

# Post-streptokokken syndromen: Post-streptokokken reactieve myalgie een aparte entiteit?

J.C. Wanten, M. Janssen, T.L. Jansen

Myalgie is een veelvoorkomende – doorgaans onschuldige en zelflimiterende – klacht in de poliklinische reumatologische praktijk met een uitgebreide differentiaal-diagnose. [1] Veelal denken we hierbij aan overbelasting, fibromyalgie, statinegebruik of polymyalgia rheumatica (PMR). Myalgie kan zich plotsklaps of geleidelijk en meestal zonder evidente spierzwakte presenteren, maar gaat vaak wel gepaard met stramheid. Van belang is dat er wordt nagegaan of myalgie een symptoom is van een onderliggende aandoening.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een patiënte, een 68-jarige vrouw, werd ingestuurd wegens plotseling ontstane invaliderende, ernstige spierklachten met hieraan voorafgaand een griepachtig beeld met forse keelpijn. Zij had geen koorts of koude rillingen gehad. De medische voorgeschiedenis van de patiënte bestond uit een goed gereguleerde diabetes mellitus type 2, hypertensie en een status na een Cerebrovasculair Accident (CVA) zonder restverschijnselen. De spierklachten lokaliseerden zich voornamelijk in de nek, handen en armen, met een ochtendstijfheid van twee uur. Er was geen sprake van typische schoudergordel-of bekkengordelpijn of stijfheid. Buiten de klachten gaf patiënte geen andere klachten aan.

Bij lichamenlijk onderzoek werden geen afwijkingen gezien; de patiënte had een goede proximale en distale spierkracht en geen tekenen van synovitis. Bloedonderzoek toonde een duidelijke acute faserespons: bezinking 50 mm/uur (N<20 mm/uur), CRP 11 mg/l (N<5mg/dl) en een microcytaire anemie (Hb 5,4mM met MCV 83 fl). Vanwege de voorafgaande forse keelinfectie werd een

uitgebreider lab ingezet: anti-streptolysine-O-titer (AST) was fors verhoogd (2054 IU/ml), evenals anti-DNAse B (1200 U/ml). Gezien deze hoge titerwaarden werd post-streptokokken reactieve myalgie (PSRM) vermoed en een PMR minder aannemelijk geacht.

Vanwege de fors invaliderende spierklachten werd een prednisonkuur 20mg/dag gestart, waarbij het beloop van de AST en anti-DNAse-titerwaarden werden opgevolgd (zie verloop titerwaarden in tabel 1). Na twee maanden werd de dosis prednison verlaagd naar 10mg om de dag en in de drie maanden daarna werd deze verder afgebouwd. Uiteindelijk heeft dit beleid na vijf maanden geleid tot een complete remissie van het PSRM-beeld.

## BESCHOUWING

In de praktijk is myalgie een regelmatige reden voor een verwijzing naar de polikliniek reumatologie.

Bezinking, CRP en creatinekinase (CK) zijn essentieel voor de differentiaaldiagnose van myalgie. Myalgie kent uiteenlopende oorzaken: van overbelasting na training, fibromyalgie, infecties, endocriene aandoeningen, medicamenteus-geïnduceerde oorzaken, systeemziekten, tot eventueel maligniteiten. [2] De myalgische klachten kunnen differentiaaldiagnostisch worden ingedeeld in myalgie met of zonder verhoogde inflammatieparameters (BSE/CRP), weergegeven in tabel 2. Myalgische pijnen worden veroorzaakt door activatie van specifieke nociceptoren. Deze nociceptoren kunnen geprikkeld en geactiveerd worden door sterke mechanische stimuli, zoals trauma of mechanische overbelasting, maar ook door endogene inflammatoire mediators. [3] Bij verhoogde inflammatieparameters moet men naast de inflammatoire reumatische aandoeningen ook alert zijn op aandoeningen van infectieuze aard die geassocieerd kunnen worden met myalgische klachten. [1]

J.C. Wanten, coassistent, Universiteit Maastricht

M. Janssen, reumatoloog, VieCuri Medisch Centrum, Venlo

T.L. Jansen, reumatoloog, VieCuri Medisch Centrum, Venlo

In bovenstaande casus wordt het vermoeden dat de oorzaak van de myalgische klachten van post-infectieuze aard is, groter door de fors verhoogde AST en Anti-DNAse B-titerwaarden. Diffuse myalgische klachten die niet gepaard gaan met artritis na een streptokokkeninfectie, worden tot op heden 'niet officieel' tot het post-streptokokkensyndroom gerekend. [2]

Bekende post-streptokokkensyndromen zijn onder andere acute reuma en glomerulonephritis, evenals reactieve artritis. [1,4] Daarnaast wordt het verband van een post-streptokokkeninfectie met myalgie klinisch herkend en zijn er enkele case-reports gerapporteerd waarin acute myalgieën worden geassocieerd met een streptokokken keel- of huidinfectie. Men spreekt hier over een nieuwe entiteit: 'post-streptokokken reactieve myalgie' (PSRM). [1,4] Is de streptokokkenkeelinfectie en de myalgie nu coincidentie of is er een causale relatie? Een dergelijke nieuwe diagnose voor de onderliggende oorzaak van myalgische klachten kan bepalend zijn voor de in te zetten behandeling, informatie aan de patiënt en de prognose.

Naast een positieve keelkweek kan serologisch onderzoek een (post-)streptokokkeninfectie aantonen

middels een verhoogde anti-streptolysine O-titer en Anti-DNAse B-titer. Bij PSRM is doorgaans ook een verhoogde CRP of bezinking en een normale creatininekinasewaarde. Streptokokken worden op basis van antigeen-serologie (Lancefield-groepen) tegen bepaalde polysacchariden in de bacteriële celwand geassocieerd. [1,4] Specifieke streptococcus-stammen worden geassocieerd met de specifieke lokalisatie van de infectie. Uit de literatuur blijkt dat PSRM kan worden veroorzaakt door de  $\beta$ -hemolytische groep A (GAS; de veelvoorkomende *S. pyogenes*) en groep G-streptococcus (GGS). Beide groepen streptokokken kunnen zorgen voor een titerstijging van het anti-streptolysine O. Het onderscheid tussen de GAS en GGS zit in de productie van anti-DNAse B. Deze antilichamen zullen wel ontstaan bij een GAS-infectie maar niet bij een GGS-infectie. [1,3,4] Een mogelijke associatie tussen een streptokokkeninfectie en post-streptokokken immuungemedieerde restverschijnselen lijkt steeds aannemelijker te worden in de pathogenese van PSRM. Omdat de immunrespons na een streptokokkeninfectie langzaam ontstaat, treden post-streptokokkensyndromen een tot drie weken na een doorgemaakte faryngitis of huidinfectie op. Daarom is het pas

Tabel 1. Het beloop van de AST en DNAse B-antistof gedurende het traject (normaalwaarden).

	April 2017	Mei 2017*	Juni 2017	Sept 2017	Jan 2018	Okt 2018
AST (IU/ml) (<200IU/ml)	2054.0	1888.6	717	420	234	165
Anti-DNAse B (U/ml) (<200U/ml)	1200	800	400	200	100	100
BSE (<20mm/uur)	50	43	44	22	27	16
CRP (<5,0mg/l)	11	6,9	7,2	1,6	1,9	1,2
CK (N:<145 U/l)	84	100	nv	nv	nv	nv

\*Start prednison 20mg daags en na 2 maanden 10mg om de dag.

Tabel 2. Differentiaaldiagnose myalgische klachten met/zonder verhoogd BSE/CRP. [1,5]

Myalgische klachten vaak met verhoogd BSE/CRP	Myalgische klachten zonder verhoogd BSE/CRP
<p>Viraal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Influenza, HIV, parvovirus B19, cytomegalovirus, echovirus, coxsackie B</li> </ul> <p>Bacterieel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Beta-hemolytische streptococcus</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Leptospira</i>, <i>Syphilis</i>, <i>Chlamydia</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> </ul> <p>Parasitair</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Toxoplasma</i>, <i>Isospora hominis</i>, <i>Pleistophora</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i>, <i>Spirometra spp.</i></li> </ul> <p>Multisysteemziekten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasculitis, SLE, reumatoïde artritis, polymyalgia rheumatica, syndroom van Sjögren polymyositis/dermatomyositis, sarcoidose</li> </ul> <p>Maligniteiten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paraneoplastisch syndroom, multipel myeloom, lymfomen, leukemieën, niercel-, maaag-, pancreas-, ovaria-, colon-, of prostaatacarcinoom</li> </ul>	<p>Mechanisch/traumatisch/overbelasting</p> <p>Elektrolytstoornissen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypokaliëmie, hypofosfatemie, hyperfosfatemie</li> </ul> <p>Endocriene oorzaken</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypercortisolisme, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie</li> </ul> <p>Metabole myopathieën</p> <p>Toxisch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alcohol, statines, sulfasalazine, colchicine, (hydroxyl)chloroquine, thyreostatica, statines, kinines</li> </ul> <p>Overig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fibromyalgie, chronisch vermoeidheidssyndroom</li> </ul> <p>Psychisch</p>

zinvol om deze antistoffen enkele weken na een heftige keelinfectie te bepalen en te herhalen om te kunnen bekijken of na een initiële stijging ook weer een daling optreedt (zie ook de beschreven patiënt). [2]

Van infectieuze myositis en pyomyositis, respectievelijk een inflammatie van spieren en een intramusculair abces, is wel bekend dat deze veroorzaakt kunnen worden door de streptococcus Lancefield A-, B-, C- en G-groep. De micro-organismen veroorzaken indirect een myositis via het immuunsysteem. In tegenstelling tot myalgie gaat myositis naast pijn, gepaard met zwelling van de spieren en/of zwakte. De groep A-streptokokken kan zelfs een necrotiserende myositis (fasciitis necroticans) teweegbrengen. [5]

Bekende streptokokkeninfecties als impetigo, cellulitis en fasciitis necroticans worden volgens de literatuur doorgaans niet geassocieerd met myalgische klachten. Myalgie hoort in principe niet bij de algemene symptomen van een streptokokkeninfectie. [6] Het post-streptokokkensyndroom met als solitaire klacht myalgie, is mogelijk een nieuwe entiteit in deze groep, en is bij zowel volwassenen als kinderen gerapporteerd. [1,4]

PMR is een frequent voorkomende reumatische aandoening die gepaard gaat met myalgische

klachten (tabel 3). Deze heeft een incidentie van 96 per 100.000. [7] Hierbij gaat het om een acuut ontstaan musculoskeletaal inflammatoir beeld, voornamelijk gelokaliseerd rondom de schouder- en bekkengordel. PMR komt voor bij de oudere patiënt (> 50 jaar, met een piek rond de 70 jaar). Hierbij horen verhoogde CRP- en BSE-waarden. [8,9]

De pathogenese van PMR is complex en niet volledig opgehelderd. Tot op heden zijn geen infectieuze oorzaken gevonden. Er zijn daarentegen de volgende suggesties gedaan: Influenza B-virus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae en parvovirus B19. [10] Sporadisch wordt ook een streptokokkeninfectie met PMR in verband gebracht. Tabel 3 geeft de verschillen tussen PMR en PSRM weer.

### CONCLUSIE

Wij beschreven een patiënt met uitgebreide myalgie na een streptokokkenkeelinfectie. De klachten verdwenen tijdens behandeling met prednison. In de literatuur zijn meerdere patiënten beschreven met een PSRM. Mogelijk is PSRM een uiting van een immuunrespons op een streptokokken(keel) infectie en is PSRM een nieuwe differentiaaldiagnose van een patiënt die zich presenteert met een heftig plotseling optredende, invaliderende myalgie. Bij een vermoeden van een streptokokkencomponent kunnen serologische testen en

Tabel 3. Overzicht polymyalgia reumatica en post-streptokokken reactieve myalgie.

	Polymyalgia reumatica (PMR)	Post-streptokokken reactieve myalgie (PSRM)
<b>Incidentie</b>	96/100.000 <sup>7</sup>	Sporadisch?
<b>Prevalentie</b>	0,85% <sup>7</sup>	
<b>Criteria</b>	Bilaterale schouder- en bekkengordelpijn en stijfheid met 1. Opkomen binnen 2 weken 2. Bezinking > 40mm/uur 3. Ochtendstijfheid >1 uur 4. Leeftijd > 65 jaar 5. Depressie 6. Gewichtsverlies 7. Bilaterale bovenarmpijn  <i>Waarschijnlijk als 3 of meer Bird-criteria (sensitiviteit 92% en specificiteit 80%)</i>	Bilaterale schouderpijn met stijfheid  met  Verhoogde anti-streptolysine O en/of anti-DNAse B-titer die in loop der maanden weer normaliseert  met  Verhoogde BSE en CRP zonder CK-stijging
<b>Behandeling</b>	Prednison 20-30g daags en taperen op geleide van kliniek plus BSE/CRP	Paracetamol/NSAIDs/kortdurend prednison
<b>Duur van behandeling</b>	25% gebruikt prednison > 4 jaar  Mediaan 16 maanden [8-31 maanden]	De patiënten, beschreven in de case-reports, zijn op verschillende manieren behandeld, zoals met: • Diclofenac, na 10 weken • Tramadol + penicilline i.m. voor 6 maanden; na 4 maanden klachtenvrij • Ibuprofen, na 3 weken klachtenvrij [1,4]

---

eventueel het afnemen van een keelkweek meer inzichten bieden. Het belang van de diagnose PSRM is vooral prognostisch. De volgende behandelopties zouden dan namelijk kunnen volstaan om de myalgie te verhelpen: paracetamol, NSAIDs en kortdurend prednison.

#### REFERENTIES

1. Jansen TL, Janssen M, Macfarlane J, de Jong A. Post-streptococcal reactive myalgia: a novel syndrome secondary to infection with group A or G streptococci. *Rheumatology*. 1998;37(12):1343-1348.
2. Ivory D, Folzenlogen D. Post Streptococcal Syndromes, A Rheumatologist Perspective. *Journal of Rheumatology*. 2009;6(2).
3. Mense S. Muscle Pain. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2008.
4. Arun Babu T, Venkatesh C. Post Streptococcal Myalgia: An Under-recognized Clinical Syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2011;79(3):383-385.
5. Crum-Cianflone N. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral Myositis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(3):473-494.
6. Raff A, Kroshinsky D. Cellulitis. *JAMA*. 2016;316(3):325. doi:10.1001/jama.2016.8825
7. Partington R, Helliwell T, Muller S, Abdul Sultan A, Mallen C. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1).
8. Mackie S. Polymyalgia rheumatica: pathogenesis and management. *Clinical Medicine*. 2013;13(4):398-400.
9. Guggino G, Ferrante A, Macaluso F, Triolo G, Ciccio F. Pathogenesis of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018;70(1):10.
10. Iwata K, Mizuno Y. A case of polymyalgia rheumatica following influenza B infection. *International Journal of General Medicine*. 2015;:345.

#### CORRESPONDENTIE

Joukje C. Wanten, coassistent

Universiteit Maastricht

E-mail: j.wanten@student.maastrichtuniversity.nl