



En kvinne i 20-årene med hodepine, feber og utslett

NOE Å LÆRE AV

KRISTINE MARIE AARBERG LUND

E-post: Kristine.Marie.Aarberg.Lund@so-hf.no

Infeksjonsmedisinsk avdeling

og

Seksjoner for mikrobiologi

Senter for laboratoriemedisin

Sykehuset Østfold

Kristine Marie Aarberg Lund er spesialist i indremedisin, overlege og for tiden i sideutdanning ved Mikrobiologisk avdeling.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTIN STEINBAKK

Seksjoner for mikrobiologi

Senter for laboratoriemedisin

Sykehuset Østfold

Martin Steinbakk er spesialist i medisinsk mikrobiologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

I utredning av pasienter med feber og utslett er det nødvendig å sammenfatte anamnese, symptomer, klinisk undersøkelse og supplerende undersøkelser. Hos denne pasienten var mikrobiologiske funn avgjørende for å komme frem til korrekt diagnose. En grundigere anamnese kunne trolig ha ført til raskere avklaring.

En tidligere frisk kvinne i 20-årene ble henvist til medisinsk avdeling fra legevakt etter tre dagers sykehistorie med feber, konstant hodepine, svimmelhet og kvalme uten oppkast. Det var ingen nakkestivhet eller lysksyhet. Hun hadde et makulopapuløst, ikke-kløende eksantem på armene samt i håndflatene.

Pasienten hadde brukt paracetamol og ibuprofen, uten effekt. Hun hadde ingen luftveis- eller urinveissymptomer, men opplyste om et par anfall med frostrier de siste par dagene før innleggelse. Ved vurdering i akuttmottaket var hun klar og orientert og kun i lett redusert allmenntilstand..

Ved innleggelse hadde hun blodtrykk på 118/82 mm Hg, regelmessig puls på 96 slag/min og respirasjonsfrekvens på 19 per minutt. Oksygenmetningen var 100 % i romluft og temperaturen 36,2 °C aksillært.

Ved undersøkelse ble det sett et makulopapuløst eksantem på volarsiden av underarmene, i begge håndflater samt en liten vesikkel på venstre tommel (figur 1). Det var ikke enantem i munnen eller eksantem under føtter. For øvrig var det normale organfunn ved klinisk undersøkelse. Årsaken til symptomene var uavklart, og pasienten ble lagt inn ved observasjonsposten for videre utredning.



Figur 1 Eksantem palmart på pasientens venstre hånd.

Makulopapuløst eksantem som også kan affisere håndflater og eventuelt fotsåler, kan skyldes en rekke ulike mikrobiologiske agens, legemidler, malignitet eller systemsykdommer. Ramme 1 viser noen av de vanligste og viktigste infeksiøse agens og tilstander som kan forårsake slikt utslett hos pasienter som har blitt syke i Norge. Ved positiv reiseanamnese vil listen over aktuelle årsaker kunne se annerledes ut (1).

Ramme 1 Noen av de vanligste virale og bakterielle agens som kan forårsake eksantem som også affiserer håndflater og eventuelt fotsåler (1).

VIRALE INFEKSJONER

Coxsackievirus
Enterovirus
Epstein-Barr-virus (EBV)
Cytomegalovirus (CMV)
Herpes simplex-virus (HSV)
Varicella-zoster-virus (VZV)
Humant herpesvirus 6 (HHV6)
Humant herpesvirus 8 (HHV8)
Meslingvirus

SYSTEMISKE BAKTERIELLE INFEKSJONER

Meningokokksykdom

Infeksiøs endokarditt
Syfilis
Toksisk sjokk-syndrom
Rottebittfeber

Har pasienten brukt eller bruker medikamenter, bør legemiddelutslett vurderes som potensiell årsak. Ulike hematologiske og onkologiske tilstander kan gi eksantem som inkluderer håndflater og fotsåler (f.eks. kutant T-cellelymfom, mastocytose og erytromelalgi). Årsak kan også være underliggende systemiske inflammatoriske tilstander (f.eks. Stills sykdom hos voksne, akutt kutan lupus erythematosus, reaktiv artritt og Kawasaki sykdom) (1).

Pasienten hadde ikke tatt noen medisiner før hun ble syk, så medikamentutløst tilstand ble ansett som usannsynlig. Klinisk tydet ingenting på en stormende bakteriell infeksjon, og meningokokksykdom og toksisk sjokk-syndrom var derfor ikke på listen over differensialdiagnoser. Det var ingen bilyd over hjertet, og eksantemets utseende passet ikke med endokarditt. Hun hadde ikke vært ute og reist, så man mistenkte heller ikke importsykdommer som symptomårsak.

Orienterende blodprøver viste CRP 222 mg/l (referanse < 6 mg/l), leukocytter $13 \cdot 10^9/l$ ($3,5\text{--}11,0 \cdot 10^9/l$), nøytrofile granulocytter $9,2 \cdot 10^9/l$ ($1,9\text{--}8,0 \cdot 10^9/l$) og monocytter $1,32 \cdot 10^9/l$ ($0,20\text{--}1,0 \cdot 10^9/l$), ellers normal differensialtelling og for øvrig ingen andre avvik. Røntgen thorax viste normale forhold. Urinstiks utført på legevakt hadde vist 2+ for blod og 1+ for protein.

Det ble tatt nasofarynksprøve for påvisning av luftveivirus og «atypiske agens» (*Mycoplasma pneumoniae* og *Chlamydia pneumoniae*) samt serologisk undersøkelse for herpes simplex-, varicella zoster- og parvovirus. Fra den lille vesikkelen på venstre tommel ble det sendt materiale til polymerasekjedereaksjonstest (PCR) for eventuell påvisning av herpes simplex-virus type 1 og 2, varicella zoster-virus samt enterovirus. Syfilisserologi ble ikke tatt, da man ikke anså dette som sannsynlig årsak basert på sykehistorie og klinisk presentasjon.

Vi mistenkte primært viral årsak til pasientens plager og valgte å avvente antibiotikabehandling.

På kvelden innleggelsesdagen fikk pasienten feber på 38,2 °C, og det ble tatt to sett blodkulturer. Utover natten fikk hun sterkere hodepine og temperaturen steg til 39,1 °C. Det makulopapuløse eksantemet økte og var nå på begge underekstremitetene og deler av trunkus. Hun var lett takykard, med puls på 106 slag/min, men hadde ellers stabile vitalia. Hun fikk 1 g paracetamol peroralt. Det ble tatt nye blodkulturer og hun ble observert videre, uten at det ble startet antibiotikabehandling.

Pasienten ble ved tilsyn ikke vurdert som septisk, og det var fortsatt usikkert om symptomene hadde bakteriell etiologi. Hun var klar og orientert, uten begynnende nakkestivhet, og respirasjonsfrekvensen var normal. Vakhavende lege vurderte det som forsvarlig å fortsatt avvente antibiotika, da hun var under observasjon.

Dagen etter hadde pasienten god allmentilstand og var afebril. CRP hadde sunket noe (fra 222 mg/l til 194 mg/l), og leukocyttdverdien var også svakt fallende (fra $13 \cdot 10^9/l$ til $11,8 \cdot 10^9/l$). Urindyrkning viste grampositiv blandingsflora ($1\ 000\text{--}10\ 000$ cfu/ml). Pasienten hadde ingen symptomer på urinveisinfeksjon, og man tolket dette som forurensning. Kontrollurinstiks viste 1+ for protein og 1+ for glukose, men var negativ for blod. Fordi diagnosen stadig var uavklart, ble hun i løpet av dag 2 overflyttet fra observasjonsposten til infeksjonsavdelingen.

Dag 3 var hun fortsatt afebril. Det var ytterligere spontant fall i CRP til 106 mg/l, og leukocyttdverdien hadde sunket til $9,4 \cdot 10^9/l$. Ved innkomst var det ikke journalført yrkesanamnese, og ved spørsmål kom det nå frem at hun arbeidet som dyrepleier ved en

dyreklinikk. Hun avkreftet at det hadde skjedd noen ekstraordinære hendelser på jobb, inkludert bitt eller klor, i tiden før det aktuelle. Det ble på dette tidspunktet ikke spurt om hun hadde noen kjæledyr, eller om hun hadde hatt kontakt med dyr utenfor arbeidet. Pasienten følte nå at hun nærmest var tilbake i sin normale form. Utslettet hadde gått litt tilbake, og det var ikke tilkommet noen nye lesjoner siste døgn. Hun var i spontan klinisk og biokjemisk bedring, og vi tenkte at viral etiologi var sannsynlig. Vi vurderte å skrive pasienten ut, men i løpet av dagen kom telefonisk beskjed fra mikrobiologisk seksjon om oppvekst av gramnegative staver i tre av fire blodkulturflasker. Det ble startet intravenøs behandling med cefotaksim 2 g × 3 i påvente av endelig identifikasjon.

Det ble ikke journalført hvorfor man ikke startet, i tråd med nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk, behandling med gentamicin og benzylpenicillin. Ved ønske om å dekke for de vanligste gramnegative agens man finner i blodkulturer i Norge, *E. coli* og *Klebsiella spp.*, er det noe mindre resistens mot gentamicin enn mot cefotaksim. Førstnevnte er derfor normalt sett et bedre valg (2). Infeksjon med de vanligst forekommende gramnegative stavbakteriene ville likevel ikke kunne forklare utslettet pasienten hadde. Det er mulig man valgte et middel med gramnegativt spekter med bedre evne til vevspenetrasjon enn gentamicin, da infeksjonsfokus og agens fortsatt var usikkert.

Dagen etter ble mikroben identifisert som *Streptobacillus moniliformis* ved hjelp av MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry). Dette instrumentet benytter massespektrometri til å detektere molekylmassen og ladning til proteinfragmenter hos mikroorganismene. Mikrobenes proteiner fragmenteres og ioniseres, og molekylmassen til frie ioner detekteres i et vakuumkammer. Deretter sammenliknes mikrobens spektrale proteinmønster med en samling av kjente mikroorganismer med etablerte proteinmønstre i en database (3).

S. moniliformis forårsaker rottebittfeber, og ved ny samtale med pasienten viste det seg at hun i flere år hadde hatt rotter som kjæledyr. 3–4 dager før aktuelle sykdomsforløp hadde hun fått en del klor på brystet av en av rottene. Det var ingen hevelse eller hudreaksjon rundt disse klorene og lesjonene var etter innleggelse ikke synlige ved inspeksjon.

PCR og serologiske prøver tatt ved innkomst påviste ingen aktuelle virale agens. Det bemerkes at to ekstra blodkulturflasker som ble tatt før igangsatt behandling pga. en febertopp på 39,1° C samme kveld som hun ble innlagt, ikke ga oppvekst av bakterier. Pasienten ble behandlet med cefotaksim 2 g × 3 intravenøst i tre dager mens hun fortsatt lå på sykehus. Dag 5 av sykehusoppholdet forelå resistensbestemmelse, og pasientens allmentilstand var god. Man gikk da over til ceftriakson 1 g × 1 intravenøst i ytterligere fire dager etter utreise.

Det finnes ikke etablerte brytningspunkter for *S. moniliformis*, men ut fra foreliggende litteratur og resistensbestemmelse av det aktuelle isolatet (tabell 1) var dette adekvat behandling (4–9).

Tabell 1

Resistensbestemmelse av *Streptobacillus moniliformis*. Bestemmelse av minste hemmende konsentrasjon utført ved agargradient-metode (Etest) på Mueller-Hinton-blodagar.

| Antibiotikum | Minste hemmende konsentrasjon (MIC), mg/l |
|----------------|---|
| Cefotaksim | 0,008 |
| Ciprofloksacin | 0,25 |
| Erytromycin | 1,0 |
| Klindamycin | 0,016 |
| Penicillin G | 0,064 |
| Tetrasyklin | 0,064 |

Ceftriaxon ble valgt fremfor benzylpenicillin primært av logistiske hensyn, da pasientens form var god og hun ikke hadde behov for å være innlagt på sykehus. Grunnet lang reisevei fra hjemmet var det komplisert for henne å reise frem og tilbake til helseinstitusjonen for å få intravenøs benzylpenicillin 4 ganger hver dag. Ved overgang til peroral behandling etter én uke valgte man fenoksymetylpencillin 1 g × 4 i ytterligere syv dager.

Det var ingen leddmanifestasjoner, tegn til serositter eller symptomer fra lunger eller kretsløp i det videre forløpet. Etter endt antibiotikabehandling var det ingen videre planlagt oppfølging fra sykehuset. Ved telefonsamtale mange måneder senere opplyste hun at hun ikke hadde hatt plager eller tegn til tilbakefall av tilstanden, og hun har fremdeles beholdt rottene som kjæledyr.

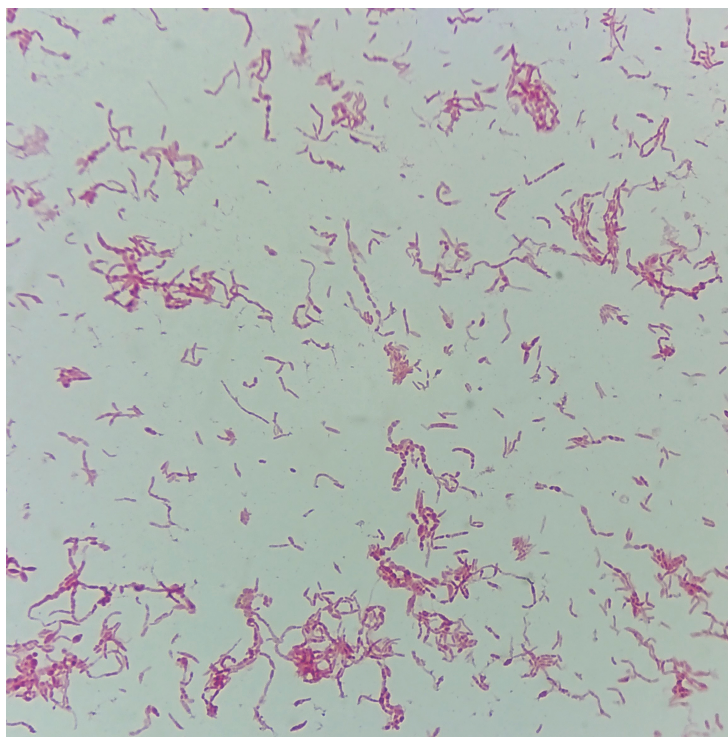
Diskusjon

To ulike bakterier med to ulike sykdomsbilder regnes som årsak til rottebittfeber. I USA og Europa er det den gramnegative bakterien *Streptobacillus moniliformis* som gir streptobasillose, også kalt Haverhill-feber (4, 7), som har fått navn etter et utbrudd i 1926 hvor smitekilden var upasteurisert melk. Rottebittfeber forårsaket av spiroketen *Spirillum minus* gir spirillose, også kalt sodoku (av japansk *so* = rotte, *doku* = gift). Denne forekommer i Asia og er svært sjelden (4, 7–9).

Rottebittfeber kan smitte ved rottebitt eller ved mer overflatiske klor, som hos vår pasient. Smitte kan overføres ved kontakt med sekret og ekskrement fra koloniserte dyr, og epidemier kan forekomme gjennom mat og drikke som er forurenset av rotteekskremer (4, 7, 9). Også andre dyr som mus, marsvin, ekorn og karnivorer som katt, hund, griser og slanger som spiser disse gnagerne, kan være smitekilder (4, 8).

Risiko for infeksjon etter et rottebitt er anslått til ca. 10 % (7). Bakteriene som forårsaker rottebittfeber, finnes hyppig i den orofaryngeale floraen hos gnagere. I USA er det angitt at 50–100 % av rottene er koloniserte (4, 9). Tid fra bitt til sykdom er 3–10 dager ved streptobasillose og 7–21 dager ved spirillose (7).

Symptomene er uspesifikke og kan ligne en rekke andre tilstander. Det er derfor svært viktig med en god anamnese som kan lede mistanken mot rottebittfeber. *S. moniliformis* kan være vanskelig å dyrke (5, 8), men vi fikk oppvekst i tre av fire standard blodkulturflasker etter knapt tre døgn. Ved mistanke om rottebittfeber vil tett kontakt med mikrobiologisk avdeling gjøre at man kan øke sjansen for oppvekst ved å forlenge inkubasjonstiden ved behov, ta i bruk anrikede buljongmedier og være særlig oppmerksom på eventuelle spesielle funn ved mikroskopi av grampreparat (figur 2).



Figur 2 Gramfarvet preparat av *Streptobacillus moniliformis* som illustrerer bakteriens pleomorfe utseende. Legg spesielt merke til perlekjedelignende elementer.

Streptobasillose gir et sykdomsbilde som kan være preget av feber, hodepine, kvalme/brekninger, muskel- og leddsmerter samt utslett, også i håndflater (7, 8).

Omtrent 50 % av pasientene utvikler asymmetrisk polyartritt eller septisk artritt. Andre komplikasjoner som kan oppstå, er pneumoni, endokarditt, meningitt, abscesser, vaskulitt, binyrebarksvikt eller fulminant sepsis (6, 8).

Ubehandlet kan infeksjonen helbredes spontant, men den kan også komme tilbake uker eller måneder senere med feberperioder på 3–4 dager innimellom feberfrie perioder (8). Vår pasient hadde etter behandling ikke tilbakefall eller andre komplikasjoner. Tilstanden kan være fatal, særlig hos spedbarn, og ubehandlet er det beskrevet en dødelighet så høy som på 13 % (4, 8).

Spirillose gir hevelse på bittstedet, hovne lymfeknuter lokalt, utslett og muskel- og leddsmerter. Sykdommen kan gå raskt over, men komme tilbake flere ganger senere. Ved spirillose gror ofte rottebittet etter få dager. Etter én til flere uker senere blir bittstedet hovent, betent og smertefullt, og det kan danne seg et sår (7, 8).

Det vanlige forløpet ved spirillose uten korrekt antibiotikabehandling er residiverende feberepisoder som varer i 3–4 dager, med etterfølgende feberfrie intervaller av 3–9 dagers varighet. Spontan kurasjon oppstår vanligvis i løpet av 1–2 måneder, men det er beskrevet tilfeller hvor feberepisoder har vart over år (8). Komplikasjoner i form av bl.a. endokarditt, myokarditt, hepatitt, meningitt, anemi og konjunktivitt har vært rapportert (6, 8). Dødeligheten i preantibiotisk tid var 6–10 % (8).

Med tidlig antibiotikabehandling er prognosen god. Både *S. moniliformis* og *S. minus* er følsomme for flere antibiotika, inkludert penicillin, som er førstevalget. Ved penicillinallergi kan tetrasyklin være et alternativ (4, 8).

Behandlingen ved ukompliserte tilfeller er anbefalt å vare i 14 dager, vanligvis med 5–7 dagers intravenøs behandling og deretter peroral behandling. I milde tilfeller kan man vurdere kun peroral behandling (7–9).

I Norge har det vært rapportert noen få tilfeller av streptobasillose, men ingen kjente tilfeller av spirillose. Tilstanden er ikke meldepliktig, så eksakte tall er vanskelig tilgjengelig. Det foreligger få publikasjoner fra Norge. I 1992 ble det beskrevet et tilfelle med septikemi hos et barn (10), og i 2001 et tilfelle med en kvinne med artritt og rottebittfeber

(11). Det finnes også noen få rapporter om enkelttilfeller av eldre dato (12).

Diagnostikk

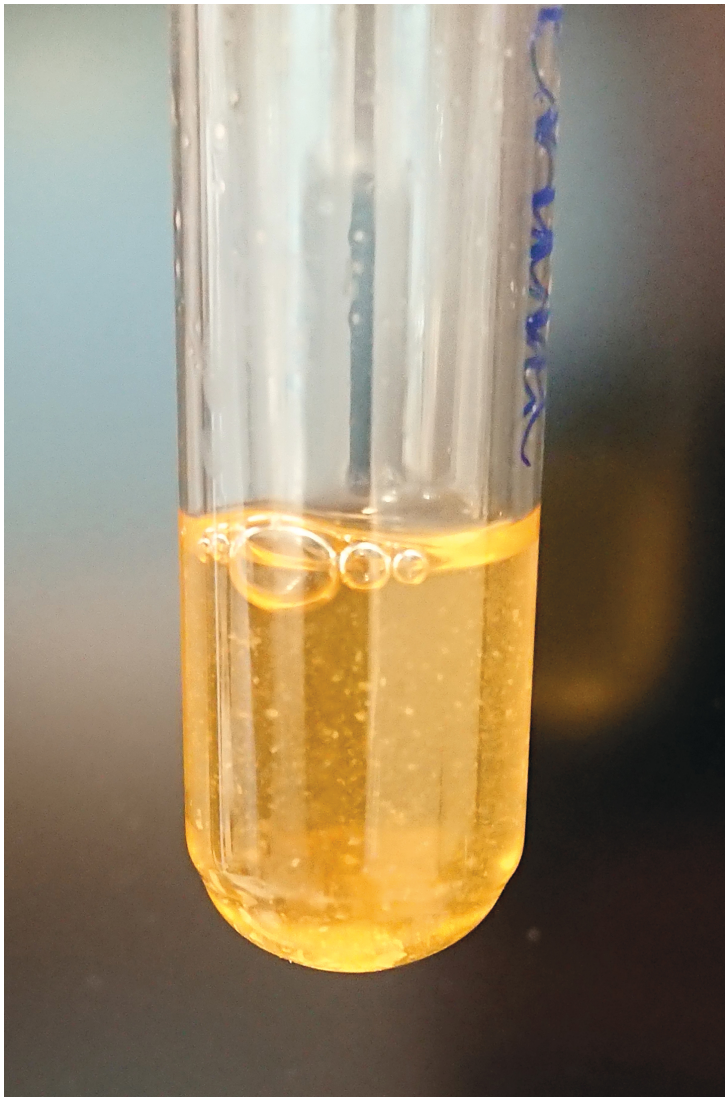
Sykehistorien med opplysning om bitt eller klor av rotte eller annen gnager er den mest avgjørende informasjonen. Man bør også huske at bakterien kan overføres via kontakt med sekreter (inklusive urin og avføring) fra koloniserte dyr eller via forurenset vann eller mat (5). Dyrkningsprøve fra puss eller eventuelt blod brukes til å påvise *S. moniliformis*. Dersom disse prøvene er negative og mistanken fortsatt er til stede, kan man vurdere biopsi av bittsted for å isolere bakterien (5).

S. minus har man aldri lyktes å få oppvekst av i laboratorier, men bakterien har blitt påvist ved direkte mikroskopi (4, 8). *S. minus* er en kort, tykk, gramnegativ, spiralformet stav. Bakterien har terminale flageller som man i mørkefeltsmikroskopi kan se bevege seg med raske, kastende bevegelser.

Flagellene kan farges med sølvimpregneringsmetoder, f.eks. Fontana-Tribondeau-farging (8).

S. moniliformis er en filamentøs, pleomorf, ubevegelig gramnegativ stavbakterie. Under mikroskopet kan den se ut som en vanlig gramnegativ stavbakterie som kan finnes i aggregater eller kjeder. Bakterien kan også ha lange tråder som tidvis er fragmenterte (figur 2). Disse trådene kan ha et perlekjedelignende utseende (moniliforme legemer). Når dette er til stede, får bakterien et meget karakteristisk utseende (4, 8).

S. moniliformis er mikroaerofil og kapnofil. Vekst hemmes av natriumpolyanetolsulfonat, en substans som ofte tilsettes blodkulturflasker. Denne substansen virker som antikoagulas og i tillegg hemmer den antibakterielle stoffer, inkludert komplement, i blod. Vekstagarer med 10–20 % kanin-, hest- eller sauserum eller defibrinert blod vil fremme vekst (4). På blodagarer vokser bakterien med små ikke-hemolytiske bomullslignende kolonier etter omtrent tre døgns inkubasjon. I buljongmedier ser man etter 2–10 dager karakteristiske luftige «bomullsballer» i bunnen av buljongen (figur 3) (4, 5, 8).



Figur 3 *Streptobacillus moniliformis* i vekstmediet BHI (brain-heart infusion)-buljong tilsatt 10 % hestenserum. Bildet er tatt etter fire døgnns inkubering ved 35 °C i vanlig luft. Her ses dannelsen av såkalte bomullsballer.

For å stille korrekt diagnose hos pasienter med hudutslett og feber er det nødvendig med en grundig og komplett anamnese. Sykehistorien skal inkludere informasjon om reiseaktivitet, seksualanamnese, kontakt med dyr, medikamenter og eksposisjon for skog og vann. I tillegg vil pasientens alder, tidspunkt for symptomdebut og utslettets utseende, distribusjon og lokalisasjon kunne være til hjelp i diagnostiseringen.

Mange mennesker holder rotter og andre gnagere som kjæledyr. Ved febertilstander uten kjent årsak er det viktig med kjennskap til rottebittfeber, da sykdommen ubehandlet kan ha et alvorlig forløp. Forebyggende tiltak vil være redusert rottebestand, bedre husstandard, trygge søppeldeponier, pasteurisert melk og sikre vannkilder. Laboratoriearbeidere bør bruke hansker ved håndtering av rotter (7).

Denne kasuistikken illustrerer hvor viktig en god anamnese og samarbeid med mikrobiologisk avdeling er for å sikre korrekt diagnostikk og behandling.

LITTERATUR:

1. Tabasi ST. Skin rashes that involve palms and soles: An internist's view. *Annals of Nursing and Primary Care* 2018; 1: 1012.
2. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. *Tromsø/Oslo: NORM/NORM-VET*, 2019: 83, 85, 92.

3. Nyberg E, Nyborg K, Liberg AM et al. MALDI-TOF MS: En mikrobiologisk revolusjon Bioingeniøren 2015; 23-6.
4. Elliott SP. Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 13-22. [PubMed][CrossRef]
5. Gupta M, Bhansali RK, Nagalli S et al. Rat-bite fever (*Streptobacillus moniliformis*, Sodoku, *Spirillum Minor*). I: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448197/> Lest 31.3.2020.
6. Madhubashini M, George S, Chandrasekaran S. *Streptobacillus moniliformis* endocarditis: case report and review of literature. Indian Heart J 2013; 65: 442-6. [PubMed][CrossRef]
7. Folkehelseinstituttet. Rottebittfeber – veileder for helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/rottebittfeber-veileder-for-helse/> Lest 8.3.2020.
8. Mekala V, Washburn RG. Rat-bite fever: *Streptobacillus moniliformis* and *Spirillum minus* (Chap 231). I: Bennet JE, Dolin R and Blaser MJ, red. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9. utg. Elsevier, 2019: 2803-6.
9. King KY. Rat bite fever. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/rat-bite-fever?search-rat%20bite%20fever&source=search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=default&display_rank=1#H7 Lest 7.3.2020.
10. Rygg M, Bruun CF. Rat bite fever (*Streptobacillus moniliformis*) with septicemia in a child. Scand J Infect Dis 1992; 24: 535-40. [PubMed][CrossRef]
11. Grude N, Tveten Y, Torp PØ et al. Rottebittfeber. Tidsskr Nor Laegeforen 2001; 121: 3057-8. [PubMed]
12. Hagelskjaer L, Sørensen I, Randers E. *Streptobacillus moniliformis* infection: 2 cases and a literature review. Scand J Infect Dis 1998; 30: 309-11. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. september 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0673

Mottatt 18.10.2019, første revisjon innsendt 31.3.2020, godkjent 4.6.2020.

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