

Tularemija – vrlo rijedak uzrok limfadenopatije u djece: prikaz slučaja

Tularemia – A Rare Cause of Lymphadenopathy in Children: A Case Report

Karlo Gjurasi^{1*}, Ivna Tomaš¹, Lorna Stemberger Marić²

Sažetak. Cilj: Cilj rada je prikazati diferencijalno-dijagnostički izazov u evaluaciji limfadenopatije u pedijatrijskoj populaciji i promišljanje o rijetkim uzrocima kao što je *Francisella tularensis*. **Prikaz slučaja:** Osmogodišnji dječak prezentirao se krajem rujna šestodnevnom febrilitetom. Živi u Maloj Mlaci i ima mačku. Negirao je kontakt sa zečevima i ugriz krpelja. Petog dana bolesti na stražnjoj strani desnoga bedra pojavila se papula. Rastom papule nastalo je centralno udubljenje i na kraju je zaostao plitki ulkus. Dva tjedna nakon febriliteta utvrđena je desna ingvinalna limfadenopatija te je zbog sumnje na bolest mačjeg ogreba provedena petodnevna terapija azitromicinom. Zbog perzistencije limfadenopatije i pojave limfadenitisa učinjena je serologija kojom je isključena bartoneloza. Ultrazvučno je u proksimalnom dijelu desne natkoljenice verificiran apsces u supkutanom tkivu. Punkcijom apscesa dobiven je gnoj sadržaj u kojemu je lančanom reakcijom polimeraze dokazan genom *F. tularensis*. Postavljena je dijagnoza ulceroglandularnog oblika tularemije te je započeta parenteralna terapija gentamicinom tijekom deset dana, a nakon otpusta i peroralna terapija ciprofloksacinom tijekom četiri dana. **Zaključak:** Tularemija je rijetka bolest, o čemu svjedoči i podatak da su od 2018. do 2022. godine u Hrvatskoj zabilježena samo dva slučaja. Limfadenopatija uzrokovana tularemijom u pedijatrijskoj populaciji predstavlja dijagnostički izazov zbog niske incidencije, pri čemu pozitivna epidemiološka anamneza i postojanje primarnog afekta može pomoći u postavljanju dijagnoze.

Glavne riječi: apsces; *Francisella tularensis*; limfadenopatija; tularemija; zoonoza

Abstract. Aim: This study aims to present the differential diagnostic challenge of evaluating lymphadenopathy in the pediatric population and to consider rare causes such as *Francisella tularensis*. **Case report:** An eight-year-old boy presented at the end of September with a six-day fever. The patient resides in Mala Mlaka and owns a cat. However, he could not definitively exclude a scratch or bite. He denied contact with rabbits and tick bites. A papule emerged on the back of his right thigh on the fifth day of illness, developing a central depression and eventually resulting in a shallow ulcer. Right inguinal lymphadenopathy was noted two weeks after the onset of the fever. A five-day course of azithromycin therapy was initiated for suspected cat scratch disease. Persistent lymphadenopathy and lymphadenitis prompted a serological investigation, ruling out bartonellosis. Ultrasound detected a thigh subcutaneous tissue abscess. Pus obtained from the abscess puncture tested positive for the *F. tularensis* genome by polymerase chain reaction. The diagnosis of ulceroglandular tularemia was confirmed. Treatment consisted of a ten-day course of parenteral gentamicin therapy, followed by four days of oral ciprofloxacin post-discharge. **Conclusion:** Tularemia is a rare disease, with only two cases recorded in Croatia from 2018 to 2022. Lymphadenopathy caused by tularemia in the pediatric population represents a diagnostic challenge due to its low incidence. A positive epidemiological history and the presence of a primary lesion can aid in diagnosis.

Keywords: abscess; *Francisella tularensis*; lymphadenopathy; tularemia; zoonoses

¹ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

² Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zavod za infektivne bolesti djece, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Karlo Gjurasi, dr. med.
Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet
Šalata 3, 10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: karlogjurasi4@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Francisella je malen, aerobni, pleomorfni gram-negativni kokobacil. Čovjek se najčešće zarazi bakterijom *F. tularensis* subsp. *tularensis* koja je najzastupljenija u Sjevernoj Americi ili *F. tularensis* subsp. *holarctica* koja je najzastupljenija u Europi i Aziji. Dovoljno je samo 10 do 50 mikroorganizama kako bi se razvila klinička slika^{1,2}. *F. tularensis* kao fakultativni intracelularni patogen preživljava u makrofagima domaćina inhibirajući

Tularemija je rijetka bolest u Hrvatskoj, posebice u djece. Prilikom obrade važno je obratiti pažnju na to je li bolesnik boravio u endemskom području i postoji li primarni afekt u statusu.

fuziju fagosoma s lizosomom te suprimira domaćinove mehanizme humoralne i celularne imunosti. Tularemija je bolest sjeverne hemisfere, no javljaju se i sporadični slučajevi u Australiji i Africi. Čovjek se može zaraziti direktnim kontaktom sa zaraženom životinjom (zec, kunić, miš, voluharica, vjeverica), ugrizom životinje ili vektora (krpelj, komarac, uš), konzumacijom kontaminirane



Slika 1. Primarni afekt u fazi plitkog ulkusa na stražnjoj strani desnog bedra

vode ili hrane te inhalacijom aerosola. Potonji način transmisije uz nisku infektivnu dozu čini bakteriju *F. tularensis* potencijalnim uzročnikom bioterorizma. Period inkubacije je od 1 do 21 dana, ali prosječno traje tri do pet dana. Bolest počinje naglo vrućicom, tresavicom, gubitkom teka, glavoboljom i slabošću. Ovisno o načinu transmisije, razvit će se neki od oblika tularemije – ulceroglandularna, glandularna, okuloglandularna, faringealna, tifoidna ili pulmonalna tularemija. Čest je nastanak sekundarnih osipa, a najčešća je komplikacija supuracija limfnog čvora. Uzročnik se rijetko izolira zbog zahtjevne kulture. Danas se dijagnoza najčešće postavlja serološkim testovima i testom lančane reakcije polimeraze (PCR)¹⁻³. Do sada sve objavljene preporuke predlažu gentamicin, ciprofloksacin ili doksiciklin kao terapiju izbora³⁻⁵. Iako se dugo vremena istražuju cjepiva protiv tularemije, ni jedno još nije odobreno za širu primjenu⁶.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazat ćemo osmogodišnjeg dječaka čiji je dosadašnji rast i razvoj protekao uredno te do sada nije teže bolovao. Redovito je cijepljen prema kalendaru i alergije do sada nije manifestirao. Živi u kući u Maloj Mlaci (naselje pored Zagreba). Ima malu mačku za kućnog ljubimca, ali nije mogao sa sigurnošću isključiti njezin ogreb ili ugriz. Negirao je kontakt sa zečevima i ugriz krpelja. Prezentirao se krajem rujna šestodnevnom febrilitetom do 39,7 °C. Tada se tijekom laboratorijske obrade u nalazima jedino izdvajao povišen C-reaktivni protein (CRP) koji je iznosio 21 mg/L. Petog dana bolesti na stražnjoj strani desnoga bedra pojavila se eritematozna papula čijim je rastom tijekom nekoliko dana nastalo centralno udubljenje (eshar) i na kraju plitki bezbolni ulkus veličine 1 x 1 cm. Vremenom je nastala krusta na koju su roditelji nanosili mupirocin mast (Slika 1).

Dva tjedna nakon febriliteta nastala je desna ingvinalna limfadenopatija te je zbog sumnje na bolest mačjeg ogreba provedena petodnevna terapija azitromicinom. Zbog persistiranja limfadenopatije i pojave limfadenitisa tjedan dana nakon provedene antimikrobne terapije, učinjena je serologija kojom je isključena akutna bartoneloza (*Bartonella henselae* – IgM negativan, IgG poziti-

van 1 : 128; *Bartonella quintana* – IgM negativan, IgG pozitivan 1 : 64). Ultrazvučno je u proksimalnom dijelu desne natkoljenice verificiran apsces 44 x 16 mm u supkutanom tkivu, upalno promijenjeno okolno masno tkivo te dva uvećana limfna čvora 23 x 12 mm i 22 x 15 mm u bazi lezije (Slika 2). Punkcijom apscesa dobiven je gnoj sadržaj u kojemu je PCR-om dokazana sekvencija 16S rDNA koja odgovara vrsti *Francisella tularensis*. U punktatu nisu dokazani *Bartonella species*, *Staphylococcus aureus* ni anaerobi. Serološki testovi na tularemiju, imunokromatografski brzi test (ICA) i kemiluminiscentni imunotest (CLIA), također su bili pozitivni (indeks CLIA iznosio je 7,72). Laboratorijski nalazi, rendgenogram srca i pluća te ultrazvuk abdomena bili su uredni.

Nakon dokazane ulceroglandularne tularemije, dječak je hospitaliziran radi parenteralnog antimikrobnog liječenja. Nakon primitka na odjel ponovno je učinjena punkcija apscesne kolekcije uz evakuaciju gnoja. Tada je ultrazvučno zabilježeno fokalno zadebljanje kože i potkožja na arealu od 2 x 3 cm sa stratifikacijom i zamućenjem masnog tkiva te uskim slojevima tekućine između masnih lobusa. Lokalno je stavljena obloga Granuflex Extra Thin® (tanka, poluprozirna hidrokolooidna obloga niskog profila) ispod koje se nakupljala gnojna sekrecija. Započeta je intravenska terapija gentamicinom 50 mg tri puta dnevno tijekom deset dana. Već drugog dana terapije došlo je do smanjenja lokalne upale (Slika 3). Dječak je tijekom hospitalizacije bio afebrilan, dobrog općeg stanja i bez subjektivnih tegoba. Desetog dana je otpušten na kućno liječenje peroralnim ciprofloksacinom 400 mg dva puta dnevno tijekom četiri dana uz probiotik.

Na kontrolnom pregledu za 10 dana od otpusta, odnosno tjedan dana nakon prestanka uzimanja antibiotske terapije, lokalni nalaz bio je u regresiji, promjerom oko 2 cm uz centralno vidljiv oskudni sekret (Slika 4). Preporučeno je nastaviti s daljnjim previjanjem i dezinfekcijom rane uz primjenu mupirocin masti dok se promjena u potpunosti ne osuši.

RASPRAVA

Na osnovi biokemijskih razlika i virulencije postoje tri podvrste bakterije *F. tularensis* (subsp. *tula-*



Slika 2. Supuracija desnog ingvinalnog limfnog čvora nakon neuspješne terapije azitromicinom



Slika 3. Početna regresija desnog ingvinalnog limfadenitisa dva dana nakon započete terapije gentamicinom



Slika 4. Kontrolni nalaz 10 dana nakon prestanka antibiotske terapije

rensis, subsp. *holarctica* i subsp. *mediasiatica*). *F. tularensis* subsp. *holarctica* javlja se širom sjeverne polutke (Europa, Azija i Sjeverna Amerika), dok je *F. tularensis* subsp. *tularensis* češći uzročnik u Sjevernoj Americi^{7,8}. Prema epidemiološkim podatcima, u Republici Hrvatskoj su u razdoblju od 2018. do 2022. godine zabilježena samo dva slučaja tularemije⁹. U Hrvatskoj najčešće obolijevaju lovci na zečeve u zimskim mjesecima na području Posavine i Moslavine, dok je ljeti bolest vezana uz aktivnost krpelja¹. Iako u prikazanom

Kod nedefiniranih limfadenopatija, osobito uz loš odgovor na uobičajenu antimikrobnu terapiju i pojavu supuracije, važno je razmotriti i tularemiju kao potencijalnu dijagnozu.

slučaju anamnestički nije potvrđen, pretpostavlja se kako je ugriz krpelja ili komarca bio najvjerojatniji izvor zaraze na što je upućivao ulkus na stražnjoj strani desne natkoljenice. Epidemiološki podatak koji je mogao usmjeriti diferencijalnu dijagnozu u smjeru tularemije u prikazanome slučaju bilo je mjesto stanovanja dječaka. Mala Mlaka se geografskim položajem nalazi u Turoplju koje je jedno od područja na kojem je zabilježen povećan broj humanih slučajeva tularemije¹⁰. Limfadenopatija je čest klinički sindrom kod djece. Uzroci limfadenopatije su brojni, a prateći simptomi i znakovi mogu ukazivati na specifičnu etiologiju. Preporuka je pravovremeno postaviti dijagnozu uz što manju primjenu invazivnih dijagnostičkih metoda. Diferencijalna dijagnoza ingvinalne limfadenopatije uključuje infekcije nogu i stopala, spolno prenosive bolesti ili maligne bolesti, a prisutnost ulceroglandularnog sindroma može ukazivati na streptokoknu infekciju, bartonelozu, boreliozu ili tularemiju¹¹. Kod djece se tularemija najčešće prezentira kao glandularni oblik, što nije bio slučaj u našeg bolesnika, pri čemu se limfadenopatija javlja s većim vremenskim odmakom od početnih simptoma². Supuracija limfnih čvorova najčešća je komplikacija, prisutna i uz započeto liječenje antibioticima¹². Laboratorijski su parametri u obradi tularemije nespecifični. Leukociti mogu biti sniženi, povišeni ili unutar referentnih vrijednosti. Moguća je

trombocitopenija, hiponatrijemija, abnormalne vrijednosti jetrenih enzima, kao i pojava mioglobinurije ili piurije¹³. Prikazani bolesnik je samo tijekom febriliteta imao diskretno povišen CRP, dok su svi ostali ispitivani laboratorijski parametri bili unutar referentnih vrijednosti tijekom cijelog trajanja bolesti.

Pri sumnji na tularemiju, uzorak za serologiju poželjno je uzeti u trenutku kliničke manifestacije bolesti te ponovno za dva do četiri tjedna. To je period potreban da bi se detektirao porast titra protutijela, a dijagnoza se potvrđuje četverostrukim ili većim porastom titra između početne i konvalescentne serologije. Protutijela IgM i IgG pojavljuju se zajedno te oba titra mogu ostati povišena godinama nakon infekcije³. Molekularni, izravni fluorescentni i imunohistokemijski testovi mogu brzo identificirati *F. tularensis* dok se čeka serološka potvrda, ali ti testovi nisu široko dostupni za rutinsku uporabu. PCR je brza metoda kojom se iz prikladnog uzorka, kao što je aspirat limfnog čvora, može detektirati *F. tularensis*, a prikladna je metoda i kod bolesnika koji su već dobili antibiotik¹⁴. Kultivacija se danas rijetko izvodi u kliničkoj praksi zbog zahtjevnosti i dugotrajnosti¹.

Bakterija *F. tularensis* rezistentna je na makrolide, što je posebice izraženo u Europi, pa je time objašnjen neuspjeh inicijalne antibiotske terapije u prikazanom slučaju. Svjetska zdravstvena organizacija kao lijek izbora u liječenju tularemije kod djece preporučuje gentamicin, posebno u težim slučajevima. Kod blažih slučajeva kao alternativa se spominje i ciprofloksacin⁵. Europske preporuke i smjernice američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti također preporučuju gentamicin te ciprofloksacin, ali spominju i mogućnost liječenja doksiciklinom u djece starije od osam godina kako bi se izbjegle moguće nuspojave u razvoju zuba^{3,4}. Iz navedenog se može zaključiti kako se gentamicin preferira u liječenju tularemije kod djece zbog moguće intravenske primjene i najviše kliničkog iskustva, dok je doksiciklin povezan s većom učestalošću relapsa, a za ciprofloksacin još nema dovoljno kliničkih studija².

ZAKLJUČAK

Tularemija je zoonoza uzrokovana bakterijom *F. tularensis*. U Hrvatskoj se pojavljuje rijetko, a još

rjeđe u djece. Najčešće se prezentira limfadenopatijom te je prilikom obrade važno pomišljati i na tularemiju kao potencijalni uzrok. U toj procjeni jako je važna epidemiološka anamneza, odnosno mjesto stanovanja i kontakt sa zaraženom životinjom ili vektorom, te prisutnost eshara koji ukazuje na mjesto ulaska infekcije. Danas se dijagnoza postavlja najčešće na temelju serologije ili PCR-a, a liječenje se provodi aminoglikozidima, fluorokinolonima ili tetraciklinima.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Čivljak R. *Francisella tularensis*. In: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A (eds). Infektologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2019;770–3.
2. Auwaerter PG, Penn RL. *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier, 2019;2759–73.
3. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Tularemia, c2022 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/tularemia/clinicians/index.html>.
4. Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis* 2016;16:113–24.
5. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO guidelines on tularaemia: epidemic and pandemic alert and response, c2007 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/43793>.
6. Zhao M, Zhai Y, Zai X, Mao Y, Hu E, Wei Z et al. Comparative evaluation of protective immunity against *Francisella tularensis* induced by subunit or adenovirus-vectored vaccines. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1195314.
7. Petersen JM, Carlson JK, Dietrich G, Eisen RJ, Coombs J, Janusz AM et al. Multiple *Francisella tularensis* subspecies and clades, tularemia outbreak, Utah. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1928–30.
8. Johansson A, Lärkeryd A, Widerström M, Mörtberg S, Myrtännäs K, Öhrman C et al. An outbreak of respiratory tularemia caused by diverse clones of *Francisella tularensis*. *Clin Infect Dis* 2014;59:1546–53.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. godinu, c2024 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2022-g/>.
10. Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane [Internet]. Zagreb: Tularemija, c2018 [cited 2024 Mar 2]. Available from: <http://www.veterinarstvo.hr/default.aspx?id=2368>.
11. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998;58:1313–20.
12. Weber IB, Turabelidze G, Patrick S, Griffith KS, Kugeler KJ, Mead PS et al. Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis* 2012;55:1283–90.
13. Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008;116:66–73.
14. Penn RL. Tularemia: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention. In: UpToDate, Post TW ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 2024 Feb 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tularemia-clinical-manifestations-diagnosis-treatment-and-prevention>.