

Rickettsiose som differentialdiagnostisk overvejelse ved rejserelateret feber

Line Kibsgaard¹, Jens Lindberg², Steen Villumsen³ & Carsten Schade Larsen¹

Feber hos den hjemvendte rejsende giver anledning til mange differentialdiagnostiske overvejelser. De fleste har »almindelige« infektioner som mave-tarm-, luftvejs- og urinvejsinfektioner [1-3]. Malaria, denguefeber og tyfus er de hyppigst diagnosticerede tropesygdomme, men 25-30% af patienterne bliver raske, uden at den udløsende årsag diagnosticeres [1, 3].

I flere undersøgelser har man påvist *Rickettsia*-infektion hos 2-4% af de hjemvendte rejsende med feber [1-5]. Sygdommen bliver dog formentlig hyppigt overset, dels fordi diagnosen ikke overvejes, dels fordi sygdommen ofte har et mildt forløb, og fordi den mikrobiologiske diagnose kun kan stilles ved brug af *Rickettsia*-specifikke metoder.

Rickettsioser ses oftest hos personer, der har været eksponeret for flåter, særligt jægere, men man kan også pådrage sig rickettsioser i bymiljøer via lopper og kropslus. Rickettsier er en mulig ætiologi hos en del af de rejsende, som ikke får stillet en diagnose [6].

HVAD ER RICKETTSIOSER?

Rickettsiose er infektion med *Rickettsia*-arter, der er små, obligat intracellulære bakterier. Der er identificeret 24 arter på verdensplan, og de inddeles fænotypisk i to biogrupper: *spotted fever group* (SFG) og *typhus group* (TG). Tyve arter er rapporteret som værende humanpatogene (Tabel 1). I tillæg beskrives ofte *scrub typhus group*, der forårsages af den *Rickettsia*-lignende bakterie *Orientia tsutsugamushi* [7, 8]. Den danske nomenklatur er vanskelig, da rickettsiose betegnes under et som plettyfus eller typhus exanthemicus. Infektion, der er forårsaget af agens fra TG, hedder på engelsk henholdsvis *epidemic typhus* (*R. prowazekii*) og *murine typhus* (*R. typhi*). I det efterfølgende anvendes betegnelsen epidemisk plettyfus (*R. prowazekii*) og endemisk plettyfus (*R. typhi*).

Infektioner med SFG-rickettsier er de hyppigst forekommende rickettsioser blandt rejsende og omfatter bl.a. *R. africae* (*African tick-bite fever* (ATBF)), *R. rickettsii* (*Rocky Mountain spotted fever* (RMSF)) og *R. conorii*. Flåter og lopper er vektorer for SFG-rickettsier og udgør sammen med små gnavere og rådyr det primære reservoir.

Infektioner med TG-rickettsier er meget sjældent

diagnosticeret og er hyppigst associeret med ophold under forhold, hvor hygiejnen er dårlig. Gruppen omfatter *R. prowazekii* og *R. typhi*. Mennesket og små gnavere er reservoir for *R. prowazekii*, hvor sygdommen kan persistere i en kronisk tilbagevendende form. Kropslus (*Pediculus humanus corporis*) er den vigtigste vektor for sygdommen. Det sidste store udbrud af epidemisk plettyfus var i en flygtningelejr i Burundi i 1997, hvor det blev anslået, at der var over 100.000 tilfælde [9]. I Europa ses sygdommen primært hos indvandrere og hjemløse [8-10].

Det væsentligste reservoir for *R. typhi* er rotter, specielt *Rattus norvegicus* og *Rattus rattus* [11, 12]. Endemisk plettyfus overføres til mennesker via lopper: *Xenopsylla cheopsis* (rotteloppe) og *Ctenocephalides felis* (katte- og pungrottelopper). *R. typhi* udskilles i loppens fæces, og mennesket smittes primært gennem brudte hudbarrierer i form af eskoriationer, loppebid og sår, sjældnere ved inhalation af indtørrede fækalier. *R. typhi* er levedygtig i loppefæces i årevis efter udskillelsen [12]. Under 50% af patienterne rapporterer om eksponering for lopper eller rotter [11, 12]. Endemisk plettyfus findes over hele verden med størst prævalens i tropiske/subtropiske områder med kystlinje og i storbyer med dårlig vektor- og reservoirkontrol [12].

STATUSARTIKEL

- 1) Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Skejby
- 2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Herning
- 3) Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut



FAKTABOKS

Rickettsiose er betegnelsen for infektion med *Rickettsia*, som er obligat intracellulære, pleomorfe, gramnegative bakterier.

Der er identificeret 24 forskellige *Rickettsia*-arter, der opdeles i to biogrupper: *spotted fever group* og *typhus group*.

Rickettsia kan overføres af flåter, lopper og kropslus, som også ofte er det vigtigste reservoir.

De kliniske symptomer og biokemiske fund er ofte uspecifikke, og rickettsioser bliver formentlig betydeligt underdiagnosticeret, så den reelle forekomst i Danmark kendes ikke.

Rickettsia kan ikke dyrkes ved almindelige metoder, og diagnostik i den akutte fase er baseret på en specifik polymerasekædereaktionsanalyse og senere på serologiske undersøgelser.

Man skal overveje rickettsioser hos hjemvendte rejsende med feber, hvor der ikke er påvist anden ætiologi.

Ved klinisk mistanke om *Rickettsia*-infektion bør der påbegyndes empirisk behandling med doxycylin, som er førstevalg til behandling af rickettsioser. Betalactam-antibiotika har ingen effekt på *Rickettsia*.

TABEL 1

Skema med opdeling af humanpatogene *Rickettsia*-grupper, bakterienavn, vektorer, sygdomme og geografi.

Gruppe	Navn	Vektor	Sygdom	Geografi
Spotted fever group	<i>R. africae</i> ^a	<i>Amblyomma</i> sp. (A.) ^b	African tick bite fever	Afrika (syd for Sahara)
	<i>R. rickettsii</i> ^a	<i>Dermacentor</i> sp. ^b <i>Amblyomma</i> sp. ^b	Rocky Mountain spotted fever	Nord- og Sydamerika
	<i>R. conorii</i> subspecies <i>conorii</i> ^a	<i>Rhipicephalus</i> sp. ^b <i>Haemaphysalis</i> sp. ^b	Mediterranean spotted fever	Middelhavsområdet
	<i>R. conorii</i> subspecies <i>indica</i> ^a	<i>Rhipicephalus</i> sp. (R.) ^b	Indian tick typhus	Indien
	<i>R. conorii</i> subspecies <i>caspia</i> ^a	<i>R. sanguineus</i> <i>R. pumilio</i> ^b	Astrakhan fever	Kaspiske hav, Sydøsteuropa og Afrika
	<i>R. conorii</i> subspecies <i>israelensis</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp. ^b	Israeli spotted fever	Sydvesteuropa, Middelhavet (Øst)
	<i>R. sibirica</i> ^a	<i>Dermacentor</i> sp. ^b <i>Haemaphysalis</i> sp. ^b	North Asian tick typhus	Asien, Europa, Afrika
	<i>R. aeschlimanii</i> ^a	<i>Hyalomma marginatum</i> ^b , <i>Rhipicephalus</i> sp. ^b	Ikke navngivet	Sydafrika, Middelhavsområdet
	<i>R. japonica</i>	<i>Dermacentor</i> sp. ^b <i>Haemaphysalis</i> sp. ^b	Japanese spotted fever	Sydvestjapan
	<i>R. heilongjiangensis</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	Far Eastern tick-borne rickettsiosis	Rusland og Japan
	<i>R. honei</i>	<i>Aponomma hydrosauri</i> ^b	Flinders Island spotted fever	Flinders Island
	<i>R. massiliae</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp. ^b	Ikke navngivet	Sicilien
	<i>R. parkeri</i>	<i>A. maculatum</i> ^b <i>A. americanum</i> ^b	Ikke navngivet	USA og Venezuela
	Typhus group	<i>R. slovaca</i>	<i>Dermacentor</i> sp. ^b	Ikke navngivet
<i>R. helvetica</i>		<i>Ixodes</i> sp. ^b	Ikke navngivet	Central- og Nordeuropa og Asien
<i>R. australis</i> ^a		<i>Ixodes holocyclus</i> ^b	Queensland tick typhus	Australien/Tasmanien
<i>R. felis</i>		<i>Ctenocephalides felis</i> ^c	Ikke navngivet	Verdensomspændende
<i>R. akari</i>		<i>Liponyssoides sanguineus</i>	Rickettsialpox	Verdensomspændende
<i>R. typhi</i> ^d		<i>Xenopsylla cheopis</i> ^d <i>Ctenocephalides felis</i> ^c	Endemisk plettyfus (eng. murine typhus)	Verdensomspændende
<i>R. prowazekii</i> ^e		<i>Pediculus humanus corporis</i> ^c	Epidemisk plettyfus (eng. epidemic typhus)	Verdensomspændende

a) Sygdom rapporteret hos internationale rejsende, b) Flåt, c) Katte/pungrottellope, d) Rottellope, e) Menneskelus.

RICKETTSIOSER HOS REJSENDE

Der findes kun få prospektive studier af forekomsten af rickettsioser hos rejsende. I et nyligt publiceret svensk studie med hjemvendte, der havde fået feber efter rejse til områder med malariaforekomst, fandt man rickettsiose hos 4% (n=17) af 383 inkluderede patienter [4]. I et prospektivt norsk studie fandt man, at 5% (n=50) af 940 rejsende til de landlege dele af Afrika syd for Sahara pådrog sig en symptomgivende rickettsioseinfektion. Blandt de rejsende, der var på storvildtjagt var 25% (n = 20/79) inficerede [5].

Til GeoSentinel er der i perioden 1996-2008 indrapporteret 280 tilfælde af rickettsioser i Europa. I alt 231 (82,5%) havde SFG, 197 havde udelukkende ATBF, 16 (5,7%) var i *scrub typhus*-gruppen, og kun ti (3,6%) havde TG-rickettsiose [13]. I Sverige blev der i perioden 1997-2001 anmeldt 77 tilfælde, 63 havde

SFG, og 13 havde TG. Sammenholdt med data fra The Swedish Tourist Database kunne man udregne incidensen af rickettsioser hos svenske rejsende til 1:140.000, dog betydeligt højere ved rejser til Sydafrika, nemlig 1:1.600 [10]. Fra januar 2009 til november 2011 blev der ved polymerasekædereaktion (PCR) på Statens Serum Institut diagnosticeret 11 tilfælde af rickettsiose hos danskere, heraf var et tilfælde endemisk plettyfus. Ved serologi blev der yderligere diagnosticeret 15 tilfælde, hvoraf et var TG-rickettsiose, formentlig endemisk plettyfus. Af de 26 diagnosticerede tilfælde i Danmark var otte erhvervet i Afrika syd for Sahara. En internetbaseret undersøgelse viste, at 9,3% af danskerne årligt rejser uden for Europa, og at den gennemsnitlige rejse-længde er på 23 dage [14]. Med et befolkningstal på 5.500.000 estimeres incidensen af rickettsioser hos

danske rejsende således til 3,1:100.000. Disse incidenser er formentlig betydeligt underestimeret, da diagnosen oftest stilles klinisk, og andre tilfælde overses.

KLINIK

Symptomerne på rickettsiose beskrives klassisk som en triade med feber, udslæt/*eschar*, der er et skarpt afgrænset nekrotisk sår, og hovedpine. Den kliniske præsentation varierer fra helt milde selvlimiterende sygdomme til svære forløb med potentielt fatale komplikationer [2, 12, 15]. Inkubationstiden er 2-14 dage. *Eschars* ses ved flere SFG-rickettsioser, men aldrig ved RMSF- og TG-rickettsioser. Derimod kan et makulopapuløst udslæt forekomme i begge grupper (Figur 1). Der er således kliniske lighedstegn og forskelle imellem TG og SFG. Som et eksempel fra hver biogruppe beskrives symptomatologi ved endemisk plettyfus og ATBF.

Symptomerne på endemisk plettyfus er ofte uspecifikke, selvlimiterende og af omkring tre ugers varighed [11]. Symptomtriaden ses i < 15% af tilfældene, og hos < 50% udvikles det makulopapuløse udslæt, der kommer efter ca. en uge og varer 1-4 dage [11, 12]. Andre symptomer er hoste, konfusion, kuldegysninger, myalgier, opkastninger, mavesmerter, diare, ikterus og kvalme. Der er hyppigere leverpåvirkning ved TG end ved SFG [10]. Komplikationer i form af seronegativ endokarditis, dyb venøs trombose, miltruptur og komplikationer, der er relateret til centralnervesystemet, i form af papilødem, fokale neurologiske udfald og aseptisk meningitis, er beskrevet [7, 9, 11]. Ubehandlet er mortaliteten omkring 4%, mens den er 1% ved korrekt antibiotikabehandling [7, 11].

ATBF har generelt et mildt forløb, og der er ikke beskrevet fatale tilfælde. Der er ofte flere tilfælde i samme rejsegruppe. Ud over feber og hovedpine er nakkesmerter og multiple *eschars* karakteristisk. *Eschars* erkendes dog blot hos omkring halvdelen af patienterne, og hos under halvdelen af patienterne udvikles der et makulopapuløst udslæt.

DIAGNOSTIK

Rickettsier kan ikke påvises ved de rutinemæssigt anvendte dyrknings- og mikroskopimetoder. Den mikrobiologiske diagnose kan i Danmark kun stilles ved brug af specifikke metoder som PCR og påvisning af anti-*Rickettsia*-antistoffer. Til PCR benyttes så vidt mulig kun prøver, der er udtaget tidligt i sygdomsforløbet, og før relevant antibiotikabehandling er påbegyndt, da følsomheden reduceres signifikant efter behandlingsstart [16] og af patientens egne antistoffer.

Har patienten *eschar*, kan diagnosen oftest stilles

på anamnese og klinik, og i op til 75% af tilfældene bekræftes diagnosen ved at undersøge et skrab eller biopsi af *eschar* ved PCR [16].

Hos *eschar*-negative patienter kan man i den akutte fase af sygdommen i en del tilfælde påvise rickettsier i blod og formentlig også vha. PCR i vævsbiopsier af vaskulitisforandringer. Den kliniske sensitivitet af PCR-analysen er dog ikke belyst i strukturerede prospektive studier, men enkelte retrospektive studier tyder på, at en følsomhed på over 75% kan opnås, hvis man undersøger blodprøver, der er udtaget tidligt i sygdomsforløbet af alvorlige tilfælde af rickettsiose [17]. Et negativt PCR-resultat udelukker således ikke rickettsiose, og ved fortsat mistanke bør denne analyse derfor suppleres med undersøgelse for antistoffer mod rickettsier i mindst to på hinanden følgende serumprøver. Ved de fleste rickettsioser kan en begyndende stigning i antistofniveauet påvises efter to ugers sygdom, og sikre serologiske tegn på infektion ses hos over 90% efter yderligere 2-3 uger. Ved ATBF er det relative serologiske repons forsinket med omkring en uge [18]. Ved ATBF kan relevant antibiotikabehandling givet inden for den systemiske fase af sygdommen resultere i, at patienten aldrig serokonverterer [18].

Den tidligere anvendte Weil-Felix' reaktion er erstattet af påvisning af specifikke antistoffer ved immunfluorescensprincippet, hvor *slides*, der er beklædt med helcellebakterier, inkuberes med patientserum. Man udnytter, at der er et betydeligt antigenfælleskab mellem de forskellige *Rickettsia*-arter inden for henholdsvis SFG og TG, men ikke imellem de to grupper. Ved bestemmelse af antistoffer mod *R. rickettsia* (ved SFG) og *R. typhi* (ved TG) vil man således forvente at kunne måle antistoffer ved infektioner med alle stammer af SFG- og TG-*Rickettsia* [19]. Med den på Statens Serum Institut anvendte PCR-metode kan man påvise samtlige *Rickettsia*-arter, men det er i

FIGUR 1



Klassisk *eschar* og makulopapuløst udslæt hos en patient med African tick-bite fever.

Danmark endnu ikke muligt at påvise *O. tsutsugamushi* (*scrub typhus*) ved hverken serologi eller specifik PCR. Dyrkning af *Rickettsia*-arter foretages i Danmark alene på projektbasis.

BEHANDLING

Førstevalg til behandling af rickettsioser er doxycyclin [7, 11]. Det kliniske respons indsætter hurtigt, og den anbefalede dosis på 100 mg × 2 dagligt vil som regel medføre temperaturfald inden for 48-72 timer [5, 7, 11, 12]. Den i litteraturen anbefalede behandlingsvarighed varierer fra få dage til 10-14 dage, men generelt anbefales behandling til 48-72 timer efter symptomfrihed [11, 12, 15]. Behandling af børn er omdiskuteret, men kortvarig behandling med doxycyclin synes at være uproblematisk. I øjeblikket foreligger der ikke nok data, der understøtter anvendelse af hverken fluoroquinoloner eller makrolider som primærbehandling af rickettsioser. Bredspektrede betalactam-antibiotika har ingen effekt over for rickettsioser. Det samme gør sig gældende for aminoglykosider.

Ved klinisk mistanke om rickettsiose bør man derfor påbegynde empirisk behandling med doxycyclin og ikke afvente resultatet af den mikrobiologiske diagnostik.

PROFYLAKSE

Rejsende kan reducere risikoen for at få en *Rickettsia*-infektion ved at undgå kontakt med mulige værts/reservoirdyr og anvende beskyttende beklædning, evt. imprægneret med permethrin. N,N-diethyl-m-toluamid (DEET) giver en vis, omend kortvarig (< 2 timer), beskyttelse mod bid af flåter [5, 15]. Det i Danmark anvendte icaridin, som er indeholdt i Autan, har i et mindre studie vist sig at have en tilsvarende effekt på den danske skovflåt *Ixodes ricinus* [20], men effekten på andre flåter er ikke undersøgt.

Doxycyclin 200 mg pr. uge reducerer risikoen for *scrub typhus*, men dette er ikke dokumenteret for *Rickettsia*-typerne [5, 7, 12]. Det er dog sandsynligt, at brug af doxycyclin 100 mg dagligt som malariaprofylakse samtidig giver en vis beskyttelse mod rickettsioser. Denne teori er udelukkende tænkt og bør følges op af yderligere undersøgelser. Der findes p.t. ingen vacciner mod rickettsioser [7, 12].

KORRESPONDANCE: Line Kibsgaard, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: line-kibsgaard@hotmail.com

ANTAGET: 10. januar 2012

FØRST PÅ NETTET: 27. februar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Laboratoriet på Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, takkes for diagnostik af rickettsiose hos danskere i perioden januar 2009 til november 2011.

LITTERATUR

- Doherty JF, Grant AD, Bryceson ADM. Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. *QJM* 1995;88:277-81.
- Johnston V, Stockley JM, Dockrell D et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 2009;59:1-18.
- O'Brien D, Tobin S, Brown CV et al. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis* 2001;33:603-9.
- Asklung HH, Lesko B, Vene S et al. Serologic analysis of returned travelers with fever, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1805-8.
- Jensenius M, Fournier PE, Vene S et al. African tick bite fever in travelers to rural sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis* 2003;36:1411-7.
- Raeber PA, Winteler S, Paget J. Fever in the returned traveller: remember rickettsial diseases. *Lancet* 1994;344:331.
- Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis* 2004;39:1493-9.
- Rolain JM, Jensenius M, Raoult D. Rickettsial infections – a threat to travellers? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:433-7.
- Bechah Y, Capo C, Mege JL et al. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis* 2008;8:417-26.
- Rahman A, Tegnell A, Vene S et al. Rickettsioses in Swedish travellers, 1997-2001. *Scand J Infect Dis* 2003;35:247-50.
- Civen R, Ngo V. Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis* 2008;46:913-8.
- Parola P, Raoult D. Tropical rickettsioses. *Clin Dermatol* 2006;24:191-200.
- Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1791-8.
- Nielsen US, Larsen CS, Howitz M et al. Hepatitis A among Danish travellers 1980-2007. *J Infect* 2009;58:47-52.
- Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in international travellers. *Int J Infect Dis* 2004;8:139-46.
- Fournier PE, Raoult D. Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses. *J Clin Microbiol* 2004;42:3428-34.
- Paris DH, Blacksell SD, Stenos J et al. Real-time multiplex PCR assay for detection and differentiation of rickettsiae and orientiae. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:186-93.
- Fournier PE, Jensenius M, Laferl H et al. Kinetics of antibody responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:324-8.
- Kantsø B, Svendsen CB, Jørgensen CS et al. Evaluation of serological tests for the diagnosis of rickettsiosis in Denmark. *J Microbiol Methods* 2009;76:285-8.
- Schwantes U, Dautel H, Jung G. Prevention of infectious tick-borne diseases in humans: comparative studies of the repellency of different dodecanoic acid-formulations against *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Parasit Vectors* 2008;1:8.