Je méně známá lidská granulózní anaplasmóza zároveň i málo významná?

RNDr. Helena Nejezchlebová, Ph.D., Bc. Renata Horáková, doc. RNDr. Alena Žáková, Ph.D.

Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno

Cílem příspěvku je podat přehled o méně známé zoonóze přenášené klíšťaty, lidské granulocytární anaplasmóze, s fokusem na matku a plod/dítě. Kromě přenosu bakteriálního původce (*Anaplasma phagocytophilum*) klíšťaty nelze vyloučit ani další cesty infekce: krevní transfúzí, poraněním kůže, inhalací kapének nakažené krve, transplacentárně či kojením. Jsou možné i koinfekce, např. s borreliózou, jež mohou přispět k horšímu stavu pacienta a delšímu trvání klinických projevů onemocnění. V Evropě byl doposud popsán omezený počet laboratorně potvrzených případů anaplasmózy, ale *A. phagocytophilum* je kosmopolitně rozšířeným organismem, obecně považovaným za významného původce nálezů člověka i zvířat. Nárůst mobility obyvatelstva a oteplování klimatu spojené s nárůstem aktivity klíšťat v přírodě či rozšířením klíšťat do míst, kde se dříve nevyskytovala, může v důsledku znamenat i vyšší riziko nákazy patogeny přenášenými klíšťaty vč. *A. phagocytophilum*.

Klíčová slova: lidská granulózní anaplasmóza, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ixodes ricinus*.

Is less known human granulocytic anaplasmosis not very significant at the same time?

We provide an overview of less known tick-borne zoonosis, human granulocytic anaplasmosis, with focus on mother and her fetus/child. In addition to the transfer of its bacterial causative agent (*Anaplasma phagocytophilum*) by ticks, other pathways of infection can not be excluded: blood transfusion, skin injury, inhalation of infected blood drops, transplacental or through breast milk. Coinfection with other tick-borne diseases may also occur, e. g. with borreliosis. Coinfection contributes to poor condition of the patient and prolonged duration of clinical manifestations of the disease. A limited number of laboratory-confirmed cases of anaplasmosis have been described in Europe, but *A. phagocytophilum* is a cosmopolitan organism, generally considered to be a significant cause of infection in humans and animals. Increased population mobility and climate warming associated with a rise in tick activity or spread of ticks to previously tick-free sites may also result in a higher risk of infection by tick-borne pathogens including *A. phagocytophilum*.

Key words: human granulocytic anaplasmosis, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ixodes ricinus*.

Úvod

Lidská granulózní anaplasmóza (LGA) je doposud málo známou infekcí, jejíž původce je přenášen klíšťaty *Ixodes sp.*, v naší přírodě je primárním přenašečem hojně se vyskytující klíště obecné (*Ixodes ricinus*). Původní označení tohoto onemocnění bylo lidská granulocytární ehrlichioza. Po reklasifikaci ehrlichii se začal užívat nový název choroby – lidská granulocytární anaplasmóza (shrnuto v 1).

Projevy a diagnostika onemocnění

Jedná se horečnaté onemocnění způsobené gramnegativní bakterií *Anaplasma phagocytophilum* (dříve *Ehrlichia phagocytophilum*), která je řazena do kmene *Proteobacteria* a řádu *Rickettsiales* (2). Tyto obligatorně intracelulární bakterie mají většinou tvar koků či kokobacilů. Vykazují tropismus k neutrofilům, ve kterých přežívají v cytoplazmatických vakuolách, tzv. mo-

rulách. Uvnitř neutrofilů se dále množí a ničí je, čímž oslabují imunitu nakaženého jedince.

Průběh LGA je mnohdy asymptomatický, nebo jsou její projevy nenápadné a mohou být zaměněny s příznaky jiných onemocnění. V roce 2005 byla sepsána práce, ve které jsou shrnuty nejčastější projevy této choroby (3). Data pocházela od 685 pacientů z Evropy a ze Severní Ameriky. Pacienti trpěli únavou (94 %), horečkou (92 %), bolestí svalů (77 %) a hlavy (75 %). Výjimečně se nemoc projev-

vala bolestí kloubů, zažívacími problémy (zvracení, průjem), dýchacími obtížemi, nebo zasahovala nervový systém. U 6 % nakažených se vytvořila na těle vyrážka, nicméně anaplastmóza není spojována s kožními projevy a vyrážka byla považována za příznak koinfekce (např. borreliózy). Další vyšetření pacientů odhalilo trombocytopenii, leukopenii, anemii nebo zvýšenou hladinu transamináz. U starších lidí nebo u jedinců s potlačenou imunitou může mít anaplastmóza vážný průběh.

Jelikož nemá toto onemocnění jednoznačně specifické projevy, bývá diagnostika obtížná. Obzvláště, pokud si pacient není vědom, že měl klíště, dochází k prodlevě v určení správné diagnózy a k pozdějšímu zahájení léčby. V počátku infekce je nejvhodnější pro diagnostikování anaplastmózy provést roztěry periferní krve a PCR analýzu. V pozdější fázi se provádějí také sérologické testy na prokázání protilátek.

Byly publikovány případy, kdy se u jednoho jedince souběžně objevilo více infekcí, spojených s parazitací klíšťat. Koinfekce přispívá k horšímu stavu pacienta a delšímu trvání klinických projevů onemocnění. Problematikou souběžné nákazy borreliózou a anaplastmózou se u nás zabývali i odborníci v ČR: do studie bylo zahrnuto 314 jedinců s podezřením na lymeskou borreliózu, protilátky proti borreliím byly prokázány u 181 z nich (4). Z těchto 181 pacientů s pozitivními protilátkami proti *Borrelia burgdorferi* s. l. mělo 26 jedinců pozitivní protilátky i proti *A. phagocytophilum*. Nákaza *A. phagocytophilum* tedy nemusí být v ČR vzácná a autoři studie také odkazují fakt, že LGA je po lymeské borrelióze a virové encefalitidě třetí nejčastější infekcí v USA i Evropě, jejichž původci jsou přenášení klíšťaty.

Problematika přenosu patogena a případy infekce v těhotenství

Kromě přenosu bakterie klíšťaty jsou popsány i další možné cesty infekce. Je zaznamenán případ ženy, která se nakazila prostřednictvím krevní transfúze (5). Pacientka podstoupila císařský řez a následně dostala transfúzi krve a plazmy. Deset dnů od transfúze žena dostala horečku a měla zvýšenou hladinu C-reaktivního proteinu. V krevním roztěru byly nalezeny moruly a diagnóza byla potvrzena i pomocí PCR. Později byly provedeny sérologické testy, které prokázaly přítomnost protilátek. Bylo zjištěno, že *A. phagocytophilum* dokáže přežít při teplotě 4 °C až 18 dní (6). Také

díky této skutečnosti mohlo dojít k naze pro střednictvím dárčové krve, která je uchovávána v lednici při nižších teplotách.

Zahraniční autoři popsali případ přenosu patogenu skrz infikovanou krev zvířat (7). Několik řezníků onemocnělo anaplastmózou poté, co zpracovávali maso z ulovené zvěřiny. Žádný z nich nezaznamenal přísáté klíště, což poukazuje na možný přenos bakterie přes poranění na kůži nebo inhalací kapének nakažené krve. Transplacentární přenos těchto bakterií byl u zvířat (krav, ovčí) popsán v několika publikacích (8, 9). U krav se ukázalo, že infekce je nebezpečná hlavně v pozdním stádiu březosti, kdy může vyvolat potrat nebo narození mrtvého tele, zaznamenaný případ úmrtí lidského plodu je popsán v textu níže. Předpokládá se tedy, že také u člověka může dojít k transplacentárnímu přenosu patogenu.

V roce 1998 byl popsán případ onemocnění novorozence (10). 35letá žena byla hospitalizována v 39. týdnu těhotenství s horečkami a druhý den porodila přirozenou cestou zdravé dítě. Den po porodu její teplota ještě vzrostla, trpěla zimnicí a bolestí svalů. V její krvi byly detekovány moruly v granulocytech a PCR analýza potvrdila přítomnost DNA *A. phagocytophilum*. Devět dnů po narození začalo být dítě febrilní. Kvůli diagnóze matky mu bylo provedeno vyšetření krve a mozkomíšního moku. Moruly byly objeveny v 23 % granulocytů novorozence a metoda PCR potvrdila jeho nákazu anaplastmózou. Autoři předpokládají, že došlo k přenosu infekce již v děloze. Tuto skutečnost však nemohli dokázat, jelikož pupečnicková krev a placenta byly zlikvidovány před propuknutím onemocnění dítěte.

Vážnější průběh onemocnění

Publikace poukazují i na možný vážný dopad anaplastmózy na vývoj lidského plodu (11). Dokladem toho je případ těhotné 22leté ženy, která byla přijata do nemocnice v sedmém týdnu těhotenství. Trpěla suchým kašlem, zvracením i průjmem, měla horečku a stěžovala si na pálení kůže a také bolest v krku. Vyšetření krve odhalilo leukopenii, trombocytopenii a zvýšenou hladinu aminotransferáz. Ultrazvukovým vyšetřením vyvíjejícího se zárodku byly zaznamenány jeho pohyby a tlukot srdce. Jelikož měli lékaři podezření na infekci anaplastmózou, byla u ženy okamžitě zahájena antibiotická léčba. Třetí den hospitalizace se u ženy objevilo vaginální krvácení a klinické vyšetření prokázalo potrat. Po devíti dnech byla pacientka po-

puštěna domů, bolestivá vyrážka ustoupila a žena neměla žádné trvalé následky. Toto onemocnění je v těhotenství nebezpečné hlavně kvůli vysokým teplotám, které obecně způsobují denaturaci proteinů, což může vést k odumírání buněk plodu nebo poškození placenty.

Vážnější průběh onemocnění se může objevit také u pacientů se sníženou imunitou. Je zaznamenán případ těhotné ženy, u které měla choroba neobvyklé projevy a vážnější průběh (12). Tato žena trpěla mimo jiné Crohnovou chorobou, byl jí podáván azathioprin, důsledkem čehož měla potlačenou imunitu. Žena byla přivezena do nemocnice s horečkou, zimnicí, bolestí hlavy, nevolností a bolestí v bocích. Vyšetření její krve neodhalilo žádné abnormality v počtu krevních buněk. Jelikož si pacientka vybavila kontakt s klíštětem, byla jí podávána antibiotika vhodná pro léčbu lymeské borreliózy. Horečka však přetrvávala a její stav se zhoršoval, přidala se bolest břicha a kloubů, bolesti na hrudi a dýchací obtíže. Po několika dnech byly odhaleny moruly v periferní krvi a byla zahájena léčba rifampicinem. Její stav se velmi rychle zlepšil. V 39. týdnu těhotenství byl proveden císařský řez, dítě nemělo projevy nemoci a testy na přítomnost protilátek proti *A. phagocytophilum* byly negativní.

LGA je ve většině případů popisována jako poměrně mírné onemocnění i během těhotenství, které není spojováno s jeho vážným průběhem a poškozením plodu (13, 14).

Nejsou známy žádné případy přenosu infekce skrz mateřské mléko. Přítomnost bakterií v mléce byla prokázána například u krav (15). Také s ohledem na tuto skutečnost se nakaženým matkám kojení nedoporučuje.

Závěr

Přestože byl v Evropě doposud popsán pouze omezený počet laboratorně potvrzených případů anaplastmózy, je třeba vzít v potaz, že *A. phagocytophilum* je kosmopolitně rozšířeným organismem, obecně považovaným za významného původce nálezů jak u člověka, tak zvířat. Neustálé migrace obyvatelstva a oteplování klimatu spojené s nárůstem aktivity klíšťat v přírodě či rozšířením klíšťat do míst, kde se dříve nevyskytovala, mohou v důsledku znamenat i vyšší riziko nákazy medicínsky významnými mikroorganismy, jejichž jsou klíšťata přenašeči.

Klíště samotné se nakazí po přísátí na již infikovaného hostitele (hlodavec, dobytek, domácí zvířata atd.) a při sání na dalším hostiteli

bakterii přenáší dál (na člověka). K přenosu patogena může dojít též kontaktem s infikovanou krví (ošetřování pacienta, krevní transfúze etc.). Přenos z matky na plod/dítě nelze vyloučit. LGA je přenášena klíšťaty, která zároveň mohou přenášet i jiná onemocnění (lymská borelióza, klíšťová encefalitida atd.). Je tedy možné, že dojde k nákaze více patogeny najednou.

Průběh LGA je mnohdy asymptomatický nebo jsou její projevy nenápadné, mohou být zaměněny např. s chřipkou. U symptomatických pacientů je důležité včasné nasazení antibiotické léčby. Přestože komplikace tohoto onemocnění mohou být vážné (např. krvácení, akutní renální selhání, septický šok) (16), jsou vzácné. Bohužel i v Evropě se lze již setkat se

smrtelným průběhem nemoci, jak dokazuje případ z Řecka publikovaný v roce 2017 (17).

Proti LGA není k dispozici očkování, a proto je jedinou možnou prevencí ochrana proti klíšťatům: světlé a hladké oblečení a obuv, používání repelentů, vyhýbání se rizikovým místům v období vysoké aktivity klíšťat a správné odstraňování přisátých klíšťat.

LITERATURA

1. Hulínská D. Lidská ehrlichioza – anaplasmóza. In: Bartůněk a kol. Lymeská borelióza. Grada Praha 2013: 141–149.
2. <http://eol.org/pages/976561/overview> [cit. 31-5-2018].
3. Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, et al. Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11(12): 1828–1834.
4. Dvořáková Heroldová M, Dvořáčková M. Séroprevalence *Anaplasma phagocytophilum* u pacientů se suspektní lymeskou boreliózou. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie* 2014; 63(4): 297–302.
5. Jereb M, Pecaver B, Tomazic J, et al. Severe human granulocytic anaplasmosis transmitted by blood transfusion. *Emerging Infectious Diseases* 2012; 18(8): 1354–1357.
6. Kalantarpour F, Chowdhury I, Wormser GP, et al. Survival of the human granulocytic ehrlichiosis agent under refrigeration conditions. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38(6): 2398–2399.
7. Bakken JS, Krueh JK, Lund T, et al. Exposure to deer blood may be a cause of human granulocytic ehrlichiosis. *Clinical*

- Infectious Diseases* 1996; 23(1): 198.
8. Pusterla N, Braun U, Wolfensberger C, et al. Intrauterine infection with *Ehrlichia phagocytophila* in a cow. *Veterinary Record* 1997; 141: 101–102.
9. Reppert E, Galind RC, Breshears MA, et al. Demonstration of transplacental transmission of human isolate of *Anaplasma phagocytophilum* in an experimentally infected sheep. *Transboundary and Emerging Diseases* 2013; 60(2): 93–96.
10. Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S, et al. Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339(6): 375–378.
11. Muffy T, Chad McCormick T, Cook C, et al. Human granulocytic ehrlichiosis complicating early pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2008; 1–3.
12. Aguilera M, Furuseth AM, Giacobbe L, et al. A case of severe human granulocytic anaplasmosis in an immunocompromised pregnant patient. *Journal of Medical Cases* 2015; 6(6): 282–284.
13. Dhand A, Nadelman RB, Aguero-Rosenfeld M, et al. Hu-

man granulocytic anaplasmosis during pregnancy: case series and literature review. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 589593.

14. Casau NC, Hewins M, Zaleznik DF. Treatment of human granulocytic ehrlichiosis during pregnancy and risk of perinatal transmission. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2002; 34: 853–855.

15. Pusterla N, Hunder J, Wolfensberger C, et al. Laboratory findings in cows after experimental infection with *Ehrlichia phagocytophila*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1997; 4(6): 643–647.

16. Dahlgren FS, Mandel EJ, Krebs JW, et al. Increasing incidence of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum* in the United States, 2000–2007. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2011; 85: 124–131.

17. Tsiodras S, Spanakis N, Spanakos G, et al. Fatal human anaplasmosis associated with macrophage activation syndrome in Greece and the Public Health response. *Journal of Infection and Public Health* 2017; 10(6): 819–823.