

KAZUISTIKA

Tularemie přenesená klíštětem u čtyřleté dívky

*Tick-borne tularemia in a four-year-old girl*Eva Vávrová¹, Lukáš Homola¹, Vlastirad Mach², Jana Lindušková³, Lenka Krbková¹¹Klinika dětských infekčních nemocí, FN Brno²Klinika dětské radiologie, FN Brno³Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, FN Brno

Předchozí prezentace:
Nevšední následky po přisátí klíštěte u čtyřleté dívky.
17. Festival kazuistik –
Pediatrická konference,
Luhačovice, 22.–24. 4. 2022.

SOUHRN

Vávrová E, Homola L, Mach V, Lindušková J, Krbková L. Tularemie přenesená klíštětem u čtyřleté dívky

Tularemie patří mezi celosvětově rozšířené zoonózy a i přes její relativně nízkou incidenci v našich podmínkách by neměla být v rámci diferenciální diagnostiky opomíjena. V popisované kazuistice bychom chtěli upozornit na klíště jako možný vektor přenosu ulceroglandulární formy tularemie u dětí a současně vyzvednout výhody metody PCR, která může být použita jako časná a spolehlivá metoda detekce obtížně kultivovatelné bakterie *Francisella tularensis*.

Klíčová slova: tularemie, *Francisella tularensis*, ulceroglandulární forma, klíště, lymfadenopatie

SUMMARY

Vávrová E, Homola L, Mach V, Lindušková J, Krbková L. Tick-borne tularemia in a four-year-old girl

Tularaemia is a widespread zoonosis, which should be considered in differential diagnostics of lymphadenopathy despite of relatively low incidence of the disease. In the presented case we would like to point out a tick bite as a possible way of transmission of an ulceroglandular form of tularaemia in children as well as underline PCR method as an early and reliable form of detection.

Key words: tularaemia, *Francisella tularensis*, ulceroglandular form, tick bite, lymphadenopathy

Korespondenční adresa:

MUDr. Eva Vávrová
Klinika dětských infekčních nemocí
Černopolní 22a
613 00 Brno
3691@fnbrno.cz

ÚVOD

Tularemie je celosvětově rozšířené infekční onemocnění způsobené gramnegativní bakterií *Francisella (F.) tularensis*. V České republice je ročně zaznamenáno 50 až 100 případů onemocnění.⁽¹⁾ Zdrojem této infekce může být až stovka různých zvířat, nejčastěji se jedná o zajíce a hlodavce, člověk se pak může nakazit přímým kontaktem s těmito zvířaty, jimi infikovanou vodou či potravinami nebo mohou jako vektor přenosu posloužit krev sající členovci jako klíšťata, ovádi a některé druhy komárů. Inkubační doba onemocnění je zpravidla 2 až 10 dní, maximálně 3 týdny.⁽²⁾

Klinický obraz tularemie je značně variabilní, závisí zejména na vstupní bráně nákazy a konkrétním orgánovém postižení. V České republice se nejčastěji setkáváme s ulceroglandulární formou tularemie, pro kterou je typický vředeček v místě vstupu nákazy na kůži či sliznici a regionálně vzniklá lymfadenopatie. Tato forma i všechny dále uvedené

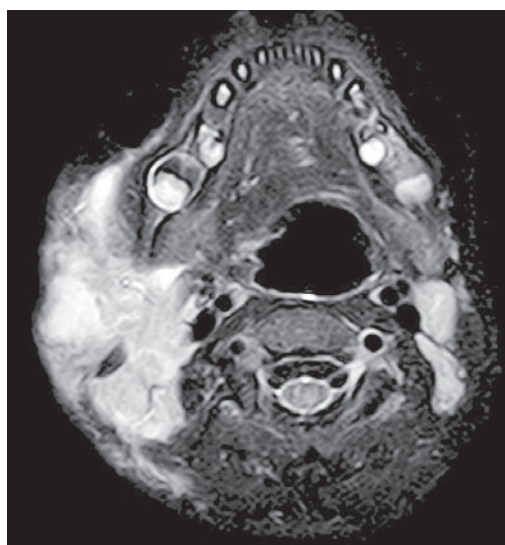
formy mohou být zejména v úvodu doprovázeny febriliemi, myalgii, artralgií či celkovou únavou. Druhá nejčastější je forma glandulární, která se od předešlé liší absencí primárního vřidku. Vzácněji se vyskytují formy okuloglandulární, oroglandulární, abdominální, plicní nebo generalizovaná s možným až fatálním průběhem.

KAZUISTIKA

Na konci června 2021 byla na Kliniku dětských infekčních nemocí Fakultní nemocnice (FN) Brno přeložena čtyřletá dívka s ulceroglandulární formou tularemie rozvinutou v obličejové části po přisátí klíštěte. Dívka byla dosud zdravá, plně očkováná, alergická na amoxicilin. K přisátí klíštěte došlo v polovině května 2021 v preaurikulární oblasti vpravo, v prvních dnech po odstranění klíštěte nebyla pozorována lokální reakce. O týden později se u dívky rozvinula teplota



Obr. 1: Klinický nález v době přijetí do FN Brno – v místě přísátí klíštěte preaurikulárně lokalizovaná krusta a v jejím okolí dvě zarudlá zduření na podkladě lymfadenitidy



Obr. 2: Snímek z magnetické rezonance (transverzální řez, STIR sekvence) s nálezem abscedující lymfatické uzliny preaurikulárně vpravo

s maximem až 40 °C, otok a zarudnutí pravé tváře s výsevem drobných puchýřků a jednou centrální drobnou zčernalou erozí, která byla zpětně hodnocena jako eschara. Stav byl zprvu vyhodnocen jako impetigo s lokální lymfadenitidou a řešen ambulantně terapií klaritromycinem. Pro týden nelepšící se stav byla následně dívka s lehce vstupně zvýšenými parametry zánětu (C-reaktivní protein 32,1 mg/l, leukocyty $10,2 \times 10^9/l$) hospitalizována na spádovém dětském oddělení, kde byl nasazen klindamycin, po třech dnech bez efektu terapie byl ještě do kombinace přidán gentamicin. Postižená oblast byla opakovaně vyšetřena sonograficky, bylo provedeno vyšetření počítačovou tomografií (CT) s nálezem lokální reaktivní lymfadenitidy, zvětšené parotidy a prosáklého podkoží v dané oblasti. V průběhu hospitalizace byly sérologicky vyšetřeny protilátky proti borreliím, brucelám, viru Epstein-Barr, lidskému cytomegaloviru, *Toxoplasma gondii* i *Francisella tularensis*, vše s negativním výsledkem. Stejně tak mikroskopickým vyšetřením ani kultivací vzorku tkáně odebrané punkcí zvětšené preaurikulárně umístěné lymfatické uzliny nebyl prokázán původce obtíží. Po devíti dnech hospitalizace byla pacientka propuštěna do domácí péče s naplánovanou následnou návštěvou otorinolaryngologické (ORL) ambulance vyššího pracoviště.

Na vyšetření v ORL ambulanci Dětské nemocnice FN Brno se pacientka dostavila již afebrilní, avšak dle rodičů s doposud nejrozsáhlejším lokálním nálezem. V preaurikulární oblasti vpravo bylo viditelné výrazné zduření, lehce nad tímto zduřením přímo v místě přísátí klíštěte se nacházela drobná krusta velikosti cca 1,5 × 1,5 cm, druhá, výrazně zarudlá rezistence byla lokalizována pod úhlem mandibuly (obr. 1), kaudálnější rezistence palpačně jevila známky fluktuace. Na krku pravostranně byla palpačně detekována mnohočetná drobná zduření. Klinickému obrazu odpovídal i sonografický nález s četnou krční i obličejovou pravostrannou

lymfadenopatií. V krevních odběrech byla hladina C-reaktivního proteinu 21,9 mg/l, dále byly odběry bez patologie. Vzhledem k tomuto nálezu byla dívka na ORL klinice hospitalizována a následující den podstoupila magnetickou rezonanci s nálezem dvou abscesových formací v rozsahu 10 × 6 × 17 mm preaurikulárně a 14 × 14 × 11 mm při úhlu mandibuly, zánětlivě zvětšené pravé parotidy i submandibulární slinné žlázy a vícečetné pravostranné krční lymfadenitidy (obr. 2).

Na další den byl naplánován chirurgický zákrok, ráno před jeho provedením došlo ke spontánnímu uvolnění hnisu z kaudálního ložiska. V průběhu zákroku byla provedena incize a drenáž obou ložisek, žlutavý sekret a tkáň z kaudálního ložiska byly odeslány k dalšímu vyšetření. Následovala každodenní toaleta rány. Biopsie odebraného vzorku prokázala granulomatózní hnisavý zánět, kultivace byla opět negativní. Pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) byla po měsíci trvání obtíží jako původce obtíží diagnostikována *F. tularensis*.

S tímto nálezem byla pacientka přeložena na Kliniku dětských infekčních nemocí, kde byla zahájena, pro perorální intoleranci, intravenózní čtrnáctidenní terapie ciprofloxacinem v dávce 15 mg/kg 2× denně. V den překlady byly kontrolní krevní odběry bez patologie včetně nízkých zánětlivých parametrů, sérologie tularemie byla pozitivní s titrem 1 : 320. Rány byly nadále pravidelně kontrolovány a převazovány, poslední hnisavá sekrece byla zaznamenána z horního ložiska 19 dní po incizi. Palpačně i na kontrolách ultrazvukem byla patrná pozvolná regrese nálezu (obr. 3 při propuštění). K úplné lokální regresi došlo za 3 měsíce od propuštění.



Obr. 3: Klinický náález v době propuštění s viditelnou regresí nálezu

DISKUSE

Klíště patří v České republice k významným přenašečům řady onemocnění, z těch častých je možné uvést lymeskou borreliózu, klíšťovou encefalitidu či lidskou granulocytární anaplasmózu. V případě tularemie je sání klíštěte pouze jednou z řady možných cest přenosu, avšak ne zanedbatelnou, jak potvrzuje naše kazuistika i další publikace referující o tomto typu přenosu u dětských pacientů.^(3–5) Zejména v Jihomoravském kraji, ve kterém se tularemie vyskytuje nejhojněji a kde jsou ohniska nákazy jako v jediném kraji České republiky přítomna trvale, by nemělo být onemocnění v rámci diferenciální rozvahy opomíjeno.⁽⁶⁾

V případě vyslovení podezření na tularemii je vhodné neotálet s provedením příslušných testů, avšak samotná diagnostika tularemie má svá úskalí. V současnosti nej dostupnější metodou diagnostiky jsou sérologická vyšetření, jejich nevýhodou je však fakt, že k pozitivitě dochází s odstupem 10 až 20 dní od prvních příznaků onemocnění, což může vést k oddálení správné diagnózy i nasazení potřebné terapie. V praxi se případné riziko chybné diagnózy z důvodu časného odběru sérologií řeší opakováním vyšetření.⁽³⁾ V současnosti se v diagnostice dostávají do popředí metody molekulární biologie, konkrétně metoda PCR, kterou lze detekovat nukleovou kyselinu *F. tularensis* v infikované tkáni. Zdrojem tkáně pro analýzu bývá v našich podmínkách nejčastěji exstirpovaná zánětlivě změněná lymfatická uzlina. Pouhá punkce lymfatické uzliny se obecně nedoporučuje pro možný vznik píštělí.⁽⁷⁾ Hlavní nevýhodou metody PCR

je tedy invazivní získávání materiálu a vyšší nároky na vybavení diagnostické laboratoře. Jako vzorek k PCR detekci u ulceroglandulární formy tularemie může posloužit krusta ulcerace či pouhý stěr odebraný z místa ulcerace, takovýto způsob detekce by pro svoji šetrnost mohl představovat velkou výhodu právě u dětských pacientů.^(8,9) Kultivace *F. tularensis* se pro její specifické nároky a možné riziko nákazy laboratorních pracovníků v diagnostice příliš nepoužívá, navíc u ní byla v porovnání s PCR metodou prokázána nižší senzitivita.⁽⁹⁾ Jako doplňující vyšetření v časně diagnostice lze v současnosti využít průtokovou cytometrii, kdy u pacientů s tularemií, obdobně jako i u jiných intracelulárních patogenů, bylo prokázáno zvýšení množství CD3+ lymfocytů s fenotypem CD4-CD8- nad 8 %. Tyto změny v krevním obraze předcházejí pozitivitě sérologií v průměru o 7 dní. U dětí však kvůli přirozeně zvýšenému množství těchto dvojité negativních T lymfocytů není metoda příliš vhodná.⁽⁴⁾

F. tularensis je přirozeně rezistentní k penicilinům i cefalosporinům I. a II. generace. V rámci terapie je možno užít aminoglykosidy, konkrétně gentamicin či streptomycin, s dobrým efektem zejména u septických forem, nevýhoda těchto antibiotik spočívá v nutnosti parenterálního podání a riziku ototoxicity či nefrotoxicity. U dětí nad 8 let je s výhodou přidat do terapie těžších septických forem ještě doxycyklin. Doxycyklin v monoterapii je jednou z alternativ léčby lokalizovaných forem tularemie u starších dětí. V posledních desetiletích dosahuje dobrých výsledků v terapii ulceroglandulární formy u dětí i dospělých fluorochinolon ciprofloxacin.^(8,10) V klinických studiích zaznamenané postižení kloubů juvenilních zvířat po aplikaci ciprofloxacinu nebylo u dětí dosud spolehlivě potvrzeno a vzhledem k jejich dobrým výsledkům v terapii těžších rezistentních infekcí se, vždy po pečlivém zvážení rizik, jejich užití u dětí postupně spíše rozšiřuje.^(2,11) Vzhledem ke kratší době terapie a menšímu riziku relapsů byl i u naší pacientky s ulceroglandulární formou tularemie podán ciprofloxacin s dobrým efektem.⁽⁵⁾ U všech zmíněných skupin antibiotik je nutná délka terapie minimálně 10 dní.

Při léčbě tularemie bohužel není výjimkou selhání první linie antibiotické terapie, v takovém případě je možná změna za jinou skupinu antibiotik z již jmenovaných.⁽¹⁰⁾ V některých případech, zvláště při pozdním stanovení diagnózy, je u ulceroglandulární formy nezbytné chirurgické řešení, tedy incize a následná drenáž, případně exstirpace postižených lymfatických uzlin.

ZÁVĚR

Tularemie přenesená klíštětem patří u dětských pacientů spíše k raritám, což potvrzuje i fakt, že v kazuistice popisovaný případ byl za posledních deset let na Klinice dětských infekčních nemocí FN Brno jediným svého druhu. V rámci diferenciální diagnostiky lymfadenopatií vzniklých v souvislosti se sáním klíštěte je však vhodné nezapomínat ani na tuto nemoc. |

LITERATURA

1. **NRC pro analýzu epidemiologických dat.** Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, leden–prosinec 2021: porovnání se stejným obdobím v letech 2012–2020 (počet případů). SZÚ. [online]. 2021. [cit. 14. 2. 2022]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/infekce/2021/tabulka_leden_prosinec_2021.pdf
2. **Černý Z.** Tularemie. In: Beneš J (ed.). Infekční lékařství. 1. vydání. Praha: Galén 2009; 256–259.
3. **Vágnerová I, Mikušková E, Kohnová I, et al.** Kazuistika oroglandulární formy tularemie s překvapivým kultivačním záchytem nokardií ve zkolikované uzlině. *Pediatr praxi* 2005; 2: 95–97.
4. **Chrdle A, Tinavská P, Dvořáčková O, et al.** Early diagnosis of tularemia by flow cytometry, Czech republic, 2003–2015. *Emerg Infect Dis* 2019; 25(10): 1919–1927.
5. **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. *Ticks Tick Borne Dis* 2022; 13(2): 101893.
6. **Státní zdravotní ústav.** Tularemie (zaječí nemoc). Národní zdravotnický informační portál. [online]. 2022. [cit. 14. 2. 2022]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/223-tularemie>
7. **Roháčová H.** Onemocnění přenášená klíšťaty. *Interní Med* 2006; 6: 280–283.
8. **Markowicz M, Schötta AM, Penatzer F, et al.** Isolation of *Francisella tularensis* from skin ulcer after a tick bite, Austria, 2020. *Microorganisms* 2021; 9(7): 1407.
9. **Sjöstedt A, Eriksson U, Berglund L, et al.** Detection of *Francisella tularensis* in ulcers of patients with tularemia by PCR. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1045–1048.
10. **Karlı A, Şensoy G, Paksu S, et al.** Treatment-failure tularemia in children. *Korean J Pediatr* 2018; 61(2): 49–52.
11. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** SPC Ciprofloxacin kabi 100, 200, 400 mg. SÚKL. [online]. 2012. [cit. 25. 8. 2022]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC33814.pdf>