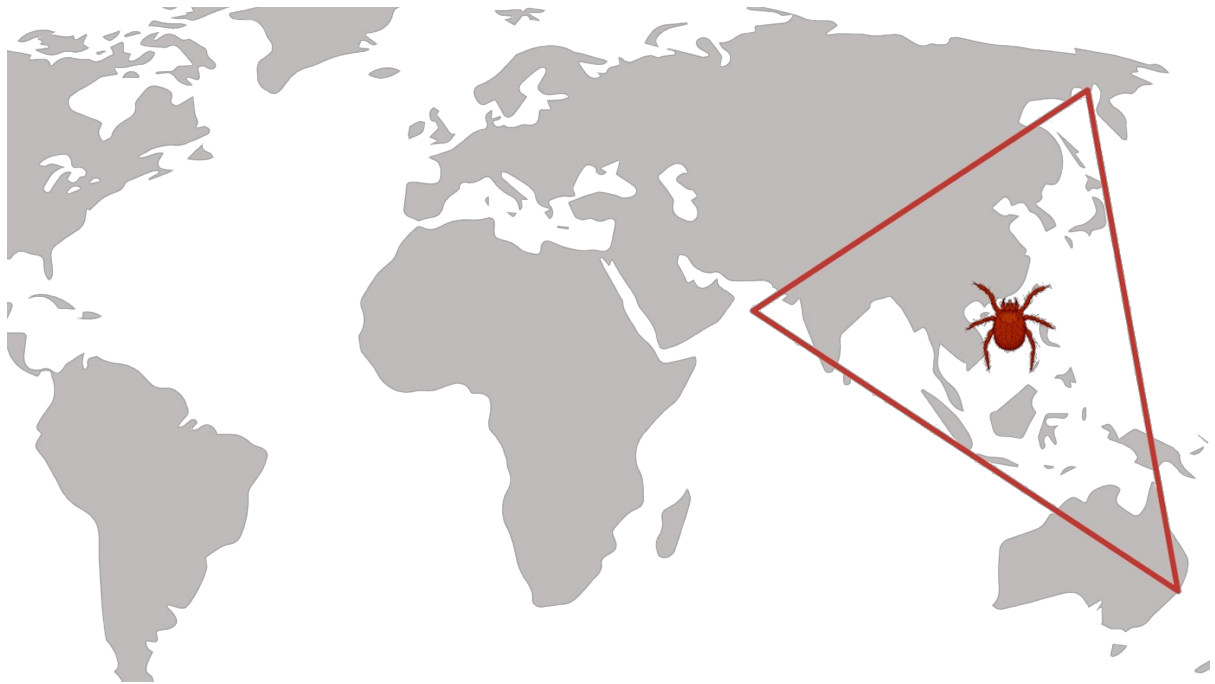


Kasuistik

Ugeskr Læger 2023;185:V06230397

Orientia tsutsugamushi påvist ved mikrobiomdiagnostik



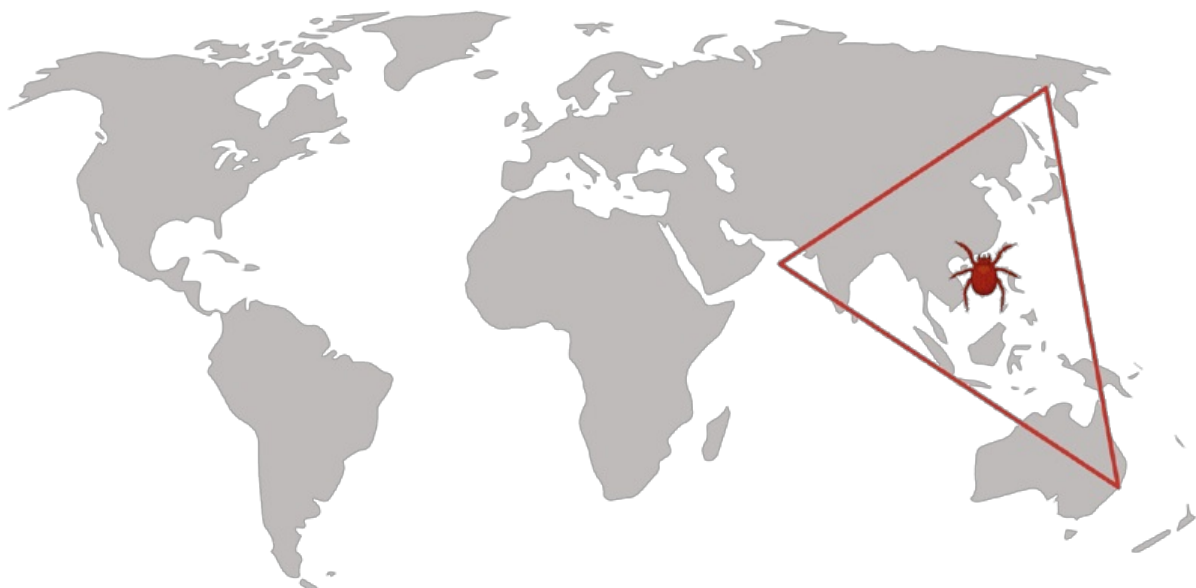
Fatimah Al-Zergani¹, Andreas Ronit¹, Zahra Persson Theilgaard¹, Aoife Ronayne², Henrik Vedel Nielsen² & Anders Porskrog¹

1) Infektionsmedicinsk Afsnit, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Statens Serum Institut, Afdeling for Bakterier, Parasitter og Svampe

Ugeskr Læger 2023;185:V06230397

Orientia tsutsugamushi er en obligat intracellulær bakterie af familien *Rickettsiaceae*, som forårsager sygdommen scrub typhus. Bakterien har mider som vektor og er primært udbredt i Sydøstasien og Australien (*tsutsugamushi*-trekanten, **Figur 1**) [1]. Det estimeres, at der på verdensplan er en million tilfælde af scrub typhus årligt og 150.000 dødsfald som følge heraf. Ifølge WHO er den en af de mest underdiagnosticerede febersygdomme i endemiske regioner [2, 3]. Antallet af importerede tilfælde i Europa er formentlig stigende grundet øget rejseaktivitet, men der er sparsomt kendskab til sygdommen blandt danske læger, ikke mindst på grund af den begrænsede mulighed for at stille en specifik diagnose [4].

FIGUR 1 Den klassiske *tsutsugamushi*-trekant. *Orientia*-species er også kasuistisk påvist i Frankrig, Mellemøsten, Afrika og Sydamerika.



Inkubationstiden er på 6-21 dage, og typisk præsenteres influenzalignende symptomer som feber, hovedpine og myalgier med smertefuld lymfadenopati. Der kan opstå komplikationer som hepatitis, pneumonitis, vaskulitis, trombocytopeni og i værste fald multiorgansvigt og død. Midens bid efterlader et sår dækket af en nekrotisk, sort skorpe, en eschar, som er typisk for rickettsioser. En eschar kan bestyrke tidlig, klinisk mistanke og hurtig behandlingsopstart [1].

Førstevalgsbehandlingen er doxycyclin. Ved alvorlig, kompliceret sygdom har et stort, randomiseret studie vist, at kombinationsbehandling med doxycyclin og azithromycin havde bedre effekt på et komposit endepunkt (feber, organkomplikationer og død) sammenlignet med behandling med en af de to typer antibiotika alene [2].

SYGEHISTORIE

En 38-årig, tidligere rask mand blev syg under en længerevarende rundrejse i Malaysia. Rejseruten inkluderede Langkawi, Cameron Highlands, Taman Negara og Kuala Lumpur. Seksogtyve dage efter ankomst til Malaysia blev han syg med progredierende feber og hovedpine. Via en lokal klinik blev han behandlet med tablet moxifloxacin og amoxicillin/clavulansyre, som var uden effekt. Han rejste hjem ti dage efter symptomdebut. Umiddelbart efter hjemkomst blev han indlagt med febrilia op til 40,4 °C, udtalt afkræftelse, hovedpine, madlede samt ømme og hævede lymfeknuder i nakke og venstre lyske. Han havde haft et mindre sår ved buksekanten, en mulig ophelet eschar.

Patientens blodprøver viste følgende koncentrationer: CRP 60 mg/l, leukocytter $7,1 \times 10^9/l$, trombocytter $168 \times 10^9/l$, alaninaminotransferase 620 E/l og laktatdehydrogenase 890 E/l. Dyrkning af blod, ekspektorat og urin var uden vækst, og cerebrospinalvæske (CSV)-analyser var normale. Der var negative malariaudstryg, negativ dengue-serologi og dengue-PCR, negativ hiv-test og negativ *Rickettsia*-serologi. CT af thorax og abdomen viste splenomegali samt enkelte, forstørrede lymfeknuder langs højre iliacakar og på halsen bilateralt. Intravenøst givet ceftriaxon i et døgn var uden effekt.

På klinisk mistanke om scrub typhus fik patienten doxycyclin 100 mg peroralt, morgen og aften i syv dage. Han rettede sig markant klinisk og paraklinisk i løbet af få dage. Forud for behandling sendtes ethylen-diamin-tetraacetat (EDTA)-blod til mikrobiom 16S/18S-rRNA (bakterier, svampe, parasitter)-diagnostik på Statens Serum Institut. Prøven udkom positiv for *O. tsutsugamushi*-DNA med et entydigt match med sekvenser fra National Center for Biotechnology Information-databasen. Grundet anamnese med kraftig hovedpine undersøgte også CSV med mikrobiom 16S/18S-rRNA-diagnostik, men bakterien blev ikke påvist.

DISKUSSION

Sygehistorien demonstrerer, at symptomerne på scrub typhus kan være uspecifikke, især ved fravær af en oplagt eschar. I nogle lande er specifik PCR eller enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tilgængelige [1], men i Danmark udføres hverken specifik PCR eller serologi for *O. tsutsugamushi*, og diagnostik af scrub typhus er derfor oftest klinisk, baseret på anamnese, symptomer, behandlingssvigt på andre antibiotika og behandlingsbedring på doxycyclin.

Særligt for dette tilfælde af scrub typhus er, at vi har kunnet stille en sikker diagnose ved hjælp af mikrobiom 16S/18S-rRNA-diagnostik. Denne diagnostik kan foretages på mistanke om infektion med bakterier, parasitter eller svampe, hvor der ved universal PCR efterfulgt af next-generation sequencing undersøges for tilstedeværelsen af mikrobielt DNA [5]. Analysen kan foretages på alle relevante prøvematerialer, og svartiden er 1-2 uger.

Mikrobiomdiagnostik er særligt velegnet til infektioner med bakterier, som er vanskeligt dyrkbare, samt ved negative diagnostiske fund i øvrigt. Analysen kræver ikke, at man har en specifik mistanke til en bestemt patogen, og må i fremtiden forventes at få en større rolle i klinisk praksis, herunder udredning af rejserelateret feber.

Korrespondance Anders Porskrog. E-mail: anpor@regionsjaelland.dk

Antaget 29. august 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 2. oktober 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V06230397

SUMMARY

Orientia tsutsugamushi detected by microbiome diagnostics

Fatimah Al-Zergani, Andreas Ronit, Zahra Persson Theilgaard, Aoife Ronayne, Henrik Vedel Nielsen & Anders Porskrog

Ugeskr Læger 2023;185:V06230397

Scrub typhus is caused by the mite-borne bacterium *Orientia tsutsugamushi*. Imported cases have been suspected in Denmark but no diagnostic method has yet been available to confirm the diagnosis. This is a case report of a 38-year-old male admitted to hospital with high fever, severe malaise and headache after returning from Malaysia. Scrub typhus was suspected and the patient recovered after one week of doxycycline treatment. The pathogen was identified by use of microbiome 16S/18S rRNA next-generation sequencing on ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) blood, which in the future may serve an important role in the

investigation of travel-associated infections.

REFERENCER

1. John R, Varghese GM. Scrub typhus: a reemerging infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(5):365-371.
2. Varghese GM, Dayanand D, Gunasekaran K et al. Intravenous doxycycline, azithromycin, or both for severe scrub typhus. *N Engl J Med.* 2023;388(9):792-803.
3. World Health Organization. Recommended surveillance standards, 2nd ed. WHO/CDS/CDR/ISR/99.2.
4. Kibsgaard L, Lindberg J, Villumsen S, Larsen CS. Rickettsiose som differentialdiagnostisk overvejelse ved rejserelateret feber. *Ugeskr Læger.* 2012;174:1525-8.
5. Holmgaard DB, Barnadas C, Mirbarati SH et al. Detection and identification of Acanthamoeba and other nonviral causes of infectious keratitis in corneal scrapings by real-time PCR and next-generation sequencing-based 16S-18S gene analysis. *J Clin Microbiol.* 2021;59(2):e02224-20.