

Tifoidni oblik tularemije: prikaz bolesnika

**Svjetlana GRGIĆ^{1,2)}, dr. med.,
specijalist infektolog
Jadranka NIKOLIĆ^{1,2)}, mr. sc., dr. med.,
primarijus, specijalist infektolog
Rok ČIVLJAK^{3,4)}, dr. med.,
specijalist infektolog
Tomislav MARETIĆ³⁾, mr. sc., dr. med.,
primarijus, specijalist infektolog
Oktavija ĐAKOVIĆ RODE³⁾, dr. sc.,
dr. med., primarijus, specijalist mikrobiolog
Miroslav LISIĆ^{3,4)}, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog**

¹⁾Klinika za infektivne bolesti, Mostar

²⁾Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru

³⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

⁴⁾Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

tularemija
Francisella tularensis
tifoidni oblik

Key words

tularemia
Francisella tularensis
typhoidal tularemia

Primljeno: 2011-04-22

Received: 2011-04-22

Prihvaćeno: 2011-06-28

Accepted: 2011-06-28

Uvod

Tularemija je zoonoza, primarno bolest glodavaca, uzrokovana Gram-negativnim aerobnim kokobacilom *Francisella tularensis* (*F. tularensis* subsp. *tularensis* (tip

Prikaz bolesnika

Tularemija je akutna, febrilna, granulomatозна zoonoza, primarno bolest glodavaca. Na čovjeka se prenosi direktnim kontaktom s bolesnom životinjom, ugrizom životinje ili insekta, ingestijom zaraženog mesa, vodom ili inhalacijom aerosola s inficirane životinje odnosno prašine. Način prijenosa određuje i razvoj kliničkih manifestacija ove zoonoze. Četrdesetogodišnji bolesnik iz Zagreba zaprimljen je u Kliniku za infektivne bolesti devetog dana bolesti koja se očitovala remitentnim febrilitetom bez vodećeg simptoma. Zbog vrućice nejasnog uzroka bolesnik je uz simptomatsku terapiju liječen empirijski najprije koamoksiklavom parenteralno, a potom kombinacijom ciprofloksacina i ceftriaksona. Nakon neuspjele empirijske antimikrobne terapije uzeta je detaljna nadopuna epidemiološke anamneze iz koje smo saznali da je bolesnik 15 dana prije početka bolesti radio na gradilištu autoceste Rijeka-Zagreb. U to vrijeme često je vadeći kamenje boravio u vodi gdje je bilo glodavaca i uginulih životinja. Na osnovi ovih epidemioloških podataka i inicijalnog terapijskog neuspjeha, diferencijalno-dijagnostički smo u obzir uzeli i tularemiju koja je potvrđena naknadno učinjenim serološkim testovima. Prikazom ovog bolesnika željeli smo ponovo ukazati na važnost uzimanja epidemiološke anamneze i češćeg pomišljanja na tifoidni oblik tularemije u obradi bolesnika s dugotrajnim febrilitetom bez vodećeg simptoma.

Typhoid form of tularemia: a case report

Case report

Tularemia is an acute, febrile, granulomatous zoonosis, primarily a disease of rodents. It is transmitted to humans by direct contact with sick animals, animal or insect bite, ingestion of infected meat, water, or inhalation of aerosols from infected animals or dust. The mode of transmission determines the development of clinical manifestations of this zoonosis. A 43-year-old patient from Zagreb was admitted to the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb on the ninth day of illness manifested with remittent fever without leading symptoms. Due to fever of unknown cause the patient was treated with symptomatic as well as empirical therapy at first with parenteral coamoxiclav, and then with a combination of ciprofloxacin and ceftriaxone. After unsuccessful empirical antimicrobial therapy, a detailed update of epidemiological history was taken from which we learned that 15 days before disease onset the patient had been working at a construction site of Rijeka-Zagreb motorway where he extracted stones from water polluted with rodents and dead animals. Based on these epidemiological data and initial treatment failure, tularemia has been taken into account in differential diagnosis, which was subsequently confirmed by serological testing. With this case report, we wanted to re-emphasize the importance of taking detailed epidemiological history and considering typhoid form of tularemia in patients with prolonged fever without leading symptoms.

A), *F. tularensis* subsp. *holarctica* (tip B), *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* i *F. tularensis* subsp. *novicida*). Na čovjeka se prenosi direktnim kontaktom s bolesnom životinjom, ugrizom životinje ili insekta, ingestijom zaraženog mesa, vodom ili inhalacijom aerosola s inficirane

životinje odnosno prašine. *F. tularensis* kao veoma patogeni uzročnik niske infektivne doze ima sposobnost dugotrajnog preživljavanja pri niskim temperaturama u vodi, blatu te se može upotrijebiti i kao mikrobiološko oružje [1, 2]. U Hrvatskoj se pojavljuje u zimskim mjesecima u sezoni lova na zečeve u Posavini i Moslavini te u ljetnim mjesecima što se povezuje s aktivnošću krpelja [1]. Dijagnoza tularemije se postavlja na temelju epidemioloških podataka, kliničke slike, a etiološki se potvrđuje lančanom reakcijom polimeraze (PCR) i serološkim pretragama. Serološki se tularemija može dokazati prisustvom specifičnih protutijela koja se pojavljuju u drugom tjednu bolesti. Akutna infekcija se potvrđuje dokazom serokonverzije ili četverostrukim porastom titra protutijela [3–6]. Kliničke manifestacije tularemije variraju od asimptomatskih, laganih oblika bolesti sve do sindroma sepse s brzim smrtnim ishodom [1]. Ovisno o ulaznom mjestu, klinički razlikujemo vanjske i unutarnje oblike bolesti. U vanjske oblike spadaju ulceroglandularni i glandularni oblik (prisutan u 80 % slučajeva, osobito u djece), okuloglandularni oblik (1–2 % bolesnika) te anginozni oblik (1–4 % bolesnika). U unutarnje oblike ubrajamo plućni oblik, češći kod odraslih, koji se razvija nakon hematogenog širenja u 10–15 % bolesnika s ulceroglandularnom tularemijom i u 30–80 % bolesnika s tifoidnim oblikom tularemije, te septički (tifoidni) i abdominalni oblik [7, 8]. Tifoidni oblik karakteriziran intermitentnom ili remitentnom vrućicom bez primarnog afekta prisutan je u svega 10–15 % slučajeva [1]. Iznimno rijetke manifestacije tularemije su osteomijelitis, perikarditis, peritonitis, endokarditis te abnormalnosti od strane središnjeg živčanog sustava (SŽS) u vidu meningitisa (limfocitna pleocitoza cerebrospinalnog likvora), apscesa mozga i optičkog neuritisa [9–12].

Prikaz bolesnika

Četrdesetogodišnji bolesnik iz Zagreba zaprimljen je u Kliniku za infektivne bolesti devetog dana bolesti koja se očitovala remitentnim febrilitetom bez vodećeg simptoma. Dvadeset dana prije početka bolesti zadobio je ozljedu desnog koljena zbog čega se žalio na povremenu bolnost i ograničene kretnje navedenog zgloba. Navedene smetnje nisu se pogoršavale tijekom novonastale febrilne bolesti. Nakon pregleda nadležnog liječnika obiteljske medicine započeto je simptomatsko liječenje antipireticima i analgeticima. Tri dana prije prijema u Kliniku za infektivne bolesti provedeno je trodnevno antimikrobno liječenje azitromicinom (dnevna doza od 500 mg). Bolesnik do sada nije teže bolovao niti je imao kroničnih bolesti. Iz epidemiološke anamneze doznali smo da bolesnik živi u Zagrebu i zaposlen je kao građevinski radnik na gradilištu autoceste Rijeka – Zagreb. Negirao je izloženost krpeljima kao i direktni kontakt s drugim životinjama. Naknadnim uzimanjem detaljnijih podataka iz radne anamneze bole-

snik je pojasnio kako često radi na vađenju kamenja pri čemu boravi u vodi u kojoj ima glodavaca i lešina uginulih životinja.

Pri prijemu bolesnik je bio srednje teškog općeg stanja, febrilan (38,6 °C), urednih vitalnih funkcija (krvni tlak 120/80 mmHg, puls 78/min, frekvencija disanja 20/min), uz znakove blaže dehidracije, bez značajnijih odstupanja u kliničkom statusu. Od laboratorijskih nalaza kod prijama izdvajala se umjereno ubrzana sedimentacija eritrocita (62 mm/satu) uz umjereno povišene upalne parametre (C-reaktivni protein 35,4 mg/L, fibrinogen 6,82 g/L). Ostali laboratorijski nalazi: kompletna krvna slika, glukoza, urea, kreatinin, elektroliti, hepatogram, elektroforeza serumskih proteina, koagulogram i biokemijska analiza urina bili su u referentnom rasponu. Zbog vrućice nejasnog uzroka kod bolesnika su učinjene brojne mikrobiološke pretrage (višekratne hemokulture i urinokulture, kvantiferni test, PPD, legionela antigen u urinu), široka aparaturna obrada (RTG pluća i srca, RTG sinusa, CT mozga, RTG desnog koljena, UZV trbuha) te EKG i fundus oka koji su svi bili uredni. Zbog neuroloških manifestacija (poremećaj svijesti koji se očitovao buncanjem i smetenošću) četvrtog dana hospitalizacije učinjena je lumbalna punkcija, a analiza cerebrospinalnog likvora pokazala je pleocitozu od 32/mm³ mononuklearne stanice uz blagu proteinorahiju (530 mg/L). Bakteriološki je likvor ostao sterilan, a analiza likvora PCR-om na HSV i enteroviruse je bila negativna. Nakon dopune epidemioloških podataka, dvanaestog dana bolesti uzeta je serologija na *Bartonella henselae*, EBV, CMV, *Mycoplasma pneumoniae*, tularemiju, brucelozu i leptospirozu.

Bolesnik je zbog perzistirajućeg febriliteta, a bez klinički jasne dijagnoze bolesti, kao vrućica nepoznatog uzroka liječen simptomatski uz inicijalnu empirijsku terapiju koamoksiklavom parenteralno, a po učinjenoj lumbalnoj punkciji ciprofloksacinom i ceftriaksonom u dozi za liječenje meningitisa. No niti nakon promjene empirijske antimikrobne terapije nije došlo do kliničkog poboljšanja.

Nalaz prve serologije za *F. tularensis* ukazivao je na moguću tularemiju budući da je titar protutijela u testu mikroaglutinacije bio četiri puta veći od granične vrijednosti za pozitivni rezultat (titar anti-*F. tularensis* protutijela = 32; pozitivno ≥ 8). Nakon pristiglih nalaza prve serologije započeto je liječenje doksiciklinom peroralno (200 mg dnevno) i gentamicinom parenteralno (240 mg dnevno) u trajanju od četrnaest dana. Dijagnoza je potvrđena dokazom značajnog porasta titra protutijela na *F. tularensis* u parnom serumu (titar anti-*F. tularensis* protutijela = 1024). Ostali nalazi serološke obrade nisu ukazivali na akutnost drugih ispitivanih patogena. Već nakon 48 sati od uvođenja nove antimikrobne terapije bolesnik je postao afebrilan, a u nastavku liječenja došlo je do poboljšanja općeg stanja uz smanjenje upalnih parametara,

pleocitoze i proteinorahije. Nakon dovršenog liječenja bolesnik je izliječen i otpušten kući afebrilan, urednih vitalnih funkcija i kliničkog statusa, bez subjektivnih tegoba i simptoma bolesti.

Rasprava

U ovom radu je prikazan bolesnik s tifoidnim oblikom tularemije koji se prezentirao remitentnim febrilitetom bez vodećeg simptoma. Na temelju epidemioloških podataka o profesionalnoj orijentaciji, kliničke slike, terapijskog neuspjeha na empirijsko antimikrobno liječenje te laboratorijskih parametara posumnjali smo između ostalih virusnih i atipičnih uročnika i na *F. tularensis* što je dovelo do razjašnjenja etiologije bolesti u našeg bolesnika. Dijagnoza tularemije postavljena je dokazom specifičnih protutijela s porastom titra u parnim serumima. Specifična protutijela u bolesnika s tularemijom razvijaju se 11–21 dan od početka bolesti [13]. Moguća je križna serološka reaktivnost sa uzročnicima *Salmonella*, *Brucella*, *Yersini* i *Legionella* [5].

Tifoidni oblik tularemije je iznimno rijedak i čini oko 10–15 % oboljelih. U preantibiotiskoj eri, smrtnost od tularemije je bila visoka i iznosila je do 33 %. Danas nakon ranog otkrivanja i odgovarajućeg antimikrobnog liječenja smrtnost od tularemije je manja od 4 % [1]. Stopa smrtnosti u bolesnika s neprepoznom i neliječenom tularemijom iznosi 5–15 %, a u tifoidnih oblika je čak dva do tri puta veća nego u onih s drugim oblicima bolesti [14]. Terapijom izbora smatraju se streptomycin i gentamicin, a klinički su se učinkovitima pokazali i kloramfenikol i tetraciklin nakon čije je primjene stopa recidiva manja [7, 15]. Pojedinačna izvješća ukazuju na mogućnost liječenja fluorokinolonima (ciprofloksacin, levofloksacin), ali zbog nedovoljnih kliničkih iskustava njihova primjena je ograničena za liječenje tularemije uzrokovane *F. tularensis* subsp. *holarctica* (tip B). Iskustvo u liječenju težih bolesti uzrokovanih *F. tularensis* subsp. *tularensis* (tip A) je trenutno oskudno [16]. Svjetska zdravstvena organizacija je definirala antimikrobnu terapiju aminoglikozidima ili fluorokinolonima u trajanju najmanje 10 dana ili tetraciklinima u trajanju najmanje 15 dana kao najprihvatljiviji oblik liječenja tularemije [17]. Važnost ranog antimikrobnog specifičnog liječenja tularemije dok se čeka laboratorijska potvrda sprječava razvoj komplikacija bolesti i mortalitet [13, 15].

Zaključak

Prikazom bolesnika s tifoidnim oblikom tularemije željeli smo istaknuti važnost uzimanja epidemiološke

anamneze i pomišljanja na tifoidni oblik tularemije kod obrade bolesnika s febrilnim stanjem nepoznatog uzroka. Kliničar bi trebao češće razmišljati o razvoju simptoma tularemije, uzeti u obzir izloženost bolesnika životinjama i geografskom području te na osnovu kliničkog iskustva i simptoma što prije indicirati odgovarajuću antimikrobnu terapiju, dok čeka na laboratorijsku potvrdu, kako bi se spriječile komplikacije bolesti i mortalitet.

Literatura

- [1] Lisić M. Francisella tularensis. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil, 2006:631–3.
- [2] Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002;15:631–46.
- [3] Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: current diagnosis and treatment options. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6:231–40.
- [4] Gelfand MS, Slade W, Abolnik IZ. Tularemia serology: Differentiating true-positive and false-positive titers. Inf Dis Clin Pract 1992;1:105–8.
- [5] Spletstoesser WD, Tomaso H, Al Dahouk S, Neubauer H, Schuff-Werner P. Diagnostic procedures in tularaemia with special focus on molecular and immunological techniques. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 2005;52:249–61.
- [6] Eliasson H, Sjöstedt A, Bäck E. Clinical use of a diagnostic PCR for Francisella tularensis in patients with suspected ulceroglandular tularaemia. Scand J Infect Dis 2005;37:833–7.
- [7] Eliasson H, Bäck E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. Scand J Infect Dis 2007;39:880–9.
- [8] Everett ED, Templer JW. Oropharyngeal tularemia. Arch Otolaryngol 1980;106:237.
- [9] Tärnvik A, Sandström G, Sjöstedt A. Infrequent manifestations of tularaemia in Sweden. Scand J Infect Dis 1997;29:443–6.
- [10] Gangat N. Cerebral abscesses complicating tularemia meningitis. Scand J Infect Dis 2007;39:258–61.
- [11] Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, Davis LE. Tularemic meningitis in the United States. Arch Neurol 2009;66:523–7.
- [12] Mitchell LA, Bradsher RW, Paden TC et al. Tularemia induced bilateral optic neuritis. J Ark Med Soc 2006;102:246–9.
- [13] Hatipoglu CA, Bayiz U, Firat SK, Erdinc FS, Tülek N, Gedikoglu S. Case report: a case of tularemia with delayed diagnosis. Mikrobiyol Bul 2005;39:89–94.
- [14] Gürçan S. Francisella tularensis and tularemia in Turkey. Mikrobiyol Bul.2007 Oct;41:621–36.
- [15] Penn RL, Kinasewitz GT. Factors associated with a poor outcome in tularemia. Arch Intern Med 1987;147:265–8.
- [16] Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. Ann N Y Acad Sci 2007;1105:378–404.
- [17] World Health Organization. WHO guidelines tularemia. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007. Available at <http://www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf>.