

## Cutane anthrax na een verblijf in Botswana

E. Van den Enden, K. De Schrijver, M. Van Esbroeck, I. Maes, F. Van Gompel

### Samenvatting

*In dit artikel wordt de ziektegeschiedenis beschreven van een dertigjarige Belgische vrouw die een waarschijnlijke cutane anthrax opliep bij een reis in zuidelijk Afrika. Ze bracht toen een bezoek aan het Chobe National Park in Botswana. Op een indirecte manier had ze daar contact met krenten van een nijlpaard en van antilopen. De ziektegeschiedenis en de aard van het letsel waren erg verdacht voor cutane anthrax. Na de vaststelling van een waarschijnlijke cutane anthrax werden de medereizigers van de patiënte geïnformeerd. Andere gevallen werden niet gedetecteerd. In deze tekst wordt ingegaan op de diverse epidemiologische en klinische aspecten van deze ziekte.*

### Inleiding

Anthrax is een ernstige maar op wereldschaal zeldzaam voorkomende zoönose die veroorzaakt wordt door een besmetting met *Bacillus anthracis*. Het klinische spectrum omvat naast cutane anthrax, gastro-intestinale anthrax, pneumonie en sepsis. Tot het begin van de vorige eeuw was anthrax een relatief frequent voorkomende beroepsziekte. Door de mechanisatie en het verbeteren van de beroepshygiëne verdween de ziekte bijna volledig uit de geïndustrialiseerde landen (1). De aandacht voor anthrax nam recent opnieuw toe naar aanleiding van de commotie rond de bioterroristische aanslagen in de VS (2). In dit artikel wordt de ziektegeschiedenis van een dertigjarige Belgische vrouw beschreven die vermoedelijk cutane anthrax opliep tijdens een reis in zuidelijk Afrika. De diagnose werd retrospectief gesteld in België op basis van de verschillende ziekte-elementen in het dossier en werd gerapporteerd aan de dienst Infectieziekten van de Gezondheidsinspectie van Antwerpen.

### Ziektegeschiedenis

Een Belgische vrouw maakte tussen 12 december 2004 en 22 januari 2005 een reis in het zuiden van Afrika. Ze bezocht diverse natuurparken in Namibië, Botswana en Zuid-Afrika. Ze reisde in een internationaal gezelschap van 23 personen. Op 8 januari, een drietal dagen na een bezoek aan het Chobe National Park in Botswana, merkte ze een klein pijnloos blaasje op ter hoogte van de rugzijde van haar linker ringvinger. Kort daarop ontstond een zwelling van haar vinger. Op de bodem van het letsel verscheen een koolzwarte korst. Er was geen sprake van ettervorming, wel van een rode verkleuring van de omgeving van de vinger. Ook waren er vlakbij het ulcus discrete vesiculaire letseltjes. De volgende dagen ontstond er een veralgemeend oedeem van de linkerhand en de linkerarm. Dat oedeem nam de dikte aan van de dij van de patiënte. Ze had geen koorts en ook geen algemene klachten. De patiënte werd behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur, in een dosis van 2 gram per dag. Nadien ontwikkelde ze lichte koorts tot 37,5° C en werd ze in Johannesburg in het ziekenhuis opgenomen. Bij het onderzoek werd behalve het letsel aan de vinger, ook een licht pijnlijke adenopathie in de linkeroksel vastgesteld. Later kreeg ze nog ciprofloxacin, gentamycine, tetracycline, cloxacilline en topisch mupirocine toegediend. Uit de wondcultuur groeide viridans *streptococci*. Zes dagen na haar opname kon ze het

ziekenhuis verlaten. Ze werd ambulante behandeld met flucloxacilline en keerde terug naar België waar ze begin februari op consultatie ging in het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) in Antwerpen.

De patiënte was in goede algemene gezondheidstoestand. Ter hoogte van haar linker ringvinger was er een pijnloos necrotisch letsel van ongeveer 3 cm<sup>2</sup>, bedekt met een zwarte korst. Er was nog een discreet oedeem rond het letsel. Extensie van de distale falanx van de linker ringvinger was niet mogelijk. Een zone van 15 cm proximalewaarts van het letsel vertoonde een hypo-esthesie.

## Laboratoriumonderzoek

De culturen die begin februari op het ITG genomen werden, waren negatief voor *B. anthracis* en ook voor andere kiemen. Onderzoek met PCR van een wonduitstrijkje en korsten van de vingerwonde kon geen *B. anthracis* aantonen (CODA en laboratorium virologie van de KULeuven).

Een serologisch onderzoek werd uitgevoerd op twee plaatsen.

Serumstalen van 4/2 en 16/2 werden naar het Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr in München gestuurd ter opsporing van antilichamen tegen twee componenten van het anthraxtoxine (protective antigen (PA) en lethal factor (LF)). De anti-PA ELISA was negatief voor beide stalen. In beide sera werden wel specifiek antilichamen tegen LF van *B. anthracis* teruggevonden. Er was geen verschil in titer tussen beide stalen. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met resultaten die men bij gevaccineerde personen vindt na seroconversie.

Dezelfde serumstalen van 4/2 en 16/2 en nog een derde staal van 18/4/2005 werden naar de Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta gestuurd waar een anti-PA IgG ELISA werd uitgevoerd. Ook daar vond men de interpretatie van de resultaten, die alle in de buurt van de cut-off lagen, problematisch. Uiteindelijk werd enkel het staal van 16/2, dus het middelste staal, als positief beschouwd.

## Epidemiologisch onderzoek

Bij navraag bleek dat de patiënte kort voor het verschijnen van het letsel indirect in contact was geweest met het kadaver van een nijlpaard en kadavers van enkele antilopen. Een van de medereizigers was bovenop een dood nijlpaard gaan staan en was erdoor gezakt. Nadien had de hele groep de handen gewassen in een klein gemeenschappelijk teiltje met water met een beetje Dettol<sup>®</sup> (chloorxylenol) erin. De man die door het nijlpaard gezakt was, had kort na het incident ook een klein wondje aan de vinger van de patiënte verzorgd. Dat wondje is kort daarop gaan infecteren.

De culturen die begin februari op het ITG genomen werden, waren negatief voor *B. anthracis* en ook voor andere kiemen. De serologie voor *B. anthracis* is pas later positief geworden.

De dienst Infectieziekten van de Gezondheidsinspectie van Antwerpen nam contact op met de medereizigers van de patiënte. Ze werden geïnformeerd over een mogelijk risico en er werd hun aangeraden om indien nodig, contact op te nemen met hun huisarts.

Hetzelfde gebeurde ook voor de betrokken personeelsleden van het ziekenhuis in Johannesburg. Het

heeft niet geleid tot het identificeren van anthrax bij andere personen.

## Bespreking

In deze casus pleiten verschillende elementen voor cutane anthrax. In de eerste plaats blijkt dit uit de ziektegeschiedenis en het klinische beeld. De ziekte was gekenmerkt door het ontstaan van een zwart, pijnloos letsel zonder pusvorming, in associatie met uitgesproken oedeem. In Zuid-Afrika bleek uit een bloedonderzoek dat de leucocytose normaal was. Hetzelfde gold ook voor de ASLO-titer en de sedimentatie. Er was geen sprake van koorts. Verder waren de besmettingsomstandigheden reëel. Er moet wellicht een indirect contact geweest zijn met de krengen van de aangetroffen dieren. Gevallen van anthrax komen trouwens in zuidelijk Afrika bij mens en dier nog regelmatig voor. De kweek van *viridans streptococc* kan door een surinfectie verklaard worden. Een snelle internationale communicatie met het medische korps gebeurde via promedmail. De laattijdige serologische testen waren positief voor *B. anthracis*.

De interpretatie van de serologische resultaten was moeilijk maar dit heeft mogelijk te maken met de snelle ambulante behandeling van de patiënt.

Anthrax is een zoönose die veroorzaakt wordt door de aërobe sporenvormende bacterie *Bacillus anthracis*. De ziekte was al bekend in de klassieke oudheid. Ze dankt haar naam aan het Griekse woord "anthrax" (steenkool) door de gitzwarte kleur van de eschara op de bodem van het ulcus.

Anthrax is een typevoorbeeld van een zoönotische infectie waarbij op de eerste plaats landbouwers en veetelers zich na een direct of indirect contact met besmette dieren infecteren. Ook manipulatie van huiden of andere dierlijke producten kan een besmetting induceren.

De laatste geregistreerde gevallen van cutane anthrax in België dateren van de jaren tachtig. In 1984 beschreef men bij een 24-jarige havenarbeider die de besmetting vermoedelijk opliep bij het lossen van een partij Indiaas beendermeel in de haven van Antwerpen, een voor anthrax kenmerkend letsel ter hoogte van de onderarm (4). Ook besmettingen buiten de beroepssfeer zijn in ons land uitzonderlijk. In 1986 werd bij een 23-jarige, in Antwerpen wonende dame van Turkse origine, de geconfirmeerde diagnose gesteld van cutane anthrax. Ze had zich tijdens de culinaire bereiding van een schaap gekwetst aan de tanden van het dier. Enkele dagen later ontwikkelde ze ter hoogte van de duim een voor anthrax kenmerkend letsel. Uit de wondcultuur werd toen *B. anthracis* geïsoleerd (5). Huidwonden worden snel kiemvrij na het starten van een antibioticakuur zoals ook hier blijkt. Spoorvorming treedt niet op in menselijke weefsels (6).

## Zoönose

Bij dieren komt de ziekte vooral voor bij herbivoren (7,8). Dieren kunnen de ziekte ook asymptomatisch overdragen. Hoewel er geen Belgische gevallen meer gesignaleerd werden sinds 1986, is het risico voor plaatselijke besmettingen niet helemaal verdwenen. Dat hangt ondermeer samen met de aanwezigheid van droogte-, UV- en temperatuurreistente sporen in de grond die jarenlang - tot 80 jaar - in de bodem kunnen overleven (6). Men spreekt in dit verband over de "champs maudits" (5,8). In Azië, Afrika en Zuid-Amerika wordt anthrax nog regelmatig beschreven bij herbivoren. Dat resulteert in besmettingen bij mensen die direct contact hebben met die dieren (7).

## Pathogenese

De besmetting ontstaat na direct of indirect contact met de anthraxsporen. Ingangspoorten zijn de huid (wondje of insectenbeet), de luchtwegen of het maagdarmkanaal. De sporen ontwikkelen zich aanvankelijk in de macrofagen van het reticulo-endotheliaalsysteem (lymfeklieren, milt en beendermerg) en vormen zich om tot vegetatieve vormen van de bacterie. Later kunnen ze zich algemeen verspreiden via de lymfwegen en de bloedbaan (1,8).

De productie van exotoxines door de anthraxkiem speelt een belangrijke rol bij de virulentie en evolutie van het ziektebeeld (8). De vorming van exotoxines is afhankelijk van de aanwezigheid van plasmiden (9).

## Ziektebeeld

Anthraxinfectie kan leiden tot verschillende klinische beelden, onder andere cutane anthrax, gastro-intestinale anthrax en pneumonie. Al deze vormen kunnen gecompliceerd worden door een sepsis. In 95 % van de gevallen gaat het over cutane anthrax (1,8).

De incubatieperiode voor cutane anthrax bedraagt 1 dag tot 6 dagen. De besmetting vindt plaats via een beschadigde huid (wondje, insectenbeet). Kenmerkende letsels zijn vooral te zien ter hoogte van de nek, het gezicht en de handen.

De ziekte kenmerkt zich door het ontstaan van een pijnloos, jeukend, rood papeltje tot enkele centimeters groot, dat na 48 tot 72 uur evolueert tot een blaasje (vesikeltje). Dat droogt na 24 tot 48 uur op en laat een ulcus met een gitzwarte korst (eschara) achter. Rond dat ulcus ontstaat er een lokaal oedeem en in de directe periferie van het letsel verschijnen vesikeltjes. Het hele complex is pijnloos, tenzij er sprake is van een surinfectie. Later ziet men een lymfeklierzwellings in een perifeer lymfedrainagestation. Behalve bij een surinfectie is er geen sprake van pusvorming. Zolang er zich geen systeemuitbreiding voordoet, komen er slechts lichte algemene symptomen voor. Ongeveer 5-20 % van de gevallen evolueren tot sepsis (hoge koorts, malaise, shock). Vooral letsels ter hoogte van de nek, het gezicht en de borst hebben een grotere kans op systemische uitbreiding. Letsels kunnen spontaan genezen in een periode van 6 weken (1,4,6,8).

## Diagnose

De diagnose wordt gesteld op basis van een combinatie van klinische en microbiologische criteria (7,8). Een pijnloze zwarte eschara met oedeem in de omgeving zonder pusvorming, bij een persoon die potentieel is blootgesteld aan anthraxsporen is verdacht. De diagnose wordt verder onderbouwd door de aanwezigheid van grote grampositieve plompe staafvormige bacillen met aanwezigheid van een kapsel, in het wondvocht of op de bodem van het ulcus (9). De aërobe, niet-beweeglijke vegetatieve vorm met een lengte van 10 µm groeit op de klassieke voedingsbodems en levert een kenmerkende kolonievorming op waarvan het beeld lijkt op een kwal (5). Op basis van biochemische criteria kan onderscheid gemaakt worden tussen verwante bacillen zoals *Bacillus cereus* en *Bacillus subtilis*. Tegenwoordig kan de kiem ook geïdentificeerd worden met PCR en andere immunodiagnostische tests (8). Toediening van antibiotica kan echter zeer snel leiden tot het verdwijnen van de kiem uit het huidletsel. Serologie kan nuttig zijn als hulpmiddel voor de diagnose. De drie componenten van het anthraxtoxine (protective antigen, lethal factor en edema factor) kunnen hiervoor gebruikt worden. Voor routineconfirmatie van een infectie volstaat het aantonen van

antilichamen tegen PA. Zoals voor alle serologische diagnoses is het belangrijk een seroconversie of een viervoudige titerstijging aan te tonen. Vroegtijdige behandeling kan de ontwikkeling van antilichamen onderdrukken (9).

In de differentieeldiagnose worden stafylokokkeninfectie, ecthyma contagiosum, syfilitisch ulcus, rickettsiose, rat bite fever, spinnenbeet (loxoscelisme) en vasculitis uitgesloten (6,7). Het klassieke begrip "maligne pustel" is verwarrend omdat het letsel net geen pusvorming meebrengt en ook niet maligne is.

### *Behandeling*

Cutane anthrax geneest spontaan in 40% van de gevallen (8). Chirurgische interventie met debridering is niet aanbevolen aangezien dat de kans op sepsis verhoogt. Een tiendaagse behandeling met penicilline-G of amoxicilline is de eerste keuze behandeling van cutane anthrax (10). Afhankelijk van het ziektebeeld worden deze antibiotica parenteraal en aan een hoge dosis toegediend. Zo kan gedurende 7 tot 10 dagen, penicilline intraveneus toegediend worden, in een dosis van 18 tot 24 miljoen eenheden. Als tweede keuze gelden doxycycline en ciprofloxacin. Ciprofloxacin is het keuzepreparaat bij profylactische behandeling in het kader van een bioterreurexpositie aan anthraxsporen.

Anthrax is een ziekte die niet van persoon op persoon wordt overgedragen. Door de potentiële impact van anthrax op de volksgezondheid is anthrax een meldingsplichtige aandoening in Vlaanderen.

### **Summary**

*In this paper we describe the clinical history of a 30-year-old Belgian female patient who contracted suspected cutaneous anthrax. She had an indirect contact with carcasses of a hippopotamus and antelopes in the Chobe National Park Botswana. The history of the disease, the clinical lesions and the results of the anthrax serology were suspicious for cutaneous anthrax. Other members of the group were informed about the risk but no other cases could be identified. Epidemiological and clinical aspects of the disease are discussed.*

### **Literatuur**

1. Steenbergen JE van, Timen A. Anthrax. In: Guidelines Infectious Disease Control Edition 2004. Steenbergen JE van, Timen A (Eds). Utrecht: LCI, Coordinator Infectious Disease Control for the Netherlands 2004: 12-8. (<http://www.infectieziekten.info/index.php3>)
2. Annas GJ. Bioterrorism, Public Health, and Civil Liberties. N Engl J Med 2002; 346: 1337-42.
3. Van den Enden E, Van Gompel A. Suspected cutaneous anthrax, Belgium ex Botswana. ProMed 7 March 2005 ([www.isid.org](http://www.isid.org)).
4. De Schrijver K. Outbreakonderzoek en meldingen van infectieziekten. Doctoraal Proefschrift Universiteit Antwerpen 2004.
5. Gyssens IC, Weyns D, Kullberg BJ, Ursi JP. Een patiënte met cutane anthrax in België. Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145(49): 2386-8.
6. Lucey D. Bacillus anthracis (anthrax) In: Principles and practice of Infectious diseases (6<sup>th</sup> Ed). Mandell G (editor). New York: Elsevier Churchill Livingstone 2005.
7. Maguina C, Del Pozo JF, Terrashima A, et al. Cutaneous anthrax in Lima, Peru:

- retrospective analysis of 71 cases, including four with a meningoencephalic complication. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2005; 47(1) 25-30.
8. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815-26.
  9. Turnbull PCB, Doganey M, Lindeque PM, Aygen B, McLaughlin J. Serology and anthrax in humans, livestock and Etosha National Park wildlife. *Epidemiol Infect* 1992; 108: 299-313.
  10. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, Eliopoulos GM. *The Sanford Guide to antimicrobial Therapy 2004-2005 Belgian Luxembourg Edition*. Vermont: Antimicrobial Therapy, Inc 2004.