



En pasient med høy feber, ascites og utslett

NOE Å LÆRE AV

PER BJARK

Medisinsk avdeling

REINHARDT W. FLØ

Mikrobiologisk avdeling
Vestfold Sentralsykehus
3103 Tønsberg



En 56 år gammel kvinne ble innlagt i medisinsk avdeling etter å ha hatt feber i åtte dager. Temperaturmålingene hadde vist verdier 39 – 40 °C. I tillegg til frysninger hadde hun hatt generell sykdomsfølelse, myalgier, lette smerter i epigastriet samt noe svimmelhet og hodepine. Hun hadde også observert noe økt bukomfang. Ved innleggelsen ble temperaturen målt til 39,1 °C. Pasienten ble funnet å være i noe redusert allmenntilstand, hun var lett palpasjonsømt under høyre kostalbue og hadde antydning til ankelødemer. Hun frembød litt erytem på halsen, senere under oppholdet utviklet det seg et makulopapuløst utslett både på truncus og på ekstremiteter samt et lett diffust erytem i håndflatene. Den øvrige organundersøkelse gav ingen patologiske funn.

Kortvarig feber og lett redusert allmenntilstand er uspesifikke og vanlig forekommende symptomer. Hudutslett kan være et forvirrende funn som kan skyldes infeksjoner av varierende alvorlighetsgrad og med mikrober av de fleste typer. Eksempelvis er petekkier forenlig med meningokokksykdom. Sepsis kan også gi utbredte hudforandringer. Mistanke om disse tilstander bør føre til umiddelbar adekvat prøvetaking og antibiotikabehandling

Makulopapuløse utslett, som hos vår pasient, sees vanligvis ved virussykdommer og immunmedierte sykdommer. Oftest tolkes feber og makulopapuløst utslett som betinget i banale virusinfeksjoner, og

ved god allmenntilstand er det sjelden pasienten blir innlagt i sykehus. For å hindre smittespredning bør de fleste slike pasienter med feber og hudutslett behandles med forsiktighet av helsepersonell og kontakt med sekret bør unngås. For øvrig er oftest kun symptomatisk behandling indisert.

Hos vår pasient ble både varighet og grad av feber og hudutslett vurdert som påfallende, og man mistenkte behandlingskrevende sykdom. Utfyllende anamnese med opplysninger om eventuell immundefekt, smitteeksponering i nærmiljøet samt opplysninger om utenlandsreiser er av stor betydning i det videre diagnostiske arbeidet.

Pasienten arbeidet som frisør, hun var gift og hadde to barn. Det var ingen kjent sykdomsbelastning i slekten. Vi har ingen opplysninger om aktuelle febersykdommer i hennes nærmiljø. Bortsett fra noe ukarakteristiske, mangeårige ledd- og muskelplager hadde hun tidligere vært frisk. Seks uker forut for innleggelsen var hun kommet hjem fra et ferieopphold på Kanariøyene. Hun hadde vært frisk under hele oppholdet og i en måned etter hjemkomst.

Ferieopphold på Kanariøyene gir ingen umiddelbare assosiasjoner til sykdom som kan forklare pasientens symptomer. Men både hepatitt, tyfoid-/paratyfoidfeber, rickettsioser og Q-feber forekommer i mange populære sydlige reisemål og kan manifestere seg som beskrevet for vår pasient.

Blodprøver ved innkomst viste forhøyede nivåer av transaminaser, CRP og SR. Det bemerkes også hypoalbuminemi, trombocytopeni og forhøyet verdi for D-dimer (tab 1). Serologiske undersøkelser med henblikk på hepatittvirus A, B og C, cytomegalovirus og Toxoplasma gondii var negative. Epstein-Barr-virusserologi viste positiv tidligantigen (EA)-IgG, kjerneantigen (NA)-IgG og svakt positiv EA-IgM, forenlig med tidligere infeksjon, men også med mulig reaktivering. Seks sett blodkulturer og dyrking av urin gav ingen vekst. Undersøkelse med elektrokardiogram, transtorakal ekkokardiografi og radiologisk undersøkelse av thorax var normale. Computertomografi (CT) av lever/abdomen viste kun ascites. Ved denne undersøkelsen ble det også funnet bilateral pleuravæske. Tilstanden ble innleggelsesdagen tolket som septikemi med mulig utgangspunkt i abdomen, og det ble igangsatt parenteral antibiotikabehandling med cefuroksim og metronidazol.

Tabell 1 Utvalgte klinisk-kjemiske blodprøver tatt av vår pasient ved innleggelse i sykehus og etter en og fire uker			
Analyse (referanseområde)	Ved innleggelse	Etter 1 uke	Etter 4 uker
CRP (<10 mg/l)	146	39	8
SR (2 – 25 mm)	16	84	69
Leukocytter (3,1 – 11,0 × 106/l)	5,1	8,2	7,2
Trombocytter (130 – 400 × 106/l)	35	127	375
D-dimer (<0,3 mg/l)	2,7	– ¹	– ¹
Bilirubin (3 – 20 µ mol/l)	20	23	12
ASAT (<40 U/l)	222	50	31
ALAT (<40 U/l)	235	76	32
Alkalisk fosfatase (70 – 270 U/l)	272	471	– ¹
GT (<50 U/l)	322	427	59
LD (190 – 480 U/l)	1140	619	364
Albumin (37 – 50 g/l)	26	– ¹	40
1 Mangler data			

Ascites og pleuravæske i fravær av andre organpatologiske forhold er uspesifikke funn. Hele sykdomsbildet med akutt temperaturstigning, sykdomsfølelse, hudutslett og klart patologiske infeksjonsparametere tyder imidlertid på en akutt infeksjonssykdom. Ved samtidig høye transaminaseverdier bør spesielt lever- og gallegangsinfeksjoner og eventuelt basal høyresidig pneumoni vurderes. Det er indikasjon for gynekologisk undersøkelse for å utelukke gynekologisk infeksjon eller Meigs' syndrom (ascites og pleuravæske ved ovarialt fibrom eller annen ovarial tumor). CT undersøkelsen viste normale forhold ved lever og galleganger og gjør fokale intraabdominale infeksjoner eller abscessutvikling mindre sannsynlig. Med negative blodkulturer og normal

transtorakal ekkokardiografi er endokardittmistanken svært liten. Ved senere kardiaale symptomer eller nytillkommet bilyd må transøsofageal ekkokardiografi gjøres. Pasientens opphold på Kanariøyene er den største usikkerhetsfaktoren i sykdomsbildet. Muligheten for at pasienten kan ha pådratt seg en rickettsiose eller Q-feber er absolutt til stede. Det bør sendes blodprøve til serologisk undersøkelse ved et spesiallaboratorium.

Under gynekologisk undersøkelse ble det tappet ut 20 ml væske fra fossa Douglasi. Cytologisk undersøkelse og bakteriologisk undersøkelse viste intet patologisk. Gynekologisk undersøkelse for øvrig var normal. Etter en uke i avdelingen var pasientens blodprøver uendret, hudutslettet var blitt generalisert og pasienten var stadig høyfebril. Antibiotikabehandlingen ble seponert. Etter dette tilkom en gradvis klinisk bedring og avtakende feber uten spesifikk behandling. Blodprøve tatt 24 dager etter sykdomsdebut ble sendt til Smittskyddsinstytutet i Stockholm for undersøkelse av antistoffer i serum med tanke på rickettsiose/Q-feber. Denne undersøkelsen gav negativt resultat. Pasienten ble utskrevet etter 19 dager i sykehuset.

Sykdomsbildet er foreløpig uklart. Klinisk foreligger sterk mistanke om Q-feber eller rickettsiose. Q-feber har et svært variabelt klinisk bilde og kan imitere de fleste kjente infeksjonssykdommer. Hudutslett forekommer hos inntil 20 % av pasientene. Vår pasient hadde i tillegg forhøyede verdier ved leverprøver, ascites og pleuravæske. Q-feber kan gi både hepatitt og lungeaffeksjon, dette kan forklare funnene hos vår pasient. Inkubasjonstiden ved Q-feber er vanligvis 2 – 3 uker. Vår pasient hadde vært på Kanariøyene seks uker forut for innleggelsen. Dette indikerer lengre inkubasjonstid, men utelukker ikke Q-feber. Negative undersøkelser av antistoff i serum kan ikke utelukke Q-feber på et så tidlig stadium i sykdomsforløpet da antistoffdanningen kan komme først etter flere uker. Så lenge pasienten er i bedring, synes det forsvarlig å følge henne poliklinisk uten spesifikk behandling.

Ved kontroll 14 dager etter utskrivningen var hudutslettet bleknet noe av, men var fortsatt tydelig (fig 1). For øvrig var pasientens allmenntilstand i klar bedring. Verken klinisk undersøkelse eller vanlige blodprøver (tab 1) gav holdepunkt for sikker diagnose. Pga. sterk mistanke om Q-feber ble det startet behandling med ciprofloksacin 750 mg peroralt to ganger daglig i fem dager. Pasienten gjennomførte kuren uten noen umiddelbar effekt, men rapporterte om en stadig jevn, langsom fremgang. Fire måneder etter utskrivningen var hun nærmest fullstendig restituert. Hennes erytem var betydelig avbleket, men en helt diskret litt brunlig plettet farging av huden var fortsatt synlig. Det ble tatt ny blodprøve til serologisk undersøkelse med tanke på Q-feber. Ved mikroimmunfluorescenssteknikk ble det funnet IgG-titer 640 mot Coxiella burnetii fase I-antigen og titer 2 560 mot fase II-antigen samt IgM-titer 320 mot fase I-antigen og titer < 20 mot fase II-antigen. Resultatene var forenlige med gjennomgått Q-feber.



Figur 1 Hudutslett hos vår pasient fotografert fire uker etter innleggelsen. Utslettet hadde da vært nærmest uendret i to uker

Noe av lærdommen i denne sykehistorien er at det kan gå lang tid fra sykdomsdebut og til antistoffundersøkelser kan gi sikker diagnose av infeksjonssykdom. For spesielle

infeksjonssykdommer, som Q-feber, kan dette skyldes at antistoffproduksjonen ofte kommer sent i gang, men også at blodprøven må sendes ut av landet for analyse. Det må også understrekes at god anamnese og kliniske undersøkelser sammen med kliniske erfaringer og skjønn stadig er viktige i diagnosen av alle infeksjonssykdommer, selv i vår tid der høyteknologiske undersøkelsesteknikker får større og større utbredelse.

Diskusjon

Sykehistorien illustrerer en pasientgruppe som blir stadig vanligere i indremedisinske avdelinger ved våre sykehus: pasienten som kommer hjem fra utlandet med feber uten fokale symptomer, uten karakteristiske funn og uten at vanlige supplerende undersøkelser gir noen sikker diagnose. Vår pasient hadde oppholdt seg på Kanariøyene inntil seks uker før innleggelsen. Denne opplysningen avstedkom undersøkelser med tanke på spesielle, importerte infeksjonssykdommer, men alle undersøkelsene var negative tidlig i sykdomsforløpet. Den kliniske mistanken om Q-feber var imidlertid sterk og spesifikk behandling ble gitt. Blodprøver kunne bekrefte diagnosen først lang tid ut i forløpet. Den kliniske vurderingen var således avgjørende for diagnostikk og behandling.

Anslagsvis foretar nå mer enn en million personer årlig utenlandsreiser fra Norge. Antall reisende til eksotiske reisemål som Sørøst-Asia, sørlige Afrika og Karibia øker sterkest. Denne reisevirksomheten får konsekvenser for helsevesenet i vårt land og gjenspeiler seg blant annet i antall tilfeller av smittsomme sykdommer som meldes til MSIS. I 1998 ble det registrert 2 861 tilfeller av meldingspliktige sykdommer der personene var blitt smittet i utlandet, dette utgjorde 27 % av alle meldte tilfeller (1).

Feber uten fokale symptomer er et relativt vanlig helseproblem hos reisende til tropiske/subtropiske strøk. I vårt land er de fem vanligste mikrobiologisk verifiserte årsaker til feber etter utenlandsopphold *falci-parum-malaria*, *vivax-malaria*, tyfoidfieber, paratyfoidfieber og denguefieber (2). Sannsynligvis er imidlertid prevalensen av både disse og flere andre sykdommer, bl.a. sandfluefieber, Q-feber og rickettsioser, underestimert i Norge. Dette kan skyldes både at norske leger har begrenset kunnskap om importmedisin og at serologisk diagnostikk for flere av sykdommene ikke er tilgjengelig i vårt land. Det kliniske forløpet av et lettere sykdomstilfelle kan dermed lett tolkes som uttrykk for en alminnelig virose og ikke foranledige nærmere utredning.

Q-feber er en akutt febersykdom som finnes over hele verden og er en av verdens viktigste zoonoser. Sykdommen forårsakes av den intracellulære, gramnegative bakterien *Coxiella burnetii* og overføres oftest med aerosoler fra infiserte dyr, men overføring via flåttbitt er også mulig. Husdyr som sau, geit, storfe, katt og hund er ofte infisert og turister kan smittes på landsbygden i endemiske områder. Smitten foregår ved direkte kontakt med dyr, men kan også foregå indirekte ved eksponering for kontaminert gress, støv eller inntak av upasteurisert melk. Smitte mellom mennesker er uvanlig. *C. burnetii*-bakterien er ekstremt infeksjøs for mennesker, en enkelt mikrobe kan være nok til å forårsake sykdom (3).

Klinisk sykdom ved Q-feber forekommer tilsynelatende kun hos mennesker. Det akutte kliniske bildet er svært variabelt, oftest sees feber, noen ganger eksantem, atypisk pneumoni og granulomatøs hepatitt forekommer også. Prognosen er vanligvis god. Kronisk Q-feber forekommer sjelden og kjennetegnes først og fremst ved endokarditt uten funn i vanlig blodkultur hos pasienter med klaffefeil eller kunstig hjerteklaff.

Diagnosen Q-feber stilles ved påvisning av spesifikke antistoffer mot *C. burnetii* i serum. Disse undersøkelsene utføres ikke i vårt land. Antistoff mot fase II-antigen dannes først. Antistoff mot fase I-antigen kan komme sent, og påvises heller ikke hos alle. Ved endokarditt er antistoffnivået mot fase I-antigen imidlertid oftest sterkt forhøyet og kan påvises i flere år. Hos vår pasient var antistoffundersøkelsene negative 24 dager etter sykdomsdebut, etter fire måneder var resultatene forenlig med gjennomgått Q-feber. Dette indikerer sen serokonversjon og er ikke uvanlig. (S. Vene, personlig meddelelse).

I Norge var det frem til 1997 kun påvist fire tilfeller av Q-feber, disse er beskrevet i

Tidsskriftet (4). Sannsynlige smittesteder var Bhutan i Asia, Marokko og Gran Canaria. To av pasientene hadde kun feber og utslett, en hadde pneumoni og en granulomatøs hepatitt. I 1998 ble akutt Q-feber serologisk verifisert hos tre nordmenn: en smittet i Saudi-Arabia, en i Libanon og en på Gran Canaria (1). De to første hadde feber som dominerende symptom, men den tredje hadde biopsiverifisert granulomatøs hepatitt.

C burnetii formeres kun intracellulært, og antibiotikabehandlingen krever midler med god penetrasjonsevne slik som tetrasykliner, kloramfenikol og fluorokinoloner. På grunn av residivfare kan langvarig behandling bli nødvendig, for endokarditter flere år.

Forekomsten av både Q-feber og andre importerte infeksjonssykdommer vil med all sannsynlighet øke i årene fremover. De mikrobiologiske undersøkelser er ofte både utilstrekkelige og vanskelig tilgjengelige. Etablering av adekvate mikrobiologiske undersøkelsesteknikker i Norge ville gjort det diagnostiske arbeidet atskillig lettere. Inntil så skjer, er det helt avgjørende at norske leger har basal kunnskap om de vanligste importerte sykdommer og at reiseanamnese inngår som en selvfølgelig del i utredningen av uklare infeksjonssykdommer.

Vi takker Sirkka Vene, Smittskyddsinstituttet i Stockholm, for undersøkelsene av antistoff mot *Coxiella burnetii*.

LITTERATUR:

1. Blystad H, Nilsen Ø. Import av smittsomme sykdommer etter utenlandsreiser 1998. MSIS-rapport 1999; 26.
2. Jensenius M, Myrvang B. Importfeber. En diagnostisk utfordring. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 402 – 6.
3. Marrie T. *Coxiella burnetii* (Q-fever). I: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 4. utg. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1727 – 35.
4. Jensenius M, Mæland A, Kvale D, Farstad IN, Vene S, Bruu A-L. Q-feber importert til Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3937 – 40.

Publisert: 10. juni 2000. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no