

HUMÁNNÍ EHRLICHIOZA – NOVÁ KLÍŠTĚTEM PŘENOSNÁ ZOONÓZA V NAŠICH PODMÍNKÁCH

^{1,2}Petr KNÍŽEK, ³Jiří KOBLIHA, ¹František SEDLÁČEK

¹Pardubická krajská nemocnice, infekční oddělení, Pardubice

²Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií, Pardubice

³Zdravotní ústav Ostrava, pobočka Bruntál

Souhrn

Lidská granulocytární ehrlichioza (HGE) je nová klíštětem přenosná zoonóza. HGE je způsobena obligátně intracelulární bakterií *Anaplasma phagocytophila*. Přenašečem této infekce v Evropě je klíště *Ixodes ricinus*. K typickým klinickým projevům patří horečka, únava, bolesti hlavy a svalů. Při těžším průběhu bývá zasažen trakt gastrointestinální, respirační nebo nervový. Charakteristickými laboratorními nálezy jsou leukopenie, trombocytopenie a zvýšení jaterních transamináz. Onemocnění lze prokázat vzestupem titru protilátek (metoda nepřímé imunofluorescence), mikroskopickou identifikací původce v granulocytech krevního nátěru, případně stanovením specifické DNA polymerázovou řetězovou reakcí (PCR). V terapii jsou účinné tetracykliny, chinolony a rifampicin. Naše populace je poměrně často exponována ehrlichiové infekci. Je třeba na tuto diagnózu myslet zejména u imunodeficitních pacientů, u kterých včasná nasazení léčby může zabránit komplikovanému průběhu nemoci.

Klíčová slova: Lidská granulocytární ehrlichioza (HGE); *Anaplasma phagocytophila*; Klinické projevy; Laboratorní diagnostika.

Human Granulocytic Ehrlichiosis – a New Tick-Borne Zoonosis by Us

Summary

Human granulocytic ehrlichiosis (HGE) is a new tick-borne zoonosis. HGE is caused by intracellular bacteria *Anaplasma phagocytophila*. The vector for this infection in Europe is the tick *Ixodes ricinus*. Typical clinical manifestations include fever, malaise, headache and myalgia. In more serious case gastrointestinal tract or respiratory and nervous systems may be affected. Characteristic laboratory abnormalities are leucopenia, thrombocytopenia and elevated liver transaminases. This disease can be confirmed by increasing of antibody titre (indirect immunofluorescence assay), microscopic identification of pathogen in granulocytes from blood smear, eventually by means of specific DNA by polymerase chain reaction (PCR). Tetracyclines, quinolones and rifampicin are effective therapeutically. The Czech population is relatively often exposed to *Ehrlichia* infections. We should consider this diagnosis, especially in immunodeficient patients, where early treatment may prevent complicated course of the disease.

Key words: Human granulocytic ehrlichiosis (HGE); *Anaplasma phagocytophila*; Clinical manifestations; Laboratory diagnosis.

Úvod

Ehrlichioza je v našich podmínkách nově se rozšiřující zoonóza, vedle dosud dobře známých klíštětem přenosných zoonóz, především virové klíšťové meningoencefalitidy a lymské boreliózy (LB) či méně obvyklých onemocnění obligátně nebo fakultativně přenášených klíšťaty, jako je tularémie, Q-horečka, bartonelóza a některé další nákazy.

Toto onemocnění bylo původně považováno za zoogenní infekci. Historicky první popsané onemocnění vyvolané ehrlichie ve veterinární medicíně je psí ehrlichioza diagnostikovaná v roce 1935 v Al-

žírsku. V roce 1945 byl popsán rod těchto bakterií a pojmenován na počest německého bakteriologa Paula Ehrlicha (21). První lidské onemocnění ehrlichiozou bylo popsáno v roce 1954 jako infekce způsobená druhem *Ehrlichia sennetsu* a probíhající pod obrazem infekční mononukleózy. Typickým klinickým projevem je horečka a zduření mízních uzlin. Výskyt onemocnění je regionálně omezen na oblast jihovýchodní Asie, většina případů je hlášena ze západního Japonska (9).

V roce 1986 byl diagnostikován ve Spojených státech v Arkansasu první případ lidské monocytární ehrlichiozy (HME) u 51letého muže. Infekce se

rozvinula 14 dnů po infestaci klíštětem s těžkým fatálním průběhem – febrilie, akutní selhání jater a ledvin, hypotenze, koagulopatie, pancytopenie, hemoragie kožní a slizniční. Byl popsán nový druh způsobující onemocnění lidí *Ehrlichia chaffensis* (17).

V roce 1994 bylo popsáno ve Spojených státech další lidské onemocnění – lidská granulocytární ehrlichioza (HGE). Byly prokázány moruly v neutrofilních granulocytech celkem u 12 pacientů ze středozápadu USA. Onemocnění druhem *E. chaffensis* bylo vyloučeno, pomocí PCR metody byl zjištěn zcela nový druh ehrlichie označený jako HGE agens. Toto agens je příbuzné některým zvířecím ehrlichii (*Ehrlichia equi*). Na základě sekvenční analýzy 16S ribozomální RNA bylo reklasifikováno jako *Anaplasma phagocytophila* (13).

Onemocnění bylo prokázáno rovněž v Evropě. V roce 1991 byl v Portugalsku diagnostikován první případ HME u 21letého muže, druhý případ byl popsán v Belgii u 13leté dívky. V roce 1997 byl popsán první evropský případ HGE ve Slovinsku u 70leté ženy a následně zde bylo prokázáno dalších 12 případů onemocnění (18).

Bylo potvrzeno, že onemocnění není vázáno pouze na zemi, kde bylo popsáno, ale je nutné ho v diferenciální diagnostice zvažovat i v Evropě!

Původce a patogeneze nemoci

Původcem onemocnění jsou ehrlichie – obligátní intracelulární parazité takřka výhradně leukocytů hostitelského organismu, vzácněji trombocytů. Dosahují velikosti 1–3 µm. Energeticky žijí na úkor hostitelské buňky. Binárně se dělí v oválných či ovoidních cytoplazmatických inkluzích zvaných morula o velikosti 2–5 µm. Ty jsou vázány ve formě mikrokolonií na cytoplazmatickou membránu. Mikrokolonie obsahují až 40 bakterií (iniciální tělíska). Strukturou připomínají G-baktérie. Po ruptuře moruly se do krevního oběhu uvolňují infekční tzv. elementární tělíska. Napadají další leukocyty nebo jsou nasáta klíštětem (13).

V roce 2001 byl reorganizován řád *Rickettsiales* v čeledích *Rickettsiaceae* a *Anaplasmataceae*. Některé druhy ehrlichii byly sloučeny s anaplasmaty, cowdrie s ehrlichii a ehrlichie s neorickettsiemi. Vzniklo 6 nových druhů. Čeleď *Anaplasmataceae* zahrnuje nyní 4 rody: *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia*, *Wolbachia* (7).

Tabulka 1

Taxonomické řazení druhů v čeledi *Anaplasmataceae*

<i>Anaplasma</i>	<i>Anaplasma phagocytophila</i> <i>Anaplasma platys</i> <i>Anaplasma marginale</i>
<i>Ehrlichia</i>	<i>Ehrlichia canis</i> <i>Ehrlichia chaffensis</i> <i>Ehrlichia ewingi</i> <i>Ehrlichia ruminantium</i>
<i>Wolbachia</i>	<i>Wolbachia pipientis</i>
<i>Neorickettsia</i>	<i>Neorickettsia risticii</i> <i>Neorickettsia sennetsu</i> <i>Neorickettsia helminthoeca</i>

Cílovými napadenými buňkami hostitele jsou buňky hemopoetického a lymforetikulocytárního systému, nejčastěji monocyty a granulocyty. Podle typu postižených buněk se rozlišuje onemocnění (13):

a) Lidská granulocytární ehrlichioza (HGE)

Je způsobena dosud dvěma známými původci:

- *Anaplasma phagocytophila* (dříve HGE agens, *Ehrlichia equi* či *Ehrlichia phagocytophila*)
Vyskytuje se v USA, kde je vektorem klíště *Ixodes scapularis* či *Ixodes pacificus*, a také v Evropě, kde je vektorem klíště *Ixodes ricinus*.
- *Ehrlichia ewingi*
Vyskytuje se v USA, vektorem je klíště *Amblyoma americanum*.

b) Lidská monocytární ehrlichioza (HME)

V současné době jsou známi rovněž 2 původci.

- *Ehrlichia chaffeensis*, vektorem je klíště *Amblyoma americanum*, výskyt převážně v USA.
- *Neorickettsia sennetsu* (dříve *Ehrlichia sennetsu*), vektorem jsou trematoda a výskyt v oblasti jihovýchodní Asie, převážně západní oblasti Japonska.

Patogeneze a histopatologie není ještě plně prostudována. Po přisátí klíštěte se ehrlichie dostávají do kůže, dále do krevních a lymfatických cév a následně napadají cílové buňky hemopoetického a lymforetikulárního systému. Zatím není známo, zda patologické projevy vznikají přímým cytopatickým účinkem bakterií, imunopatologickým mechanismem nebo kombinací obou (13). Akutní fáze trvá 2

až 4 týdny. V průběhu akutní fáze cirkulují infikované leukocyty do orgánů, nejčastěji jater, sleziny a lymfatických uzlin. V orgánech následně adheřují na cévní endotel a indukují vaskulitidu a infekci subendoteliální tkáň. Projevy infekce se vyskytují v mnoha orgánech a tkáních, kde jsou přítomny hostitelské leukocytární buňky. Predilekčními orgány jsou mimo jater, sleziny a lymfatických uzlin dále plíce, ledviny a mozek. Častými nálezy jsou pak granulomatózní záněty a histiocytární infiltráty. Vznikají často granulomy kostní dřene, jaterní léze v podobě od fokálních nekróz až ke kruhovým granulomům (15).

Výskyt onemocnění

Většina případů lidské ehrlichiozy je hlášena v USA. Nejvíce případů HME je hlášeno z jiho-východních a jižních centrálních částí Severní Ameriky. Místa nejvyššího výskytu jsou zejména Arkansas, Florida, Missouri, Severní Karolína, Oklahoma, Tennessee, Texas a Virginie. Endemické oblasti HGE jsou americké státy Winconsin, Minnesota a Connecticut. Některé oblasti se shodují s oblastmi s vysokým výskytem onemocnění LB, což odpovídá společnému vektoru obou onemocnění – *Ixodes scapularis*. V západních oblastech Spojených států je vektorem přenosu HGE klíště *Ixodes pacificus*. Většina případů (80–90 %) je hlášena v období dubna až září, z toho 55–70 % případů v průběhu května až července. Toto období je sezónou aktivity dospělých klíšťat *Amblyoma americanum* a nymf klíšťat *Ixodes scapularis* (6).

Pozorování klinicky manifestní HGE v Evropě byla dosud ojedinělá a soudí se, že mnoho případů uniká pod obrazem nespecifického horečnatého onemocnění (flu-like). V řadě evropských zemí proběhly séroepidemiologické studie sledující výskyt anti-ehrlichiových protilátek, séroprevalence je uváděna mezi 2–25 %. Pozitivita HGE protilátek je geograficky různá.

Pozitivita protilátek proti HGE u jiných klíšťovitých nákaz svědčí pro možnost koinfekce s LB.

Přehled séroprevalence HGE v některých evropských zemích (2):

- Dánsko – 3,8 % (132 pacientů s neuroboreliózou),
- Slovinsko – 15,4 %, stejně jako proti LB,
- Švýcarsko – 25 % (258 vyšetřených lesních dělníků),

- ČR – 21 %, v běžné populaci 963 vyšetřených osob ze západních a středních Čech v letech 1998–2000:

- 19,6 % u pacientů s neuroboreliózou,
- 8,9 % u pacientů s KME.

Výsledky ukazují, že lidská populace v Evropě i České republice je ehrlichii často exponována! Séroprevalence HGE je v teplém období roku signifikantně zvýšena oproti chladné sezóně, což je charakteristické pro transmisivní onemocnění mírného pásma. Naproti tomu sezónnost koincidence protilátek proti HGE a LB nebyla zřejmá, dá se předpokládat, že podíl nymf a imag klíšťat na přenosu HGE a LB je různý a bude vyžadovat další studium (14, 20).

Validitu sérologických výsledků potvrzuje i zjišťované procento promořenosti klíšťat průkazem etio-logického agens PCR metodou. Baktérie *A. phagocytophila* byla detekována PCR metodou v klíšťatech *Ixodes ricinus* v mnoha evropských zemích: Bulharsko, Francie, severní Itálie, jižní Německo, Nizozemsko, jižní Norsko, Polsko, pobaltské oblasti Ruska, Slovinsko, Španělsko, Švýcarsko a Velká Británie. Promořenost klíšťat kolísala od 2 % do 45 % podle geografické lokalizace.

Koincidence LB a HGE v klíšťatech byla obvykle okolo 10 %. V Polsku bylo nalezeno dokonce 2krát více klíšťat infikovaných HGE než LB. Zemí s nejvyšším počtem prokázaných případů onemocnění HGE v Evropě je Slovinsko. Onemocnění bylo prokázáno v dalších evropských zemích: Francii, Nizozemsku, Polsku, Rakousku, Španělsku a Švédsku.

Onemocnění vázané na přenos vektorem má sezónní charakter výskytu v Evropě od dubna do října, s nejvyšším výskytem v červenci. Inkubační doba onemocnění je 5–21 dnů. Více případů bylo popsáno u mužů než u žen, věk pacientů s HGE byl v rozmezí od 11 do 73 let. V řadě evropských zemí proběhly sérologické studie sledující výskyt anti-ehrlichiových protilátek, které uvádějí prevalenci protilátek mezi 2–25 % (2, 4).

V České republice bylo první veterinární onemocnění ehrlichiozou zjištěno v roce 1996 u psů. Podle vysoké séroprevalence u lovné zvěře a výskytu ehrlichii v klíšťatech vše nasvědčuje tomu, že také v některých oblastech ČR je ehrlichioza endemická (12).

Epidemiologie

Rezervoárem infekce je zejména vysoká zvěř, ale také menší savci, a to volně žijící i domácí (ba-

revná příloha s. I, obr. 1 a 2). Přenašečem jsou různé druhy infikovaných klíšťat. Mezi dosud ověřené vektory patří 5 druhů klíšťat. Tři druhy jsou typické pro USA: *Amblyoma americanum*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*. Další 2 druhy klíšťat jsou typické pro Evropu a Asii: v západní Evropě *Ixodes ricinus* a ve východní Evropě a v Asii *Ixodes persulcatus* (6).

Byl popsán také přenos perinatálně a během transplantace (11, 19).

Klinické formy onemocnění a laboratorní nálezy

HGE a HME jsou onemocnění s podobnými klinickými příznaky a laboratorními nálezy. Nespecifické klinické příznaky se mohou podobat řadě jiných infekčních i neinfekčních chorob. Ne všechny infikované osoby onemocní. U mnoha infikovaných osob je průběh onemocnění mírný, často nevyžadují lékařské vyšetření, infekce proběhla asymptomaticky. Naopak asi 50–60 % případů vzhledem k závažnosti průběhu vyžaduje hospitalizaci. Mortalita dosahuje 5 % u HME a až 10 % u HGE.

Průběh onemocnění bývá rozmanitý, od abortivního přes subklinický, chřipkový, s komplikacemi až po život ohrožující. Závisí na imunitním stavu pacienta. Těžkým průběhem jsou ohroženy osoby s oslabeným imunitním systémem, pacienti po splenektomii, s HIV infekcí, při imunosupresivní terapii (kortikoterapie, chemoterapie). Tato skupina pacientů je onemocněním ohrožena na životě.

Příznaky onemocnění se manifestují po inkubační době přibližně 7–14 dnů (inkubační doba 1–21 dnů). Onemocnění začíná nespecifickými chřipkovitými příznaky – třesavka, horečka, pocení, bolesti v krku, nevolnost, malátnost, bolesti hlavy, bolesti svalů, závratě. V určitém procentu onemocnění se mohou objevit projevy orgánového postižení jednoho nebo více orgánových systémů:

- Gastrointestinální trakt – nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, nechutenství, úbytek hmotnosti, bolesti v pravém podžebří, hepatosplenomegalie.
- Respirační systém – kašel, na rentgenogramu se často objevují plicní infiltráty (nález atypické pneumonie).
- Nervová soustava – syndrom aseptické meningitidy. Bolesti hlavy, závratě, světloplachost, křeče.
- Lymfadenopatie.

- Kožní projevy – až u 30 % pacientů, makulopapulózní nebo petechiální exantém, edémy dlaní a chodidel. Ojedinele erytem kruhovitého charakteru s centrálním výbledem jako u LB. Vyrážka na rozdíl od horečky Skalistých hor je relativně málo častá u dospělých pacientů s HME a ještě řidčeji s HGE. Výskyt exantému se udává přibližně u 60 % dětských pacientů s HME (1).

Život ohrožující komplikace onemocnění jsou nejčastěji:

Hepatorenální selhání, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, respirační selhání, kóma při meningoencefalitidě. Sekundární infekce vzniklé v důsledku podlomení imunitních mechanismů způsobené často nozokomiálními nebo oportunními patogeny (10).

Trvání onemocnění od počátečních příznaků k úplné úzdavě bývá kolem 3 měsíců. U nekomplikovaných onemocnění trvá přibližně 1 týden.

V průběhu rozvoje onemocnění dochází často k leukopenii s posunem doleva, trombocytopenii, anémii, mírnému zvýšení jaterních transamináz a kreatininu. Tyto laboratorní změny jsou pro HGE typické, nikoli však specifické (mohou se vyskytovat u nemocí jiného původu). Ve většině případů bývají laboratorní změny nejnapadnější v průběhu prvních 14 dnů od začátku onemocnění (1).

Diagnostika

Z důvodu častějších komplikací při nerozpoznané infekci je důležitá včasná diagnóza a následně léčba ehrlichiozy. Pro rozpoznání nemoci je v první řadě nutné zhodnocení epidemiologických a klinických dat.

K potvrzení infekce jsou k dispozici metody přímého a nepřímého průkazu.

Metody nepřímého průkazu

Nejčastěji se používá nepřímý průkaz: stanovení specifických protilátek. Vzhledem k časné a specifické protilátkové odpovědi se nejvíce využívá stanovení protilátek nepřímou imunofluorescenční reakcí (IFA) za použití ehrlichiového antigenu (barevná příloha s. II, obr. 3). Pro průkaz monocytární formy se používá antigen *E. chaffeensis*, pro granulocytární formu je to antigen *Anaplasma phagocytophila* či *Ehrlichia equi*.

Pozitivní sérologické nálezy IFA je možné konfirmovat metodou „western blott“ průkazem vysoce specifických antigenů p42kD, p44kD (3).

Diagnostické soupravy pro průkaz protilátek nepřímou imunofluorescencí je možné získat na trhu: IFA-FOCUS Diagnostics inc., 10703 Progress Way, Cypress, Kalifornie 90630, USA; WB-HGE Ehrlichia IgG Marblot, USA.

Hodnocení testu je stanoveno:

Protilátky třídy IgM: první pozitivní hodnota $\geq 1:20$ ve vzorku jednoho séra a čtyřnásobný vzestup mezi dvěma vzorky v rozmezí jednoho až dvou týdnů.

Protilátky třídy IgG: první pozitivní hodnota $\geq 1:64$ a čtyřnásobný vzestup znamená probíhající nebo nedávnou infekci.

Hladina IgM protilátek je u neléčených pacientů detekovatelná za 24 hodin po prvním horečnatém stavu, roste 3–5 dnů po infekci a záhy zvolna klesá na nedetekovatelné hodnoty za 30–60 dnů. Zajímavé je, že byly-li u zachycených případů akutní HGE v Evropě testovány IgM protilátky, nebyly vůbec detekovány (20).

Sledování dynamiky protilátek IgG u HGE ukázalo, že koncentrace vesměs kulminují 3.–4. týden po začátku onemocnění a ještě po 12–18 měsících jsou detekovatelné hraniční hodnoty.

Vzhledem k dynamice tvorby protilátek je vhodné zajišťovat dva sérologické odběry: Jeden ve fázi akutní a druhý za 15 až 21 dnů ve fázi rekonvalescence (16).

Metody přímého průkazu

- „Zlatý standard“ mikrobiální diagnostiky **„kultivace in vitro“ v tomto případě není přínosnou metodou.** Pro intracelulární parazitizmus bakterie je kultivace možná jen za použití speciálních buněčných linií, trvá více než 30 dnů. Dosud byly popsány pouze ojedinělé izoláty *E. chaffeensis*.

Kultivace *Anaplasma phagocytophilla* se zdařila na buňkách leukemické HL60 linie. Metody kultivace pro svoji složitost nepatří k základním v diagnostice ehrlichiozy (5).

- **Krevní nátěr:**

Mikroskopické vyšetření Giemsou barveného nátěru periferní krve s průkazem inkluzivních morul v periferní krvi. Moruly byly prokázány v USA v 25 % případů HGE. Detekovány byly pouze v akutní horečnaté fázi onemocnění. Prů-

kaz morul koreloval s pozitivitou PCR a byl nalezen u pacientů ve věku nad 50 let. Falešně pozitivní nálezy byly zaznamenány při toxických granulacích leukocytů (1).

V Evropě byl prozatím průkaz morul ojedinělý. Tato metoda je považována za nespolehlivou pro relativně nízké procento napadených leukocytů (řádově 1 % a méně), vyžaduje vyšetření minimálně 800 až 1000 granulocytů, je limitována leukopenií v akutním stadiu onemocnění a pro nesnadnou identifikaci morul vyžaduje značnou zkušenost diagnostikujícího (4) (barevná příloha s. II, obr. 4).

- **PCR metoda:**

Průkaz ehrlichiové nukleové kyseliny z periferní krve nebo cerebrospinálního moku infikovaného pacienta. Primery specifické pro *E. chaffeensis* a *Anaplasma phagocytophilla* jsou odvozeny z genu kódujícího 16 S rRNA.

Test je vysoce specifický a jeho citlivost v průběhu akutní fáze ehrlichiozy je odhadována na 80–87 %. Kvalita odebraného materiálu má značný vliv na výsledek vyšetření. Optimální je nesrážlivá krev (přednostně EDTA; citrát), odebraná v akutní fázi onemocnění před podáním antibiotika a vyšetřená do 24 hodin. Separace leukocytární frakce („buffy coat“) a vyčištění od erytrocytů zvyšuje účinnost. V nouzi lze detekci provést i ve zmražené plné krvi nebo séru (8).

Diagnostická kritéria

Prokázané onemocnění:

Horečnaté onemocnění v návaznosti na kontakt s klíštětem, typické klinické projevy onemocnění a průkaz infekce *Anaplasma phagocytophilum*:

1. sérokonverzí, resp. čtyř a vícenásobným vzestupem titru specifických protilátek u párových sér (IFA),
2. nebo pozitivitou PCR se specifickou amplifikací prokazující specifickou DNA *Anaplasma phagocytophilum* v krvi a zároveň pozitivním sérologickým testem,
3. nebo mikroskopickým nálezem cytoplasmatických morul v leukocyту a zároveň pozitivním sérologickým testem;

Vysoce pravděpodobné onemocnění:

Horečnaté onemocnění v návaznosti na kontakt

s klíštětem, klinicky odpovídající obraz a laboratorní průkaz:

1. stabilní vysoké titry specifických protilátek proti *Anaplasma phagocytophilum* v akutní a rekonvalescentní fázi onemocnění nebo jednotlivý sérologický nález vysokého titru,
2. nebo izolovaný průkaz cytoplazmatických morul v krevním nátěru (4).

Léčba

Vzhledem k podobnosti s jinou rickettsiózou, horečkou Skalistých hor, bývala ehrlichioza empiricky léčena tetracyklinem nebo chloramfenikolem.

Dosud bylo prokázáno, že *E. chaffeensis* je *in vitro* citlivá pouze na tetracyklin, nikoli chloramfenikol. *Anaplasma phagocytophilum* je *in vitro* citlivá také na chinolony.

Doporučená terapie: doxycyklin orálně nebo intravenózně 100 mg 2× denně u dospělých, u dětí starších osmi let 3 mg/kg a den ve dvou denních dávkách po dobu 14 dnů. U pacientů alergických na tetracyklinová antibiotika a mladších dětí je alternativní léčbou rifampicin.

Léčba beta-laktamovými antibiotiky je na rozdíl od lymfské boreliózy neúčinná! (6).

Závěr

HGE je nová klíštětem přenosná zoonóza. Onemocnění bylo pospáno v USA, ale je nutné s jeho výskytem počítat také v Evropě, kde již bylo prokázáno. Řada onemocnění jistě zatím uniká diagnostice. Včasná diagnostika a léčba je pro život ohrožující komplikace nutná zejména u imunosuprimovaných pacientů. Základními klinickými projevy jsou horečka, bolesti hlavy a únava. Často dochází k multiorgánovému poškození. Charakteristickým laboratorním nálezem je cytopenie a elevace jaterních aminotransferáz.

Základem pro diagnostiku HGE je průkaz specifických protilátek metodou nepřímé imunofluorescence doplněnou potvrzením „western blotem“ za použití komerčních setů. Včasná diagnostika akutní HGE může být obtížná zejména na začátku klinických příznaků, kdy protilátky ještě nemusí být vytvořeny. Koncentrace vesměs kulminují 3. až 4. týden po začátku onemocnění a ještě po 12–18 měsících jsou detekovatelné hraniční hodnoty. Vzhle-

dem k dynamice tvorby protilátek je vhodné zajišťovat dva sérologické odběry: jeden ve fázi akutní a druhý za 15 až 21 dnů ve fázi rekonvalescence. IgM protilátky nebývají detekovány.

Hodnocení protilátek třídy IgG: první pozitivní hodnota $\geq 1:64$ a čtyřnásobný vzestup znamená probíhající nebo nedávnou infekci. Pozitivní sérologické vzorky následně konfirmovat metodou western blot průkazem vysoce specifických antigenů p42kD a p44kD.

Metody přímého průkazu jsou vhodné jako doplňkové metody:

Krevní nátěr má význam provádět pouze v akutní horečnaté fázi onemocnění. *PCR diagnostika* je vhodná pro diagnostiku neuroinfekcí: zajišťujeme vyšetření krve a zejména likvoru. Optimální je nersážitlivá krev (přednostně EDTA; citrát), odebraná v akutní fázi onemocnění před podáním antibiotika a vyšetřená do 24 hodin. Separace leukocytární frakce („buffy coat“) a vyčištění od erytrocytů zvyšuje účinnost.

HGE se u nás vyskytuje a je nutno ji v rámci diferenciální diagnostiky stavů vzniklých po kontaktu s klíštětem zvažovat vedle častěji se vyskytující LB a KME.

Vzhledem k možným závažným až fatálním komplikacím HGE a odlišné volbě terapie v porovnání s dalšími původci je nutná včasná diagnostika a cílená léčba. Tato léčba vede ke snížení rizika komplikací u akutních stavů a jejich přechodu do chronických potíží.

Literatura

1. BAKKEN, JS. – KRUEH, J. – WILSON, C., et al. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA*, 1996, vol. 275, no. 3, p. 199–205.
2. BLANCO, JR. – OTEO, JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002, vol. 8, no. 12, p. 763–772.
3. BROUQUI, P. – SALVO, E. – DUMLER, JS., et al. Diagnosis of granulocytic ehrlichiosis in humans by immunofluorescence assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 1, p. 199–202.
4. BROUQUI, P., et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2004, vol. 29, no. 10, p. 1108–1132.
5. DAVSON, JE. – ANDERSON, BE. – FISHBEIN, DB., et al. Isolation and characterisation of an Ehrlichia sp. From a patient diagnosed with human ehrlichiosis. *J. Clin. Microbiol.*, 1991, vol. 29, no. 12, p. 2741–2745.
6. DUMLER, JS. – BAKKEN, JS. Ehrlichial diseases of

- humans: emerging tick-borne infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, vol. 20, no. 5, p. 1102–1110.
7. DUMLER, JS. – BARBET, AF. – BROKER, CPJ., et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia, and Ehrlichia with Neorickettsia, designation of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and „HGE agent“ as subjective synonym of Ehrlichia phagocytophila. *Int. J. Syst. Evol. Bacteriol.*, 2001, vol. 51, no. 6, p. 2145–2165.
8. EDELMAN, DC. – DUMLER, JS. Evaluation of an improved PCR diagnostic assay for human granulocytic ehrlichiosis. *Mol. Diagn.*, 1996, vol. 1., no. 1., p. 41–49.
9. FUKUDA, T. – KUTAO, T. – KEYDA, Y. Studies on the causative agent of Hyuganetsu disease. Isolation of the agent and its inoculation trial in human beings. *Med. Biol.*, 1954, vol. 32, p. 200–209.
10. HARDALO, C. – QUAGLIARELLO, V. – DUMLER, JS. Human granulocytic ehrlichiosis in Connecticut: report of a fatal case. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, vol. 21, no. 7, p. 910–914.
11. HOROWITZ, HW. – KILCHEVSKY, E. – HABER, S., et al. Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 339, no. 5, p. 365–378.
12. HUML, O. – ČADA, F. – BÖHM, K., et al. Granulocytární ehrlichioza u psa. *Veterinářství*, 1996, roč. 46, č. 11, s. 464–466.
13. CHEN, SM. – DUMLER, JS. – BAKKEN, JS., et al. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, vol. 32, no. 3, p. 589–595.
14. LÁŠIKOVÁ, S. – PÍCHA, D. – MORAVCOVÁ, L. Sérové HGE protilátky u pacientů s lymeskou boreliózou v České republice. *Klin. Mikrob. Inf. Lék.*, 2000, roč. 6, č. 4, s. 112–115.
15. LEPIDI, H. – BUNNELL, JE. – MARTIN, ME., et al. Comparative pathology and immunohistology associated with clinical illness after Ehrlichia phagocytophila-group infections. *Am. Trop. Med. Hyg.*, 2000, vol. 62, no. 1, p. 29–37.
16. LOTRIC-FURLAN, S. – AVSIC-ZUPANC, T. – PETROVEC, M., et al. Clinical and serological follow-up of patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 5, p. 899–903.
17. MAEDA, K. – MARKOWITZ, N. – HALLEY, RC., et al. Human infection with Ehrlichia Canis, a leukocyte Rickettsia. *N. Engl. J. Med.*, 1987, vol. 316, no. 11, p. 853–856.
18. PETROVEC, M. – LOTRIC, LS. – ZUPANC, TA., et al. Human disease in Europe caused by granulocytic Ehrlichia species. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, no. 4, p. 1556–1559.
19. TAN, HP. – DUMLER, JS. – MALEY, JR., et al. Human monocytic ehrlichiosis: An emerging pathogen in transplantation. *Transplantation*, 2001, vol. 71, no. 11, p. 1678–1680.
20. ZEMAN, P. – PAZDIORA, P. – RÉBL, K., et al. Výskyt protilátek proti granulocytárním ehrlichii u západočeské a středočeské populace. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2002, roč. 4, č. 1, s. 13–18.
21. ZEMAN, P. – PAZDIORA, P. Současné poznatky o ehrlichioze. *Prakt. Lékař*, 2004, roč. 84, č. 12, s. 714–717.

Korespondence: MUDr. Petr Knížek
Přeloučská poliklinika, a. s.
Libušina 203
535 01 Přelouč
e-mail: pekni@seznam.cz

Do redakce došlo 5. 8. 2009