

Prikaz bolesnika | Case report

Akutni perikarditis u koinfekciji uzročnicima *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi* – prikaz bolesnika

Acute Pericarditis in Co-Infection with *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* - a Case Report

Samira Knežević¹, Lari Gorup¹, Đurđica Cekinović-Grbeša^{1,2*}, Anamarija Flego Bojić³, Irena Slavuljica^{1,2*}

¹ Klinika za infektivne bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

² Katedra za zarazne bolesti, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

³ Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

Ključne riječi:

lajmska bolest
anaplazmoza
perikarditis

Keywords:

Lyme disease
anaplasmosis
pericarditis

Primljeno: 16-09-2020

Received: 16-09-2020

Prihvaćeno: 21-10-2020

Accepted: 21-10-2020

✉ Adresa za korespondenciju:

doc.dr.sc. Irena Slavuljica, dr.med.,
Katedra za zarazne bolesti,
Sveučilište u Rijeci Medicinski Fakultet;
e-mail: irena.slavuljica@uniri.hr

Sažetak

Lajmska boreliozna i krpeljni meningoencefalitis (KME) najčešće su bolesti prenosive krpeljima u Republici Hrvatskoj. Isti vektor, krpelj roda *Ixodes ricinus*, odgovoran je i za prijenos humane granulocitne anaplazmoze (HGA) koja se u našoj zemlji rijetko dokazuje, a prvi slučajevi su potvrđeni 1998. godine u Koprivničko-križevačkoj županiji. HGA se najčešće klinički prezentira vrućicom s leukopenijom, trombocitopenijom, povišenim aminotransferazama i CRP-om, a potvrđuje se serološki, pri čemu se povremeno dokaže koinfekcija s virusom KME i/ili bakterijom *Borrelia burgdorferi*. Prikazujemo slučaj 44-godišnje bolesnice koja je ambulantno liječena u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka zbog vrućice s bicitopenijom (leukopenija, trombocitopenija) i akutnog perikarditisa. Serološkom je obradom dokazana akutna koinfekcija uzročnicima *Anaplasma phagocytophilum* i *Borrelia burgdorferi*. Liječenje je provedeno doksiciklinom i nesteroidnim antireumaticima, čime je postignut povoljan klinički odgovor.

Abstract

Lyme borreliosis and European tick-borne encephalitis are the most common tick-borne infections in Croatia. The common vector, *Ixodes ricinus*, is also responsible for the transmission of human granulocytic anaplasmosis (HGA), which, in our country is rarely detected, and the first cases were confirmed in the Koprivnica-Križevci County in 1998. HGA most commonly presents as fever with leukopenia, thrombocytopenia and altered aminotransferases and C reactive protein. The diagnosis is usually confirmed serologically and coinfection with European tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* is rarely diagnosed.

We present a 44-year-old, previously healthy patient, treated for fever with bicytopenia (leukopenia, thrombocytopenia) and acute pericarditis. Acute coinfection with *Anaplasma phagocytophilum* and *B. burgdorferi* was established serologically. The patient was treated with doxycycline and nonsteroidal noninflammatory drugs with favourable clinical outcome.

Uvod

Lajmska boreliozna i krpeljni meningoencefalitis (KME) najčešće su bolesti prenosive krpeljima u Republici Hrvatskoj. Isti vektor, krpelj roda *Ixodes ricinus*, odgovoran je i za prijenos humane granulocitne anaplazmoze (HGA) koja se u našoj zemlji rijetko dokazuje, a prvi slučajevi potvrđeni su u Koprivničko-križevačkoj županiji 1998. godine. Uzročnik HGA je *Anaplasma phagocytophilum* obavezno unutarstanična Gram-negativna bakterija, čije su ciljne stanice granulociti u kojima se odvija njihova primarna replikacija. Klinički, HGA se, najčešće, prezentira vrućicom s leukopenijom, trombocitopenijom, povišenim aminotransferazama i CRP-om, a liječi se doksiciklinom tijekom

7-10 dana. Za rano postavljanje dijagnoze, od koristi je nalaz intracitoplazmatskih inkluzija, morula, u razmazu periferne krvi kao i molekularna dijagnostika, koja je, za sada, malo dostupna. Dijagnoza HGA najčešće se postavlja kliničkom sumnjom, uz podatak o ugrizu krpelja u endemskim krajevima, a potvrđuje se serološki, pri čemu se povremeno dokaže koinfekcija s virusom KME i/ili bakterijom *Borrelia burgdorferi*^[1]. Lajmsku bolest uzrokuje Gram negativna spiroheta *B. burgdorferi*, a prezentira se spektrom od subkliničkih do težih oblika bolesti koja prolazi kroz tri faze – ranu lokaliziranu, ranu diseminiranu i kasnu fazu bolesti. Do zahvaćanja srca dolazi u ranoj diseminiranoj fazi u 4% -10 % slučajeva, a češće se javlja u osoba muž-

kog spola (omjer 3:1). Najčešće se radi o AV bloku različitog stupnja, dok se mioperikarditis javlja rjeđe. Antimikrobno se liječenje provodi 14-21 dan peroralnim doksiciklinom, amoksicilinom ili cefuroksim aksetilom, a u težim slučajevima parenteralno ceftriaksonom tijekom 14-28 dana. Ishod liječenja uglavnom je povoljan, iako je zabilježeno i nekoliko smrtnih slučajeva^[2,6]. Perikarditis označava upalu perikarda i nerijetko prolazi subklinički. Među brojnim uzrocima ističu se infekcije, sistemske bolesti, srčane bolesti te maligne bolesti i trauma. Klinička slika varira težinom, a najčešći je simptom bol u grudima. Ehokardiografija je najosjetljivija metoda koja se primjenjuje u svrhu otkrivanja perikardijalnog izljeva. Liječenje perikarditisa je etiološko, uvijek kada je to moguće. U razvijenim zemljama svijeta, većina perikarditisa je virusne ili idiopatske geneze te su u liječenju široko prihvaćeni i učinkoviti nesteroidni antireumatici (NSAR). Iako je većina slučajeva perikarditisa blagog oblika, važno je naglasiti kako bilo koji etiološki oblik perikarditisa može dovesti do tamponade srca, a time i do smrtnog ishoda^[7].

Prikaz bolesnika

44-godišnja, prethodno zdrava bolesnica, pregledana je 20. 5. 2020. godine u Dnevnoj bolnici Klinike za infektivne bolesti KBC Rijeka zbog petodnevnog febriliteta do 39,2 C, praćenog bolovima u kostima i mišićima te nelagodnom u prsima. Iz epidemiološke anamneze doznaje se kako ima psa te da je desetak dana prije početka aktualne bolesti odstranila krpelja s desne noge. Na mjestu ugriza nije bilo crvenila. Do dolaska je liječena simptomatski (paracetamolom i ibuprofenom). Klinički je status, kod pregleda, bio uredan.

Iz nalaza: SE 42 mm/3.6ks, L 2,7x10⁹/L (neutrofilni 62%, limfociti 29%, monociti 7%), trombociti 132 x10⁹, CRP 90 mg/L, AST 51 U/L, ALT 85 U/L, ALP 158 U/L, GGT 63 U/L, prokalcitonin 0,123 mcg/L, ostali rutinski laboratorijski nalazi, uključujući CK i troponin, bili su uredni. RTG pluća bio je uredan. Ultrazvukom trbuha (UZV) verificiran je perikardijalni izljev uz bazu desne klijetke širine plašta 11 mm koji je dokazan i UZV-im pregledom srca dok je nalaz EKG-a bio uredan. Sero-loški testovi (anti-streptolizinski titar (AST-O), reuma faktor, markeri na virusne hepatitis B i C, *Toxoplasma gondii*, EBV, CMV, Parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i anti-HIV test) bili su negativni ili nesignifikantni za akutnu infekciju. Serologija na *B. burgdorferi* (ELFA) 20.05. bila je negativna (IgM i IgG). Parni serum uzorkovan 09.06. testiran na *B. burgdorferi* dokazao je akutnu boreliozu (ELFA i WB na *B. burgdorferi* IgM pozitivno, IgG pozitivno).

Serologija na KME u oba uzorka (20.05. i 09.06.) je bila negativna. Dne 19. lipnja učinjena je serologija na anaplasmu koja je bila pozitivna (IFA *Anaplasma phagocytophilum* IgM pozitivno 40, IgG pozitivno 128). Liječenje je provedeno doksiciklinom 2x100 mg tijekom tri tjedna uz NSAR i inhibitore protonske pumpe. Na primijenjeno liječenje uslijedio je potpun klinički i laboratorijski odgovor, kao i regresija perikardijalnog izljeva na kontrolnom ultrazvučnom pregledu srca.

Rasprava

HGA je zoonoza koja se na čovjeka prenosi ugrizom krpelja. Bolest nalikuje gripi i klinički se prezentira vrućicom, mialgijama i općom slabošću. Manji postotak bolesnika ima gastrointestinalne simptome, a u rijetkim slučajevima (stariji i imunokompromitirani bolesnici) bolest se komplicira akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) i sindromom toksičnog šoka. Zahvaćanje srca, uglavnom miokarditis, rijetko se navodi uz ovu infekciju. Tipični laboratorijski nalazi uključuju leukopeniju, trombocitopeniju, povišene jetrene enzime i CRP. Temeljitim pregledom perifernog razmaza krvi mogu se naći intracitoplazmatske inkluzije (morule) u granulocitima koje imaju dijagnostičku vrijednost. Sero-loška se dijagnostika (IFA) najčešće koristi u svrhu potvrde dijagnoze HGA, pri čemu dijagnostičku vrijednost imaju serokonverzija ili najmanje četverostruki porast titra protutijela IgG u parnom serumu. Molekularne metode (PCR) imaju dijagnostičku vrijednost u prvom tjednu bolesti. Za postavljanje dijagnoze HGA – uz anamnezu febrilne bolesti nalik gripi - ključan je podatak o ugrizu krpelja u endemskim krajevima za lajmsku boreliozu i KME^[1,4]. Srčane manifestacije lajmske bolesti javljaju se obično u vrijeme aktivnosti krpelja, 4 dana pa do 7 mjeseci nakon ugriza. Pojavljujući se u fazi bolesti s ranom diseminacijom obično koincidiraju s drugim manifestacijama bolesti (eritema migrans, artritis, neurološke manifestacije). Najčešće se prezentira kao samoograničavajuća bolest provodnog sustava na razini atrioventrikularnog čvora dok se potpuni srčani blok rijetko razvija. Mioperikarditis se također opisuje, a obično je blagog i samoograničavajućeg tijeka. Od ostalih srčanih manifestacija zabilježeni su endokarditis, perikardijalni izljev, infarkt miokarda, aneurizma koronarnih arterija, produljenje QT intervala, tahiaritmije i kongestivno zatajenje srca^[2]. Iako je glavna klinička manifestacija virusa KME infekcija središnjeg živčanog sustava, među rijetkim kliničkim manifestacijama opisuje se i mioperikarditis^[3]. Opaženo je da je kod koinfekcije ovim uzročnicima težina bolesti i izraženost pojedinačnih simptoma teža^[4]. Naša bolesnica prezentirala se vrućicom s bicitopenijom, povišenim

vrijednostima transaminaza i CRP-a, uz podatak o recentnom ugrizu krpelja. Učinjenom obradom verificiran je i perikardijalni izljev. Naša klinička sumnja bila je da se radi o infekciji virusom KME (vrućica s bicitopenijom u laboratorijskim nalazima) uz eventualnu koinfekciju bakterijom *B. burgdorferi*. Prvi je serum bio negativan za oba uzročnika, dok je parni serum bio pozitivan na *B. burgdorferi*, a negativan na KME. Kako klinička prezentacija nije odgovarala infekciji s *B. burgdorferi* posumnjali smo na koinfekciju s *A. phagocytophilum*. Serum s početka bolesti na žalost iz tehničkih razloga nije obrađen dok je serum uzorkovan mjesec dana od početka bolesti sugerirao recentnu infekciju *A. phagocytophilum* (specifična protutijela pozitivna u IgM i IgG razredu). Nakon 3 tjedna poslali smo još jedan serum, no nije bilo značajne dinamike titra protutijela. Mišljenja smo da je uzrok tomu pravovremena antimikrobna terapija doksiciklinom. Prema utvrđenim kriterijima koji definiraju potvrđenu, vjerojatnu ili suspektanu dijagnozu HGA^[1], u našem se slučaju radi o vjerojatnoj infekciji (klinički simptomi i pozitivan titar IgG u jednom serumu). Slučaj ovdje prikazane bolesnice prvi je takav slučaj do sada opisan u našoj zemlji.

Zaključak

HGA treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi vrućice s leukopenijom, trombocitopenijom i abnormalnim testovima jetrene funkcije uz podatak

o ugrizu krpelja u krajevima endemskim za lajmsku boreliozu i KME. U tom slučaju, unatoč pozitivnim serološkim testovima na *B. burgdorferi* ili KME, potrebno je razmotriti moguću koinfekciju HGA, osobito u slučajevima atipične kliničke prezentacije^[1,5]. Upravo atipična prezentacija bolesti (akutni perikarditis) serološki potvrđene akutne infekcije *B. burgdorferi* potaknula je dijagnostičku sumnju na koinfekciju s drugim infekcijama prenosivim krpeljima (KME i HGA). Brzom dijagnostikom i liječenjem postignut je povoljan ishod bolesti.

LITERATURA

- [1] Đaković Rode, O. Humana granulocitna anaplazmoza u Republici Hrvatskoj i nove spoznaje o anaplazmama i erlihijama. *Infektol Glas.* 2015;35(1):5-15.
- [2] Fish AE, Pride YB, Pinto DS. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(2):275-88.
- [3] Duppenhaler A, Pfammatter JP, Aebi C. Myopericarditis associated with central European tick-borne encephalitis. *Eur J Pediatr.* 2000;159(11):854-6.
- [4] Vilibić-Čavlek T, Barbić Lj, Pandak N, et al. Virus krpeljnog encefalitisa: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika i prevencija. *Acta Med Croat* 2014;68:393-404.
- [5] Malik A, Jameel MN, Ali SS, Mir S. Human granulocytic anaplasmosis affecting the myocardium. *J Gen Intern Med.* 2005; 20(10):C8-10.
- [6] Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis--diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(12):202-8.
- [7] Sternbach GL. Pericarditis. *Ann Emerg Med.* 1988;17(3):214-20.