

Tularemija – prikaz bolesnika

Ivan PULJIZ¹), doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije

Zoran VRANJICAN¹), dr. med., specijalist
infektologije

Snježana RAKUŠIĆ¹), dr. med., specijalist
infektologije

Luka JERKOVIĆ²), dr. med. specijalist
infektologije

¹)Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

²)Opća bolnica Karlovac, Karlovac

Ključne riječi

tonziloglanularna tularemija
kožni osip
aglutinacija
gentamicin

Key words

tonsillo-glandular tularemia
skin rash
agglutination
gentamicin

Primljeno: 2016–05–10

Received: 2016–05–10

Prihvaćeno: 2016–06–10

Accepted: 2016–06–10

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 44 godine, bez izraženog komorbiditeta, primljena je u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" zbog vrućice, grlobolje i uvećanja limfnih čvorova na lijevoj strani vrata u trajanju od 12 dana. Vrućica je bila prisutna svakodnevno, najviše do 38,5 °C bez zimica i tresavica. Intezitet grlobolje kao i veličina oteklina na vratu zadnjih tjedan dana nisu se bitno mijenjali. Dva dana pred prijem primjetila je svjetlocrveni makulopapulozni osip po licu, rukama i koljenima. Osip nije bio praćen svrbežom kože. Kod kuće je uz analgoan-tipiretike (ibuprofen tbl a 400 mg – po potrebi) liječena antibioticima, i to fenoksimetil penicilinom (Ospen) 3 ×

Prikaz bolesnika

Prikazana je prethodno zdrava žena u dobi od 44 godina, koja je razvila tonziloglandularni oblik tularemije praćen kožnim osipom. Klinički tijek kao i neučinkovitost prethodne terapije penicilinom upućivali su na moguću tularemiju. Inicijalno pozitivan nalaz imunokromatografskog testa je sugerirao dijagnozu koja je potvrđena serološki testom aglutinacije (serokonverzija titra protutijela). Provedena je terapija gentamicinom tijekom 10 dana s dobrim kliničkim učinkom.

Tularemia – a case report

Case report

We present a previously healthy 44-year-old female patient who developed tonsillo-glandular form of tularemia with skin rash. Clinical course of disease as well as unsuccessful penicillin therapy indicated possible tularemia. Initially positive finding of immunochromatographic assay suggested the diagnosis that was confirmed with serological agglutination test (seroconversion of antibody titers). Gentamicin therapy was implemented for 10 days with good clinical effect.

1.500000 i.j. per os kroz devet dana, te azitromicinom 1 × 500 mg per os tijekom tri dana. Od dječjih bolesti preboljela je ospice i zaušnjake. Druge teške bolesti do sada negira. Nije pušač, ne konzumira alkohol. Živi u seoskom domaćinstvu u okolici Vrbovca. Od životinja drže kokoši i psa, negira kontakt sa životinjama u zadnja dva mjeseca. Povremeno konzumira suhe kobasice. Radi na kontroli mesa – u kontaktu je s junetinom. Zadnjih mjesec dana je na godišnjem odmoru. Nije cijepljena protiv gripe. Nema podataka o preosjetljivosti na lijekove.

Po prijemu u Kliniku bolesnica je febrilna, kardio-cirkulatorno i respiratorno dostatna. Po rukama i licu je vidljiv svjetlocrveni papulozni osip, obostrano po koljenima i proksimalnom dijelu potkoljenice osip je tipa eri-



Slika 1. Obostrano po koljenima i proksimalnom dijelu potkoljenica vide se kožne promjene tipa eritema eksudativum multiforme

Figure 1. Exudative erythema multiforme visible bilaterally on the knees and the proximal portion of the lower legs
(Slike u boji dostupne su na/ Colour figures are available at <http://hrcak.srce.hr/infektoloski-glasnik>)



Slika 2. Hipertrofična lijeva tonzila s pseudomembranama

Figure 2. Left tonsil hypertrophy with pseudomembranes
(Slike u boji dostupne su na/ Colour figures are available at <http://hrcak.srce.hr/infektoloski-glasnik>)

tema eksudativum multiforme (slika 1). Ždrijelo je zacrvenjeno, lijeva tonzila prominira s obilnim pseudomembranoznim bijelim eksudatom (slika 2). Na vratu angularni limfni čvorovi uvećani, lijevo u paketu, veličine do 5×4 cm, na palpaciju blaže osjetljivi. Ostali somatski i neurološki status uredan.

U laboratorijskim nalazima kod prijema bilježi se: ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) 76 mm/l.h te povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP 58,2 mg/L).

Ostali rutinski hematološki i biokemijski nalazi bili su u granicama normale (kompletna krvna slika, glukoza, ureja, kreatinin, natrij, kalij, kloridi, bilirubin, jetrene aminotransferaze, laktat dehidrogenaza, elektroforeza serumskih proteina, urin). Hemokulture i urinokultura bile su sterilne. Uredan je bio nalaz elektrokardiograma. Na rendgenu pluća opisuje se grublji plućni crtež hilobazalno desno, moguće blage endo i peribronhalne upalne promjene, formiranog infiltrata i izljeva se ne vidi, srce je ured-

Tablica 1. Mikrobiološke pretrage na uzorcima seruma i punktata limfnog čvora u bolesnice s tonziloglandularnim oblikom tularemije
Table 1. Microbiological analysis of serum and lymph node biopsy samples in a patient with tonsilloglandular tularemia

Datum/ Date	<i>Francisella tularensis</i> (punktat LČ) PCR	<i>Francisella tularensis</i> (serum) ICA	<i>Francisella tularensis</i> (serum) Aglutinacija	<i>Epstein-Barr virus</i> (serum) CLIA	<i>Citomegalo virus</i> (serum) CLIA
11.02.2015.	negativno	pozitivno	negativno	EBV VCA IgM negativno EBV VCA IgG pozitivno (>750 U/ml) EBV EA IgG negativno EBNA IgG pozitivno (345 U/ml)	IgM negativno IgG pozitivno (76,0 U/ml)
14.03.2015.	–	–	pozitivno 1:80	–	–

PCR – lančana reakcija polimeraze; ICA – imunokromatografski test; CLIA – kemiluminiscentni test; VCA – kapsidni antigen; EA – rani antigen; EBNA – kapsidni antigen; LČ – limfni čvor

ne veličine i oblika. Ultrazvuk abdomena bio je uredan. Citološka analiza punktata limfnog čvora na vratu otkriva supurativno-nekrotizirajuću upalu, a punktati su bakteriološki bio sterilni. Pozitivan je bio nalaz imunokromatografskog testa (ICA) na tularemiju (tablica 1). Lančana reakcija polimeraze (PCR) DNA na *Francisella tularensis* iz punktata limfnog čvora ostala je negativna, kao i nalaz aglutinacije na *F. tularensis* iz seruma. Serološke pretrage na Epstein-Barr i citomegalovirus (CMV) sugeriraju anamnestičku reakciju, odnosno ranije preboljelu infekciju.

Bolesnica je zbog sumnje na anginozni oblik tularemije liječena gentamicinom (1 × 240 mg intravenski) tijekom 10 dana. Prvi dan hospitalizacije bila je febrilna, dva dana subfebrilna i dalje do otpusta afebrilna. Postupno dolazi do regresije lokalnog nalaza na tonzilama, smanjenja limfnih čvorova na vratu, a nekoliko dana pred otpust i povlačenja osipa. U laboratorijskim nalazima pred otpust SE 60 mmHg/1.sat, CRP 27,9 mg/L.

Dva tjedna nakon otpusta učinjen je kontrolni ambulantni pregled. Na vratu s lijeve strane vidljiv je uvećan limfni čvor veličine badema, osjetljiv na palpaciju. Lokalni nalaz u usnoj šupljini bio je uredan, a koža bez osipa. Učinjene su laboratorijske pretrage: SE 31 mmHg/1.sat, CRP 6,7 mg/L. Učinjena je druga aglutinacija na *F. tularensis*, a nalaz je bio pozitivan u titru 1:80. Ponovljena je citološka punkcija limfnog čvora – u razmazima punktata na vratu lijevo vidi se samo obilna nekrotična masa uz nešto degenerativno promijenjenih granulocita što govori za aseptičku nekrozu. Na sljedećem kontrolnom pregledu nakon dva tjedna dolazi do značajne regresije lokalnog nalaza na vratu s lijeve strane.

Rasprava

U radu je prikazana bolesnica s tonziloglandularnim (anginoznim) oblikom tularemije bez čimbenika rizika.

Nalaz ICA je sugerirao tularemiju, iako su nalaz PCR-a iz punktata limfnog čvora, kao i nalaz aglutinacije iz prvog seruma bili negativni. Uz to, klinički neuspjeh na peroralnu penicilinsku terapiju kao i odgovor na provedenu antimikrobnu terapiju genatamicinom govorili su u prilog tularemije. Pozitivan nalaz druge aglutinacije na *F. tularensis* uzet u rekonvalescentnoj fazi (početkom drugog mjeseca od početka bolesti) potvrdio je etiologiju bolesti.

Kako se radilo o sporadičnom slučaju bolesti, diferencijalno-dijagnostički u obzir je dolazila pseudomembranozna angina druge etiologije u prvom redu adenovirusna angina, infektivna mononukleoza te difterija. U kliničkoj slici zabilježene su i promjene po koži. Rendgenska snimka pluća otkrila je blage endo i peribronhalne upalne promjene, a budući da bolesnica nije imala simptoma dišnog sustava mišljenja smo da se radilo o nespecifičnim promjenama na plućima. Supurativno-nekrotizirajuće promjene limfnog čvora koje su poslije formirale aseptičku nekrozu rezultat su komplikacije u tijeku orofaringealnog oblika tularemije.

U Hrvatskoj tularemija se pojavljuje u zimskim mjesecima u sezoni lova na zečeve u Posavini i Moslavini te u ljetnim mjesecima što se povezuje s aktivnosti krpelja [1]. Tularemija je bolest divljih životinja, poglavito glodavaca, a čovjek se uobičajeno zarazi kontaktom s bolesnom životinjom, ugrizom životinje ili insekta, jedenjem zaraženog mesa, vodom ili inhalacijom aerosola s inficirane životinje, prašine i sijena. Ovisno o ulaznom mjestu, odnosno načinu stjecanja infekcije razlikujemo više kliničkih oblika bolesti. Primarno mjesto tonziloglandularnog oblika tularemije je orofarinks, a patogenetski se povezuje s konzumiranjem kontaminirane hrane ili vode, odnosno kontaminiranim kapljicama [2, 3]. U ovom slučaju bolest nismo mogli povezati s konzumacijom hrane ili vode, a kako se radi o sporadičnom slučaju bolesti malo je vjerojatan kapljični način prijenosa.

Klinička dijagnoza tularemije se postavlja temeljem kliničke prezentacije i epidemioloških podataka, a etiologija potvrđuje mikrobiološkim testovima. Rutinski laboratorijski nalazi su nespecifični. Broj leukocita varira od leukopenije, normalnih vrijednosti do leukocitoze. Ponekad se otkriva trombocitopenija, blago povišene vrijednosti aminotransferaza, hiponatremija, a rijetko rabdomioliza ili mioglobinurija i piurija, ovisno o kliničkom obliku bolesti [4]. Postoji više mikrobioloških metoda u potvrdi dijagnoze. Dijagnoza se obično potvrđuje serološki, otkrivanjem protutijela na *F. tularensis*. Serološke metode izbora su aglutinacija ili mikroglutinizacija. U pravilu su negativne prva dva tjedna od početka bolesti te je potrebno uzeti dva uzorka seruma, akutni i rekonvalescentni u razmaku od nekoliko tjedana. Jedan pozitivan uzorak testa aglutinacije 1:160 ili viši sugerira dijagnozu iako može biti rezultat stare infekcije, jer titar protutijela može ostati povišen i nekoliko godina nakon infekcije [5, 6]. Četverostruki ili viši porast titra protutijela nedvojbeno potvrđuju dijagnozu tularemije. Rezultati seroloških testova interpretiraju se u kontekstu kliničke sumnje na tularemiju. Komercijalno korišteni ICA u jednom istraživanju pokazao je visoku osjetljivost i specifičnost (99,3 %/94,6 %) [7]. Test se jednostavno izvodi i ne zahtijeva specijaliziranu opremu. Bojenjem bioptata ili punktata limfnog čvora po Gramu u pravilu se dobije negativan rezultat. *F. tularensis* je spororastuća bakterija, pa njena izolacija zahtijeva produženu inkubaciju, a zbog mogućnosti laboratorijske infekcije mora se naglasiti sumnja na tularemiju. Uz to, većina rutinskih solidnih medija ne sadrže cistein koji je potreban za rast većine sojeva *F. tularensis*, na što je potrebno upozoriti laboratorijsko osoblje prilikom kultivacije [2]. PCR se sve češće uspješno koristi za brzo dijagnosticiranje tularemije iz humanih uzoraka (bris ulkusa na koži, punktati ili bioptati limfnog čvora, bris ždrijela, sputum, gastični aspirat) i može potvrditi dijagnozu i u bolesnika pod empirijskom terapijom, a važna je dijagnostička metoda i u slučaju potencijalnog bioterorizma uzrokovnog *F. tularensis*. Real-time PCR može razlikovati podtipove *F. tularensis*. U ovom slučaju nismo uspjeli potvrditi infekciju *F. tularensis* iz punktata limfnog čvora, a bris ždrijela nije testiran PCR-om na *F. tularensis* [8].

Mortalitet od tularemije manji je od 5 %. Rani početak adekvatnog liječenja je povezan s boljom prognozom. Ne postoje prospektivna klinička istraživanja usporedbe različitih antibiotika ni optimalnog trajanja terapije. Liječenje se temelji na ranijim opservacijskim podacima. *In vitro* istraživanja su pokazala učinkovitost aminoglikozida, tetraciklina, kloramfenikola i fluorokinolona. Aminoglikozidi su antibiotici izbora. U pacijenata s blagim ili srednje teškim oblikom bolesti mogu se dati u peroralnom obliku doksiciklin i ciprofloksacin [9]. Streptomycin je lijek izbora za sve oblike osim meningitisa. Gentamicin je prihvatljiva alternativa, može se dati i intravenski i lako je dos-

tupan. Pored toga, doziranje gentamicina u jednoj dnevnoj dozi pokazalo se uspješno i dobar je izbor ambulantnog liječenja tularemije u odraslih [10]. Liječenje traje 7 – 10 dana, a u težim oblicima može se produžiti do 14 dana. Neki autori za teže oblike preporučuju kombinaciju aminoglikozida i fluorokinolona iako ta kombinacija nije pokazala bolju učinkovitost od monoterapije aminoglikozidom.

Prevenција tularemije sastoji se u izbjegavanju kontakta sa zaraženom životinjom, kuhanjem životinjskog mesa, izbjegavanju pijenja izvorskih voda koje mogu biti kontaminirane strvinama životinja, izbjegavanju ugriza krpelja te uništavanju insekata repelentima. Kako je *F. tularensis* veoma patogeni uzročnik može se upotrijebiti kao biološko oružje. U tom slučaju u postekspozicijskoj profilaksi mogu se koristiti ciprofloksacin i doksiciklin tijekom 14 dana [8].

U ovom prikazu željeli smo ukazati da se u diferencijalnoj dijagnozi pseudomembranozne angine treba razmišljati i o tularemiji iako je epidemiološka anamneza negativna, a bolesnica dolazi iz područja gdje je ta bolest relativno rijetka.

Literatura

- [1] Lisić M. *Francisella tularensis*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil, 2006:631.3.
- [2] Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed, Mandell GL, Douglas, Bennett JE, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2015. p.2590–2602.
- [3] Chitazde N, Kuchuloria T, Clark DY, et al. Water-borne outbreak of oropharyngeal and glandular tularemia in Georgia: investigation and follow-up. *Infection* 2009;37:514–21.
- [4] Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, Gedikoglu S. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008;116(1):66–73.
- [5] Tärmvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1195:378–404.
- [6] Grgić S, Nikolić J, Čivljak R, Maretić T, Đaković Rode O, Lisić M. Tifoidni oblik tularemije: prikaz bolesnika. *Inf glasnik* 2011;31(2): 115–7.
- [7] Kilic S, Celebi B, Yesilyurt M. Evaluation of a commercial immunochromatographic assay for the serologic diagnosis of tularemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(1):1–5.
- [8] Dennis DT, Inglesby TV, Hedrerson Da, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:2763–73.
- [9] Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:289–311.
- [10] Hassoun A, Spera R, Dunkel J. Tularemia and once-daily gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:824–5.