

Rickettsiose efter ophold i det sydlige Afrika

Adjunkt Kreesten Meldgaard Madsen,

1. reservelæge Merete Storgaard, civilingeniør Karen A. Krogfelt & overlæge Niels Obel

Aarhus Universitet, Institut for Epidemiologi og Socialmedicin, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, og Statens Serum Institut, Afdeling for Mave-tarm-infektioner

Resumé

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at beskrive syv danske patienter med klinisk karakteristisk rickettsiose og resultatet af en række serologiske undersøgelser af disse.

Materialer og metoder: Patienter, der var indlagt på Infektionsmedicinsk Afdeling, Marselisborg Hospital, med formodet rickettsiose i perioden 1996-1999, fik foretaget dels Weil-Felix' test (agglutinationstest med proteusantigener) dels en udvidet serologisk test for påvisning af *Rickettsia*-species-antistoffer ved immunofluorescens.

Resultater: Syv patienter, der alle havde rejst i det sydlige Afrika, blev inkluderet i undersøgelsen. Patienterne havde feber, regional lymfadenopati, myalgi og klassisk eschara som ses efter flåtbid. Weil-Felix' test var hos alle patienter negativ i den akutte fase såvel som i rekonvalescensperioden. Tre patienter havde i rekonvalescensperioden positiv *Rickettsia*-serologi påvist ved immunofluorescens.

Diskussion: Rickettsiose kan ses efter rejse til det sydlige Afrika hos netop hjemvendte rejsende med feber og almen sygdomsfølelse. Diagnosen rickettsiose stilles på basis af det kliniske billede og rejseanamnesen og udvidede serologiske undersøgelser kan i omkring halvdelen af tilfældene bekræfte diagnosen ved serokonversion i rekonvalescensperioden. Prognosen er god.

I de senere år er der isoleret og beskrevet et stort antal *Rickettsia* spp, der forårsager rickettsiose. De mest kendte former for rickettsiose er *Rocky Mountain spotted fever* (RMSF), *African tick-bite fever* (ATBF) og *Mediterranean spotted fever* (MSF). RMSF forårsages af bakterien *Rickettsia rickettsii*, MSF af *Rickettsia conorii*, mens den senere opdagede *Rickettsia africae* forårsager ATBF [1, 2]. ATBF er blevet aktuel i Danmark på grund af den stigende rejseaktivitet til det sydlige Afrika, specielt til sydafrikanske dyreparker. Med hensyn til den geografiske udbredning er der sammenfald mellem de forskellige typer af rickettsier. I nyere serologiske undersøgelser har man vist, at *Rickettsia africae* er mest udbredt i det sydlige Afrika med en seroprævalens på op til 50% [3, 4]. Der er beskrevet tilfælde fra en lang række lande, bl.a. Sydafrika, Botswana og Tanzania [5-7].

Flåter er både vektor og reservoir for hovedparten af de

humanpatogene *Rickettsia*-species, men bakterien er også påvist i andre artropoder (lus og lopper). *Rickettsia conorii* overføres af *Rhipicephalus*-flåter og har hunden som reservoir, mens *Rickettsia africae* overføres af *Amblyomma hebraeum*-flåter og har reservoir i kvæg og vilde dyr [8]. ATBF ses derfor oftest efter ophold i rurale områder, og der er ofte en vis ophobning af tilfælde, mens MSF primært ses som sporadiske tilfælde i urbane områder. Ved flåtens indstikssted ses et patognomonisk sår med central sort nekrose kaldet eschara eller *tache noire* (Figur 1). Inkubationstiden er i gennemsnit 6-7 dage. Patienter med ATBF har regional lymfadenopati, hovedpine, kulderystelser, feber (38-40 °C), muskel- og ledsmerter og almen sygdomsfornemmelse. Hvad angår det kliniske billede er der betydelig lighed mellem ATBF og MSF, men tilfælde af MSF kan føre til dissemineret intravaskulær koagulation og multiorgansvigt, mens ATBF i langt de fleste tilfælde er en benign sygdom med få komplikationer [9, 10]. Det er forbundet med vanskeligheder paraklinisk at verificere en klinisk stillet ATBF-diagnose. *Rickettsia africae* er en lille gramnegativ obligat intracellulær bakterie, som kun vanskeligt lader sig påvise ved mikroskopi og dyrkning. Påvisning af bakterielt DNA ved polymerasekædereaktion (PCR) fra biopsier anvendes i forskningøjemed [11], men er ikke tilgængelig i rutinediagnostik. I Danmark udføres rutinemæssigt Weil-Felix' agglutinationstest. Ved anamnesticke oplysninger om udenlandsrejse og/eller en positiv Weil-Felix-reaktion sendes prøven til konfirmation ved WHO Collaborative Center for Rickettsial Reference and Research i Frankrig med henblik på påvisning af antistoffer ved immunofluorescens.

Man må have mistanke om forekomst af ATBF, hvis patienten har feber, almen sygdomsfornemmelse og en eller



Figur 1. Et klassisk eschara (tache noire) på venstre arm hos en patient med rickettsiose. Dette sår ved flåtens indstikssted med central sort nekrose er patognomonisk for sygdommen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Symptomer og biokemiske fund hos patienter, der var indlagt på Infektionsmedicinsk Afdeling, Marselisborg Hospital, med klinisk karakteristisk rickettsiose i perioden 1996-1999.

Nr.	Al-der, år	Lokalisation af eschara (antal)	Glandel-svulst	Myal-gia	Ud-slæt	Leuko-cytaal ($\times 10^9/l$)	Trombo-cytaal ($\times 10^9/l$)
1	43	Venstre arm (1)	Ja	Ja	Ja	3,7	115
2	48	Venstre øjenbryn (1)	Nej	Ja	Nej	3,4	138
3	70	Venstre ben (4)	Ja	Ja	Ja	9,0	243
4	38	Abdomen (3)	Ja	Ja	Ja	5,9	143
5	60	Venstre lår (1)	IA	Ja	Nej	3,4	154
6	27	Venstre lyske (1)	Ja	Ja	Ja	3,3	257
7	44	Højre lår (1)	Ja	Ja	Nej	5,7	247

IA = ikke angivet.

flere eschara efter rejse til det sydlige Afrika. En differentialdiagnose er malaria. Vi præsenterer syv tilfælde af formodet ATBF og resultater af Weil-Felix' test og immunofluorescensanalyser udført i den akutte fase såvel som i rekonvalescensfasen af sygdommen.

Materiale og metoder

Patienterne blev identificeret retrospektivt ved gennemgang af journaler på patienter, der var udskrevet fra Infektionsmedicinsk Afdeling, Marselisborg Hospital, Århus, i perioden 1996-1999 under diagnosen rickettsiose (diagnosekode A77.5 og A77.9). Den kliniske diagnose blev stillet på baggrund af rejseanamnese, kliniske fund og tilstedeværelse af eschara. I forbindelse med indlæggelsen blev alle patientsera analyseret ved Weil-Felix' agglutinationstest. Patienterne blev anmodet om at afgive en blodprøve i rekonvalescensperioden til supplerende undersøgelse for tilstedeværelsen af IgM- og IgG-antistoffer mod *Rickettsia africae* og *Rickettsia conorii* ved immunofluorescens. Undersøgelserne blev udført på WHO Collaborative Center for Rickettsial Reference and Research, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille,

Frankrig. Titre over henholdsvis 64 og 128 for IgM og IgG blev betragtet som positive. Projektet var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Århus Amt.

Resultater

I alt syv tilfælde af ATBF blev identificeret. Alle syv patienter havde været i dyreparker i Sydafrika, og de seks havde været på safari i Krüger Nationalpark. I **Tabel 1** vises symptomer og resultater af udvalgte parakliniske undersøgelser. Alle patienter var febrile ved indlæggelsen. Fem patienter havde en enkelt eschara, mens to patienter havde flere escharae. Fem patienter havde udslæt. Fem af de syv patienter (nr. 1, 4, 5, 6 og 7) blev behandlet med doxycyclin. Hos alle patienter sås et kortvarigt sygdomsforløb med fuldstændig restitution. I **Tabel 2** ses resultatet af de serologiske undersøgelser. Samtlige syv patienter havde negativt resultat af en Weil-Felix-test taget 6-18 dage efter symptomdebut. Alle patienter mødte efter indkaldelse op til supplerende serologiske undersøgelser (en måned til fire år efter den akutte sygdomsepisode). Ved indirekte immunofluorescens blev der hos to patienter påvist antistoffer mod *Rickettsia conorii* og *Rickettsia africae*, mens der hos én patient blev påvist antistoffer mod *Rickettsia aeschlimanii* og *Rickettsia africae*. De to patienter, som ikke blev behandlet med doxycyclin i den akutte fase, havde signifikant forhøjet IgG-titer over for både *Rickettsia africae* og *Rickettsia conorii*. Den tredje patient med positiv serologi fik også påvist IgG-antistoffer mod *Rickettsia africae*, men ikke mod *Rickettsia conorii*. Der blev ikke påvist IgM-antistoffer hos nogen patienter, hverken i den akutte fase eller i rekonvalescensperioden.

Diskussion

De syv beskrevne danske tilfælde af ATBF sås efter rejser til det sydlige Afrika. På det kliniske billede alene er det ikke

Tabel 2. Resultater af Weil-Felix' test og indirekte mikroimmunofluorescensundersøgelse af patienter med klinisk karakteristisk rickettsiose.

Patient nr.	Weil-Felix		Indirekte mikroimmunofluorescens			
	akut	rekonvalescens (tid fra symptomdebut)	akut fase		rekonvalescensfase	
			IgM	IgG	IgM	IgG
1	Negativ (6, 16 dage)	Negativ (44 dage)	Negativ	Negativ	Negativ	
2	Negativ (14 dage)	Negativ (4 mdr.)	Ikke udført	Ikke udført	Negativ	<i>Rickettsia conorii</i> 1.024 <i>Rickettsia africae</i> 512
3	Negativ (18 dage)	Negativ 4 år	Ikke udført	Ikke udført	Negativ	<i>Rickettsia conorii</i> 256 <i>Rickettsia africae</i> 128
4	Negativ (10 dage)	Negativ (40 dage, 22 mdr.)	Ikke udført	Ikke udført	Negativ	Negativ
5	Negativ (7 dage)	Negativ (12 mdr.)	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
6	Negativ (16 dage)	Negativ (12 mdr.)	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
7	Negativ (6 dage)	Negativ $\times 2$ (22 dage, 34 mdr.)	Ikke udført	Ikke udført	Negativ	<i>Rickettsia aeschlimanii</i> 512 <i>Rickettsia africae</i> 128

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

muligt sikkert at skelne mellem ATBF og MSF, men ved ATBF ses udslæt hos ca. halvdelen af patienterne, mens patienter med MSF som oftest har et makulopapuløst eksantem. Ved MSF ses kun et eschara, mens der ved ATBF kan ses multiple inokulationssteder, hvilket også var tilfældet hos to af vore patienter. Samtlige patienter fik symptomer under rejsen eller få døgn efter hjemkomsten. Den præcise inkubationstid var svær at estimere, da de rejsende havde opholdt sig adskillige døgn i risikoområdet. Inkubationstiden er sædvanligvis omkring en uge. Ved klinisk oplagt ATBF kan der behandles med 200 mg doxycyclin dagligt i 1-2 dage [12, 13].

Tidligere undersøgelser har vist lav sensitivitet af Weil-Felix-testen [13, 14], hvilket er foreneligt med vores observationer, hvor testen var negativ hos samtlige patienter. Weil-Felix-testen er baseret på en krydsreaktion mellem epitoper på *Rickettsia*-species og *Proteus*-species. Falsk negative resultater ses ofte i den akutte fase, og falsk positive resultater kan fremkomme ved f.eks. urinvejsinfektion med *Proteus*-species. Der findes andre serologiske test, hvor man anvender latexagglutination og hæmagglutination samt metoder baseret på immunofluorescens. Indirekte immunofluorescens har en højere sensitivitet [15], men der er betydelig krydsreaktivitet mellem antistoffer for de forskellige *Rickettsia*-species, hvilket forringer specificiteten [16]. Krydsreaktivitet kan yderligere undersøges ved Western blotting eller krydsabsorptionstest. Endelig kan tilstedeværelse af *Rickettsia* påvises direkte ved dyrkning eller ved hjælp af PCR-undersøgelser af blod eller biopsi fra escharae. Studier har vist, at IgM- og IgG-antistoffer fremkommer 3-10 dage efter symptomdebut, og at det maksimale antistofniveau nås efter 3-4 uger. Titeren falder kun langsomt, og IgM og IgG kan fortsat påvises efter henholdsvis et år og fire år. Behandling kan påvirke det serologiske respons. Raoult *et al* fandt i en nyere publiceret opgørelse 39 verificerede tilfælde af ATBF hos rejsende til Afrika syd for Sahara [12]. Hos disse patienter påvises *Rickettsia africae* enten ved dyrkning eller ved PCR-undersøgelse af blod eller biopsi fra escharae. Selv ved kombination af serologiske test (immunofluorescenstest, Western blotting og krydsabsorptionstest) kunne de kun identificere 56% af de biotisk verificerede tilfælde [16]. Hver af de serologiske test havde en positiv prædiktiv værdi og specificitet på 1. I lighed hermed fandt vi, at tre af de syv patienter i vores undersøgelse havde positivt resultat af en immunofluorescenstest i rekonvalescensperioden. To patienter havde positiv titer over for både *Rickettsia africae* og *Rickettsia conorii*, den tredje havde positiv titer over for *Rickettsia aeschlimanii* og *Rickettsia africae* uden væsentlig forskel i titerstyrke. Der er kendt krydsreaktivitet mellem *Rickettsia*-antistoffer ved immunofluorescens, og der blev ikke lavet supplerende krydsabsorptionstest.

Rickettsiose kan ses efter rejse til det sydlige Afrika hos netop hjemvendte rejsende med feber og almen sygdomsfølelse. Diagnosen rickettsiose stilles på basis af det kliniske billede, og udvidede serologiske undersøgelser kan i omkring

halvdelen af tilfældene bekræfte diagnosen ved serokonversion i rekonvalescensperioden. Sygdommen er letbehandelig med doxycyclin og prognosen er god.

Korrespondance: *Kreesten Meldgaard Madsen*, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Institut for Epidemiologi og Socialmedicin, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: kmm@dadlnet.dk

Antaget: 27. november 2003
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kelly P, Matthewman L, Beati L et al. African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. *Lancet* 1992;340:982-3.
2. Kelly PJ, Beati L, Matthewman LA et al. A new pathogenic spotted fever group rickettsia from Africa. *J Trop Med Hyg* 1994;97:129-37.
3. Dupont HT, Brouqui P, Faugere B et al. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin Infect Dis* 1995;21:1126-33.
4. Kelly PJ, Mason PR, Matthewman LA et al. Seroepidemiology of spotted fever group rickettsial infections in humans in Zimbabwe. *J Trop Med Hyg* 1991;94:304-9.
5. Fournier PE, Roux V, Caumes E et al. Outbreak of *Rickettsia africae* infections in participants of an adventure race in South Africa. *Clin Infect Dis* 1998;27:316-23.
6. Jensenius M, Hasle G, Henriksen AZ et al. African tick-bite fever imported into Norway: presentation of 8 cases. *Scand J Infect Dis* 1999;31:131-3.
7. Smoak BL, McClain JB, Brundage JF et al. An outbreak of spotted fever rickettsiosis in U.S. Army troops deployed to Botswana. *Emerg Infect Dis* 1996;2:217-21.
8. Parola P, Raoult D. New tick transmitted rickettsial diseases. I: Cunha BA, ed. *Tickborne infectious diseases*. New York: Marcel Dekker, 2000:233-49.
9. Brouqui P, Harle JR, Delmont J et al. African tick-bite fever. *Arch Intern Med* 1997;157:119-24.
10. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A et al. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:845-50.
11. Roux V, Fournier PE, Raoult D. Differentiation of spotted fever group rickettsiae by sequencing and analysis of restriction fragment length polymorphism of PCR-amplified DNA of the gene encoding the protein rOmpA. *J Clin Microbiol* 1996;34:2058-65.
12. Raoult D, Fournier PE, Fenollar F et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2001;344:1504-10.
13. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:694-719.
14. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997;35:2715-27.
15. Philip RN, Casper EA, Burgdorfer W et al. Serologic typing of rickettsiae of the spotted fever group by microimmunofluorescence. *J Immunol* 1978;121:1961-8.
16. Hechemy KE, Raoult D, Fox J et al. Cross-reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases. *J Med Microbiol* 1989;29:199-202.