

Małgorzata Sobolewska-Pilarczyk ¹, Małgorzata Pawłowska ¹, Waldemar Halota ²

TULAREMIA WRZODZIEJĄCO-WĘZŁOWA POWIKŁANA ZAPALENIEM PŁUC – OPIS PRZYPADKU

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wieku Rozwojowego, Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Tularemia jest antropozoonozą wywołaną przez Gram-ujemną pałeczkę *Francisella tularensis*. Większość przypadków tej choroby rejestruje się w miesiącach letnich, często w wyniku ukąszenia przez owady lub kleszcze. W pracy przedstawiono przypadek tularemii wrzodziejąco-węzłowej powikłanej zapaleniem płuc u 11-letniego chłopca.

WNIOSKI. w diagnostyce różnicowej stanów gorączkowych i limfadenopatii u dzieci w miesiącach letnich i wczesną jesienią należy rozważyć tularemię, zwłaszcza jeżeli w wywiadzie występuje ukłucie przez owada lub kleszcza.

Słowa kluczowe: *tularemia, stany gorączkowe, ukąszenie przez owada lub kleszcza*

WSTĘP

Tularemia jest antropozoonozą wywołaną przez Gram-ujemną pałeczkę tlenową *Francisella tularensis*. Bakterię po raz pierwszy wyizolowano w Kalifornii w 1911 roku, a jej nazwa pochodzi od nazwiska badacza – doktora *Edwarda Francisca*. Bakterię cechuje łatwość rozprzestrzeniania się oraz wysoka zaraźliwość i patogenność. Już 10 jednostek mikrobiologicznych (CFU) stanowi dawkę zakaźną dla człowieka (1). Dlatego *F. tularensis* jest wymieniana na trzecim miejscu po laseczce wąglika i jadu kielbasianego jako potencjalna broń bioterrorystów (2).

Zakażenie człowieka następuje najczęściej przez kontakt z chorym zwierzęciem lub skażonymi produktami zwierzęcym oraz przez ukłucie owada lub kleszcza. Wektorami zakażenia są kleszcze i owady ssące krew, a rezerwuarem dzikie grzyzone leśne i polne oraz dzikie ptactwo. Możliwe jest także zakażenie drogą kropelkową, pokarmową lub przez spojówkę.

Zachorowania na tularemię występują pojedynczo lub epidemicznie, najczęściej w okresie lata, co należy wiązać z aktywnością owadów i kleszczy. Dotyczą zwykle krajów półkuli północnej tj. Skandynawii, Północnej Ameryki, Japonii i Rosji (3-7).

Największe nasilenie zachorowań na tularemię notowano na świecie w latach 1930-1950, a epidemie powodowało picie zakażonej wody. W Polsce w latach 1946-2009 na tularemię zachorowało 614 osób, a w 1983 roku zarejestrowano jeden przypadek śmiertelny (8). Obecnie w Polsce rejestruje się pojedyncze przypadki tej choroby: w 2010 zgłoszono 4, w 2011 roku 6 zachorowań, a w większości przypadków (98%) źródłem zakażenia ludzi były zajęce (9,10). Dane o liczbie przypadków mogą być jednak zaniżone z powodu braku typowych objawów klinicznych w zachorowaniach przebiegających łagodnie lub bezobjawowo oraz z powodu niedostatecznej diagnostyki laboratoryjnej (11).

Początek choroby jest najczęściej nagły, często z wysoką gorączką, dreszczami, bólem głowy oraz mięśni i stawów. Okres wylegania wynosi od 2 dni do 3 tygodni. W miejscu ekspozycji na ukąszenie owada lub kleszcza tworzy się owrzodzenie z odczynem zapalnym, a w późniejszym okresie zmiany ropno-ziarniniakowe, które mogą przypominać zmiany gruźlicze. U osób nieleczonych gorączka ma charakter nawrotowy.

Zależnie od wrót zakażenia, wirulencji i dawki zakażającej wyróżnia się kilka postaci klinicznych tularemii. Tularemia wrzodziejąco-węzłowa i węzłowa stanowią około 85% wszystkich przypadków, pozostałe

zachorowania przebiegają jako postać anginowa, żołądkowo-jelitowa, płucna, oczno-węzłowa i durowa (11). Nie ma konieczności izolowania chorych, ponieważ zakażenie nie przenosi się bezpośrednio z człowieka na człowieka.

W leczeniu tularemii według *Working Group on Civilian Biodefense* lekami z wyboru są streptomycyna i gentamycyna stosowane przez 10 dni oraz alternatywnie doksylicyklina i chloramfenikol podawane przez 14-21 dni lub ciprofloksacyna przez 10 dni, a według *Sanforda* także trimetoprim-sulfametoksazol (12,13).

Poniżej omówiono przebieg kliniczny zachorowania u 11-letniego chłopca, u którego rozpoznano postać wrzodząco-węzłową tularemii powikłaną zapaleniem płuc.

OPIS PRZYPADKU

11-letni chłopiec (M.K. nr hist. chor. 5094/1166/12, wzrost 151 cm, masa ciała 54 kg) zamieszkały na terenie województwa kujawsko-pomorskiego, w gminie Sośno zagorączkował powyżej 39°C w pierwszych dniach września 2012 roku. Pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości i poza gorączką nie obserwowano innych objawów chorobowych. Po 11 dniach od zachorowania i ambulatoryjnej terapii cefalosporyną II generacji, z powodu utrzymywania się stanów gorączkowych do 40°C został skierowany do szpitala powiatowego. Przy przyjęciu na oddział chłopiec dyskretnie utykał na lewą nogę i pokastywał. W badaniu przedmiotowym stwierdzano grudkę na lewym podudziu, w lewej pachwinie dwa powiększone i bolesne węzły chłonne oraz zmiany osłuchowe nad płucami o charakterze rzężeń średniobańkowych. Z wywiadu wynikało, że zmianę na lewym podudziu obserwowano od 3 tygodni i pojawiła się ona po ukąszeniu przez gza. Leczenie kontynuowano przez kolejnych 11 dni stosując klarytromycynę, cefotaksym i klindamycynę. Przez cały okres pobytu w szpitalu chłopiec gorączkował do 39°C, obserwowano pokastywanie, pomimo ustąpienia zmian osłuchowych nad płucami i prawidłowym badaniu radiologicznym płuc. Utrzymywał się odczyn zapalny ze strony węzłów chłonnych lewej pachwiny, a na podudziu powstało owrzodzenie w miejscu grudki. W badaniach dodatkowych wykładniki ostrego procesu zapalnego uległy obniżeniu: leukocytoza z 19,21 K/uł do 14,6 K/uł, a CRP z 106 mg/l do wartości 40 mg/l, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz ekg były prawidłowe, a wymaz z gardła i posiew moczu negatywne.

Wobec braku poprawy klinicznej pacjenta przekazano do Wojewódzkiego Szpitala Obserwacyjno-Zakaźnego w Bydgoszczy, celem diagnostyki stanów gorączkowych.

Przy przyjęciu na oddział szpitala wojewódzkiego chłopiec gorączkował od 3 tygodni, utykał z powodu dolegliwości bólowych lewej kończyny dolnej i pokastywał przy braku zmian osłuchowych nad płucami. W badaniu przedmiotowym stwierdzano owrzodzenie o średnicy 15 mm na tylnej powierzchni lewego podudzia, dwa węzły chłonne powiększone do 15 mm w lewej pachwinie oraz bolesny naciek (50x60 mm) na przednio-przyśrodkowej powierzchni lewego uda, poniżej więzadła pachwinowego. W badaniu ultrasonograficznym powiększone węzły chłonne opisano jako hypoechogeniczne, a naciek na udzie jako nietorebkowany zbiornik płynu o charakterze ropnia. W badaniach laboratoryjnych z nieprawidłowości stwierdzano leukocytozę $15,8 \times 10^3$ uL i podwyższone CRP do wartości 60,2 mg/l.

W oparciu o wywiad, badanie przedmiotowe i badania dodatkowe rozpoznano wstępnie ostre zapalenie węzłów chłonnych w przebiegu zakażenia bakteryjnego, powikłane ropniem lewego uda. Wykluczono zakażenie EBV, CMV, HBV, HCV, HIV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Treponema pallidum*, *Bartonella henselae* i *Toxoplasma gondii*. Test wydzielania IFN-gamma T-SPOT i próba RT 23 oraz wynik badania bakteriologicznego wymazu pobranego z owrzodzenia na lewym podudziu były ujemne.

Uwzględniając dane z wywiadu, że owrzodzenie powstało w miejscu ukąszenia przez gza, pobrano badania w kierunku tularemii.

W 9-tej dobie antybiotykoterapii uzyskano obniżenie wykładników ostrego procesu zapalnego (CRP do 24,9 mg/l, leukocytozy do wartości $12,43 \times 10^3$ uL) i zagoiło się owrzodzenie na podudziu, ale bolesny naciek lewego uda uległ powiększeniu. Chirurgicznie usunięto wielokomorowy ropień, z którego ewakuowano 30 ml jałowego płynu, a z lewej pachwiny pobrano węzeł chłonny i tkanki podskórne do oceny histopatologicznej. Opisano zmiany o charakterze przewlekłego ziarninującego procesu zapalnego z ogniskami martwicy w tkance podskórnej, a w węzle chłonnym zmiany ziarniniakowe z martwicą gruzliczopodobną.

W tomografii komputerowej płuc stwierdzono powiększone węzły chłonne śródpiersia: przytchawiczo po stronie prawej o wielkości 8 mm i obustronnie we wnękach węzły chłonne do 9 mm, przetokę przelykowo-tchawiczą szerokości 2 mm na pograniczu szyi i klatki piersiowej oraz zmiany śródmiąższowe w dolnych płatach płuc o charakterze matowej szyby i zagęszczeń siateczkowych, sugerujące zmiany zapalne w trakcie ewolucji, a także powiększone węzły chłonne pachowe po stronie prawej i lewej do 12 mm.

Celem pobrania popłuczyn żołądka na obecność DNA *Mycobacterium tuberculosis* wykonano ezofagogastroduodenoskopię (EGD). Podczas badania potwierdzono obecność przetoki przelykowo-tchawiczej

na ścianie przedniej przetyku, tuż poniżej pierwszego zwężenia fizjologicznego (zdjęcie 1). Uzyskano negatywne wyniki badań na obecność materiału genetycznego *Mycobacterium tuberculosis* oraz prątków kwasoopornych (rozmaz AFB) w soku żołądkowym i w płynie pobranym z ropnia i z okolicznych tkanek.

Otrzymano dodatnie wyniki badań przeciwciał dla antygenów pałeczek *F.tularensis*, w klasie IgA, IgM i IgG oznaczonych w surowicy odczynem immunoenzymatycznym ELISA (surowica była pobrana dwukrotnie w 4. i 7. tygodniu od zachorowania). Badania przeprowadzono w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego - Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie.

W leczeniu zastosowano skojarzoną antybiotykoterapię: początkowo gentamycynę w dawce 5 mg/kg mc/dobę, co 12 godzin dożylnie oraz amoksycylinę z kwasem klawulanowym 1,2 g co 8 godzin dożylnie przez 7 dni, następnie ceftriakson 1x2,0g/ dobę przez 6 dni i trimetoprim z sulfametoksazolem 2x 960 mg doustnie przez 10 dni. Podczas pobytu w szpitalu wojewódzkim chłopiec nie gorączkował od drugiej doby leczenia i nie zgłaszał dolegliwości bólowych, nadal sucho pokasływał, a CRP i liczba leukocytów znormalizowały się po zakończeniu terapii.

Dalszą diagnostykę i leczenie przetoki uzgodniono w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce. W wykonanej tam bronchofiberoskopii opisano przetokę tchawiczo-przetykową, której średnica zewnętrzna wynosiła 4,9 mm, a ujście znajdowało się w odległości 7-8 cm od szpary głośni. Chłopca zakwalifikowano do zabiegu torakotomii prawostronnej celem zamknięcia przetoki.

Pacjenta konsultowano ponownie w naszym ośrodku po kilku tygodniach od zabiegu torakochirurgicznego. Chłopiec nie zgłaszał żadnych dolegliwości i nie kaszlał.

OMÓWIENIE

Postać węzłowa tularemii u dzieci przebiega zwykle jako limfadenopatia węzłów chłonnych szyjnych i zausznych, co wiąże się z ekspozycją na ukłucia kleszczy i owadów w okolicę głowy i szyi, a u osób dorosłych jako limfadenopatia pachwinowo-udowa będąca wynikiem ekspozycji kończyn dolnych. W miejscu ukłucia powstaje początkowo swędząca grudka, która po kilku dniach przekształca się w owrzodzenie, a regionalne węzły chłonne ulegają odczynowemu powiększeniu. U około 25% pacjentów dochodzi do zropienia węzłów chłonnych, a w badaniu materiału pobranego ze zmienionego węzła stwierdza się jałową tkankę martwiczą (14). Podobnie w badaniu histopatologicznym fragmentu tkanki uda u opisanego pacjenta stwierdzono obok nacieków zapalnych rozległe pola martwicy. Zmiany oceniono jako mało typowe dla gruźlicy i zalecono różnicowanie z mykobakteriozą.

Diagnostyka tularemii jest trudna i możliwa jedynie w laboratoriach spełniających warunki 2 klasy bezpieczeństwa (BSL-2), albowiem próbki należy traktować jako materiał wysoce zakaźny. Do badań laboratoryjnych pobiera się krew, mocz, biopaty węzłów chłonnych lub zmian chorobowych, wymazy z gardła, płyn opłucnowy oraz próbki zanieczyszczonej żywności i wody. Można wykonać preparaty mikroskopowe i histologiczne, badania serologiczne i próby biologiczne oraz hodowlę i badania genetyczne, ale ich rutynowe stosowanie wiąże się z wieloma ograniczeniami. Większość zachorowań na tularemię jest diagnozowana w oparciu o obraz kliniczny i badania serologiczne. U przedstawionego pacjenta wykryto testem ELISA obecność przeciwciał przeciw *F.tularensis* klasy IgA, IgM i IgG, a obraz kliniczny był charakterystyczny dla postaci wrzodząco-węzłowej.

Należy pamiętać, że badania serologiczne mogą pozostawać ujemne przez pierwsze 7-14 dni choroby i wówczas rozpoznanie oraz sukces terapeutyczny zależy od prawidłowo przeprowadzonego badania podmiotowego i przedmiotowego. Trudności diagnostyczne stwarzają zachorowania o łagodnych i niepełnoobjawowych przebiegach, a część przypadków owrzodzeń zlokalizowanych w okolicy pachwin lub szyi może być przeoczona przez rodziców.

Obecność zmiany skórnej z towarzyszącą regionalną limfadenopatią należy także różnicować z zakażeniem o etiologii bakteryjnej (*S.aureus*, *S.pyogenes*), chorobą kociego pazura, gruźlicą, zakażeniem prątkami niegruźliczymi, kiłą, toksoplazmozą i wąglikiem.

Postać płucna tularemii występuje w niespełna 5% przypadków u dorosłych i dzieci. Do zachorowania dochodzi w wyniku inhalacji drobnoustrojów lub na drodze krwiopochodnej w 10-15% przypadków tularemii wrzodząco-węzłowej. Objawy kliniczne postaci płucnej tularemii nie są swoiste, dlatego trudno je odróżnić klinicznie i radiologicznie od innych atypowych zapaleń płuc.

U omawianego pacjenta w początkowym okresie choroby stwierdzano zmiany osłuchowe o charakterze rzężeń średniobańkowych, a przez kilka następnych tygodni chłopiec sucho pokasływał. Utrzymujący się kaszel mógł być wynikiem zarówno przetoki przetykowo-tchawiczej, jak również przebytego zapalenia płuc. Rozpoznanie tularemii wrzodząco-węzłowej powikłanej zapaleniem płuc uzasadnia przebieg kliniczny choroby, zmiany śródmiąższowe w płucach z odczynowym powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia oraz wykluczenie innej atypowej etiologii zapalenia płuc.

W leczeniu zakażeń *F. tularensis* zalecane są aminoglikozydy, u dzieci gentamycyna jest stosowana przez okres od 7 do 10 dni. Skuteczne leczenie powoduje ustąpienie gorączki w ciągu dwóch dni, co potwierdzają

również obserwacje własne. Wdrożenie tej terapii w ciągu pierwszych trzech tygodni od zachorowania zapobiega powikłaniom w postaci zropienia węzłów chłonnych (15). W omawianym przypadku empiryczne 7-dniowe leczenie gentamycyną rozpoczęto w 23 dniu choroby i w drugiej dobie zgodnie z oczekiwaniami uzyskano obniżenie temperatury poniżej 37°C. Nie stwierdzono zropienia węzłów chłonnych w lewej pachwinie, jednak leczenie przyczynowe rozpoczęte w 4-tym tygodniu choroby nie zapobiegło utworzeniu się nacieku zapalnego uda o cechach wielokomorowego ropnia.

Trudności w podjęciu przez klinicystów podejrzenia o zachorowaniu na tularemię mogą wynikać z przeświadczenia, że jest to choroba rzadko występująca. Należy jednak przypuszczać, że zakażenia pałeczkami *F. tularensis* występują w populacji znacznie częściej, niż statystycznie zgłoszone zachorowania.

Historia choroby opisanego pacjenta dowodzi, że w diagnostyce stanów gorączkowych przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych u dzieci, zwłaszcza w miesiącach letnich i wczesno-jesiennych należy uwzględnić tularemię, szczególnie w przypadkach z potwierdzonym wektorem zwierzęcym w wywiadzie. Wczesna diagnostyka i zastosowanie celowanej antybiotykoterapii są podstawą skutecznego leczenia.

Otrzymano: 28.02.2014 r.

Zaakceptowano do druku: 20.06.2014 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Małgorzata Sobolewska- Pilarczyk
Klinika Chorób Zakaźnych
i Hepatologii Wieków Rozwojowego CM UMK
ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel. 607 363 952, fax 52 325-56-05
e-mail.; m.pilarczyk@wsoz.pl