

## HUMÁNNÍ GRANULOCYTÁRNÍ EHRLICHIOZA V PARDUBICKÉM REGIONU – KAZUISTIKA

<sup>1,2</sup>Petr KNÍŽEK, <sup>3</sup>Jiří KOBLIHA, <sup>1</sup>František SEDLÁČEK

<sup>1</sup>Pardubická krajská nemocnice, a. s., infekční oddělení, Pardubice

<sup>2</sup>Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií, Pardubice

<sup>3</sup>Zdravotní ústav Ostrava, pobočka Bruntál

### Souhrn

Humánní granulocytární ehrlichioza (HGE) je klíšťová zoonóza. Patří mezi nově se rozšiřující zoonózy. Z dosud dostupných zdrojů je jisté, že se HGE u lidí nevyskytuje pouze na americkém kontinentu, kde byla v roce 1986 popsána, ale že se s ní můžeme setkat i na území Evropy. V České republice bylo veterinární onemocnění poprvé diagnostikováno v roce 1996 u psa. Malí přežvýkavci mohou sloužit jako rezervoár bakterie *Anaplasma phagocytophila* a představovat rizikový faktor v přenosu této infekce na člověka. V letech 2000 až 2007 byl v Krajské nemocnici Pardubice na infekčním oddělení v rámci diferenciální diagnostiky onemocnění v souvislosti s infestací klíštětem sledován soubor 925 pacientů s podezřením na možnost výskytu HGE. Onemocnění HGE bylo verifikováno v 53 případech. Autoři v kazuistice prezentují jeden případ prokázaného onemocnění HGE ze sledovaného souboru. Také v České republice by měla být HGE zvažována v rámci pracovní diagnózy v diferenciálně diagnostickém procesu klíštětem přenosných zoonóz.

**Klíčová slova:** Humánní granulocytární ehrlichioza (HGE) v ČR; Klíšťová zoonóza; Laboratorní diagnostika; Febrilní stav.

### Human Granulocytic Ehrlichiosis in Pardubice Region – a Case Report

#### Summary

Human granulocytic ehrlichiosis (HGE) is a tick-borne zoonosis. It belongs to new emerging zoonoses. Based on available sources, it is certain that HGE does not occur only in American continent population as it was reported in 1996, but now it also appears in Europe where several cases have been reported too. The first Czech case of veterinary disease was diagnosed in a dog in 1996. Small ruminants may function as a reservoir of the bacteria *Anaplasma phagocytophila* and may represent a risk in transmission of this infection to human beings. Within the so-called differential diagnosis of the disease, which was developed in connection with a tick bite, a group of 925 patients possibly suffering from HGE was monitored between the years 2000 and 2007 in Pardubice regional hospital at the infectious diseases ward. The HGE disease was detected in 53 cases. The authors present one confirmed case of HGE disease in the monitored group. HGE should be considered a working diagnosis in the differential diagnostic process of tick-transmitted zoonoses in the Czech Republic too.

**Key words:** Human granulocytic ehrlichiosis (HGE) in CR; Tick-borne zoonosis; Laboratory diagnostics; Febrile state.

### Úvod

HGE je nová klíšťaty přenášená zoonóza. Jde o akutní horečnaté multisystémové onemocnění, při kterém je v popředí leukopenie, trombocytopenie a postižení jater. Původcem onemocnění je gramnegativní obligatorně intracelulární bakterie *Anaplasma phagocytophila*. V napadených buňkách se množí v cytoplazmatických vakuolách zvaných moruly. Cílovými napadenými buňkami jsou buňky hemopoetického a lymforetikulárního systému, nejčastěji granulocyty (4, 5, 10).

Diagnostika je založena na průkazu specifických protilátek metodou nepřímé imunofluorescence,

konfirmovaná „western blotem“ s průkazem protilátek proti vysoce specifickým antigenům p42kD a p44kD. Jako doplňkové slouží metody přímého průkazu morul v krevním nátěru periferní krve obarveného podle Giemsy nebo průkaz DNA metodou PCR (3, 9).

Původně bylo onemocnění známo ve veterinární medicíně. První lidské onemocnění HGE bylo popsáno v roce 1986 v USA. Z dosud dostupných zdrojů je však jisté, že se HGE u lidí nevyskytuje pouze na americkém kontinentu, ale že se s ní můžeme setkat i na území Evropy, kde bylo zatím prokázáno několik případů (1). V České republice bylo veterinární onemocnění equinní granulocytární

ehrlichiozou (EGE) poprvé diagnostikováno roku 1996 u psa a v roce 2002 u koně. Prokázaná séro-prevalence u zvířat v našich podmínkách ukazuje na autochtonní cirkulaci původce onemocnění *Anaplasma phagocytophilum* v našem prostředí. V České republice byla prokázaná séroprevalence 24 % u ovcí, 32 % u koz a 14,5 % u psů. Malí přezvýkavci mohou sloužit jako rezervoár bakterie a představovat rizikový faktor v přenosu této infekce na člověka (6). V České republice byla popsána ojedinělá onemocnění HGE u lidí (7, 8, 11). Vektorem onemocnění v našich podmínkách je klíště *Ixodes ricinus*. Lékem volby jsou tetracykliny, chinolony a rifampicin. Beta-laktamová antibiotika jsou na rozdíl od lymeské borreliózy neúčinná!

### Soubor a metodika

V letech 2000 až 2007 byl na infekčním oddělení Krajské nemocnice Pardubice, se spádovou oblastí zhruba 500 000 obyvatel, sledován soubor 925 pacientů s podezřením na možnost HGE v rámci diferenciální diagnostiky onemocnění, která vznikla v souvislosti s infestací klíštětem. Z tohoto počtu vyšetřených bylo onemocnění HGE verifikováno v 53 případech (6 % všech vyšetřených). Onemocnění HGE bylo prokázáno podle diagnostických kritérií (2). Základní použitou metodou k verifikaci onemocnění byl průkaz specifických protilátek nepřímou imunofluorescencí, doplněný konfirmací pomocí „western blotu“ s průkazem vysoce specifických antigenů p42kD a p44kD. Jako doplňkové metody byly dále použity krevní nátěr periferní krve obarvený metodou May-Grünwald-Giemsa k mikroskopické detekci charakteristických morul ehrlichii v leukocytech a metoda polymerázové řetězové reakce při vyšetření krve a likvoru.

### Kazuistika

Tricetiletý muž byl vyšetřován pro akutní horečnatý stav s podezřením na neuroinfekci. Anamnesticky nikdy vážněji nestonal, pouze udával polytrauma po nehodě na motocyklu v roce 1998. Sledované interní nemoci negoval, byl bez pravidelné medikace a nebyl alergický. **Epidemiologicky** infekce v okolí neshledána, v cizině necestoval, zvířectvo – pes, **zákus klíštěte koncem července 2004 v oblasti Kutné Hory, bez lokální reakce.**

**Nynější onemocnění – od 14. 8. 2004 teplota až 40 °C, mírné bolesti hlavy, nauzea, závratě a sklon ke kolapsu. Nezvracel, bez průjmu.**

Přijat k celkovému vyšetření za hospitalizace na infekční oddělení Krajské nemocnice Pardubice, hospitalizován od 15. 8. do 19. 8. 2004.

### Objektivní nález při přijetí:

Unavený, spavý, malátný. Bez ikteru a klidové dušnosti. Hrdlo klidné, krční uzliny nezvětšeny. Dýchání alveolární bez vedlejších fenoménů, akce srdeční pravidelná, 96 tepů/min, TK 85/60 mm Hg. Břicho měkké, klidné, volně prohmatné, nebolestivé, játra a slezina nezvětšeny. Dolní končetiny bez otoků a zánětu. Meningeální příznaky +–, šíje vážne 1–2 cm, Lasèque 80–90°, spine sign. negativní. Exantem nemá.

### Laboratorní nálezy:

FW 10/24

KO Le 14; E 5,23; Tr 197

Dif.: Seg 0,87; Ly 0,06; Mo 0,07; Eo 0,02

INR 1,5 D-dimery 2310

Moč chem. a sed. – norma

Biochemie: minerály, U, krea, Bili, ALT, AST,

CK – norma CRP 83

### Zobrazovací metody:

RTG S+P, RTG VND, CT mozku – vše normální nález

EKG – fyziologická křivka

### Konziliární vyšetření:

Neurologické konzilium: meningeální syndrom, symptomatologie z pravé hemisféry, závěr –suspektní klíšťová meningoencefalitida;

Stomatologie, ORL – fokální infekce vyloučena.

**Likvor:** Makroskopicky čirý, bezbarvý.

Buničky lymfocyty 5/3 polymorfonukleáry 0/3 erytrocyty 0/3 (bez patologie).

Biochemie – Cl 115 Glu 4,5 Prot 0,35 laktát 1,90 (bez patologie).

**Výtěry:** Krk, rektum – nepatogenní flóra.

Moč K+C – negativní.

### Sérologie:

Klíšťová meningoencefalitida – negativní.

Lymeská borrelióza krev i likvor – negativní.

**Ehrlichie anti HGE IgG-neg IgM 1:32 (19. 8. 2004); kontrola IgG 1:160 IgM 1:32 WB p42, p44 IgG + (6. 9. 2004), časná fáze infekce.**

**Krevní nátěr periferní krve – pozitivní průkaz cytoplazmatických morul.**

**PCR HGE v likvoru – negativní.**

## Průběh

Pacient byl přijat pro akutní horečnatý stav s bolestmi hlavy, závratí, nauzeou a sklonem ke kolapsu. Pro pozitivní meningeální jevy provedeno urgentní vyšetření likvoru, které vyloučilo neuroinfekci (cytologický náález v likvoru v normě, sérologie klíšťové meningoencefalitidy negativní, též vyšetření na lymeskou borreliózu negativní).

Při přijetí je stav alterován s pozitivními zánětlivými markery včetně prodloužení INR a elevací D-dimerů. Empiricky podáván penicilin pro zvažovanou možnost lymeské borreliózy. Byla vyloučena fokální infekce v oblasti ORL a stomatologické oblasti, zobrazovací vyšetřovací metody bez průkazu patologie, mikrobiologické nálezy nepatogenní.

Dochází k poklesu teploty i regresi zánětlivých markerů. Celkový stav pacienta se zlepšil a dovolil jeho propuštění do domácího ošetření. Při propuštění přetrvávají mírné bolesti hlavy a závratě.

Při kontrolním ambulantním vyšetření je již k dispozici pozitivní krevní nátěr s průkazem typických cytoplazmatických morul. Je zajištěna kontrolní sérologie HGE. Nasazena cílená terapie doxycyclinem (doxybene 200 mg 2× denně). Druhá sérologie HGE prokazuje sérokonverzi protilátek v IgG třídě, konfirmace „western blotem“ je pozitivní pro náález specifických antigenů.

Po cílené léčbě antibiotiky po dobu 20 dnů potíže pacienta zcela odezněly, při další kontrole je již bez potíží. Po dobu následující dispenzarizace je bez komplikací.

## Diskuse

Uvedený případ onemocnění je charakteristický pro širokou skupinu pacientů přicházejících k vyšetření pro akutní potíže v krátké návaznosti na kontakt s klíštětem s podezřením na zánětlivou afekci v oblasti centrálního nervového systému, zejména pak k vyloučení onemocnění virem klíšťové meningoencefalitidy. Neuroinfekce byla v tomto případě vyloučena vyšetřením likvoru, etiologie onemocnění za hospitalizace nebyla objasněna. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována lymeská borrelióza. Diagnostika byla pak dokončena ambulantně při kompletizaci zajištěných vyšetření. Onemocnění HGE napodobuje onemocnění klíšťovou encefalitidou či lymeskou borreliózou.

Bez efektu byl v léčbě úvodem empiricky použit penicilin pro zvažovanou lymeskou borreliózu. Po cílené terapii doxycyclinem potíže regredovaly, stav pacienta byl nadále dobrý, bez komplikací.

## Závěr

Prokázali jsme, že onemocnění HGE se v České republice vyskytuje. HGE by také v našich podmínkách měla být zařazena do diferenciální diagnostiky nemocí vzniklých v návaznosti na kontakt s klíštětem vedle dosud běžně zvažovaných klíštětem přenosných zoonóz – lymeské borreliózy a klíšťové meningoencefalitidy.

## Literatura

1. BLANCO, JR. – OTEO, JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002, vol. 8, no. 12, p. 763–772.
2. BROUQUI, P., et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2004, vol. 29, no. 10, p. 1108–1132.
3. BROUQUI, P. – SALVO, E. – DUMLER, JS., et al. Diagnosis of granulocytic ehrlichiosis in humans by immunofluorescence assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 1, p. 199–202.
4. DUMLER, JS. – BAKKEN, JS. Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, vol. 20, no. 5, p. 1102–1110.
5. DUMLER, JS. – CHOI, KS. – GARCIA, JC., et al. Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, vol. 11, no. 12, p. 1882–1834.
6. HUML, O. – ČADA, F. – BÖHM, K., et al. Granulocytární ehrlichioza u psa. *Veterinářství*, 1996, roč. 46, č. 11, s. 464–466.
7. KRBKOVÁ, L. – ŠTROBLOVÁ, H. Lidská granulocytární ehrlichioza – současné diagnostické možnosti a klinická kritéria. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 2003, roč. 9, č. 6, s. 307–310.
8. LÁSIKOVÁ, S. – PÍCHA, D. – MORAVCOVÁ, L. Sérové HGE protilátky u pacientů s lymeskou boreliózou v České republice. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 2000, roč. 6, č. 4, s. 112–115.
9. PRINCE, LK. – SHAH, AA. – MARTINEZ, LJ., et al. Ehrlichiosis: making the diagnosis in the acute setting. *South. Med. J.*, 2007, vol. 100, no. 8, p. 825–828.
10. ZEMAN, P. – PAZDIORA, P. Současné poznatky o ehrlichioze. *Prakt. Lékař*, 2004, roč. 84, č. 12, s. 714–717.
11. ZEMAN, P. – PAZDIORA, P. – RÉBL, K., et al. Výskyt protilátek proti granulocytárním ehrlichii u západočeské a středočeské populace. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2002, roč. 4, č. 1, s. 13–18.

Korespondence: MUDr. Petr Knížek  
Přeloučská poliklinika, a. s.  
Libušina 203  
535 01 Přelouč  
e-mail: pekni@seznam.cz

Do redakce došlo 5. 8. 2009