

Kan våra inhemska rickettsier ge sjukdom hos människa?

»African tick-bite fever» beskrevs första gången på 1930-talet. Vanligaste etiologi är *Rickettsia africae*. Ökande korttids-turism till södra Afrika – där sjukdomen är vanlig – medför att insjuknandet hos svenska resenärer ofta sker först i Sverige och lätt misstolkas, särskilt om typiska hudförändringar saknas och bilden är influensalik.

Den närbesläktade *Rickettsia helvetica* har nyligen påvisats i svenska fästingar. En annan medlem av familjen *Rickettsiaceae* orsakar human granulocytär ehrlichios i USA. Svenska *Ehrlichia*-stammar från häst och hund är mycket lika dessa. Humanfall orsakade av både *Rickettsia helvetica* och *Ehrlichia* eftersöks nu i Sverige.

Sydafrika har efter apartheidregimens fall blivit ett allt populärare turistmål och landet besöktes 1998 av ca 10 000 svenskar. Under vistelsen där söker många naturnära upplevelser t ex genom besök i något av landets viltreservat.

Då vi under december 1998 – januari 1999 såg tre likartade sjukdomsfall bland hemvändande Sydafrikaresenärer vill vi fästa uppmärksamheten på risken för vektoröverförd infektionssjukdom.

Författare

LARS WESSLEN

ERIK TORELL

båda är specialist i infektionssjukdomar och avdelningsläkare vid infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, samt klinisk assistent, sektionen för infektionssjukdomar, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

SIRKKA VENE

lic med sc, Smittskyddsinstitutet, Stockholm.



Figur 1. Fall 1. Bilden visar ena underbenet med eschar eller tache noire, den karakteristiska svarta fläck som utgår från fästingbettet och där *Rickettsia* kan påvisas med cellodling eller molekyllärgenetisk metodik, men också med speciell histologisk färgning om hudbiopsi görs. Om eschar förekommer är misstanken om rickettsios stark. Förändringen kan dock vara mer diskret eller saknas helt.

Fall 1

En tidigare frisk 39-årig man reste under en vecka till Sydafrika på konferens tillsammans med 23 arbetskamrater. Sällskapet vistades i Kapstaden och senare i Zululand (Durban och dess norra omgivningar). Vandring i bushmiljö för noshörningsspårning ingick, varvid myggmedel användes. Åtminstone två medresenärer noterade fästingbett, men den här aktuella mannen såg inga fästingar.

En vecka efter hemkomsten insjuknade han med svullnad och ömhet i ena lumsken. Ett bettmärke på samma sidas underben hade ökat i storlek och antagit en svart färg. Efter fem dagar sökte han husläkare och ordinerades behandling med cefadroxil. Då tillståndet efter ytterligare två dagar ej förbättrats kontaktades infektionskliniken. Vid ankomsten noterades en centimeterstor svart sårbildning på underbenet (Figur 1), vilket också var generellt svullet och rodnat. I lumsken (fossa ovale) fanns förstörade, ömmande lymfkörtlar. Ett ljusrött makulopapulöst exantem noterades med spridning främst till bålén (Figur 2). Kroppstemperaturen var 38°C men i övrigt saknades allmänpåverkan. Laboratorieprov var normala avseende S-CRP, B-Hb, B-LPK med diff, B-TPK, S-ALAT och S-kreatinin.

SERIE Nya infektioner

Den kliniska bilden ingav stark misstanke om fläckfeber av typen African tick-bite fever/boutonneuse fever, och antibiotika byttes till doxycyklin, tabletter 200 mg/dag att tas i 10 dagar. Patienten tillfrisknade efter detta. Diagnosen verifierades med sera tagna 7 och 18 dagar efter insjuknandet. Med immunfluorescenssteknik [1] visades signifikant titerstegring mot *Rickettsia conorii* i titer <20–160 för IgM- och <20–320 för IgG-antikroppar.

Fall 2

Ytterligare en av personerna på samma konferensresa, en tidigare frisk 26-årig kvinna, avlägsnade en fästing som bitit sig fast i lumsken, och hon insjuknade därefter med ömmande regional adenit och allmänsymtom redan under vistelsen i Sydafrika. En lokal läkare konsulterades som på kliniska grunder misstänkte rickettsios – African tick-bite fever – och ordinerade doxycyklin. Patienten tillfrisknade snabbt, men



Figur 2. Fall 1. Ett ljusrött generellt makulopapulöst borttryckbart exantem sågs. Här visas två av efflorescenserna på bålen medialt om och nedanför vänster mamill. Utslaget, som i svårare fall blir hemorragiskt, har namngett sjukdomsgruppen (spotted fever rickettsiosis) och den subgrupp av rickettsier där även den inhemska *Rickettsia helvetica* ingår.

uppmärksammades via Fall 1 och kallades för provtagning. Laboratorieundersökning enligt ovan var normal. I sera tagna 17 och 36 dagar efter insjuknandet saknades antikroppar mot *R. conorii*. En snabbt insatt behandling kan i detta fall ha modifierat immunsvaret eller förhindrat systemisk infektion.

Ingen av de övriga 21 medresenärer-na drabbades av liknande symtom.

Fall 3

En 21-årig tidigare frisk man vistas tillsammans med föräldrar och syster i Sydafrika under tre veckor. Man besökte Zululand och Krügerparken. Han vandrade ofta barfota, ådrog sig ett antal insektsbett, men såg inga fästingar. Någon vecka före hemfärden noterades svullnad och ömhet i höger ljumske, liksom ett krustabelagt sår på höger lår. Tre dagar senare utvecklades sjukdomskänsla, något dygn därefter feber och tillkomst av svullnad på halsens högra sida. Han begav sig direkt från Arlanda till infektionskliniken och hade vid ankomsten feber 40,4°C, men var relativt opåverkad i övrigt.

Förutom såret på låret, som ingav misstanke om eschar, sågs ett ljusrött makulopapulöst exantem på armar och ben. Förstorade lymfkörtlar noterades i höger ljumske och på halsens högra sida. Laboratorieundersökning visade B-SR 6 mm, S-CRP 47 mg/l, B-Hb 158 g/l, B-LPK $4,1 \times 10^9/l$ med väsentligen normal diff, B-TPK $111 \times 10^9/l$, ASAT 0,9 µkat/l, ALAT 0,8 µkat/l. Patienten tog malariaproylax med klorokin–proguanil, och malariaplasmodier påvisa-

des ej i blodet. Röntgenundersökning av lungorna var normal. På misstanke om rickettsios insattes behandling med doxycyklin tabletter 200 mg/dag att tas i 10 dagar. Han tillfrisknade häfter inom några dagar. Sera tagna dag 8 och dag 31 efter insjuknandet visade signifikant titerstegring mot *R. conorii* <8–32 för både IgG- och IgM-antikroppar.

I samtliga fall utfördes också serologi mot *Yersinia tulariense* (tularemia), *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii* (Q-feber) och *Rickettsia typhi* (tyfus överförd av råttloppor) utan att antikroppar kunde påvisas.

African tick-bite fever

African tick-bite fever beskrevs första gången på 1930-talet [2] och anses nu vanligen orsakas av *Rickettsia africae* [3]. Parasiten sprids via Amblyomma-fästingar, ofta associerade till boskap i landsbygdsområde. En likartad sjukdoms-

FAKTARUTA FÖR KLINIKER

Diagnosen rickettsios verifieras med serologi. Ta blodprov vid första besöket och, om mindre än två veckor gått sedan insjuknandet, ytterligare ett prov efter 2–4 veckor. Önskvärt är ≥ 3 ml helblod utan tillsats eller $\geq 0,5$ ml serum efter centrifugering, men i nödfall kan även en mindre mängd räcka. Prov skickas till Smittskyddsinstitutet, 171 82 Solna, som vid oklarhet kan kontaktas via tel 08-457 23 00. Smittskyddsinstitutet har nyligen sammanfört alla typer av mikrobiologiska undersökningar på en remissblankett som kan beställas via tel 08-457 23 15.

bild orsakas av *Rickettsia conorii* och sprids av Rhipicephalus-fästingar, som vanligen biter hundar. Båda förekommer endemiskt i södra Afrika. Infektion med *R. conorii* är mera spridd i världen och orsakar en sjukdomsbild som sedan snart 100 år benämnts »fièvre boutonneuse» (engelska: boutonneuse fever) [4]. I den rutinmässiga serologiska diagnostiken korsreagerar dessa rickettsier brett varför man ej får svar på vilken av dem som varit orsaken [5]. Förekomsten av generellt exantem, som i dessa fall, anses tyda på *R. conorii* [6, 7], men mycket talar för att de beskrivna fallen ändå hade *R. africae* som etiologi.

Diagnos ställs utifrån reseanamnes och klinisk bild. Efter en inkubationstid om 2–10 dagar utvecklas på platsen för fästingbittet en karakteristisk svartaktig sårbildning, s k eschar eller tache noire (svart fläck) (Figur 1) med regional adenit med eller utan generellt exantem (Figur 2). Verifiering av diagnosen sker vanligen i efterhand genom påvisande av antikroppar, säkrast med fyrfaldig titerstegring i parade sera och påvisande av IgM-antikroppar. Viktigt är att ordna ett nytt serumprov från patienten efter ≥ 2 veckor då antikroppar ofta inte hunnit utvecklas vid den första kontakten.

Under 1998 diagnostiserades vid Smittskyddsinstitutet tio svenska fall av fästingburen tyfus med serologi, varav sex smittats i Sydafrika. Totalt under de senaste ca tio åren har 50 procent (41/80) av serologiskt diagnostiserade fall smittats i Sydafrika.

I svårartade fall finns möjlighet till ytterligare diagnostik genom att med olika metoder påvisa rickettsier i blod- eller endotelceller eller i hudlesion med biopsi. Alla rickettsier är obligata intracellulära parasiter och kan endast odlas i levande celler.

I hälften av fallen är hudsymtom mindre framträdande eller saknas och diagnostiken blir då svårare. Sjukdomsbilden innehåller även allmänsymtom av typen huvudvärk, muskelsmär, feber, artralgi, och kan te sig influensalik. Behandling ges vanligen med doxycyklin men även kinoloner eller kloramfenikol är tänkbare alternativ. Prognosen är god.

Efter ett militärt träningsläger som 169 amerikanska soldater deltog i under 10 dagar i Botswana insjuknade 39 (23 procent) i fläckfeber orsakad av *R. africae*. Ytterligare nio hade serologiska hållpunkter för infektion men uppfyllde ej de uppsatta fallkriterierna och bedömdes som subkliniska [8]. Andra liknande rapporter som beskriver flera sjukdomsfall under gruppresor finns [9, 10].

Fästingburen smitta med rickettsier i Sverige?

Ixodes ricinus, den fästing som huvudsakligen förekommer i Sverige, fungerar som vektor för ett flertal sjukdomar såsom borrelios, tularemi, fästingburen meningoencefalit (TBE, tickborne encephalitis) och babesios.

Hos häst, hund och får är också ehrlichios en välkänd sjukdom, orsakad av *Ehrlichia*-bakterier tillhörande familjen Rickettsiaceae. Även människor torde bli smittade och metoder för att kunna upptäcka sådana fall finns nu tillgängliga. De begränsade undersökningar som hittills gjorts på stammar från häst och hund har visat att dessa är genetiskt identiska med stammar som orsakar human granulocytär ehrlichios i USA [11, 12].

Rickettsia helvetica [13, 14] har nyligen visats förekomma utbrett i svenska fästingar [15]. Denna organism tillhör fläckfebergruppen och uppvisar stora genetiska likheter med *R. conorii* och *R. africae*. Det är fortfarande okänt om de stammar av *Ehrlichia* och *Rickettsia* som förekommer i svenska fästingar kan orsaka akut eller kronisk sjukdom hos människa. Möjligheten att upptäcka sådan *Rickettsia*-orsakad sjukdom har förbättrats betydligt genom ny molekyलगenetisk teknik, och det senaste decenniet har ett tiotal nya humana rickettsioser beskrivits världen över, däribland inräknat kunskapen om *R. africae* som vanligaste orsak till African tick-bite fever.

Fråga: »Var har du varit?»

Vid vaccination inför resa till södra Afrika eller andra tropiska resmål är det rimligt att i någon form informera om riskerna för fästingöverförd smitta, då riskerna troligen är större än man tidigare trott. För läkare som stöter på personer med sjukdom efter resor kan en viss kännedom om rickettsioser vara användbar. Det lönar sig också att kontrollera reseanamnes på vida indikationer.

Det blir intressant att se om våra inhemska rickettsier kommer att kunna kopplas ihop med human sjukdom, då vi nu fått metoder för att kunna undersöka detta.

Referenser

1. Vene S. Diagnosis of rickettsial infections in Swedish patients: Detection of specific IgM. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 436-7.
2. Pijper A. Tick-bite fever: a clinical lecture. *S Afr Med J* 1934; 8: 551-6.
3. Kelly PJ, Beati L, Mason PR, Matthewman LA, Roux V, Raoult D. *Rickettsia africae* sp nov, the etiological agent of African tick bite fever. *J Syst Bacteriol* 1996; 46: 611-4.
4. Conrath A, Bruch A. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot Filial* 1910; 8: 492-6.
5. Kelly PJ, Mason PR, Matthewman LA, Raoult D. Seroepidemiology of spotted fever group rickettsial infections in Zim-

6. McDonald J, Maclean J, McDade J. Imported rickettsial disease: clinical and epidemiologic features. *Am J Med* 1988; 85: 799-805.
7. Brouqui P, Harle J, Delmont J, Frances C, Weiller P, Raoult D. African tick-bite fever: an imported spotted fever rickettsiosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 119-24.
8. Smoak BL, McClain JB, Brundage JF, Broadhurst L, Kelly DJ, Dash GA et al. An outbreak of spotted fever rickettsiosis in US army troops deployed to Botswana. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 217-21.
9. Neal S, Cieslak P, Hedberg K, Fleming D. African tick-bite fever among international travelers – Oregon, 1998. *MMWR* 1998; 47: 950-2.
10. Fournier PE, Roux V, Caumes E, Donzel M, Raoult D. Outbreak of *Rickettsia africae* infections in participants of an adventure race in South Africa. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 316-23.
11. Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 589-95.
12. Johansson KE, Pettersson B, Uhlen M, Gunnarsson A, Malmqvist M, Olsson E. Identification of the causative agent of granulocytic ehrlichiosis in Swedish dogs and horses by direct solid phase sequencing of PCR products from the 16S rRNA gene. *Res Vet Sci* 1995; 58: 109-12.
13. Burgdorfer OPW, Aeschlimann A, Hayes OPSF, Philip RN. *Ixodes ricinus*: vector of hitherto undescribed spotted fever group agent in Switzerland. *Acta Trop* 1979; 36: 357-67.
14. Beati L, Burgdorfer OPW, Aeschlimann A, Raoult D. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp nov is a distinct species of the spotted fever group rickettsiae. *J Syst Bacteriol* 1993; 43: 521-6.
15. Nilsson K, Jaenson T, Uhnöo I, Lindquist O, Pettersson B, Uhlén M et al. Characterization of a spotted fever group rickettsia from *Ixodes ricinus* ticks in Sweden. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 243-7.

Summary

Three Swedish cases of African tick-bite fever; can our native *Rickettsia* spp. cause disease in humans?

Lars Wesslen, Erik Torell, Sirkka Vene
Läkartidningen 1999; 96: 3888-90.

The article consists in a report of three cases of African tick-bite fever in Swedish tourists returning from brief visits to South Africa. The clinical course included eschar, regional lymphadenopathy, fever and, in two cases, maculopapular rash. Two cases were characterised by significant increases in anti-*Rickettsia conorii* IgG and IgM antibody titres. However, the aetiological agent was assumed to be *Rickettsia africae*, based on reports by others and the widespread serological cross-reactivity among spotted fever *Rickettsia* spp. The third case was diagnosed on clinical grounds. During the past ten years, 50 per cent (41/80) of cases diagnosed serologically as rickettsial (*R. conorii* antigen) spotted fever at the Swedish Institute for Infectious Disease Control were associated with travel to South Africa. Parallels are drawn to the recent finding of *R. helvetica* in Swedish ticks (*Ixodes ricinus*), and the possibility of its pathogenicity to humans is discussed, though no such clinical cases have been reported to date.

Correspondence: Dr Lars Wesslen, Dept of Infectious Diseases, Uppsala University, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden. E-mail: lars.wesslen@infektion.uu.se



MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11–50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,
Missbruk

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»
Telefax 08-20 76 19