

# Tre ovanliga fall av tularemi i Värmland

## Misstänkt smitta via vatten, infekterat damm och insekter

**OLLE WIK**, smittskyddsläkare, Smittskydd Värmland, Centralsjukhuset, Karlstad  
olof.wik@liv.se

**KARIN EHINGER**, överläkare, öron-, näs- och halskliniken; Centralsjukhuset, Karlstad

**KERSTIN HEDENSKOG-DAMM**,

överläkare, ögonkliniken, Centralsjukhuset, Karlstad

**HÅKAN WALLBERG**, överläkare, medicinkliniken, Torsby

**INGRID K PERSSON**, smittskyddssjuksköterska; Smittskydd Värmland, Centralsjukhuset, Karlstad

Tularemi är en zoonos som orsakas av den gramnegativa bakterien *Francisella tularensis*. Sjukdomen finns endemiskt över hela den norra hemisfären. Typ A är högvirulent och finns bara i Nordamerika. Den sprids i huvudsak via fästingar. Den mindre virulenta typ B är den som förekommer i Europa. Den sprids i huvudsak via blodsugande myggor och fästingar eller via smågnagare och harar. Andra teorier om möjliga reservoarer finns också (vattenlevande amöbor). Typ B (underarten *holarctica*) anses inte kunna orsaka dödsfall, vilket motsägs av en av våra fallbeskrivningar [1, 2].

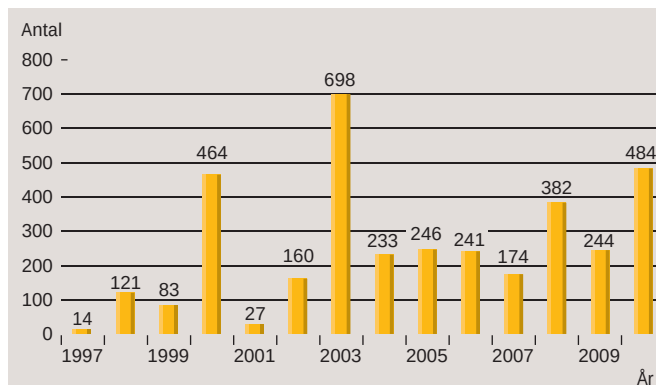
### 65 fall per år i Värmland de senaste tio åren

Under de senaste tio åren har vi som mest haft 65 fall av tularemi per år i Värmland, att jämföra med mellan 27 och 698 fall per år i hela Sverige (Figur 1) [3]. Tidigare var sjukdomen vanligast i norr, men sedan något decennium har vi sett en ökad utbredning också i södra Sverige [4]. Den vanligaste formen av tularemi är den ulceroglandulära med ett primärsår på platsen för bakteriens penetration av huden (insektsbett) och en svullen, ömmande regional körtel. Ett specialfall av denna är den okuloglandulära [5]. Smitta via kontaminerat damm förekommer också och yttrar sig som kontinuerlig feber, ofta med pneumoniska infiltrat. En rent septisk form finns, där primärsår, lymfadeniter och pneumoniska infiltrat saknas. En mycket ovanlig form är orofaryngeal tularemi, som i de flesta fall orsakas av kontaminerat vatten [6].

### Fall 1. Orofaryngeal tularemi

En 35-årig kvinna sökte på sin vårdcentral med 40 graders feber och kraftig svullnad i vänster käkvinkel. Hon var frisk sedan tidigare, bodde på landet och saknade kommunalt vatten. På vårdcentralen fann man CRP 114 mg/l men inget patologiskt förutom ovan beskrivna fynd. Behandling med penicillin V sattes in under preliminärdiagnosen tonsillit. Då behandlingen inte hade effekt remitterades patienten till öron-, näs- och halskliniken i Karlstad. Här tolkade man patientens tillstånd initialt som en infekterad lateral halscysta.

Efter finnålspunktion bytte man ut penicillin V mot klindamycin. Febern kvarstod, och resistensen på halsen ökade i



Figur 1. Antal fall av tularemi i Sverige 1997–2010.

storlek. Efter avslutad klindamycinterapi visade laboratorieproven Hb 105 g/l, CRP 91 mg/l, TPK  $478 \times 10^9/l$ , ALP 2,23  $\mu\text{kat/l}$  och LPK  $13 \times 10^9/l$ .

**Patienten lades in** under diagnosen oklar halsinfektion. Hon fick cefotaxim iv, utan effekt. I status noterades nytillkomna millimeterstora sår i svalgets slemhinnor och palpabla små lymfkörtlar på halsen. DT hals/nacke visade ett körtelpaket till vänster på halsen. Cytologi visade »sannolikt reaktiv reaktion med förekomst av Reed–Sternbergliknande celler«. Nya laboratorieprov visade negativ punktatodling, negativ Monospot, negativ serologi för cytomegalovirus (CMV) och Epstein–Barrvirus (EBV) samt negativa svalg- och blododlingar. Utredning med avseende på blodmalignitet utfördes utan att man fick belägg för sådan diagnos.

Anamnesen analyserades ånyo. Patienten hade inte varit utomlands, burfåglar saknas, en katt finns men inga bett eller episoder med rivsår, inga nya sexuella kontakter och ingen vikttnedgång eller aptitlösa. Familjen har egen brunn, och patienten hade under den gångna sommaren blivit biten av bromsar, myggor och fästingar. Hon angav att hon under sommaren också haft ett litet sår över höger processus mastoideus, som läkte ganska fort och som hon tolkat som en liten finne.

**Tularemi angavs nu** som en differentialdiagnos. Efter serologisk provtagning med avseende på *F. tularensis* inleddes terapi med ciprofloxacin. Patienten svarade partiellt på denna behandling. Febern sjönk, och hon kunde skrivas ut efter fem dagars terapi trots att svullnaden på halsen kvarstod.

Vid uppföljningen några dagar senare hade farynxstatus normaliserats, men patienten hade utvecklat trismus, och resistensen till vänster på halsen orsakade fortfarande betydande smärta. Tularemiserologisvar nr 1 anlände inkonklusiv. Man rekommenderade nytt prov inom 2–4 veckor.

Resistensen hade fortsatt att öka i storlek även vid nästa återbesök, och ultraljud visade enstaka cystiska förändringar. Efter kontakt med infektionsliniken i Umeå adderade man

### ■ sammanfattat

**Tularemi** är numera en vanlig sjukdom i Värmland  
**Samtidigt** som en sjukdom blir vanligare ökar sannolikheten för att kliniken kommer att stöta på ovanliga ma-

nifestationer av sjukdomen.  
**De antibiotikakombinationer** som oftast rekommenderas vid oklar sepsis/infektion är inte verksamma mot *F. tularensis*.

doxycyklin 100 mg  $\times$  2 som tillägg till ciprofloxacin 750 mg  $\times$  2, som patienten då behandlats med i två veckor. Ungefär samtidigt fick man svar på serologisvar nr 2, som visade signifikant titerstegring för *F. tularensis*. Resistensen inciderades, och det tömde sig stora mängder pus. Efter detta förbättrades patienten och var helt återställd efter ytterligare någon vecka.

I efterförloppet uppstod frågan om smittväg. Brunnsvattnet misstänktes, men PCR-analys av brunnsvattnet utföll negativ. Sensitiviteten i en enstaka analys är dock låg.

### Fall 2. Okuloglandulär tularemi

En tidigare frisk 57-årig ögonsjuksköterska undersöktes på sin arbetsplats på grund av nyttillkommen irritation och blandinjektion i vänster öga. Preliminär diagnos: episklerit. Dexametason som ögondroppar sattes in. Efter tre dagar: tilltagande allmän sjukdomskänsla, feber 39 °C, tilltagande injektion i vänster öga med periorbital rodnad och svullnad, inkluderade vänster parotisregion.

Vid ny bedömning, denna gång på öron-, näs- och halsklinik, noterades en ca 2  $\times$  2 cm stor resistens i vänster parotisregion med omgivande rodnad, svullnad och induration. Laboratorieprov: CRP 39 mg/l, B-LPK 4,5  $\times$  10<sup>9</sup>/l. Konjunktivalodling togs men visade ingen växt. Punktion av resistensen i vänster parotisregion gav inget utbyte.

**Man inledde** intravenös behandling med cefuroxim 1,5 g  $\times$  3 under diagnosen ospecifik abscess. Vid ögonläkarkonsultation två dagar senare förelåg uttalad blandinjektion i vänster öga med en kraftigt injicerad granulomliknande förändring i nedre fornix. Tillståndet bedömdes som misstänkt okuloglandulär konjunktivit (Parinauds) av oklar genes. Tidpunkten var slutet av april. I anamnesen noterades att patienten tiden före insjuknandet arbetat intensivt i sin trädgård på landet. Man gjorde då förnyad konjunktivalodling samt odling (av skrap) från granulomet i nedre fornix med frågeställning tularemi. Därtill togs PCR på granulomskrap för *Bartonella* och tularemi. *Bartonella*- och EBV-serologiprover togs. Även konjunktivalodling nr 2 var utan växt.

**På fjärde dygnet** sågs dock i odlingen från det konjunktivala granulomet utväxt av en gramnegativ stav, som typades som *F. tularensis*. Efter kontakt med infektionsläkare ändras antibiotikabehandlingen till ciprofloxacin 500 mg  $\times$  2 med tillägg av ciprofloxacin som ögondroppar  $\times$  4. Den perorala antibiotikabehandlingen pågick sedan i tre veckor, varunder patienten utvecklade övergående svullnad av körtlar i occipitalregionen som sedan gick tillbaka. Patienten blev helt återställd.

### Fall 3. Tularemi hos svårt kärlsjuk man ledde till döden

Fallet rör en 69-årig man med lång sjukhistoria: djup ven-trombos och tre månaders Waranbehandling 1973, diabetes mellitus typ 2 1989, byxgraftoperation 1992, förmaksflimmerdebut 2001 och ny Waranbehandling, vänstersidig amaurosis fugax 2003 och efterföljande karotistrombendarterektomi, i augusti 2006 ocklusion i kärlgraftet, som ledde till underbensamputation på höger sida och ett par dagar senare reoperation med lårbensamputation plus fasciotomi på grund av gasgangrän i höger lår (patienten blev beroende av rullstol

»I alla tre fallen har det skett en fördröjning av adekvat terapi då då tularemi inte funnits med bland de preliminära diagnoserna ...«

... de vanligaste antibiotikakombinationerna som används i Sverige vid oklar sepsis lämnar en lucka för tularemi.«

och fick permobil 2007), i augusti 2010 occipital infarkt på vänster sida med kvarstående synfältsbortfall på höger sida samt i september 2010 akut bröstsmärta och ballongsprängning.

**Trots denna sjukhistoria** deltog patienten i älgjakten i början av oktober 2010. Första passet gick bra. Vid nästa pass två veckor senare försämrades plötsligt allmäntillståndet och han hade en temperatur upp mot 40 °C. Patienten sökte på Torsby sjukhus. Han hade vattenkastningssvårigheter. Vid undersökning auskulturerades rassel basalt i vänster lunga som enda fynd. Laboratorieprov visade LPK 7,1  $\times$  10<sup>9</sup>/l, CRP 49 mg/l och kreatinin 152  $\mu$ mol/l. Patienten lades in och blod- och urinodling gjordes.

Lungröntgen (vård dag 1) visade en bild som vid lätt stas men inga pneumoniska infiltrat. Temperaturen var 38,5 °C. Bronkit och hjärtsvikt misstänktes. Vård dag 2 på morgonen nådde temperaturen en topp på 39,9 °C. Patienten var andningspåverkad och krävde syrgas. Bensylpenicillin 3 g  $\times$  3 i kombination med injektion av furosomid 40 mg iv sattes in.

**På morgonronden** vård dygn 3 seponerades bensylpenicillin till förmån för cefotaxim. Laboratorieprov: CRP 236 mg/l och LPK 8,2  $\times$  10<sup>9</sup>/l. Patienten överfördes till IVA tidigt på kvällen, och infektionsjour rekommenderade tilläggsbehandling med erytromycin. PCR för *Chlamydia pneumoniae* och *Mycoplasma pneumoniae* samt antigenprov för *Legionella* och pneumokocker togs. Patienten försämrades under natten, intubades och lades i respirator. CVK planerades, men på grund av ett protrombinkomplexvärde på 1,9 avstod man. Under vård dygn 4 gjordes EKG-undersökning, som visade förmaksflimmer. Man lade till gentamicin, som seponerades under vård dygn 5, då kreatinin steg. Cefotaxim seponerades också till förmån för meropenem. DT buk och torax visade pleuravätska till höger. Pleuradrän lades in. Under vård dygn 6 trakeostomerades patienten. Asystoli uppkom vård dygn 7. Man avstod från hjärt-lungräddning då patienten hade multipel organsvikt. Patienten avled.

Odlingsprov som tagits på misstanke om endokardit går av misstag till odling tio dygn på mikrobiologiska laboratoriet, Centralsjukhuset i Karlstad. Systemet larmade om växt. Typning visade *F. tularensis*. På grund av befarad laboratoriesmitta antibiotikabehandlades fyra personer i personalen på laboratoriet.

### Diskussion

De tre fallbeskrivningarna visar att det kan vara svårt att snabbt ställa klinisk diagnos vid tularemi, särskilt när det rör sig om ovanligare former och kliniska förlopp. I alla tre fallen har det skett en fördröjning av adekvat terapi då tularemi inte funnits med bland de preliminära diagnoserna man först utrett och behandlat för. Om man inte behandlar adekvat inom 2–3 veckor efter sjukdomsdebuten uppstår just de komplikationer med suppuration som ses i fall 1 [7].

Det är också tydligt att man inte får täckning för *F. tularensis* vid första antibiotikavalet vid vare sig oklara svalg- eller ögoninfektioner. Och – ännu viktigare – de vanligaste antibiotikakombinationerna som används i Sverige vid oklar sepsis

lämnar en lucka för tularemi. Förstahandsval är ciprofloxacin [8]. En del författare förordar tillägg av tetracykliner i svåra fall, men vi har inte lyckats hitta några bra studier som tydligt visar på nyttan av en sådan tilläggsterapi.

Att ställa korrekt laboratoriediagnos med avseende på *F. tularensis* är naturligtvis en förutsättning för att klinikern ska kunna göra en adekvat bedömning. Med tanke på sjukdomens relativa vanlighet i Värmland håller man just nu på att introducera ny diagnostik på Centralsjukhuset i Karlstad. PCR-diagnostik ger snabbt svar och kommer troligen att bli den dominerande diagnostiska metoden. Bakterien kan påvisas även med odling, men det finns påtaglig risk för laboratoriesmitta.

## Konklusion

Slutligen bör man ha i minnet att tularemi kan ha olika smittvägar. De tre fallen illustrerar möjligheten av tre olika former av överföring (vattenburen, kontaminerat damm och insektsbett). De illustrerar också väl att man mycket lätt kan stöta på diagnostiska svårigheter då man konfronteras med ett bredare spektrum av en smittsam sjukdom i takt med att den blir vanligare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

1. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:251-69.
2. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1105:1-29.
3. Statistik för harpest. Stockholm: Smittskyddsinstitutet. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/harpest/>
4. Lundman T. Fallbeskrivning. Se upp för tularemi även i södra Sverige! *Läkartidningen*. 2005;102(26-27):1986-7.
5. Kantardjiev T, Padeshki P, Ivanov IN. Diagnostic approaches for oculoglandular tularemia: advantages of PCR. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1206-8.
6. Willke A, Meric M, Grunow R, Sayan M, Finke EJ, Spletstösser W, et al. An outbreak of oropharyngeal tularemia linked to natural spring water. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 1):112-6.
7. Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS*. 2008;116:66-73.
8. European Medicines Agency. Tularemia. 2002. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/08/WC500095414.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/08/WC500095414.pdf)

**Kommentera** denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)