

Blagi klinički oblik humane granulocitne anaplazmoze

Viktor KOTARSKI, dr. med.,
specijalizant infektologije
Alemka MARKOTIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Oktavija ĐAKOVIĆ RODE, prim. dr. sc.,
dr. med., specijalist mikrobiolog,
znanstveni suradnik
Saša ANDRAŠEVIĆ, prim. mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Višnja ŠKERK, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog

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

Ključne riječi

humana granulocitna anaplazmoza
blaga klinička slika
središnja Hrvatska

Key words

human granulocytic anaplasmosis
mild clinical picture
central Croatia

Primljeno: 2012-01-27

Received: 2012-01-27

Prihvaćeno: 2012-03-26

Accepted: 2012-03-26

Uvod

Erlhioza je zajednički termin za bolesti uzrokovane obligatno unutarstaničnim gram-negativnim bakterijama iz rodova *Ehrlichia* i *Anaplasma*. Članovi ta dva roda u prirodi cirkuliraju između člankonožaca (krpelja) i sisava-

Prikaz bolesnika

A. phagocytophilum je uzročnik humane granulocitne anaplazmoze (HGA). U najvećem dijelu Europe, uključujući i Hrvatsku, glavni vektor za *A. phagocytophilum* je *Ixodes ricinus*, a rezervoar su šumski sisavci. Najčešće HGA prolazi asimptomatski, eventualno uz kratkotrajni febrilitet. Ukoliko se bolest razvije, može poprimiti različite oblike, od lakih do izrazito teških. Simptomi su uglavnom nespecifični: febrilitet, mialgije, artralgijske, zimice, mučnina, povraćanje i glavobolja. Osip se javlja rijetko. U jednog dijela bolesnika se mogu javiti neurološki simptomi. Može se prezentirati i kao vrućica nepoznata porijekla u trajanju i do dva mjeseca. U radu je prikazan blagi oblik HGA u šezdestšestogodišnje bolesnice u koje pored febriliteta, općeg algičkog sindroma s izraženom jakom glavoboljom i početnom smušenošću nema drugih vodećih simptoma bolesti. U laboratorijskim nalazima kod dolaska registrirana je blago povišena vrijednost CRP-a, blaža jetrena lezija, leukopenija, trombocitopenija, povišena vrijednost LDH i diselektrolitemija. Dijagnoza je postavljena serološki nakon što je bolesnica otpuštena iz bolnice. Tijekom hospitalizacije, bolesnica je liječena simptomatski. U centralnoj i sjeverozapadnoj Hrvatskoj je moguće očekivati pojavu infekcija *A. phagocytophilum* i posljedično razvoj HGA te na ovu bolest treba misliti u diferencijalnoj dijagnostici bolesti koje se prenose krpeljima.

Mild clinical picture of human granulocytic anaplasmosis

Case report

A. phagocytophilum is the causative agent of human granulocytic anaplasmosis (HGA). In most of Europe, including Croatia, the main vector for the *A. phagocytophilum* is *Ixodes ricinus*, and reservoirs are forest mammals. HGA is usually asymptomatic, possibly with short-term fever. If the disease develops, it can take different forms, ranging from mild to severe. Symptoms are usually non-specific: fever, myalgia, arthralgia, chills, nausea, vomiting and headache. The rash occurs rarely. Some of the patients may experience neurological symptoms. It may present as fever of unknown origin lasting up to two months. Here we present a mild form of HGA in a 66-year old female patient. Besides fever, algic syndrome with severe headache and expressed initial disorientation, no other leading symptoms were recorded. The laboratory findings registered on admission were: slightly elevated CRP levels, a mild liver lesion, leucopenia, thrombocytopenia, elevated LDH value and electrolyte disorders. The diagnosis was based on serology after the patient was discharged from the hospital. During hospitalization, the patient was treated symptomatically. In central and north-western Croatia, we can expect the occurrence of *A. phagocytophilum* infection and subsequent development of the HGA, and the disease should be considered in the differential diagnosis of diseases transmitted by ticks.

ca, a neke vrste uzrokuju i infekcije kod ljudi. Od klinički značajnih vrsta, *E. chaffeensis* uzrokuje humanu monocitnu erlihiozu (HME), *E. ewingii* humanu ewingii erlihiozu (HEE), a *A. phagocytophilum* je 1994. identificirana kao uzročnik humane granulocitne anaplazmoze (HGA) [1]. Dok su prve dvije vrste ograničene gotovo isključivo na

Sjevernu Ameriku, uz tek pokoji prijavljen slučaj u Europi i Africi [2], *A. phagocytophilum* je jednako česta u Sjevernoj Americi i u Europi [3–5], gdje se najčešće pojavljuje u Centralnoj Europi i Skandinaviji [5–10]. Incidenciju HGA je teško procijeniti budući da infekcija uglavnom prolazi asimptomatski ili ostaje neprepoznata kao prolazno febrilno stanje [8], a epidemiološki se podaci razlikuju od studije do studije, ovisno o korištenim metodama i području koje je proučavano [5–10]. U najvećem dijelu Europe, uključujući i Hrvatsku, glavni vektor za *A. phagocytophilum* je obični krpelj, *Ixodes ricinus*, dok su rezervoar šumski sisavci [5, 10]. Ovisno o području, podaci o postotku inficiranih krpelja iznose 0,4–66,7 % [4–7, 9]. Iako se anaplazmoza prvenstveno prenosi ubodom krpelja, u literaturi se spominje mogućnost drugih načina prijenosa: vertikalni prijenos s majke na dijete [11], prijenos transfuzijom krvi [12], direktnim kontaktom s ubijenom divljači [13].

U najvećem broju slučajeva HGA prolazi asimptomatski, eventualno uz kratkotrajni febrilitet. Ukoliko se bolest razvije, može poprimiti različite oblike, od lakih do izrazito teških [8, 10]. Inkubacija traje najčešće 1–2 tjedna, iako često može iznositi i samo nekoliko dana. Simptomi su uglavnom nespecifični: febrilitet, mialgije, artralgije, zimice, mučnina, povraćanje i glavobolja. Osip se može pojaviti, ali rijetko. U jednog dijela bolesnika se mogu javiti neurološki simptomi, uključujući smetenost, kočenje šije i klonus. Također se HGA može prezentirati vrućicom nepoznata porijekla koja može trajati i do dva mjeseca. Teški oblici bolesti s kliničkom slikom sepse i multiorganškog zatajenja češći su u starijih bolesnika i imunokompromitiranih. Komplikacije uključuju konvulzije, poremećaje svijesti različitog stupnja, bubrežno i respiratorno zatajenje. Anaplazmoza se može komplicirati i teškim oportunističkim infekcijama, uključujući herpes simpleks, aspergilozu i kandidijazu [5–8, 10, 14].

Dijagnoza anaplazmoze često se postavlja na temelju kliničke slike i epidemiološkog podatka o ubodu krpelja na endemskom području. U rutinskim laboratorijskim pretragama najčešće se zamjećuju leukopenija (50 – 90 % pacijenata), trombocitopenija, blago povišene vrijednosti transaminaza, laktat-dehidrogenaze i alkalne fosfataze. Mogu se naći i anemija i povišene vrijednosti kreatinina, a u prvom tjednu bolesti često se registrira relativna granulocitoza s pomakom u lijevo i limfopenijom [5, 7–8, 14]. Nakon isteka prvog tjedna bolesti laboratorijski parametri se mogu početi vraćati u normalu, što dodatno otežava ranu dijagnozu. Ponekad se u razmazu krvi obojenom po Write-Giemsu mogu vidjeti unutarstanične inkluzije (morule) u granulocitima. U bolesnika koji je febrilan i ima epidemiološki podatak o ubodu krpelja u posljednjih 1 – 2 tjedna u endemskom području uvijek uz HGA diferencijalnodijagnostički dolazi u obzir prva faza krpeljnog meningoencefalitisa, osobito zato što su klinička slika i nalazi rutinskih laboratorijskih pretraga kod te dvije bolesti vrlo slični [10, 14].

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 66 godina, primljena je preko centralne prijemne ambulante Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", u mjesecu lipnju. Bolest je započela dan pred prijem osjećajem opće slabosti i smušenosti, jakom glavoboljom i bolovima u cijelom tijelu. Bolesnicu je prethodno kod kuće kćerka našla u nesvijesti bez podatka o trajanju gubitka svijesti. Kod prijema bolesnica je febrilna do 38,5 °C. Bolesnica je negirala respiratorne simptome, a nije zabilježen ni osip. Stolica i mokrenje bili su uredni. Prethodno nije bila akutno bolesna, a od kroničnih bolesti imala je jedino arterijsku hipertenziju, za što je uzimala terapiju. Živi u okolici Jastrebarskog, oboljela je sporadično, a nije imala direktnog kontakta sa životinjama. U epidemiološkoj anamnezi ističe se podatak o tri uboda krpelja otprilike mjesec dana pred prijem. Obiteljska anamneza je bez osobitosti. Bolesnica navodi da je alergična na penicilin.

U fizikalnom statusu osim umjerene dehidracije nije bilo patoloških nalaza.

U laboratorijskim nalazima kod dolaska registrirana je blago povišena vrijednost CRP-a (16,6 mg/L), jetrena lezija (AST 104 U/L, ALT 63 U/L), leukopenija ($L 3,7 \times 10^6/L$), trombocitopenija ($100 \times 10^9/L$), povišena vrijednost LDH (469 U/L) i diselektrolitemija (Na 125 mmol/L, K 2,9 mmol/L, Cl 86 mmol/L). Ostali nalazi bili su uredni, uključujući EKG, citološku, biokemijsku i mikrobiološku analizu cerebrospinalnog likvora, hemokulturu i urinokulturu. PCR nalaz na krpeljni meningoencefalitis i serologija na krpeljni meningoencefalitis i *B. burgdorferi* bili su negativni. Od radioloških pretraga učinjeni su CT mozga nativno i s kontrastom, koji je bio uredan, i RTG pluća na kojem su registrirane blage promjene intersticija sa zastojem sekreta u plućnim bazama.

Bolesnica je liječena isključivo simptomatski. Prva tri dana boravka na odjelu bila je subfebrilna, a nakon toga afebrilna uz postupno poboljšanje općeg stanja. Glavobolja i ostale tegobe u potpunosti su se povukle te je bolesnica nakon desetodnevnog liječenja otpuštena na kućnu njegu. Na odlasku zaostaje još blaga jetrena lezija.

Nalaz serološke obrade na *A. phagocytophilum* dovršen je dan nakon otpusta pacijentice. Imunofluorescentnim testom (IFA) (Anaplasma *phagocytophilum* IgM i IgG, Focus Diagnostics, Cypress, SAD) utvrđena su pozitivna protutijela IgG na *A. phagocytophilum* u titru 512 što je osam puta viša vrijednost od granične vrijednosti testa. Protutijela IgM bila su negativna.

Rasprava

U endemskim područjima, gdje krpelji mogu biti prijenosnici nekoliko različitih zoonoza kao što su krpeljni

meningoencefalitis, HGA i borelijoza, nije uvijek jednostavno postaviti adekvatnu dijagnozu, osobito u početnom stadiju bolesti te ako se radi o blažem kliničkom obliku bolesti. Humana granulocitna anaplazmoza može imitirati prvu fazu krpeljnog meningoencefalitisa, ali u blažim i srednje teškim oblicima bolesti bez vodećeg simptoma, može se manifestirati kao nejasno febrilno stanje bez često postavljene etiološke dijagnoze. U jednoj slovenskoj studiji pokazalo se da je u slučaju pojave artralgijske i povišenih vrijednosti CRP-a vjerojatnija dijagnoza HGA u odnosu na krpeljni meningoencefalitis i da su to jedina dva parametra koja u rutinskoj kliničkoj praksi mogu pomoći u razlikovanju ovih dviju bolesti [5–6]. U bolesnika s anaplazmozom analiza cerebrospinalnog likvora obično ne pokazuje abnormalnosti, čak i ako postoje neurološki simptomi i jaka glavobolja [15]. U naše bolesnice, gdje je tijekom bolesti dominirala izražena glavobolja uz kratkotrajni gubitak svijesti na početku bolesti, nisu zabilježeni drugi neurološki poremećaji, a nalaz cerebrospinalnog likvora, kao i CT-a glave je bio uredan.

Dijagnoza anaplazmoze može se potvrditi serologijom, imunohistologijom ili PCR-om [2, 16]. Od seroloških metoda najčešće se koristi IFA test za određivanje protutijela IgM i IgG. Za potvrdu dijagnoze potrebno je testirati parne uzorke seruma i pratiti dinamiku protutijela prvenstveno IgG. Izolirana reaktivnost IgM bez dokaza IgG na *A. phagocytophilum* ne smatra se potvrdom bolesti. HGA se rutinski dokazuje serokonverzijom protutijela IgG odnosno četverostrukim porastom titra IgG u parnim uzorcima seruma. Ograničenje serologije je to što je protutijela u serumu moguće detektirati tek dva do tri tjedna nakon početka bolesti. Serologija se stoga koristi za potvrđivanje, a ne za postavljanje dijagnoze HGA. Procjenjuje se da je osjetljivost IFA testa 94 – 100 % [16], dok je osjetljivost PCR-a 60 – 70 % [2]. U Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu se serološka dijagnostika radi od 2001. godine, a prve opise i istraživanja humane erlichioze u Hrvatskoj u Koprivnici objavila je dr. Ljiljana Mišić Majerus [17, 19].

Iako u većini slučajeva bolest uzrokovana *A. phagocytophilum* prolazi spontano i nikad ne prelazi u kronicitet, preporuča se da se kod sumnje na anaplazmozu uvijek provede antibiotska terapija. Lijek izbora je doksiciklin u dozi 2×100 mg kroz 7 – 10 dana. Neki autori preporučuju terapiju od 14 dana kako bi se pokrila i mogućnost koinfekcije *B. burgdorferi*. Terapija doksiciklinom preporučuje se čak i za djecu uz prilagodbu doze ovisno o dobi i tjelesnoj masi, dok se trudnice liječe samo ukoliko se procijeni da ih bolest neposredno vitalno ugrožava. Ukoliko je pacijent alergičan na doksiciklin ili ga iz bilo kojeg razloga ne podnosi, alternativa je rifampicin 2×300 mg kroz 7 – 10 dana. Rifampicin se također može koristiti za liječenje trudnica. Budući da su podaci o efikasnosti rifampicina u literaturi vrlo oskudni, preporučuje se terapija doksiciklinom kad god je to moguće [20–21].

Zaključak

U područjima aktivnosti krpelja *Ixodes ricinus* u diferencijalnoj dijagnostici febrilnih bolesti koje se pojavljuju u vrijeme aktivnosti krpelja treba misliti na *A. phagocytophilum*.

Literatura

- [1] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 589–95.
- [2] Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1–27.
- [3] Doudier B, Olano J, Parola P, Brouqui P. Factors contributing to emergence of Ehrlichia and Anaplasma spp. as human pathogens. *Vet Parasitol* 2010; 167: 149–54.
- [4] Santino I, Cammarata E, Franco S, et al. Multicentric study of seroprevalence of Borrelia burgdorferi and Anaplasma phagocytophila in high-risk groups in regions of central and southern Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 219–23.
- [5] Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol* 2004; 293 Suppl 37: 27–35.
- [6] Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE, Strle F. Human ehrlichiosis in central Europe. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 894–7.
- [7] Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *Ann NY Acad Sci* 2003; 990: 279–84.
- [8] Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of patients fulfilling criteria for confirmed and probable human granulocytic ehrlichiosis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 990: 344–5.
- [9] Rojko T, Ursic T, Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Strle F, Lotric-Furlan S. Seroprevalence of human anaplasmosis in slovene forestry workers. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 92–4.
- [10] Lotric-Furlan S, Rojko T, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with human granulocytic anaplasmosis in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 708–13.
- [11] Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S, et al. Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 375–8.
- [12] Jereb M, Pecaver B, Tomazic J, Muzlovic I, Avsic-Zupanc T, Premru-Srsen T, Levicnik-Stežinar S, Karner P, Strle F. Severe human granulocytic anaplasmosis transmitted by blood transfusion. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1354–7.
- [13] Bakken JS, Krueth JK, Lund T, et al. Exposure to deer blood may be a cause of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 198.
- [14] Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, et al. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA* 1996; 275: 199–205.
- [15] Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 433–48.

- [16] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1108–32.
- [17] Mišić-Majerus Lj, Bujić N, Mađarić V, Janeš-Poje V. Prvi opis humane erlihioze u Hrvatskoj. *Infektol Glas* 1999; 19: 85–89.
- [18] Mišić-Majerus Lj, Bujić N, Mađarić V, Avšič-Županc T. First description of the human granulocytic ehrlichiosis in Croatia. *Clin Microb Infect* 2000; 6 (Suppl. 1): 194–195.
- [19] Mišić-Majerus Lj, Bujić N, Mađarić V, Avšič-Županc T, Milinković S. Humana anaplazmoza (erlihioza) – Prikaz bolesnika. *Acta Medica Croatica* 2006; 60: 411–419.
- [20] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–134.
- [21] Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA. Current management of human granulocyticanaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and Ehrlichia ewingii ehrlichiosis *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 709–22.