

Akutní renální postižení u pacienta s ehrlichiózou

MUDr. Magdaléna Mokrejšová, MUDr. Jiří Žabka, CSc.

I. interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK Praha,

Ehrlichioza je infekční onemocnění přenášené klíšťaty, agens se nazývá *Anaplasma* (dříve *Ehrlichia*) *phagocytophilum*, jedná se o intracelulární bakterii s afinitou ke granulocytům a způsobující poruchy imunity. Tato kazuistika dokumentuje vývoj akutního renálního postižení u pacienta s chronickou ehrlichiózou, jehož příčinou bylo těžké parainfekční poškození ledvinového tubulointersticia při septickém stavu způsobeném oportunní infekční endokarditidou a bronchopneumonií. Pro vývoj renálního postižení bylo stěžejní zvládnout sepsi cílenou antibiotickou terapií a eradikací ehrlichiozy doxycyklinem.

Klíčová slova: *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *phagocytophilum*, ehrlichioza, akutní renální postižení, parainfekční tubulointersticiální nefritida, močové indikátorové proteiny.

Acute kidney injury in patient with ehrlichiosis

Ehrlichiosis is an infectious disease transmitted by ticks. The name of infectious agent is *Anaplasma* (originally called *Ehrlichia*) *phagocytophilum*. It is the intracellular pathogen with an affinity for granulocytes causing immune disorders. This case report documents the development of acute kidney injury in patient with chronic ehrlichiosis, that was reason of severe parainfectious injury of renal tubulointerstitium during sepsis due to infectious endocarditis and bronchopneumonia. Management of sepsis by antibiotic therapy and eradication of ehrlichiosis (doxycycline) was crucial.

Key words: *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *phagocytophilum*, acute kidney injury, parainfectious injury of renal tubulointerstitium, urinary marker proteins.

Interní Med. 2013; 15(1): 22–24

Úvod

Ehrlichioza je infekční onemocnění přenášené klíšťaty. Agens se nazývá *Anaplasma* (dříve *Ehrlichia*) *phagocytophilum*. Jedná se o gramnegativního intracelulárního patogena s afinitou ke granulocytům, řadí se mezi rickettsiízy (1). Poprvé byla popsána v USA v 90. letech 20. století, je rozšířena i v Evropě a v České republice (2). Příznaky ehrlichiozy jsou velmi různorodé:

- nespecifické: třesavka, horečka, únava, malátnost, bolesti hlavy a kloubů,
- postižení trávicího systému: nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, nechutenství, hepatosplenomegalie,
- postižení respiračního systému: kašel, pneumonie,
- neurologické postižení: aseptická meningitida,
- lymfadenopatie,
- makulopapulózní nebo petechiální exantém.

Často je zaměňována za boreliózu (tzv. „atypická lymfická borelióza“), která je rezistentní na terapii beta-laktamáty a makrolidy. Při terapii ehrlichiozy jsou účinné pouze tetracykliny – doxycyklin. Diagnostika je založena na serologickém vyšetření nepřímou imunofluorescencí, průkazem PCR DNA a mikroskopické identifikaci patogena v granulocytech v krevním nátěru.

U ehrlichiozy jsou velmi časté oportunní infekce, neboť dochází k postižení imunitního stavu pacienta. Inkubační doba je přibližně 14 dní – mezi 7–21 dny (3, 4).

Výskyt boreliózy v ČR je poměrně častý, dle práce Balátové (5) byla ehrlichioza při vyšetření 165 pacientů v riziku lymfické boreliózy v letech 2005–2010 prokázána u 21,8 % vyšetřených pacientů. Kybicová (6) vyšetřila vzorky 118 nasátých klíšťat a prokázala serologickou pozitivitu ve 26 %.

Kazuistika

Pacient narozen 1949.

Rodinná anamnéza je bez relevantních údajů.

V osobní anamnéze je důležitý údaj o ICHS – v roce 1993 prodělal infarkt myokardu zadní stěny. V roce 2002 absolvoval radiofrekvenční ablaci pro AVNRT (atrioventrikulární nodální reentry tachykardii), v roce 2003 byl implantován kardiostimulátor pro AV (atrioventrikulární) blok II. stupně Mobitzova typu.

Opakovaně pozoroval přisátí klíštěte.

V červenci 2007 a říjnu 2007 byl hospitalizován pro febrilie nejasné etiologie, suspekce na infekční endokarditidu nebyla potvrzena dle transezofageální echokardiografie. Od října 2007 pozoroval makulózní exantém na trupu a horních končetinách, dle biopsie byl nález uzavírán jako parapsoriáza (tj. parainfekční pro-

jev při bakteriální infekci). Od roku 2008 byl hematologicky vyšetřován pro uzlinový syndrom s negativním nálezem.

Zpětně lze tyto projevy hodnotit jako klinické symptomy ehrlichiozy.

Nynější onemocnění: Od září 2010 byl pacient pro opakované febrilní špičky přeléčen praktickým lékařem chinolonem, avšak bez efektu. V listopadu 2010 byl pacient hospitalizován v oblastní nemocnici pro perzistující horečky, byla zachycena pozitivní hemokultura s nálezem *Staphylococcus species*. Pro suspekci na infekční endokarditidu stimulačního systému byl pacient přeložen koncem listopadu 2010 na Kardiologickou kliniku FNKV. Při překladech měl pacient mikrocytární anémii, trombocytopenii a akutní renální postižení s hodnotou kreatininu 260 $\mu\text{mol/l}$. Od začátku hospitalizace byl pacient antikoagulován nízkomolekulárním heparinem (enoxaparinum). Dle transezofageální echokardiografie byla potvrzena vegetace na stimulační elektrodě v pravé síni o velikosti 8x8 mm, proto byl pacient na ATB terapii linezolidem od 2. dne hospitalizace a poté byla provedena extrakce kardiostimulačního systému. Pro progredující akutní renální oligurické postižení s nutností hemodialýzy (HD) byl pacient na začátku prosince přeložen na Oddělení nefrologické intenzivní péče FNKV. Při překladech dominovala v klinickém obraze epistaxe s anemizací, dušnost a celková nevěle pacienta.

Tabulka 1. Vývoj laboratorních ukazatelů při terapii za hospitalizace

	začátek listopadu	13. den	14. den	35. den	47. den	65. den
Kreatinin (μmol/l)	243	710	589	575	235	195
CRP (mmol/l)	27,7	82,3	139	31,8	5,1	2
destičky (10 ⁹ /l)	67	17	12	82	116	129
terapie	Hospit. ve FNKV	Změna ATB vankomycin a cefotaxim	Vysazení heparinu – dále citrát. HD	Ukončení HD	Změna ATB doxycyklin	Dimise

Fyzikální nález

Objektivně byla při přijetí přítomna masivní epistaxe, petechie na dolních končetinách, dýchání s chrůpky s maximem při bazích bilaterálně, hepatomegalie +5 cm ve střední čáře medioklavikulární.

Laboratorní vyšetření

Při překladech na nefrologické oddělení byla hladina kreatininu 710 μmol/l, urey 18 mmol/l, eGFR MDRD (odhadovaná glomerulární filtrace vypočítaná dle vzorce vypracovaného týmem studie MDRD – Modification of Diet in Renal Disease) 0,08 ml/s/1,73 m². V močovém chemickém vyšetření dominoval nález bílkoviny na 2 arbitrární jednotky, kvantitativní proteinurie 2,39 g/24 hod. Dále byla přítomna v močovém sedimentu erytrocyturie 2901, leukocyturie 11.

Po překladech dále progredovala trombocytopenie až k hodnotám 17x 10⁹/l trombocytů s těžkou epistaxí (vyžadující zadní nosní tamponádu) a četnými petechiemi. Byla přítomna mikrocytární hypochromií anémie (hemoglobin 77 g/l) s negativním nálezem schistocytů. Koagulační parametry byly v normě. Přetrvávala elevace CRP a febrilie, které nereagovaly na antibiotickou (ATB) terapii linezolidem.

Dle sonografického vyšetření břicha bylo přítomno edematózní prosáknutí obou ledvin, dle rentgenového snímku srdce a plic byl nalezen rozsáhlý plošný infiltrát v rozsahu dolního a středního plicního laloku vpravo. Ze sputa byla vykultivována *Klebsiela pneumoniae* citlivá na vankomycin a cefotaxim.

Ostatní mikrobiologická vyšetření na nefrologickém oddělení byla opakovaně negativní (hemokultury, moč), při vyšetření humorální imunity bylo zjištěno snížení C3 složky komplementu na 0,5 g/l, ostatní parametry byly v normě.

Dále bylo provedeno vyšetření indikátorových proteinů v moči, což jsou bílkoviny o různé velikosti, které jsou za normálních okolností přítomny v moči jen ve velmi malých koncentracích. Např. albumin v moči je ukazatelem hemodynamických změn a dysfunkce endotelu, či poruchy tubulární resorpce. Zvýšení koncen-

Tabulka 2. Vývoj laboratorních ukazatelů po dimisi

čas od dimise	1 týden	2 měsíce	5 měsíců
Kreatinin (μmol/l)	150,3	111,8	98,1
eGFR MDRD ml/s/1,73m ²	0,688	0,968	1,122
CRP (mmol/l)	4,5	0,61	6,66
destičky (10 ⁹ /l)	162	157	195

trací IgG v moči je ukazatelem poruchy stěny glomerulu či zánětlivé syntézy v intersticiu. Alfa1 mikroglobulin v moči indikuje poškození tubulů, alfa2 makroglobulin se vyskytuje u postglomerulárních afekcí (záněty, hematurie). Hodnocení kvantitativního zastoupení jednotlivých indikátorových proteinů v moči umožní odlišit typ a lokalizaci renální poškození: glomerulární, tubulární či postrenální poškození. U našeho pacienta vyšetření močových indikátorových proteinů prokazovalo převahu zastoupení IgG a alfa1 mikroglobulinu, svědčilo tedy pro poškození typu primární tubulointersticiální nefritidy.

Průběh hospitalizace a terapie

Po přechodu na nefrologické pracoviště byl pacient hemodialyzován s použitím miniheparinizace. Pro prohlubující se trombocytopenii (až na 12x 10⁹/l trombocytů) byl pacient vyšetřen na přítomnost protilátek proti trikomplexu heparin-destičkový faktor 4 (PF4)-destičkový membránový receptor Fcγ2a. Byla zjištěna heparinem indukovaná trombocytopenie II. typu (HIT II), která vznikla v důsledku podávání nízkomolekulárního heparinu podávaného od počátku hospitalizace v oblastní nemocnici a prohloubila se antikoagulační nefrakcionovaným heparinem při hemodialýze. Proto bylo podávání enoxaparinu a heparinu přerušeno a dále byla u pacienta používána citrátová antikoagulace při hemodialýze (tabulka 1).

Pro rozvoj rozsáhlé pravostranné bronchopneumonie s kultivací *Klebsiela pneumoniae* byla upravena antibiotická terapie (vankomycin a cefotaxim).

Pro výraznou axilární a inguinální lymfadenopatii, která měla podle ultrasonografického vyšetření reaktivní charakter, byla vyslovena suspekce na zoonózu. Avšak vyšetření na leptospiry, toxoplazmu, brucely, listerie a tulare-

mii byla serologicky negativní, byla prokázána doznívající akutní fáze či reaktivace lymeské boreliózy. Byla prokázána *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum* IgG v titru 1:64 (silná pozitivita) a u pacienta byla zahájena 4týdenní léčba doxycyklinem.

Průběh renálního onemocnění

Hemodialyzační léčba byla provedena celkem 13x: 4 hemodialyzační sezení byla s heparinem a po diagnostice HIT II bylo provedeno 9 hemodialyzačních výkonů s citrátovou antikoagulací. S ústupem infekčního stavu došlo k pozvolnému vzestupu diurézy a následně rozvojem polyurické fáze renálního poškození (diuréza 6000–9000 ml/den), postupně došlo k reparaci renálních funkcí umožňující dimisi (tabulka 1). Při ambulantním sledování došlo k úplné reparaci renálních parametrů, hodnoty trombocytů jsou ve standardním rozmezí a laboratorní i klinické projevy infekčního stavu odezněly (tabulka 2).

Etiologie renálního poškození nemohla být stanovena renální biopsií z důvodu extrémní trombocytopenie a vysokého rizika krvácivých komplikací. Vycházeli jsme z anamnézy, klinického průběhu a odpovědi na terapii, vyšetření močových indikátorových proteinů a imunologického vyšetření. Jednalo se s největší pravděpodobností o důsledek septického stavu při infekční endokarditidě a bronchopneumonii s parainfekční těžkou intersticiální nefritidou se zánětlivou syntézou v intersticiu (dle vyšetření močových indikátorových proteinů).

Historii onemocnění lze shrnout pravděpodobně takto: v létě 2007 v souvislosti s přisátím klíštěte došlo zřejmě k infekci *Anaplasma phagocytophilum* (ehrlichioza) s klinickými projevy (febrilie, makulopapulózní exantém, lymfadenopatie, hepatomegalie). Důsledkem bylo

postižení granulocytů a sklon k oportunním infekcím (infekční endokarditida a bronchopneumonie).

Závěr

Ehrlichioza vedla k poruše imunity s rozvojem infekčních komplikací – infekční endokarditidy a rozsáhlé bronchopneumonie. Septický stav způsobil akutní renální postižení – zejména těžké zánětlivé postižení intersticia. Stěžejní úlohu sehrálo zvládnutí infekčních komplikací s následnou reparací renálních funkcí. Eradikace ehrlichiozy doxycyklinem upravila imunitní stav pacienta.

Infekce *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum* je v Evropě relativně rozšířená zoonóza, která může mít těžký průběh se závažnými život ohrožujícími komplikacemi.

Literatura

1. Bakken JS, Dumler JS. Ehrlichiosis and anaplasmosis. *Infect Med* 2004; 21: 433.
2. Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol* 2004; 293 (Suppl 37): 27.
3. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS. Ehrlichiosis in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 1): S45.
4. Zeman P, Pazdiora P. Současné poznatky o ehrlichioze. *Praktický lékař* 2004; 84(12): 714–717.
5. Balátová P, Kurzová Z, Hulínská D. Serology of Lyme borreliosis and human granulocytic ehrlichiosis in 2005–2010. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2011 Jun; 60(2): 74–76.
6. Kybicová K, Schánilec P, et al. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in dogs in the Czech republic. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2009 Dec; 9(6): 656–661.

Článek přijat redakcí: 25. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2012

MUDr. Magdaléna Mokrejšová

I. interní klinika FNKV a 3. LF UK Praha

Nefrologická intenzivní péče

Šrobárova 50, Praha 10, 100 34

Magdalena.mokrejsova@seznam.cz
