

Vzácný případ tularemie u malého dítěte

MUDr. Lenka Kukrálová, doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.

Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, LF UK a FN Plzeň

Tularemie je infekční onemocnění způsobené drobnou gramnegativní bakterií *Francisella tularensis*. Patří mezi zoonotické infekce a v minulosti proběhlo v našich podmínkách několik významných epidemií. Diagnóza je často obtížná především pro horší dostupnost přímých vyšetřovacích metod. Sérologické vyšetření bývá v prvních fázích onemocnění nepřínosné. Základem je pečlivě odebraná epidemiologická anamnéza. Rozeznáváme několik klinických forem, přičemž plicní forma může být potenciálním následkem využití tularemie jako biologické zbraně.

Klíčová slova: tularemie, zoonóza, lymfadenopatie, klíště, hlodavci.

A rare case of tularemia in a small child

Tularemia is an infectious disease caused by the tiny gram-negative bacterium *Francisella tularensis*. It belongs to zoonotic infections and in the past there have been several significant epidemics in our conditions. Diagnosis is often difficult mainly due to poorer availability of direct methods. Serological examination is usually unprofitable in the first stages of the disease. The basis for correct diagnosis is a carefully collected epidemiological anamnesis. We recognize several clinical forms, while the pulmonary form may be potentially misused as a biological weapon.

Key words: tularemia, zoonosis, lymphadenopathy, ticks, rodents.

Kazuistika

V únoru 2023 jsme na naše dětské oddělení přijali 16měsíční batole, dívku, pro febrilní stav s akutní krční lymfadenitidou. Jednalo se o dosud zcela zdravé, ještě kojené dítě, vážněji nestonající, s nekomplikovanou perinatální anamnézou a dobrou poporodní adaptací. Matka dítěte prodělávala protrahovaný respirační infekcí, otec a dvě starší sestry (9 a 5 let) zdraví. V den přijetí obtíže trvaly zhruba týden, od druhého dne obtíží byl praktickým lékařem nasazen fenoxymethylpenicilin v sirupu, kultivačně u PLDD zachycen v nose *Streptococcus pneumoniae*. Obtíže trvaly, proto bylo dítě odesláno k dovyšetření na naši kliniku. V klinickém obraze při přijetí dominovalo lehce zarudlé hrdlo, tonzily bilaterálně čisté bez povlaků, vlevo submandibulárně hmatná tuhá rezistence

v průměru cca 3 cm, kůže nad rezistencí klidná, bez zarudnutí, bez známek fluktuace. Příjmová laboratoř s mírnou normocytární anémií, hladina leukocytů v normě, mírná reaktivní trombocytóza, CRP vysoké (104 mg/l), vnitřní prostředí v normě. Dle USG vyšetření krku při přijetí popsána oboustranná lymfadenopatie, vpravo lymfatické uzliny do 1,5 cm, vlevo submandibulárně uzlina velikosti 3 cm s výraznou vaskularizací, bez známek kolikvace, rtg plic s normálním nálezem. Pro zvažovanou streptokokovou etiologii indikována intravenózní antibiotická terapie krystalickým penicilinem ve vysokých dávkách, krátce parenterální rehydratace. Během nasazené antibiotické terapie klinický nálezní stacionární bez významnější regrese lymfadenopatie, dominovaly ojedinělé febrilní špičky s dobrou reakcí na podávaná

antipyretika, dítě čilé, bez omezení hybnosti krku, bez bolestivých projevů. Laboratorně CRP v poklesu na hodnotu 65 mg/l, výtěr z krku a z nosu kultivačně negativní, hemokultivace negativní. S odstupem 48 hodin provedeno kontrolní USG krku, kde progresivní velikosti lymfatické uzliny vlevo, popsány vs. pruhovité okrsky kolikvace. Dítě odesláno na ORL vyšetření, v lokální anestezii provedena probatorní punkce, incize, vložen rukavicový drén, hnis odeslán na mikrobiologické a mykobakteriologické vyšetření. Antibiotická terapie změněna na cefalosporin I. generace v kombinaci s makrolidem. Pro kontakt se zvířaty (morče, pes, kočka, potkani domácí, agama) odebráno sérologické vyšetření nejběžnějších zoonóz v našich podmínkách (tularemie, toxoplazmóza, bartonelóza). Po bližším rozhovoru matka uvedla, že domácí

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.

Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, LF UK a FN Plzeň

sedlacek@fnplzen.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(6):407-410

Článek přijat redakcí: 9. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2023

potkany chovají čerstvě cca 2 měsíce, zvířata běhala volně po bytě, kde značkovala, přímý kontakt s dítětem ale rodiči negován, zároveň se matka i s dítětem často pohybovala ve sklepě, kde se hojně vyskytovaly myši. S přihlédnutím ke klinickému obrazu a udané epidemiologické anamnéze pro suspekci na tularemii byl do kombinace přidán gentamicin intravenózně. Následně obdrženy výsledky sérologického vyšetření s pozitivní rychlou aglutinační reakcí, se suspekci na tularemii (pozitivní titr protilátek metodou KFR). Vzhledem k možnostem zpracování v naší laboratoři byl tento výsledek obdržen až sedmý den hospitalizace, kdy byla dívka již na uvedené plné léčbě. Dále za hospitalizace probíhaly denně převazy v režii ORL lékaře, kdy byl opakovaně punktován hnis. Kultivačně prokázán *Staphylococcus aureus*. V rámci mykobakteriologického vyšetření se metodou fluorescenční mikroskopie neprokázaly acidorezistentní tyčinky, rovněž kultivace byla později negativní. Laboratorně přechodně leukocytóza v krevním obraze, znovu elevace CRP 118 mg/l. Postupně došlo k regresi nálezu, drén extrahován, laboratorně přetrvávala reaktivní trombocytóza, CRP 7 mg/l (Tab. 1), došlo k ústupu teplot, při následných USG kontrolách již kolikvace nebyla patrná, incize klidná, bez sekrece hnisu. Dívka byla dimitována po 16 dnech do ambulantní péče po 14denní léčbě cefalosporinem I. generace, 10 dnech léčby gentamicinem, do celkových 3 týdnů podávaného makrolidu. Sérologicky došlo při kontrolním náběru k vzestupu titru protilátek proti *F. tularensis*, čímž byla diagnóza potvrzena a stav uzavřen jako glandulární forma tularemie. Brána vstupu infekce nebyla z klinického obrazu patrná. Následné ambulantní kontroly probíhaly v režii ORL specialisty. Nález zhojen klidnou jizvou, kontrolní USG krku s odstupem 11 dnů od dimise vlevo submandibulárně popsána klidná lymfatická uzlina velikosti v průměru 2 cm, po 7 týdnech od dimise submandibulárně vlevo lymfatická uzlina hraniční velikosti 18 mm, bez průkazu kolikvace. Po dimisi jsme byli v kontaktu s matkou dítěte. Dle obdržené dokumentace proběhlo veterinární vyšetření k průkazu tularemie u kočky a dvou potkanů s negativním výsledkem.

Tab. 1. Výsledky laboratorních vyšetření

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ	Den 0	Den 2	Den 5	Den 12	Den 27
Leukocyty (10 ⁹ /l)	17,2		20,1	11,2	9,7
Hemoglobin (g/l)	102		88	104	111
Trombocyty (10 ⁹ /l)	579		762	782	402
CRP (mg/l)	104	65	118	7	1
Tularemie – KFR (titr pozitivní od 1:80)			1:80	1:160	
Tularemie – rychlá aglutinace			pozit. ++	pozit. +	

Tularemie

Historie

Původcem tularemie je *Francisella tularensis*, striktně anaerobní drobný gramnegativní kokobacil s pouzdrém. Rozeznáváme několik podtypů, kdy v Evropě převládá *Francisella tularensis subspecies holarctica*. Nemoc je pojmenována podle městečka Tulare v USA, kde George McCoy v roce 1911 při vyšetřování moru veverek náhodně objevil nové infekční agens, nemoc přenesl na pokusná zvířata a izolovaného původce pojmenoval *Bacterium tularense*. Nynější název bakterie nese po Edwardu Francisi, který v roce 1921 izoloval stejného mikroba z krve a hnisu zvětšených lymfatických uzlin osob trpících chorobou „deer-fly-fever“ a nemoc pojmenoval tularemie. Tehdy neúmyslně ukázal, že se jedná o vysoce infekční onemocnění, když on a všichni jeho laboranti onemocněli, což později vedlo ke studiím potenciálu tularemie jako biologické zbraně. Experimenty probíhaly během druhé světové války především v Japonsku, následně v USA v 50. až 60. letech a v SSSR v 80. letech (1, 2).

Epidemiologie

Onemocnění je rozšířené mezi 30. a 70. rovnoběžkou, je značně ovlivněno přírodní ohniskovostí a klimatickými vlivy, může být přeneseno více než 100 živočichy (nejen savci, ale i ptáky, rybami, měkkýši) buď přímo nebo přes vektory (klíšťata, komáři rodu *Aedes* a *Culex*, ovádi, bodavé mouchy), interhumánní přenos je možný jen teoreticky. Ke snadnému šíření také přispívá malá infekční dávka (udává se 2–10 bakterií). V České republice se ohnisko nachází hlavně na jižní Moravě a Polabí, v zimě nejvíce v souvislosti s loveckou sezónou a v létě s výskytem klíšťat (4, 10). První popsání epidemie proběhla r. 1936 v okolí Břeclavi a Valtic, onemocnělo 290 osob většinou ulceroglandulárními a glandulárními formami po mani-

pulaci s tularemickými zajíci. Dosud největší epidemie u nás proběhla v letech 1961–1962 v okolí Znojma a Třebíče, kdy bylo hlášeno 736 případů s převahou plicní formy, jednalo se o zemědělce manipulující se suchým krmivem a stelivem. Nejzajímavější lokální epidemie proběhla roku 1978 ve Velkém Újezdě, kdy onemocnělo 131 obyvatel domova důchodců oroglandulární a abdominální formou, kdy zdrojem nákazy byl mošt vyrobený z jablek kontaminovaných myšovitými hlodavci (2). Dle ISIN bylo v ČR v roce 2022 hlášeno celkem 46 případů onemocnění, hlášené případy za posledních 10 let se pohybují v rozmezí 40–70 případů ročně, s maximem v roce 2019, kdy bylo hlášeno 109 nakažených (3).

Patogeneze

Po vstupu do organismu je bakterie fagocytována a přežívá v makrofázích, ve kterých putuje do regionálních lymfatických uzlin. U oslabených jedinců i do jater a sleziny. V postižených tkáních vznikají nekrózy obklopené granulomatózním zánětem, což může vést ke kaseifikaci jako při tuberkulóze. V místě inokulace po uplynutí inkubační doby (2–10 dnů) vzniká drobná ulcerace, následně dochází ke zduření regionálních lymfatických uzlin do velikosti holubiho či až slepičího vejce = primární komplex, jehož vznik doprovázejí nespecifické příznaky. Může dojít k časné nebo pozdní kolikvaci lymfatických uzlin (2, 4).

Způsob nákazy

Člověk se nakazí kontaktem s nakaženým zvířetem (nejčastěji zajíci) přes porušenou i neporušenou kůži či spojivku po kontaktu se sekrety či tělními tekutinami uhynulých nebo nemocných zvířat, sliznicí dýchacího ústrojí po vdechnutí infikovaného prachu nebo aerosolu např. při zpracování hospodářských produktů, trávícím traktem při požití nedostatečně tepelně zpracovaného jídla z tularemického zvířete či pitím kontaminovaného nápoje včetně mlé-

ka. Významný způsob nákazy probíhá přes vektory (klíště, komár, ovád) (2, 4), v České republice byly popsány zajímavé kazuistiky ulceroglandulární formy tularemie u malých dětí na podkladě přisátí infikovaného klíštěte (10).

Klinické projevy

Rozeznáváme zevní, vnitřní, generalizované či kombinované formy tularemie. Nejčastější zevní formou je forma ulceroglandulární, postihující hlavně horní končetinu, kdy v klinickém obraze nalézáme hnisavou ulceraci na ruce po manipulaci s nakaženým zvířetem či po přisátém klíštěti se spádovou epitrochleární či axilární lymfadenopatií. Glandulární forma je stejná, postrádá ale primární ulceraci, která se zhojila nebo došlo k průniku makroskopicky neporušenou kůží. K okuloglandulární formě dochází při zanesení patogena do spojivkového vaku, projevuje se jako hnisavá blefarokonjunktivitida s preaurikulární lymfadenitidou. Anginózní neboli oroglandulární forma vzniká následkem požití nedostatečně tepelně zpracovaného pokrmu z tularemického zvířete. V klinickém obraze dominuje monolaterální či bilaterální povlaková až ulcerózní tonzilitida s cervikální lymfadenopatií. Mezi vnitřní formy tularemie patří abdominální a plicní forma. Při střevní formě se primární komplex nachází ve střevní sliznici, dochází k mezenterální lymfadenopatii, dominují celkové příznaky připomínající břišní tyf s bolestmi břicha a průjmem často s příměsí krve. Plicní forma se klinicky projevuje jako úporný kašel s hilovou lymfadenopatií či jako jednostranná nebo oboustranná pneumonie, pleuritida, s možností tvorby kazeifikujících ložisek či miliárního rozsevu jako při tuberkulóze. Generalizované formy jsou v ČR vzácné, dochází k průniku patogena přes lymfatický systém do krve, následkem je hematogenní rozsev infekce s generalizovanou lymfadenopatií, tvorbou kožních exantémů, poškození vnitřních orgánů, vysokými horečkami, slabostí, oblužením (5). Kombinované formy vznikají při průniku infekce různými cestami. Nejčastější komplikací je kolikvace lymfatické uzliny, vzácnými komplikacemi jsou myokarditida, perikarditida, tromboflebitida, poškození ledvin, jater, meningoencefalitida, osteomyelitida. Jako pozdní kožní projev se vzácně za cca 2 týdny objevuje erythema multiforme na předloktí a dlaních, a zhruba

za 3 týdny erythema nodosum nejčastěji na bérkách (4).

Diagnostika

Základem diagnostiky je klinické, laboratorní a zobrazovací vyšetření, velmi významná je pečlivě odebraná epidemiologická anamnéza. V anamnéze pátráme po přisátém klíštěti, kontaktu se zvířaty, včetně poranění, rizikových potravinách, zaměstnání, volnočasových aktivitách (jako např. myslivost). Diagnóza se potvrzuje sérologickým vyšetřením, kdy je nutné brát v úvahu, že specifické protilátky se objevují koncem druhého, nejčastěji až ve třetím týdnu onemocnění, proto je nutné sérologické vyšetření při podezření na tularemii opakovat. Protilátky proti *F. tularensis* mohou být falešně pozitivní při brucelóze či yersinióze na podkladě zkřížené reakce. Mikroskopické vyšetření se v praxi neprovádí, kultivace je náročná a v případě požadavku kultivace hnisu či jiného materiálu musí být mikrobiolog včas upozorněn (biologická ochrana stupně BSL 3–4). Nejvýznamnější přímou diagnostikou zůstává průkaz DNA *Francisella tularensis* metodou PCR z odebraných vzorků, především extirpovaných lymfatických uzlin či punktátu. USG vyšetření má v diagnostice především zevních forem velký význam, rtg. plic je nutné provést při projevech respiračního infektu. Dle komplikací ev. doplňujeme CT vyšetření, EKG apod. (4). V letech 2003–2015 proběhla v České republice zajímavá studie s využitím průtokové cytometrie, kdy bylo detekováno vyšší procento CD3+ T buněk s fenotypem CD4-/CD8- v periferní krvi pacientů s následně potvrzenou tularemii, ve srovnání s kontrolní skupinou, a to průměrně o 7 dnů dříve, než byla diagnóza tularemie potvrzena sérologicky (11).

Terapie

Základem kauzální léčby je antibiotická terapie, kdy při nekomplikovaných zevních formách můžeme volit u dospělých a dětí od 8 let doxycyklin na minimálně 10–21 dnů, u dospělých dále alternativně ciprofloxacin minimálně 10 dnů (6). Pro děti do 8 let se jako vhodná alternativa jeví makrolidy, kdy dle recentních studií je citlivost na erytromycin a azitromycin uspokojivá čili se předpokládá dobrá citlivost na claritromycin (9). Ciprofloxacin u dětí do

18 let věku je méně vhodný z důvodu rizika muskuloskeletálního poškození, je možné jej ale s opatrností indikovat, především u závažných forem tularemie (8). Při komplikacích a vnitřních či generalizovaných formách přidáváme gentamicin intravenózně, alternativou této kombinace může být fluorochinolon s rifampicinem. Nutné je včasné zahájení ATB terapie. Pokud i přes zavedenou léčbu dojde ke kolikvaci, je nutné časně chirurgické řešení formou extirpace uzliny, ev. incize s drenáží. Při pouhém vypunktování hnisu hrozí tvorba píštělí. Dále je samozřejmostí komplexní léčba dle příslušných komplikací (4).

Prevence a profylaxe

Prevenčí je dostatečně tepelně upravená strava z živočišných zdrojů, důkladné omytí pomůcek a rukou po manipulaci s nimi, pečlivé omývání čerstvé zeleniny těsně před požitím, nepoužívat nepasterizované mléko, chránit se před klíšťaty a správně je odstraňovat zvířatům, zabránit kontaktu domácích zvířat s divoce žijícími, nekrmít domácí zvířata syrovým masem, deratizace škůdců (5). Adekvátní ochranné pomůcky dle příslušné profese. U osob vystavených masivní infekci je indikován doxycyklin či ciprofloxacin 10–14 dnů (4, 8, 9). Vakcína není běžně dostupná, v USA byla k dispozici živá atenuovaná vakcína pro pracovníky exponované v laboratoři (6).

Bioterrorismus

Inhalační forma tularemie má vysoký potenciál využití jako biologická zbraň. Při vdechnutí aerosolu by mohlo dojít o cca 3–5 dnů později k propuknutí akutního horečnatého onemocnění s pneumonií, pleuritidou, hilovou lymfadenopatií, bez časně léčby by hrozilo respirační selhání, šokový stav, smrt (6, 7).

Závěr

Tularemie patří v ČR mezi spíše vzácnější infekční onemocnění, které se projevuje nejčastěji zevní formou. V naší kazuistice jsme prezentovali případ infekce velmi malého dítěte, při vyloučení nákazy u domácích mazlíčků byly zdrojem pravděpodobně volně pobíhající myši ve sklepě, kde se dítě často pohybovalo. Přesný způsob nákazy ale není znám. Rodina provedla opakovaně deratizaci těchto prostor, nikdo jiný z rodiny neonemocněl.

LITERATURA

1. Hirschmann JV. From Squirrels to Biological Weapons: The Early History of Tularemia. Online. The American Journal of the Medical Sciences. 2018;356(4):319-328. [cit. 2023-10-26]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.006>.
2. Chalupa P. Zoonózy [online]. Dep. of Infectious and Tropical Diseases First Faculty of Medicine Charles University in Prague, 2019 [cit. 2023-08-27]. Available from: <https://infekce.lf1.cuni.cz/prednasy/Zoonozy201819C.pdf>.
3. EPIDAT 2013-2017. Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, leden–prosinec 2022, porovnání se stejným obdobím v letech 2013–2021 (počet případů) [online]. 2023;12.2.2023 [cit. 2023-08-27]. Available from: https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/03/tabulka_leden-prosinec_2022.pdf.
4. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009: p. 256-259.
5. Smíšková D. Zoonózy – nejčastější klinické projevy a diferenciální diagnostika. Med. praxi. [online]. 2010;7(10):384–386 [cit. 2023-08-27]. Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/08/09.pdf>.
6. Consensus Statement: Tularemia as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. Emergency Preparedness and Response [online]. [cit. 2023-08-27]. Available from: <https://emergency.cdc.gov/agent/tularemia/tularemia-biological-weapon-abstract.asp>.
7. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a Biological Weapon. Online. JAMA. 2001;285(21):2763-2773. [cit. 2023-10-26]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.285.21.2763>.
8. Johansson A, Berglund L, Gothefors L, et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. Online. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2000;19(5):449-453. [cit. 2023-10-26]. Available from: <https://doi.org/10.1097/00006454-200005000-00011>.
9. Caspar Y, Hennebique A, Maurin M. Antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains isolated from tularemia patients in France between 2006 and 2016. Online. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018;73(3):687-691. [cit. 2023-10-26]. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx460>.
10. Kukla R, Kračmarová R, Ryšková L, et al. *Francisella tularensis* caused cervical lymphadenopathy in little children after a tick bite: Two case reports and a short literature review. Online. Ticks and Tick-borne Diseases. 2022;13(2):101893. [cit. 2023-10-26]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101893>.
11. Chrdle A, Tinavská P, Dvořáčková O, et al. Diagnosis of Tularemia by Flow Cytometry, Czech Republic, 2003–2015. Online. Emerging Infectious Diseases. 2019; 25(10): 1919-1927. [cit. 2023-10-26]. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2510.181875>.