

Een jongen met tularemie na een modderrace

Marieke Zijlstra, Caroline C.C. Hulsker, Ewout B. Fanoy, Roan Pijnacker, Arie Kraaijeveld, Miriam G.J. Koene en Tom F.W. Wolfs

- ACHTERGROND** Tularemie is een zeldzame aandoening die in Europa vooral in Scandinavië voorkomt. Sinds 2011 zijn er ook meerdere patiënten in Nederland gerapporteerd. Tularemie kan zich op verschillende manieren uiten. Strikte voorzorgsmaatregelen bij punctie, drainage en verwerking van het punctiemateriaal, zijn van belang om besmetting te voorkomen.
- CASUS** Een 10-jarige jongen kwam bij de kinderarts met een lymfadenitis inguinalis. Een week voor het ontstaan van de klachten had hij meegedaan aan een kindermodderrace. Het serologisch onderzoek en de PCR van pus uit de klier was positief voor *Francisella tularensis*. Behandeling met ciprofloxacine was onvoldoende effectief, dus werd onder strikte isolatiemaatregelen een chirurgische drainage verricht. Het water waar de modderrace was gehouden bevatte genetisch materiaal van *F. tularensis*.
- CONCLUSIE** Gezien de toename van tularemie in Nederland is het belangrijk bij een lymfadenitis en epidemiologische aanknopingspunten in de anamnese, de diagnose 'tularemie' te overwegen. Vanaf 1 november 2016 is tularemie een meldingsplichtige ziekte.

Tularemie kwam decennialang niet voor in Nederland. De laatste jaren zijn er echter steeds vaker patiënten gediagnosticeerd met deze zeldzame aandoening, die wordt veroorzaakt door de bacterie *Francisella tularensis*. In 2016 waren dat er maar liefst 8. Wij illustreren het klinische beeld, de diagnostiek en de behandeling van tularemie aan de hand van een jongen die ziek werd nadat hij meedeed aan een modderrace.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt, een 10-jarige jongen, werd door een regionaal ziekenhuis naar ons centrum verwezen voor medebeoordeling en aanvullende diagnostiek. Hij was een week daarvoor bij de kinderarts geweest omdat hij sinds 4 dagen last had van koorts, nachtzweeten, hoofdpijn en pijn in het linker bovenbeen. Een week voor het ontstaan van de klachten had hij meegedaan aan een modderrace voor kinderen en gezwommen in de randmeren van het IJsselmeer. Bij lichamelijk onderzoek zagen de artsen toen een matig zieke jongen met koorts en pijnlijke vergrote lymfeklieren in de linker lies, zonder roodheid. Differentiaaldiagnostisch dachten zij aan een bacteriële lymfadenitis, osteomyelitis of een myositis of pyomyositis.

Aanvullend bloedonderzoek toonde verhoogde infectieparameters (referentiewaarden tussen haakjes); CRP: 96 mg/l (<10); BSE: 33 mm/h (3-13). Een MRI-scan van het linker bovenbeen toonde een uitgebreide lymfadenitis inguinalis links, zonder betrokkenheid van de onderliggende spieren. Orale antibiotische therapie met amoxi-

UMC Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

Drs. M. Zijlstra, aios kindergeneeskunde; drs. C.C.C. Hulsker, kinderchirurg; dr. T.F.W. Wolfs, kinderarts infectioloog-immunoloog.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven.

Drs. E.B. Fanoy, arts Maatschappij en Gezondheid, profiel infectieziektebestrijding KNMG (tevens GGD regio Utrecht, Zeist); drs. R. Pijnacker, epidemioloog.

GGD Noord- en Oost Gelderland, Warnsveld.

Drs. A. Kraaijeveld, arts infectieziektebestrijding KNMG. Wageningen Bioveterinary Research, afd. Bacteriologie en Epidemiologie, Lelystad.

Drs. M.G.J. Koene, veterinaire microbioloog.

Contactpersoon: drs. M. Zijlstra (m.zijlstra-4@umcutrecht.nl).



FIGUUR 1 Foto van de achterzijde van de linker knie van de patiënt, met een 1 x 1 cm scherp begrensde, nummulaire, erythemateuze excoriatie met centraal een crusta. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

cilline/clavulaanzuur 450/112,5 mg 3 dd verminderde de koorts en hoofdpijn, maar resulteerde niet in het verdwijnen van de klierzwelling. 11 dagen na het ontstaan van de eerste klachten was de zwelling uitgebreid naar het bovenbeen links met daarbij forse roodheid. De patiënt werd toen verwezen naar het kinderziekenhuis.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke jongen, met een vast aanvoelende, niet fluctuerende, zeer pijnlijke zwelling ventraal op het linker bovenbeen van 8 x 6 cm. Aan de achterzijde van de linker knie was een huidafwijking zichtbaar, van 1 x 1 cm, met korstvorming (figuur 1). Aanvullend onderzoek met echografie toonde opnieuw een lymfadenitis.

Differentiaaldiagnostisch dachten wij nu aan tularemie, waarbij een combinatie van verschillende factoren meespeelde: de geïsoleerde lymfadenitis in de lies, de huidafwijking op het linker been, de uitblijvende reactie op de eerder ingestelde antibiotische behandeling, en de recente deelname aan een modderrace en zwemmen in open water. Er werd serologisch onderzoek ingezet naar *F. tularensis*. In afwachting van de uitslag werd de patiënt thuis oraal behandeld met ciprofloxacine 420 mg 2 dd. Enkele dagen later bleek het serologisch onderzoek naar

F. tularensis positief met een titer van 320 IU/ml.

Aanvankelijk namen de zwelling en de roodheid af. Na anderhalve week antibiotische behandeling werd een toename van de roodheid gezien, net als van de zwelling, die nu fluctueerde, wat past bij een abcederende lymfadenitis (figuur 2). Wij besloten de patiënt op te nemen en chirurgische drainage toe te passen. In overleg met de afdeling Ziekenhuishygiëne troffen we uitgebreide voorzorgsmaatregelen om verspreiding van bacteriën via aerosolen tijdens de operatie te voorkomen. Postoperatief kreeg de patiënt gentamicine intraveneus 215 mg 1 dd en werd de wond gedurende één week tweemaal daags klinisch gespoeld onder strikte isolatiemaatregelen. De pusweek bleef negatief, maar 16S-RNA-PCR en sequencing toonde *F. tularensis* aan, subspecies *holarctica*. Een week na de operatie kon de patiënt in goede conditie naar huis worden ontslagen met het advies thuis het spoelen af te bouwen en de wond te bedekken met een nat gaas.

Aanvullend onderzoek met PCR van het water waar de modderrace in werd gehouden toonde genetisch materiaal aan van *F. tularensis* spp. Bij de GGD werden na deze modderrace geen andere patiënten met tularemie gemeld.



FIGUUR 2 Foto van het linker bovenbeen van de patiënt na anderhalve week behandeling met antibiotica, met een 6 x 6 cm matig scherp begrensde, driehoekvormige, erythemateuze verheven plaque, die fluctueerde. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

BESCHOUWING

Tularemie is een zeldzame zoönose die wordt veroorzaakt door de bacterie *Francisella tularensis*. Mensen raken in verreweg de meeste gevallen geïnfecteerd via een porte d'entrée in de huid zoals een steek of beet van een besmet insect (dazen, muggen) of teek, of wondjes ontstaan tijdens het villen van een haas; vandaar dat ook de naam 'hazenpest' wel wordt gebruikt. Andere mogelijke infectieroutes zijn contact met gecontamineerd water of modder, consumptie van besmet vlees of inademing van aerosolen.¹⁻⁴

De ziekte komt in Europa vooral voor in Scandinavië. In Nederland was tularemie decennialang afwezig, maar sinds 2011 is deze aandoening gediagnosticeerd bij 14 patiënten; bij 8 daarvan was dat in 2016.^{5,6} In de afgelopen 20 jaar is de geografische verspreiding van *F. tularensis* in Europa veranderd.⁷ Of de toename in het aantal patiënten dat gerapporteerd wordt het gevolg hiervan is of dat de toename deels te wijten is aan de toegenomen aandacht voor tularemie is lastig te achterhalen. Vanaf 1 november 2016 is tularemie een meldingsplichtige ziekte.⁶

F. tularensis is een gramnegatieve bacterie die facultatief intracellulair leeft. Er zijn 4 subspecies: *F. tularensis* (type A), *F. tularensisholarctica* (type B), *F. tularensismediatica* en *F. tularensisnovicida*. In Nederland komt alleen de subspecies *holarctica* voor. De incubatietijd is meestal 3-5 dagen, maar kan tussen de 1-14 dagen liggen. *F. tularensis* komt voor bij zoogdieren (vooral hazen, knaagdieren en konijnen), insecten, teken, vogels, vrij levende amoeben en in brak water en modder.¹⁻⁴

De bacteriën verspreiden zich via de regionale lymfeklieren en van daaruit naar de diverse orgaansystemen. Ziekteverschijnselen kunnen zich dan ook in verschillende vormen manifesteren. De ulceroglandulaire vorm, een ulcus met zwelling van de lymfklier zoals bij onze patiënt, komt het meest voor: in Europa bij 95% van de patiënten. Daarnaast kan de ziekte zich glandulair, oculoglandulair, orofaryngeaal, intestinaal, tyfoïdaal (systemisch) of pulmonaal manifesteren.^{4,8}

DIAGNOSTIEK

Onze patiënt had een geïsoleerde lymfadenitis, die niet reageerde op een reguliere antibiotische behandeling. Kort voor hij ziek werd had hij meegedaan aan een modderrace, en omdat *F. tularensis* kan voorkomen in modder, dachten we aan de diagnose 'tularemie'.⁵ Als tularemie tot de mogelijkheden behoort dan zijn strikte voorzorgsmaatregelen nodig bij de verwerking van patientmateriaal om nosocomiale transmissie te voorkomen. Het is dan ook belangrijk om contact op te nemen met de arts-microbioloog. Materiaal voor diagnostiek, zoals pus,

moet namelijk onder gecontroleerde omstandigheden afgenomen worden en op het laboratorium worden verwerkt. De maatregelen zijn gericht op het voorkomen van contactbesmetting en inhalatie van besmette aerosolen.² De diagnostiek van tularemie kan berusten op het aantonen van antistoffen tegen *F. tularensis* in serum. Dat kan met een serumagglutinatietest. Deze test wordt uitgevoerd in het laboratorium van Wageningen Bioveterinary Research. Titers zijn doorgaans negatief in de eerste ziekteweek. Na 2 weken zijn titers bij de meeste patiënten positief, met een piek na 4-5 weken. Doorgaans blijven de antistoffen lang aanwezig.

De bacterie kan gekweekt worden op plaat of met een bloedkweek. De kans om de bacterie zo aan te tonen is over het algemeen echter laag. *Francisella* vereist namelijk voedingsbodems die cysteïne bevatten en groeit traag, waardoor gemakkelijk overgroei plaatsvindt door contaminerende bacteriële flora. De gevoeligheid van de kweek hangt daarnaast mede af van de duur van materiaaltransport en bewaarcondities na afname. Identificatie van de bacterie is vervolgens mogelijk met MALDI-TOF ('matrix assisted laser desorption/ionisation time-of-flight analyzer') of PCR. Het verdient daarom de voorkeur om een PCR direct op een weefselbiopt of op punctiemateriaal uit te voeren. Met 16S-RNA-typering kan onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende subspecies.^{2,4,9}

BEHANDELING

De antibiotica met bewezen effectiviteit voor *F. tularensis* bij kinderen en volwassenen zijn de aminoglycosiden, tetracyclines en fluoroquinolonen. Betalactam-antibiotica zijn niet effectief voor de behandeling van tularemie. Tularemie bij kinderen kan behandeld worden met ciprofloxacine oraal gedurende 10-14 dagen of doxycycline gedurende 14-21 dagen in doseringen volgens het kinderformularium, met een relatieve contra-indicatie bij kinderen onder de 8 jaar. Bij ernstigere vormen, zoals bij een systemische infectie, wordt gentamicine intraveneus gedurende 10 dagen geadviseerd.^{2,4,8}

Strikte hygiënemaatregelen zijn noodzakelijk bij een open laesie die is ontstaan door een diagnostische punctie, therapeutische drainage of spontane ontlasting. Vroege behandeling is noodzakelijk om complicaties zoals een meningitis, sepsis, endocarditis, lever- en nierfalen en uiteindelijk sterfte te voorkomen. De 'overall'-sterfte is nu onder de 2%.^{2,8}

CONCLUSIE

Voor zover bekend, beschrijven wij hier de eerste tularemiepatiënt in Nederland bij wie de infectie samenhangt met een modderrace, zonder dat de patiënt contact met

LEERPUNTEN

- **Tularemie, een zeldzame aandoening die wordt veroorzaakt door de bacterie *Francisella tularensis*, komt sinds 2011 weer vaker voor in Nederland.**
- **Patiënten kunnen besmet raken via een geïnfecteerd dier, insectenbeten, gecontamineerd water of modder of inademing van aerosolen.**
- **De ziekte veroorzaakt bij 95% van de patiënten in Europa een ulcus en zwelling van de lymfklier, maar kan zich ook op andere manieren manifesteren.**
- **Om nosocomiale transmissie te voorkomen zijn strikte voorzorgsmaatregelen nodig bij het verwerken van materiaal van patiënten met mogelijk tularemie.**
- **Tularemie is sinds 1 november 2016 een meldingsplichtige ziekte.**

hazen of een insectenbeet had. Hoe relevant het voor de publieke gezondheid is dat *F. tularensis* aanwezig is in water is onduidelijk. Sinds 1 november 2016 valt tularemie onder de meldingsplichtige ziekten. Het doel hiervan is om kennis over ziektelast en transmissieroutes van

tularemie in Nederland te verwerven om zo preventieve maatregelen te optimaliseren. Gezien de toename van tularemie in Nederland is het belangrijk bij een lymfadenitis en epidemiologische aanknopingspunten in de anamnese de diagnose 'tularemie' te overwegen. Behandeling in een vroeg stadium is van belang om systemische uitbreiding te voorkomen.

De achtergrondinformatie die wij voor dit artikel gebruikten is mede verkregen via het projectteam Tularemie van het RIVM, dat bestaat uit Iris Arendzen, Marieta Braks, Mark Engelsma, Joke van der Giessen, Andrea Gröne, Ingmar Janse, Miriam Koene, Miriam Maas, Kitty Maassen, Daan Notermans, Frans Reubsat, Gini van Rijckevorsel, Hendrik-Jan Roest, Jolianne Rijks en Corien Swaan.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 januari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1180

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1180**

LITERATUUR

- 1 Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1105:1-29.
- 2 LCI-richtlijn Tularemie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2016.
- 3 Ulu-Kilic A, Doganay M. An overview: tularemia and travel medicine. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12:609-16.
- 4 Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:113-24.
- 5 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Tularemiepatiënt, mogelijk besmet door contact met water of modder. Signaleringsverslag RIVM; Signaal 2914; 10 oktober 2016.
- 6 E.I. Schippers. Besluit van 23 augustus 2016, houdende aanpassing van het Besluit publieke gezondheid vanwege een meldingsplicht voor tularemie en zikavirusinfectie. *Staatsblad* 2016 september:308.
- 7 Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect.* 2015;143:2137-60.
- 8 WHO guidelines on Tularaemia. Geneva: World Health Organization; 2007.
- 9 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.