav tako je bila na sliki vidna zapora desne notranje karotidne arterije. Bolnico so zaradi dihalne stiske dve uri po prihodu intubirali in sprejeli na enoto intenzivne terapije.

Hemokulture, odvzete ob sprejemu, so po 48 urah pokazale rast po Gramu negativnega anaerobnega bacila – *Fusobacterium necrophorum*.

¹ Katja Halilović, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.halilovic@medrazgl.si

Vprašanja

1. Zakaj niso hudega razvoja bolezni preprečili že v začetnih fazah? Kaj je bila naša delovna diagnoza?
2. Zakaj ima diagnosticirana bolezen vzdevek »pozabljena bolezen«?
3. Kaj je vključevala naša diagnostika? Zakaj je bila prisotna večsistemska prizadetost organov?
4. Kako je lahko preprosta angina privedla do tromboflebitisa? Kakšno je patofiziološko ozadje bolezni?
5. Kako so primer razrešili? Kako je potekalo zdravljenje in kaj so bili morebitni zadržki?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednjih straneh.

Odgovori

1. Prehod od na videz preproste angine do septične tromboze je bil težko predvidljiv. Bolnica je namreč v prvih dneh poteka bolezni tožila le o bolečem grlu, povečanih tonzilah, pordelem žrelu in blago povišani telesni temperaturi. Krvna slika, pridobljena v zdravstvenem domu, je pokazala blago povišano število levkocitov ($11 \times 10^9/l$), kjer je bil delež nevtrofilcev 64-% in limfocitov 23-%, CRP je znašal 13 mg/l. V sodobni primarni medicini strokovne smernice (kot so Centorjeva merila) odsvetujejo predpisovanje antibiotikov za vnetja žrela, razen če je izrecno dokazan streptokok skupine A. Osebni zdravnik je zato s pomočjo klinične slike posumil na nosno-žrelno okužbo virusnega izvora. Postavil je diagnozo virusnega tonzilitisa in svetoval simptomatsko zdravljenje. Prav tako je anamneza podobno obolele sostanovalke v tem primeru delovala zavarujoča, saj je dejstvo, da je imela podoben potek, lahko zdravnika pomirilo, da gre za isto, nenevarno okužbo. Kljub temu pa se je v naslednjih 72 urah bolničino stanje poslabšalo. Razvila je visoko vročino, izrazito enostransko bolečino in otekline vratu, težko je požirala. Nato sta se pojavila dispneja in produktiven kašelj z rjavkastim izpljunkom. Takšen potek je vzbudil sum na razvoj zapletov akutnega tonzilitisa, klinična slika z znaki sepse pa se je najbolj skladala z Lemierrovim sindromom. Za postavitev te diagnoze mora biti zagotovljena triada kriterijev, in sicer:

- nedavna nosno-žrelna okužba,
- tromboflebitis notranje jugularne vene ter
- septični metastatski zapleti (v obravnavanem primeru predvsem septični pljučni embolizem).

Kljub temu pa pri obravnavani bolnici ni šlo zgolj za klasičen Lemierrov sindrom, temveč za njegovo izjemno zapleteno obliko z infekcijsko psevdanevrizmo zunanje karotidne arterije in sočasno trombozo notranje karotidne arterije. Šele dva dni po sprejemu na IPP so lahko z dokazom okužbe s *Fusobacterium necrophorum* dokončno zanesljivo postavili diagnozo Lemierrovega sindroma (1–3).

2. Lemierrov sindrom imenujemo »pozabljena bolezen« (angl. *the forgotten disease*), ker je po odkritju antibiotikov v sredini 20. stoletja postal izjemno redek zaplet vnetij žrela. Pred tem je leta 1936 francoski mikrobiolog André Lemierre objavil raziskavo 20 bolnikov, pri katerih je prepoznal podobno zaporedje dogodkov z začetkom bolezni kot gnojne okužbe tonzil, ki se nato razširi v globlje strukture vratu in povzroči septični tromboflebitis, iz katerega se okuženi strdki razsejejo v oddaljene organe. Zaradi hitrega napredovanja je smrtonosni izid doživelo 90 % vseh opisanih primerov. Ko so zdravniki začeli rutinsko zdraviti vsakodnevne angine z antibiotiki, se je pojavnost bolezni zmanjšala (1, 3). Ker se večina zdravnikov danes v svoji celotni karieri s tem sindromom nikoli ne sreča, je bolezen utonila v pozabo, kar pa predstavlja resno nevarnost, saj lahko pomanjkanje suma vodi v nevarne zamude pri diagnozi, kot se je zgodilo tudi pri obravnavani bolnici (4). Lemierrov sindrom je redka bolezen, ki letno po celem svetu prizadene 0,6–2,3/1.000.000 oseb, predvsem mlade zdrave odrasle med 16. in 25. letom starosti. Smrtnost je dandanes manj kot 5-%, trajne posledice pa ostanejo pri približno 10 % bolnikov (2). Zakaj pa je opisovanje našega primera sploh pomembno? V zadnjih desetletjih se namreč opaža ponoven porast pojavnosti bolezni pri mladih odraslih, predvsem zaradi upada rutinskega predpisovanja antibiotikov za boleče žrelo in

manjšega števila opravljenih tonzilektomij. Prav tako prikazi primerov kažejo, da so zamude v diagnozi zaradi nepoznavanja bolezni tudi do pol meseca, zapleti pa lahko vključujejo trombozo možganskih sinusov, meningitis, septični pljučni embolizem, septični artritis, endokarditis ali perikarditis (3–6).

3. Diagnoza se postavi na podlagi klinične slike, laboratorijskih preiskav in slikovne diagnostike. Pri pregledu vratu je bila pomembna boleča, topla in čvrsta oteklina ob sternokleidomastoidni mišici, t. i. znak vrvice (angl. *cord sign*), ki je posledica tromboflebitisa notranje jugularne vene in jo je mogoče zamenjati za povečane in boleče vratne bezgavke (2, 3). Če je prisotna še anamneza žrelne okužbe, je ob takšnih znakih v začetku smiselno izvesti UZ z barvnim doplerjem za izključitev venske tromboze v jugularni veni. Ker pa UZ ne omogoča prikaza globljih predelov pod ključnico ali čeljustjo, je zlati standard CT-angiografija, ki natančno prikaže celotno anatomijo parafaringealnega prostora, vensko trombozo in morebitne nevarne zaplete na sosednjih arterijah. Ko se strdki in bakterije razširijo po sistemskem obtoku, povzročijo metastatska gnojna žarišča v različnih oddaljenih tkivih. Privede lahko do pljučne embolije s plevralnim empiemom (v 92 % primerov), gnojnih abscesov v kosteh in mišicah ali do znotrajmožganskih zapletov. Ob sumu na omenjene zaplete se opravi še CT prsnega koša in glave. V redkih primerih bolezen privede do meningitisa, ishemije okončin ali ledvične odpovedi. Tudi pri obravnavani bolnici je prišlo do dveh nenavadnih in redkih zapletov, in sicer psevdanevrizme zunanje karotidne arterije ter strdka v notranji karotidni arteriji. Dokončna mikrobiološka potrditev se izvede z odvzemom hemokultur ob sprejemu, najpogostejše nato z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) odkrijejo prisotnost bakterije *Fusobacterium necrophorum* (3–5, 7).

Ob sprejemu v bolnišnico sistemska sepsa prizadene kar 83 % bolnikov z Lemierrovim sindromom, pri čemer jih 18 % razvije septični šok (3). Zaradi sistemske vazodilatacije in hipotenzije (bolničin krvni tlak je ob sprejemu znašal le 90/65 mmHg) pride do zmanjšane prekrvitve tkiv in nezadostne oskrbe s kisikom. Celice so v teh razmerah prisiljene preiti na anaerobno presnovo, pri kateri se kot končni produkt kopiči laktat. Pri bolnikih z Lemierrovim sindromom je zaradi nastajanja krvnih strdkov v notranji jugularni veni, metastatske embolizacije in sistemske sepse pogosto prisotna trombocitopenija (8). Pojavi se tudi tveganje za diseminirano intravaskularno koagulacijo (angl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), ki vodi do hudih krvavitev (2, 3). Tudi rezultata PT in INR pri obravnavani bolnici nakazujeta na podaljšano strjevanje krvi. Pri približno 30 % bolnikov se pojavi povečana vranica in jetra zaradi širjenja septične okužbe po telesu in nastanka gnojnih abscesov v teh organih. Povišana vrednost bilirubina je kazala na morebitnoolestazo, povezano s sepsjo, medtem ko so povišane vrednosti AST in ALT nakazovale na sočasno manjšo jetrno okvaro.

Diferencialna diagnostika Lemierrovega sindroma je izjemno široka in predstavlja velik izziv za zdravnike. Enostavno virusno vnetje žrela je najpogostejša zgodnja napačna diagnoza ob sprejemu, s katero se sreča večina bolnikov. Začetni simptomi (bolečina v žrelu) se pogosto že povsem umirijo, ko bolnik poišče pomoč zaradi hudih sistemskih zapletov. Zdravniki lahko zato napačno sumijo na bakterijsko pljučnico, infekcijski endokarditis ali intraabdominalno sepsjo kot primarni vzrok. Pri tem se zdi ključna ugotovitev bakterijske okužbe in primarnega krvnega strdka v notranji jugularni veni (3, 7).

4. Mikrobiološki povzročitelj Lemierrovega sindroma je strogo anaerobna, po Gramu negativna bakterija *Fusobacterium necrophorum*, ki je normalno prisotna v ustni sluznici in prebavilih. Patofiziološki proces se začne na tonzilah, kjer predhodne virusne okužbe povečajo verjetnost za pojav Lemierrovega sindroma (zlasti z EBV, ki ga je štiri leta prej prebolela tudi obravnavana bolnica). Omenjeni virus lahko poškoduje sluznično pregrado in oslabi lokalno imunost z zmanjšanjem izločanja imunoglobulinov A in G (IgA in IgG), kar bakteriji omogoči neposreden prodor v globlja tkiva (3, 9, 10). Okužba ima poleg ustne votline lahko izvor tudi v spolovilih in sečilih, zlasti pri ženskah po splavu ali porodu (11). Prav tako lahko to bakterijo najdemo pri hudih abscesih čeljusti ali zob. Zobozdravstveni posegi, huda zobna gniloba ali okužbe dlesni lahko tem mikroorganizmom omogočijo, da predrejo sluznično pregrado ustne votline (12). V raziskavah domnevajo, da se okužba iz tonzil širi v parafaringealni prostor in nato do notranje jugularne vene po naslednjih možnih poteh (3):

- z lokalnim širjenjem,
- s hematogenim širjenjem s tromboflebitisom tonzilarnih ven neposredno v jugularno veno,
- z limfogenim širjenjem, kjer limfadenitis (vnetje bezgavk) povzroči vnetje venske stene, ali
- z neposrednim širjenjem gnojnega abscesa, ki neposredno poškoduje steno bližnjih žil, v obravnavanem primeru notranje jugularne vene in notranje ter zunanje karotidne arterije.

Če bakterija prodre v retrofaringealni prostor, lahko povzroči nevarne zaplete, kot sta meningitis ali mediastinitis. Virulentni dejavniki bakterije lahko vplivajo na endotelij, trombocite in koagulacijski sistem ter tako v okviru lokalnega vnetja prispevajo k nastanku septičnega strdka. Med pomembne virulentne dejavnike bakterije spada levkotoksin A, topen eksotoksin, ki sproži apoptozo nevtrofilcev in makrofagov ter povzroči nekrozo tkiva in nastanek gnojnih abscesov. Drugi virulentni dejavniki, kot so endotoksin lipopolisaharid, ki sproži sistemsko vnetje (septo), ter hemaglutinini in adhezini, povzročajo agregacijo trombocitov in adhezijo na endotelij, kar neposredno spodbuja nastajanje strdkov v venah. Bakterija ima sposobnost uspevanja in razmnoževanja znotraj nastalih strdkov, kar vodi v septični tromboflebitis. V zadnjih letih se vse več pozornosti namenja bodisi prirojeni bodisi pridobljeni trombofiliji kot dejavniku tveganja za tromboembolične bolezni. V literaturi so opisani primeri Lemierrovega sindroma z obsežno trombozo in zmanjšano koncentracijo antitrombina III, odpornostjo na aktivirana beljakovina C in mutacijo dejavnika V Leiden, mutacijo protrombinskega gena in povišano vrednostjo lipoproteina(a), antifosfolipidnim sindromom, genetskimi spremembami, povezanimi s povečano tvorbo protrombotičnih ali zmanjšano tvorbo fibrinolitično aktivnih dejavnikov (3, 9, 10). Bakterija *Fusobacterium necrophorum* je v približno 90 % odgovorna za razvoj Lemierrovega sindroma, vendar pa bolezen lahko povzročijo tudi druge bakterije, kot so *Streptococcus anginosus* in *pyrogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ter *Leptotricha buccalis*. Nekatere raziskave nakazujejo, da je okužba lahko tudi večmikrobna, pri čemer prevladujejo predvsem anaerobne bakterije (2, 3).

5. Zdravljenje vseh zapletov Lemierrovega sindroma zahteva večdisciplinarno ukrepanje (3). Pri obravnavani bolnici so se morali osredotočiti na razrešitev naslednjih zapletov bolezni:

- okužbe z anaerobnim bacilom,
- tromboze notranje jugularne vene,
- metastatskega septičnega tromboflebitisa v pljučih in
- psevdoanevrizme zunanje karotidne arterije.

Ključna je bila hitra uvedba antibiotičnega zdravljenja, in sicer z metronidazolom (v kombinaciji s penicilinom ali cefalosporini druge in tretje generacije), klindamicinom, karbapenemi ali kombinacijami s selektivnimi zaviralci β -laktamaz (angl. *β -lactamase inhibitors*) (kombinacija piperacilin/tazobaktam), izogibati pa se je treba makrolidom in tetraciklinom, saj je bakterija nanje odporna (1, 4, 5, 13). Obravnavano bolnico so prednostno zdravili z intravensko kombinacijo metronidazola in penicilina še šest tednov, saj so morali zagotoviti, da je antibiotik prodrl v strdke. Pri bolnici so se poslužili tudi plevralne drenaže empiema.

Uvedba antikoagulacijskega zdravljenja pri bolnikih z Lemierrovim sindromom ostaja predmet razprav, saj ni dovolj randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi zanesljivo pokazale, da takšno zdravljenje izboljša preživetje ali preprečuje septične embolizacije. Številni bolniki namreč ob ustreznem antibiotičnem zdravljenju in drenaži gnojnih žarišč okrevajo tudi brez nje. Poleg tega antikoagulacijsko zdravljenje povečuje tveganje za krvavitve pri akutno septičnih bolnikih, zlasti ob trombocitopeniji, motnjah koagulacije ali DIC (1, 3, 14). Kljub temu je bila pri naši bolnici zaradi obsežne tromboze desne notranje jugularne vene, že prisotne septične pljučne embolije in sočasne zapore desne notranje karotidne arterije uvedba antikoagulacijskega zdravljenja za šest mesecev utemeljena, saj je bilo treba zmanjšati tveganje za napredovanje tromboze in možganske ishemične zaplete. Pomembno je, da je bilo zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom uvedeno šele po kirurški oskrbi psevdoanevrizme, s čimer so tveganje za razpok in masivno krvavitev bistveno zmanjšali (15). V redkih primerih je potrebno kirurško zdravljenje z ligacijo ali celo odstranitvijo jugularne vene, kar pri obravnavani bolnici ni bilo potrebno, saj se je uvedba antikoagulacijskega zdravljenja izkazala za učinkovit pristop (16). Psevdoanevrizmo zunanje karotidne arterije so razrešili v dveh stopnjah. Najprej so izvedli nujno znotrajžilno spiralno embolizacijo (angl. *endovascular coiling*), pri čemer so spirale vstavili v zunanjo karotidno arterijo. To je bil ključen korak za zmanjšanje pretoka krvi v psevdoanevrizmo, s čimer so preprečili njen morebitni razpok. V drugem koraku so drenirali velik absces, ki je ležal nad razcepiščem notranje in zunanje karotidne arterije, nato pa uspešno odprli psevdoanevrizmo ter odstranili vstavljene spirale. Sledila je odprta ligacija zunanje karotidne arterije in odstranitev okuženega tkiva znotraj same aneurizme. Za dodatno zaščito arterij so sternokleidomastoidno mišico premaknili medialno. Ker je bila desna notranja karotidna arterija že predhodno zamašena, bolnica pa ni imela nevroloških izpadov, so se kirurgi med operacijo odločili, da žile ne bodo mobilizirali, saj bi to lahko sprožilo nevarno odcepitev strdka v možgane (15). Eno leto po operaciji, zdravljenju z antibiotiki in antikoagulanti je bolnica popolnoma okrevala.

ZAHVALA

Za strokovno pomoč in pregledovanje članka se iskreno zahvaljujem Andreju Bergauerju, dr. med.

LITERATURA

1. Amarnani S, Ranjan A. Lemierre's syndrome: A lethal complication of acute tonsillitis. *Cureus* 2022; 14 (10): e30072. doi: 10.7759/cureus.30072
2. Gaillard F, Hsu C. Lemierre syndrome [internet]. Cotham: Radiopaedia; 2026 [citirano 2026 Jul 18]. Dostopno na: <https://radiopaedia.org/articles/lemierre-syndrome>
3. Riordan T. Human infection with *fusobacterium necrophorum* (necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20 (4): 622–59. doi: 10.1128/CMR.00011-07
4. Flis V, Kobilica N, Bergauer A. Lemierre's syndrome: Case of a patient with pulmonary embolism and cavernous sinus thrombosis complicating a septic internal jugular vein thrombus. *Signa Vitae.* 2012; 7 (2): 60–2. doi: 10.22514/SV72.102012.12
5. Flis V, Borovšak Z. Peripheral arterial embolization and limb ischemia complicating septic internal jugular vein thrombosis: A case report of Lemierre's syndrome. *Act Med Biotechnic.* 2015; 8 (1): 59–64. doi: 10.18690/actabiomed.118
6. Ayaz A, Mathews J, Majeed S, et al. The »forgotten disease« in a healthy young adult: A case report of Lemierre's syndrome. *Cureus.* 17 (9): e93042. doi: 10.7759/cureus.93042
7. Xie M, Liu J, Zheng J, et al. Lemierre syndrome: Report of a case with an innovative diagnostic method and literature review. *Infect Drug Resist.* 2024; 17: 1–10. doi: 10.2147/IDR.S439069
8. Below S, Williams E. Lemierre's syndrome causing profound thrombocytopenia and respiratory failure: A case report: Lemierre's syndrome with thrombocytopenia. *Thromb J.* 2021; 19 (1): 52. doi: 10.1186/s12959-021-00306-6
9. Wang FF, Zhao PY, He XJ, et al. *Fusobacterium necrophorum* promotes apoptosis and inflammatory cytokine production through the activation of NF- κ B and death receptor signaling pathways. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 827750. doi: 10.3389/fcimb.2022.827750
10. Carrara A, Bertelli C, Gardiol C, et al. Association of pathogenic determinants of *Fusobacterium necrophorum* with bacteremia, and Lemierre's syndrome. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 19804. doi: 10.1038/s41598-024-70608-y
11. Brown M, Imam S, Pagkas-Bather J. *Fusobacterium necrophorum* associated with pelvic infections: A case series and literature review. *IDCases.* 2025; 39: e02190. doi: 10.1016/j.idcr.2025.e02190
12. Centor RM, Atkinson TP, Xiao L. *Fusobacterium necrophorum* oral infections – A need for guidance. *Anaerobe.* 2022; 75: 102532. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022
13. Dalen CT, Mekhail AM. Lemierre syndrome: Early recognition and management. *CMAJ.* 2015; 187 (16): 1229–31. doi: 10.1503/cmaj.150476
14. Adedeji A, Chukwura O, Obafemi T, et al. Anticoagulation strategies in the management of Lemierre syndrome: A systematic review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2021; 55 (5): 658–65. doi: 10.1177/1060028020957620
15. Chamseddin KH, Kirkwood ML. Lemierre's syndrome associated mycotic aneurysm of the external carotid artery with primary internal carotid artery occlusion in a previously healthy 18-year-old female. *Ann Vasc Surg.* 2016; 36: 291.e11–291.e14. doi: 10.1016/j.avsg.2016.03.008
16. Kirk C, Flinn WR, Neschis DG. Lemierre's syndrome: A potentially fatal complication that may require vascular surgical intervention. *J Vasc Surg* 2005; 42 (5). 1023–5. doi: 10.1016/j.jvs.2005.07.005