

Een patiënt met koorts en een eschar door tularemie

Maarten Limper, H.I.J. (Hendrik-Jan) Roest en Eric C.M. van Gorp

Een 41-jarige man presenteerde zich op de Spoedeisende Eerste Hulp met klachten over koorts, algehele malaise en een pijnlijke linker lies. De klachten waren begonnen kort na een sportieve vakantie in Finland. Bij lichamelijk onderzoek viel een groot lymfeklierpakket in de linker lies op, en ook een duidelijke eschar op het linker onderbeen. Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan een *Rickettsia*-infectie en aan tularemie. Uit het wondvocht van patiënt kon de verwekker van tularemie, *Francisella tularensis* subspecies *holarctica*, worden geïsoleerd. Ook serologisch werd een infectie met *F. tularensis* aangetoond. Patiënt kon thuis worden behandeld met doxycycline per os en herstelde voorspoedig in enkele dagen. Bij patiënten die zich presenteren met een eschar, denkt men doorgaans in eerste instantie alleen aan een rickettsiose. Deze casus bevestigt dat er voor eschar een differentiaaldiagnose kan worden opgesteld en dat tularemie daar een plaats in heeft.

Tularemie is een in Nederland uitermate zeldzame infectieziekte. In de protocollen van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) worden slechts 2 casussen van bewezen tularemie vermeld (www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/tularemie). In 1953 werden 7 leden van een gezin van 8 ziek na het eten van een haas die, naar later bleek, overleden was aan tularemie. In 2006 ontstond tularemie bij een 10-jarig Nederlands meisje na een tekenbeet in Zweden, waar zij met antibiotica behandeld werd. Naar ons weten zijn er geen andere gevallen van, al dan niet geïmporteerde, tularemie in de Nederlandse literatuur beschreven. Verschillende infectieziekten hebben als eerste uiting een zogenaamde eschar. Dat is een typische, verheven, rode huidafwijking met een centrale zwarte delle, die vaak vergezeld gaat van lymfadenopathie. Bij patiënten uit het buitenland die zich presenteren met koorts en een eschar overweegt men over het algemeen slechts de mogelijkheid van een rickettsiose.

In dit artikel beschrijven wij een casus van een eschar door tularemie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 41-jarige man, meldde zich 5 dagen na terugkomst uit Finland op de afdeling Spoedeisende Eerste Hulp van ons ziekenhuis. Hij had op dat moment sinds 2 dagen klachten over koorts, algehele malaise met verminderde eetlust en braken, spierpijn in zijn gehele lichaam en een pijnlijke linker lies. De voorgeschiedenis vermeldde familiale hypercholesterolemie en een klein myocardinfarct 7 jaar eerder.

De assistent Chirurgie zag de patiënt op de Eerste Hulp en bevestigde de koorts: 38,2°C. Hij palpeerde een reactief lymfeklierpakket in de linker lies en zag een rode papul

Slotervaartziekenhuis,

afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam.

Drs. M. Limper, arts niet in opleiding tot specialist;

dr. Eric C.M. van Gorp, internist.

Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR,

divisie Bacteriologie en TSE's, Wageningen.

Drs. H.I.J. Roest,

specialist in opleiding Veterinaire Microbiologie.

Contactpersoon: drs. M. Limper

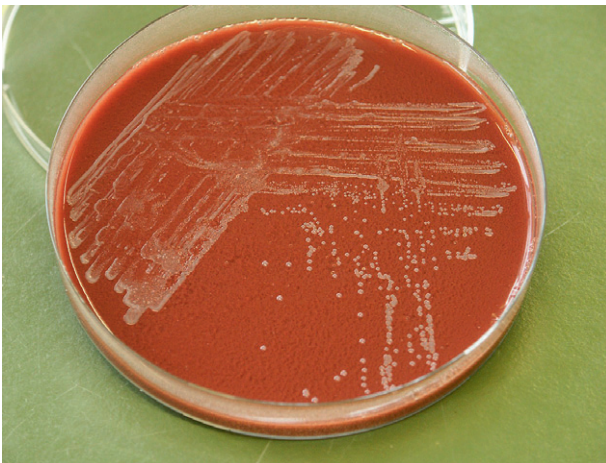
(maarten.limper@slz.nl).



FIGUUR 1 Zogenaamde eschar lateraal op het linker onderbeen van patiënt A: rode papel met een centrale, donkere delle.

met een diameter van 4 cm lateraal op het linker onderbeen, met een centrale, zwarte delle. Omdat hij dacht aan cellulitis, stelde hij een behandeling in met amoxicilline-clavulaanzuur per os en excideerde hij het zwarte, centrale deel van de zweer. Op dat moment werd nog geen aanvullend onderzoek verricht.

Twee dagen later kwam de patiënt terug op de polikliniek Chirurgie, waarna hij werd doorverwezen naar de afdeling Interne Geneeskunde voor verdere diagnostiek en behandeling.



FIGUUR 2 Groei van *Francisella tularensis* op een cysteinemedium.

Uit de verdere anamnese bleek dat patiënt tijdens zijn vakantie van 3 weken in Finland, waar hij zijn familie had bezocht, veel met blote voeten in open water had gevist. Tekenbeten kon hij zich niet herinneren, wel was hij veel door muggen en vliegen gestoken. Hij had geen contact gehad met andere dieren en zijn lokale familie hield geen huisdieren. Tijdens de vakantie had patiënt geen klachten gehad, maar 3 dagen na aankomst in Nederland begon hij zich griepiger te voelen.

Bij algemeen lichamelijk onderzoek werden een lichaamstemperatuur van 38,3°C, lymfadenopathie in de lies en de duidelijke eschar op het linker onderbeen gevonden (figuur 1). Verder waren er geen bijzonderheden, met name geen pulmonale afwijkingen.

Aanvullend bloedonderzoek liet een matig verhoogde concentratie C-reactieve proteïne (CRP) zien (8,4 mg/l) en een bescheiden leukocytose ($11,5 \times 10^9/l$). Bij de leukocytdifferentiatie waren er $6,4 \times 10^9$ lymfocyten met enige atypie. Andere laboratoriumwaarden waren niet afwijkend.

Gezien het tijdsverloop, de typische eschar en de systemische klachten van patiënt leek ons een zoönose het waarschijnlijkst. Infectie met een *Rickettsia* leek, ondanks de geringe incidentie daarvan in Finland, klinisch goed mogelijk. Dit bevestigde de infectioloog van het door ons geconsulteerde academisch centrum, die vanwege de aanwezigheid van de eschar een andere diagnose dan een rickettsiose zelfs uitsloot. Wij besloten aanvullend onderzoek in te zetten naar rickettsiose en tularemie, een ziekte die in Finland endemisch voorkomt, door wondvocht te kweken uit het centrale deel van de eschar, door bloedkweken en door serologisch onderzoek. Patiënt kreeg thuis een behandeling met doxycycline 200 mg 1 dd per os, waarna hij in enkele dagen geheel opknapte. Het microbiologisch laboratorium meldde dat uit wondvocht van de patiënt een bacterie was gekweekt die *Francisella tularensis*, de verwekker van tularemie, zou kunnen zijn (figuur 2).

Deze stam werd naar het Centraal Veterinair Instituut (CVI) van Wageningen gestuurd voor moleculaire typering. Het CVI bevestigde met behulp van 16S-rDNA-sequentieanalyse en biochemische identificatie op subspeciesniveau dat de geïsoleerde stam *F. tularensis*, subspecies *holarctica* betrof. Het serologisch onderzoek op tularemie werd eveneens door het CVI uitgevoerd door middel van een microagglutinatie-test in een 96-wells-plaat.¹ Het eerste bloedmonster van 1 week na aanvang van de klachten had een negatieve uitslag, dat wil zeggen een titer < 5. Een tweede monster van 4 weken na het begin was positief met een titer van 1:80. Kruisreactie met *Brucella abortus* werd uitgesloten. Serologisch onderzoek op *Rickettsia typhi* en *Rickettsia conorii* had voor beide monsters een negatieve uitslag.

Door een misverstand werd het gevonden micro-organisme, ondanks de klinische aanwijzingen voor tularemie, niet op veiligheidsniveau ('biosafety level') BSL 3 opgekweekt. Er deden zich desondanks geen verdere besmettingen voor.

BESCHOUWING

EPIDEMIOLOGIE

Tularemie wordt veroorzaakt door een gramnegatief, aerob, facultatief intracellulair coccobacillair micro-organisme, *F. tularensis*. De bacterie is zeer infectieus voor de mens, waarbij het subspecies *tularensis* virulenter is dan *holarctica*. Het subspecies *mediaasiatica* wordt beschouwd als het minst virulent, maar goede gegevens hierover ontbreken.²⁻⁴ Gezien het zeer infectieuze karakter van *F. tularensis* moet men met het organisme onder BSL 3-condities werken om de kans op laboratoriuminfecties zo klein mogelijk te laten zijn (www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl5/sections/SectionVIII-A-Bacteria-IAgents.pdf).

Tularemie komt op het gehele noordelijke halfrond voor. Binnen Europa is tularemie endemisch, behalve in Nederland, België, Duitsland, Denemarken en het Verenigd Koninkrijk. In Zweden alleen zijn in de afgelopen 75 jaar meer dan 6000 gevallen van tularemie beschreven.⁵

Als reservoir voor *F. tularensis* worden verschillende zoogdieren beschouwd, waarbij konijnen en knaagdieren zoals grondeekhoorns als voornaamste dragers zijn geïdentificeerd.⁶⁻⁸ Deze dieren scheiden de bacterie uit via feces en urine.^{2,3,8} Een epidemische verheffing bij dieren loopt veelal parallel aan een verhoogde incidentie van tularemie bij mensen.⁸

Mensen kunnen besmet raken met *F. tularensis* via direct contact en na verwonding, via inhalatie van besmette aerosolen en via ingestie. Indirect wordt de bacterie overgedragen door teken en stekende insecten.^{2-4,8} Verschillende geleedpotigen fungeren als vector in de overdracht van *F. tularensis*. In Centraal- en Noord-Europa wordt de bacterie voornamelijk overgedragen door verschillende soorten teken, waarbij *Dermacentor reticulatus* en *Ixodes ricinus* de belangrijkste vectoren vormen.^{9,10}

De afgelopen jaren is de belangstelling voor tularemie wereldwijd toegenomen. *F. tularensis* is biologisch stabiel en overleeft lang buiten de gastheer, bijvoorbeeld in stil-

staand water. Kleine hoeveelheden pathogeen zijn voldoende voor het veroorzaken van infecties. Deze eigenschappen maken *F. tularensis* bijzonder geschikt als biologisch wapen.^{11,12}

PATHOGENESE

Na een steek of beet van de vector ontstaat in 3-5 dagen een papel; in de dagen daarna kan de kenmerkende eschar volgen. Na infectie van de locoregionale lymfeklieren vindt lymfohematogene verspreiding van het pathogeen naar diverse organen plaats, waardoor systemische reacties ontstaan. Naast de lokale infectie kan in vrijwel ieder orgaan schade optreden, met als belangrijkste complicaties sepsis en ernstige pneumonie - na inhalatie van het pathogeen.⁵

KLINIEK

Patiënten presenteren zich over het algemeen met hoge, persisterende koorts. Laboratoriumonderzoek laat vaak alleen verhoogde infectieparameters zien, met mogelijk verhoogde transaminasewaarden. Afhankelijk van het subtype bacterie kunnen de overige klinische presentaties variëren van een lichte infectie met klachten over algehele malaise tot een ernstige infectie met foudroyante sepsis en septische shock, waarbij hoge sterfte optreedt. Ernstige ziektebeelden en sterfte worden met name gezien bij de respiratoire vorm van tularemie, die zich klassiek presenteert als een ernstige pneumonie met respiratoire insufficiëntie. Overigens zijn er ook patiënten beschreven met respiratoire transmissie zonder evidente pulmonale problemen. Pneumonische tularemie wordt vrijwel uitsluitend beschreven in risicogroepen die beroepsmatig te maken hebben met besmet fijn stof. De kans dat reizigers naar endemische gebieden de respiratoire vorm van tularemie krijgen, is dan ook klein.⁵

DIAGNOSE

Het klinische beeld van een patiënt uit een endemisch gebied met hoge persisterende koorts, een eschar en een vergroot lymfeklierpakket wijst op tularemie. De definitieve diagnose kan men stellen door het aantonen van de bacterie. Dit kan door middel van een kweek op een medium dat is verrijkt met cysteïne.^{3,4} Bij eerste isolatie kunnen stammen ook groeien op media zonder cysteïne, zoals de stam die geïsoleerd werd bij de patiënt in onze casus.³ Men kan de stam als *F. tularensis* typeren door middel van 16S-rDNA-sequentieanalyse. Verder kan men DNA van *F. tularensis* aantonen door middel van PCR. Kweek is wat minder gevoelig dan PCR,^{3,8,13,14} slechts bij 13-75% van de patiënten met tularemie kon het agens door kweek worden aangetoond.^{8,13} De klinische diagnose 'tularemie' wordt dan ook meestal bevestigd via serologisch onderzoek.^{3,15} Verschillende soorten tests worden

UITLEG

Eschar: typische, verheven en rode huidafwijking met een centrale zwarte delle, die vaak vergezeld gaat van lymfadenopathie.

TABEL Differentiaaldiagnose bij patiënten met koorts en een eschar

ziektebeeld	verwekker	vóórkomen	transmissie
tularemie	<i>Francisella tularensis</i>	noordelijk halfrond; in Europa met name Scandinavië en Baltische staten	via vector (mug, teek, steekvlieg) of direct (inhalatie, ingestie)
rickettsiose	onder andere <i>Rickettsia conorii</i> , <i>Rickettsia typhi</i>	wereldwijd; in Europa met name rond de Middellandse Zee	via vector (teek, klerluis)
antrax	<i>Bacillus anthracis</i>	wereldwijd	inhalatie, direct huidcontact
spinnenbeet	<i>Loxosceles reclusa</i> *	Noord- en Midden-Amerika	direct na huidpenetratie door beet

*Amerikaanse vioolspin.

daarbij gebruikt; de belangrijkste zijn de agglutinatie-test en de ELISA.^{3,15-17} Een 4-voudige titerstijging, zoals bij onze patiënt, wordt als een bevestiging van de diagnose beschouwd. Om onderscheid te kunnen maken tussen een acute infectie en een besmetting in het verleden, is het gewenst dat men gepaarde bloedmonsters afneemt.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

Het is uitermate belangrijk bij een patiënt met koorts en een eschar een goede anamnese af te nemen, met extra nadruk op de reisanamnese. Afhankelijk van een eventueel verblijf in endemisch gebied en blootstelling aan potentiële vectoren, valt het risico van infectie met een specifiek pathogeen goed te voorspellen. Behalve aan tularemie dient men ook te denken aan een rickettsiose, zoals 'fièvre boutonneuse' (*Rickettsia conorii*), scrubtyfus (*Orientia tsutsugamushi*) en 'African tick bite fever' (*Rickettsia africae*). De differentiaaldiagnose van koorts en een eschar staat in de tabel. Hierbij moet worden opgemerkt dat niet alle *Rickettsia*-soorten een eschar veroorzaken. Verder kunnen miltvuur en spinnenbeten zich presenteren met een typische eschar. Daarnaast zijn er vele pathogenen die zich presenteren met ulceratieve afwijkingen, waarbij het ulcus niet altijd van een eschar valt te onderscheiden. Tularemie vertoont histologisch gelijkenis met tuberculose.

BEHANDELING

Vanwege de bactericide werking zijn aminoglycosiden als gentamicine nog altijd eerste keus bij de behandeling van *F. tularensis*. Hierbij moet men natuurlijk rekening houden met mogelijke bijwerkingen van gentamicine, onder andere nefro- en ototoxiciteit. Uit casuïstische mededelingen en muizenonderzoek is gebleken dat doxycycline een goede tweede keus is.¹⁸ Tijdens een uitbraak van tularemie in Spanje bleek ciprofloxacine het middel met de laagste kans op therapiefalen.^{18,19}

PROGNOSE

Als patiënten met tularemie niet worden behandeld, overlijdt 3% aan de ulceroglandulaire en 60% aan de respiratoire vorm van de ziekte (bron: Wereldgezondheidsorganisatie). De sterfte wordt gereduceerd tot 1% bij tijdige herkenning en adequate behandeling met antibiotica, vooralsnog gentamicine of doxycycline, met ciprofloxacine als mogelijk derde middel. De prognose is mede afhankelijk van de microbiologische subtypen, waarvan subspecies *mediaasiatica* het minst virulent is.

CONCLUSIE

Bij patiënten uit het buitenland die zich presenteren met koorts en een typische eschar wordt veelal slechts de mogelijkheid van een rickettsiose overwogen. De hier beschreven casus bevestigt dat, afhankelijk van de

LEERPUNTEN

- Bij patiënten met koorts en een eschar denkt men doorgaans aan een rickettsiose, maar tularemie hoort thuis in de differentiaaldiagnose.
- Tularemie wordt veroorzaakt door *Francisella tularensis*. Het natuurlijke reservoir van de bacterie zijn zoogdieren.
- In grote delen van de wereld is de ziekte endemisch, ook in Europa, behalve in Nederland, België, Duitsland, Denemarken en het Verenigd Koninkrijk.
- De mens raakt voornamelijk besmet door een steek of beet van een artropode vector of door inhalatie.
- De diagnose berust op kweek, serologisch onderzoek en PCR.
- Onbehandeld heeft de ziekte een letaal verloop bij 3 en 60% van de patiënten met respectievelijk de lymfoglandulaire en de pneumonische vorm.
- Antibiotische behandeling met als eerste keus aminoglycosiden, zoals gentamicine, en als tweede keus doxycycline is doorgaans effectief.

bezochte regio, er een duidelijke differentiaaldiagnose van een eschar bestaat. Gezien de aanzienlijke letaliteit van met name sommige klinische subtypen van tularemie moet men altijd deze ziekte overwegen, zeker als patiënten zich in een endemisch gebied hebben bevonden.

Bij twijfel tussen een rickettsiose of tularemie is behandeling met doxycycline een veilige en verantwoorde keuze. Gezien de ernst van de aandoening is behandeling van serologisch positieve patiënten geïndiceerd.

Drs. J.F.P. Wagenaar, arts in opleiding tot internist; drs. W. Pauw, microbioloog, en drs. P. van Ommeren, microbioloog, gaven commentaar op het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 19 november 2008

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B84

 Meer op www.nvtg.nl/klinischepraktijk

LITERATUUR

- Sato T, Fujita H, Ohara Y, Homma M. Microagglutination test for early and specific serodiagnosis of tularemia. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2372-4.
- Hornick R. Tularemia revisited. *N Engl J Med.* 2001;345:1637-9.
- Spletstoesser WD, Tomaso H, Al Dahouk S, Neubauer H, Schuff-Werner P. Diagnostic procedures in tularaemia with special focus on molecular and immunological techniques. *Journal of veterinary medicine.* 2005;52:249-61.
- Quinn PJ, Carter ME, Markey B, Carter GR. *Clinical veterinary microbiology.* Mosby-Year Book Europe Limited. Londen: Wolfe Publishing; 1994.
- Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:631-46.
- Berdal BP, Mehl R, Meidell NK, Lorentzen-Styr AM, Scheel O. Field investigations of tularemia in Norway. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1996;13:191-5.
- Boyce JM. Recent trends in the epidemiology of tularemia in the United States. *J Infect Dis.* 1975;131:197-9.
- Tarnvik A, Sandstrom G, Sjostedt A. Epidemiological analysis of tularemia in Sweden 1931-1993. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1996;13:201-4.
- Hubalek Z, Sixl W, Halouzka J. *Francisella tularensis* in Dermacentor reticulatus ticks from the Czech Republic and Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 1998;110:909-10.
- Morner T. The ecology of tularaemia. *Rev Sci Tech.* 1992;11:1123-30.
- McLendon MK, Schilling B, Hunt JR, Apicella MA, Gibson BW. Identification of LpxL, a late acyltransferase of *Francisella tularensis*. *Infect Immun.* 2007;75:518-31.
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001;285:2763-73.
- Long GW, Oprandy JJ, Narayanan RB, Fortier AH, Porter KR, Nacy CA. Detection of *Francisella tularensis* in blood by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1993;31:152-4.
- Versage JL, Severin DD, Chu MC, Petersen JM. Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5492-9.
- Bevanger L, Maeland JA, Naess AI. Agglutinins and antibodies to *Francisella tularensis* outer membrane antigens in the early diagnosis of disease during an outbreak of tularemia. *J Clin Microbiol.* 1988;26:433-7.
- Koskela P, Salminen A. Humoral immunity against *Francisella tularensis* after natural infection. *J Clin Microbiol.* 1985;22:973-9.
- Porsch-Ozcurumez M, Kischel N, Priebe H, Spletstosser W, Finke EJ, Grunow R. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting, microagglutination, indirect immunofluorescence assay, and flow cytometry for serological diagnosis of tularemia. *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* 2004;11:1008-15.
- Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, Mena-Martin FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis.* 2001;33:573-6.
- Conley J, Yang H, Wilson T. Aerosol delivery of liposome-encapsulated ciprofloxacin: aerosol characterization and efficacy against *Francisella tularensis* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1288-92.