



STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV

## Lidská granulocytární anaplazmóza (HGA)

Základní informace o onemocnění HGA převzaté z webu ECDC.

### Lidská granulocytární anaplazmóza (HGA)

#### Původce

Lidská granulocytární anaplazmóza (HGA) je infekce přenášená klíšťaty *Ixodes*, původcem onemocnění je bakterie *Anaplasma phagocytophilum* infikující typicky neutrofilů.

Granulocytární anaplazmóza je nejrozšířenější infekcí přenášenou klíšťaty u zvířat v Evropě (Stuen et al., 2007) a jak její geografické rozložení, tak výskyt klíšťat komplexu *Ixodes ricinus* (zejména *Ixodes ricinus* a *Ixodes persulcatus* v Evropě) narůstají se zeměpisnou šířkou a nadmořskou výškou (Stuen et al., 2015, Medlock et al., 2013). Jednotlivci jsou nejvíce ohroženi v době aktivity klíšťat, od jara do podzimu.

Navzdory zvyšující se prevalenci *Anaplasma phagocytophilum* u zvířecích hostitelů nejsou lidské případy časté, i když jsou pravděpodobně podhodnoceny kvůli nespecifickým klinickým příznakům (symptomy podobné chřipce). Americké kmeny prokázaly vyšší morbiditu a mortalitu (<1%). V Evropě dosud žádný fatální případ u lidí nebyl zaznamenán.

#### Klinický obraz

Inkubační doba je v rozmezí 5 - 21 dní, většina onemocnění se vyskytuje v období duben-říjen.

Klinickým projevem je obvykle akutní nespecifické febrilní onemocnění trvající 2 - 11 dní.

U 70-95 % infikovaných osob je přítomna horečka (> 38,5 °C), malátnost, myalgie a bolesti hlavy, někdy také artralgie, postižení jater (zvýšené jaterní transaminázy), poruchy centrálního nervového systému (zmatenost, neurologické příznaky), gastrointestinálního systému (nevolnost a zvracení) nebo respirační příznaky (dýchací obtíže). U menšiny pacientů se může objevit vyrážka (nesvědčící zarudnutí). Fatální infekce se vyskytují zřídka, ale infekce může vyústit v multiorgánové selhání. Pacientům s trombocytopenií a/nebo leukopenií, kteří jsou vystaveni expozici klíšťat, by měla být věnována zvýšená pozornost. Popsány byly případy onemocnění spojené s transfuzí krve, kdy bakterie *A. phagocytophilum* přežila jeden týden ve vzorcích zmražené krve.

Onemocnění může proběhnout i bez klinických příznaků. V případě, že je onemocnění doprovázeno vyrážkou, by měla být anaplazmóza zahrnuta do diferenciální diagnostiky infekcí přenášených klíšťaty.

Přestože klinické průběhy onemocnění popsané v Evropě jsou podobné průběhům onemocnění v USA, jsou evropské případy obecně považovány za mírnější. Existují důkazy o heterogenitě kmenů, které by mohly korelovat s predilekcí hostitele a výslednou patogenezí. Většina evropských případů HGA se vyskytuje jako



mírná nebo dokonce asymptomatická infekce s úplným zotavením v průběhu 2 týdnů, a to i při absenci specifické léčby (Bakken and Dumler, 2006).

## Přenos

Hlavním přenašečem *A. phagocytophilum* v Evropě je klíště *I. ricinus* s prevalencí v jednotlivých zemích v rozmezí 0,5 až 34% (Christova et al., 2001; Egyed et al., 2012), s vysokou variabilitou uvnitř zemí a mezi nimi. Ve střední a východní Evropě byla zjištěna vysoká variabilita prevalence v různých zemích, od nízkých hodnot v Maďarsku a Moldavské republice (0,5%-2,4%), středních hodnot na Slovensku a v Rusku (8%-9%) až po vysoké hodnoty 34% v Bulharsku. Tato variabilita by však mohla být ovlivněna samotnými studiemi (použitá metoda, cílové geny), strukturou populace klíštěte, protože u dospělých jedinců byla zjištěna vyšší prevalence bakterií ve srovnání s nymfami (Matei et al., 2015) nebo geografickými vzory a strukturou stanovišť. Jako možný přenašeč infekce byly sledovány i jiné druhy klíšťat *Ixodes*. Ve východní Evropě byl jako významný vektor označen druh *I. persulcatus* (Stuen et al., 2015).

### Způsob přenosu

Onemocnění se nejčastěji šíří kousnutím klíšťat. Klíšťata se mohou nakazit od infikovaných zvířecích hostitelů. Kmeny patogenní pro člověka mohou být přenášeny klíšťaty sajícími na koních, psech, domácích nebo volně žijících přežvýkavcích (některé kmeny), jezcích a divoké kančí zvěři. Jak v USA, tak v Evropě byly popsány případy lidské granulocytární anaplazmózy po transfuzi krve nebo červených krvinek. V USA byl popsán také perinatální přenos z matky na dítě.

### Rizikové skupiny

Všechny osoby vystavené riziku kousnutí klíštětem:

- o Lidé žijící v endemických oblastech výskytu klíšťat
- o Lidé žijící ve venkovských oblastech
- o Pracovníci na farmách
- o Lesní pracovníci
- o Lovci (kteří jsou v úzkém kontaktu s rezervoárovými hostiteli a jejich klíšťaty)
- o Lidé, kteří mají psy (tráví více času v parcích, se svými psy)
- o Lidé cestující do endemických oblastí HGA

## Prevence

K prevenci onemocnění anaplazmózou není v současnosti k dispozici žádná registrovaná očkovací látka. V prevenci onemocnění je doporučeno nepobývat v místech s vysokou trávou, kapradinami apod. Při pobytu v přírodě nosit vhodný oděv (tj. oblečení světlých barev s dlouhými rukávy a nohavicemi, zasunout kalhoty do ponožek). K dalším preventivním opatřením patří použití repelentů proti hmyzu jak na kůži, tak na oblečení, časté kontroly kůže (obzvláště podpaží, třísla, nohy, pupek, krk a hlava; oblast vlasové linie u dětí) a včasné odstranění přisátých klíšťat, aby bylo minimalizováno riziko přenosu infekce. Odstranění se provádí uchopením klíštěte, co možná nejbližší k sacímu ústrojí pomocí kleští nebo pinzety, a pak jemným vytažením rovně ven, bez stlačení, trhání nebo kroucení. Místo zákusu je třeba umýt mýdlem a vodou, následně použít dezinfekční prostředek na kůži (alkohol, jód). Při odstraňování klíšťat by neměl být používán olej, benzín



nebo zápalky, protože při tomto způsobu odstraňování klíštěte může dojít k uvolnění velkého množství slin obsahujících bakterie do místa přisátí. Odstraněná klíšťata by měla být pomocí pinzety zabalena do např. toaletního papíru a spláchnuta do toalety. Podrobnější informace naleznete na webové stránce ECDC: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/prevention-and-control/protective-measures-ticks>

## Diagnostika

Podezření na onemocnění anaplazmózou na základě klinických příznaků a anamnézy pacienta je potřeba potvrdit pomocí specializovaných konfirmačních laboratorních testů.

Ke správné diagnóze může vést i vyhodnocení laboratorních výsledků pacienta. U onemocnění anaplazmózou může být přítomna trombocytopenie, leukopenie nebo zvýšené hladiny jaterních enzymů. "Zlatý" standardní sérologický test pro diagnostiku anaplazmózy je nepřímý imunofluorescenční test (IFA) s použitím antigenu *A. phagocytophilum*, který se provádí na párových vzorcích séra za účelem prokázání signifikantního (čtyřnásobného) zvýšení titrů protilátek. První vzorek by měl být odebrán v prvním týdnu onemocnění (a je obecně negativní) a druhý o 2 až 4 týdny později. IgM protilátky jsou méně specifické než IgG protilátky a pravděpodobněji generují falešně pozitivní výsledky. Pozitivita pouze samotných IgM protilátek by neměla být považována za laboratorní potvrzení diagnózy.

Během akutní fáze nemoci lze onemocnění prokázat polymerázovou řetězovou reakcí (PCR). Tato metoda je časně vysoce senzitivní, ale po podání vhodných antibiotik rychle senzitivitu ztrácí. Také negativní výsledek nevylučuje diagnózu, jelikož kolísající hladina bakteriémie může způsobit falešně negativní výsledky. Během prvního týdne onemocnění může až u 20 % pacientů odhalit mikroskopické vyšetření krve morulu *Anaplasmy* v cytoplasmě bílých krvinek. V některých komerčních laboratořích jsou k dispozici testy enzymové imunoanalýzy (EIA). Nicméně, EIA testy jsou spíše kvalitativní než kvantitativní, což znamená, že poskytují pouze pozitivní/negativní výsledek a jsou méně užitečné pro porovnávání změn v titrech protilátek mezi párovými vzorky. Identifikace prostřednictvím izolace kultury není běžně dostupná a při rutinním vyšetření hemokultur nelze *A. phagocytophilum* detekovat.

## Léčba

Profylaktické podání antibiotik k prevenci anaplazmózy se ani v endemických oblastech nedoporučuje. Léčba je neúčinnější při zahájení léčby v rané fázi onemocnění. Doxycyklin je vysoce účinný a nebyly hlášeny postterapeutické relapsy. Obvykle dochází k rychlé odpovědi na léčbu s výrazným klinickým zlepšením během 24 až 72 hodin. Možná alternativa pro pacienty s alergií na doxycyklin nebo s mírným onemocněním během těhotenství je rifampicin. Jiná antibiotika jako jsou chinolony, cefalosporiny, peniciliny a makrolidy jsou neúčinná (St Clair a Decker, 2012; Bakken a Dumler, 2015; Dumler a Walker, 2015) a použití sulfonamidů během akutního onemocnění může zhoršit závažnost infekce.

**Poznámka: V České republice bylo v letech 2007-2017 hlášeno 53 případů onemocnění.**

## Literatura

- <https://ecdc.europa.eu/en/infectious-diseases-public-health/human-granulocytic-anaplasmosis/factsheet-human-gra>
- Bakken JS and Dumler JS. Human Granulocytic Anaplasmosis. *Infectious disease clinics of North America*, 2015, 29(2): 341-355.



- Bakken J S and Dumler JS. Clinical Diagnosis and Treatment of Human Granulocytotropic Anaplasmosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, 1078: 236-247. doi:10.1196/annals.1374.042
- Christova I, Schoul, L, van de Pol I, Park J, Panayotov S *et al.* High prevalence of granulocytic ehrlichiae and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks from Bulgaria. *Journal of clinical microbiology*, 2001, 39(11): 4172-4174.
- Dumler JS and Walker DH. *Ehrlichia chaffeensis* (Human Monocytotropic Ehrlichiosis), *Anaplasma phagocytophilum* (Human Granulocytotropic Anaplasmosis), and Other Anaplasmatacea. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 8th Edition, 2015, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, pp 2227-223.
- Egyed L, Élő P, Sréter-Lancz Z, Széll Z, Balogh Z and Sréter T. Seasonal activity and tick-borne pathogen infection rates of *Ixodes ricinus* ticks in Hungary. *Ticks and tick-borne diseases* 2012, 3(2), 90-94.
- Matei IA, Kalmár Z, Magdaş C, Magdaş V, Toriay H *et al.* (2015). *Anaplasma phagocytophilum* in questing *Ixodes ricinus* ticks from Romania. *Ticks and tick-borne diseases* 2015, 6(3): 408-413.
- Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A *et al.* Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasites and Vectors* 2013, 6(1): 1-11.
- Silaghi C, Skuballa J, Thiel C, Pfister K, Petney T *et al.* . The European hedgehog (*Erinaceus europaeus*)-a suitable reservoir for variants of *Anaplasma phagocytophilum*?. *Ticks and tick-borne diseases* 2012, 3(1): 49-54.
- St Clair K, Decker CF. Ehrlichioses: anaplasmosis and human ehrlichiosis. *Dis Mon.* 2012, 58(6):346-54.
- Stuen, S. *Anaplasma phagocytophilum*-the most widespread tick-borne infection in animals in Europe. *Veterinary research communications* 2007, 31(1): 79-84.
- Stuen S, GranquistEG, and Silaghi C. *Anaplasma phagocytophilum*-a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *The biology and ecology of ticks shape the potential for the transmission of zoonotic pathogens.*, 2015: 39.