

טולרמיה

《TULAREMIA》

ד"ר אבי אור-אורטגו

מבוא

שחקר את קדחת זבובי הצבאים, וב־1921 גילה שהיא מועברת לאדם, ונגרמת ע"י חיידק זה. בתקופת מלחה"ע השניה למדו היפנים והאמריקאים על השימוש במחולל זה למטרות התקפיות. קיימת השערה כי מגפות הטולרמיה שהפילו אלפי חללים בקרב חיילים גרמנים ורוסים ואזרחי העיר סטלינגרד, נגרמו במתכוון ע"י הצבא הסובייטי [6]. גם לאחר המלחמה עסקו שתי המעצמות בלימוד החיידק לצרכים מלחמתיים, והרוסים אף ייצרו חיידק העמיד לאנטיביוטיקה ולחיסון [6].

אפידמיולוגיה

המחלה שכיחה יותר בצפון אמריקה, באירופה, במזה"ת, ברוסיה וביפן, ונדירה באנגליה, באפריקה, במרכז אמריקה, בדרומה ובאוסטרליה; הנפגעים העיקריים הינם כפריים. המחלה מועברת לאדם בעיקר דרך עקיצת חרקים (זבובים

מחלת הטולרמיה הינה מחלה זואונוטית, הנגרמת ע"י חיידק תור־תאי גרם־שלילי, *Francisella tularensis*. חיידק זה מתאים לשמש כנשק ביולוגי (נ"ב) עקב מידת ההדבקה הגבוהה שלו בהפיכה לאוירוסול. לפי מודל תיאורטי נמצא כי אם ייחשפו 100,000 אנשים ל־ענן טולרמי", 82,500 מהם צפויים לחלות בטולרמיה, ומתוכם צפויים למות 6188 (תמותה של 6.2%). ההוצאות הרפואיות הכרוכות בהתקפה כזו מוערכות ב־456-561 מיליון דולר [5-1].

רקע היסטורי ושימוש כנ"ב בעבר

המחלה הוכרה כבר בתחילת המאה ה־19 ביפן. בארה"ב תוארה המחלה לראשונה ב־1911 באיזור טולאר (Tular) בקליפורניה, כתסמונת דמוית דבר בסנאים. מקרה התחלואה הראשון באדם תואר ב־1914. המחולל, *Francisella tularensis*, נקרא ע"ש אדוארד פראנסיס

וקרציות בארה"ב ויתושים באירופה). המאגר העיקרי של החיידק בצפון אמריקה הינו בקרציות, והוא מועבר כנראה דרך צואתן. מגע עם תוצרים מזוהמים של בע"ח מהווה דרך הדבקה נפוצה נוספת. בין היונקים, הארנב הינו המאגר השכיח ביותר בצפון אמריקה, והחיידק בודד גם מחיות מים. דרכי הדבקה נוספות הינן אוירוסול, שתיית מים מזוהמים ונשיכה ע"י מכרסם או בע"ח ביתי. **אין הדבקה מאדם לאדם.**

ההארעות המדווחות ירדה בארה"ב מ-0.15 מקרים ל-100,000 תושבים לשנה ב-1965, לכ-0.04 מקרים ל-100,000 תושבים בשנת 1994. ירידה זו נובעת כנראה מהירידה בצייד הארנבות ומירידה באבחון המחלה עקב טיפול אנטיביוטי אמפירי באמינוגליקוזידים במחלות חום מסיבה בלתי מזוהה. בארץ לא דווחו מקרי טולרמיה בעשור האחרון.

המחולל ופתוגנזה

Francisella tularensis הינו חיידק קוקי-מתג גרם-שלילי, חסר תנועה, אירובי-אובליגטורי. החיידק דורש לגדילתו ציסטאין או ציסטין, ולכן אינו גדל על רוב המצעים המוצקים, אלא על מצעים מיוחדים כדוגמת אגר שוקולד. לכל הזנים ישנה לקטמזה. אלימות החיידק נשמרת במשך שבועות במים, באדמה ובהפרשות, ובמשך שנים בבשר קפוא, אך ניתן להשמידו בקלות ע"י חימום ב-55°C למשך 10 דקות. זני טולרמיה העמידים לסטרפטומיצין פותחו בשתי המעצמות, וקיים דיווח על פלסמידים המקנים עמידות לטטרציקלין ולכלוראמפניקול שהונדסו לחיידק זה [6].

קיימים שני זנים עיקריים של החיידק:

1. *Francisella tularensis tularensis* הינו הזן השכיח ביותר בארה"ב. מקורו ממכרסמים, מיתושים ומקרציות. זן זה הינו אלים מאד לאדם, ונבדל מהזן השני בכך, שיוצר חומצה מגליצרול ויש לו פעילות האנזים ציטרולין יוראידז (citruiline ureidase).
2. *Francisella tularensis paleoceretica* הינו הזן השכיח יותר מחוץ לארה"ב. ניתן לבודדו ממים ומיתושים, ויחסית אינו אלים לאדם.

שני הזנים אינם ניתנים לאבחנה סרולוגית, אך ניתן להבדיל ביניהם ע"י אנליזה של ה-RNA הריבוזומלי 16S. החיידק חודר לגוף האדם דרך פגוע, או דרך ריריות העיניים, ודרך דרכי הנשימה והעיכול. לכן, ניתן לגרום להדבקה גם ע"י מתן החיידק בתרסיס אוירוסול. כאשר

דרך החדירה הינה עורית או נשימתית, די בכמות של 10-50 חיידקים לגרום מחלה.

החיידק מתפשט ממקום הכניסה לבלוטות לימפה אזוריות, ומשם מגיע דרך מערכת הלימפה והדם לאיברים מרוחקים. החיידק מתרבה בתוך מאקרופאגים, והתגובה החיסונית מתפתחת בשני שלבים: בשלב המוקדם, המתחיל פחות מ-3 ימים לאחר ההדבקה, המנגנון החיסוני העיקרי אינו תלוי בתאי T. בשלב השני המתחיל מאוחר יותר, המנגנון החיסוני תלוי בתאי T. התגובה החיסונית התאית מהווה את מנגנון ההגנה העיקרי, ולא ברור אם למערכת ההומורלית תפקיד משמעותי בהגנה מפני החיידק; נוגדנים ספציפיים מסוג IgG, IgA ו-IgM מופרשים כשניים עד שלושה שבועות מההדבקה, אך העברתם הסבילה לחיות ניסוי אינה גורמת להרג החיידק האלים.

תופעות קליניות

המחלה מתפתחת לאחר 3-5 ימי דגירה באחת מהצורות הבאות: Ulceroglandular (בכ-75-85% מהמקרים), Typhoidal (בכ-15-5% מהמקרים), Glandular (בכ-10-5% מהמקרים), Oculoglandular (בכ-2-1% מהמקרים), ובצורה פארינגיאלית או ריאתית. לאחר תקופת דגירה ממוצעת של 3-5 ימים (2-10 ימים), מופיעים תסמינים "שפעתיים" בלתי ספציפיים. בנוסף עלולים להופיע שיעול וכאבי שרירים כמו גם תלונות פחות ספציפיות ופחות שכיחות כמו כאבים בחזה, בגרון או בבטן, כאבי פרקים, כאבי גב ו/או צוואר, הקאה, שלשול, וצריבה במתן שתן. למרות החום הגבוה בחלק מהמקרים הדופק אינו מואץ. בהמשך המחלה, מתאפיינת התמונה הקלינית ע"פ אחת מצורות ההסתמנות הנ"ל.

Ulceroglandular Tularemia – צורה זו מתאפיינת בנגע עורי המלווה בהגדלת בלוטות לימפה. הנגע מתחיל כפפולה אדומה וכואבת, העוברת נמק והופכת לכיב רגיש בעל שוליים מורמים. הכיב הינו בד"כ כיב בודד בגודל 0.3-0.4 ס"מ, ומלווה בלימפואדנופאתיה אזורית כואבת. צורה נוספת של טולרמיה הדומה לנ"ל, אך ללא ערוב עורי נקראת **Glandular Tularemia**.

הבלוטות (בשתי הצורות) רכות ובגודל ממוצע של כ-2 ס"מ. בד"כ מוגדלת בלוטה אחת בלבד, אשר עשויה להפוך לפלוקטואנטיית, להתנקז עצמונית, או להישאר מספר שנים.

Oculoglandular Tularemia – צורה המערבת בעיקר את הלחמיות. מתאפיינת כדלקת לחמיות, שהינה דו צדדית

הסתמנויות נוספות נדירות יותר של טולרמיה כוללות: פריקרדיטיס, אנטריטיס, אפנדיציטיס, פריטוניטיס, מנינגיטיס, אטקסיה, ואריתמה נודוזום. פריחה מופיעה בעד כ־35% מהמקרים.

בדיקות המעבדה אינן ספציפיות. רק לעיתים מראה ספירת הדם לויקוציטוזיס, לימפוציטוזיס, המופיעה רק בשלבים מאוחרים של המחלה ותרומבוציטופניה. שקיעת דם יכולה להיות מוחשת. בד"כ קיימות עליה קלה ב־LDH ופוספטזה אלקלית, ולעיתים היפונתרמיה, מיוגלובינוריה ועליה ב־CPK כתוצאה מרבדומיוליזיס. Pyuria בשתן יכולה להטעות לכיוון של זיהום בדרכי השתן.

אבחון

האבחנה מבוססת על חשד קליני, רמזים אפידמיולוגיים ובדיקות מעבדה. החשד הקליני לטולרמיה כתוצאה מפזור מכון צריך להתעורר במקרים של התחלה פתאומית של מחלת חום חריפה, המלווה בתסמינים בדרכי הנשימה העליונות, מתפתחת בחלק מהחולים לדלקת ריאות, ומלווה לעתים בלימפאדניטיס הילארית. כאשר תסמונת מסוג זה מופיעה במספר רב של צעירים במקום אחד, בייחוד באזור עירוני, יש לחשוד לפיזור מכון של טולרמיה [6].

האבחנה המבדלת העיקרית הינה מחלת חום ו/או דלקת ריאות, הנגרמת ממיקופלסמה, מכלמידה, מלגיונלה, מקוקסיאלה, או מזיהום של סטפילוקוקוס B. במקרה של לימפאדנופאתיה האבחנה המבדלת רחבה, וכוללת את מגוון הזיהומים המתבטאים בצורה זו. במקרה של דלקת ריאות דוהרת יש לכלול באבחנה המבדלת גם דבר או אנתרקס. ככלל, התקדמות מחלת הטולרמיה איטית יותר מאנתרקס ומדבר, ושיעורי התמותה ממנה נמוכים יותר. כמוכן התמונה הרנטגנית הייחודית של האנתרקס מבדילה

אף היא בין טולרמיה למחלה זו.

האבחון המעבדתי מתבסס על שתי שיטות עיקריות: בדיקה ישירה ואבחון סרולוגי.

בדיקה ישירה – בידוד החיידק בתרבית קשה וממושך, אך ניתן לבדודו מדם, מכיבים, מכיח, ממיץ קיבה, ומהפרשות הלוע ולחמית העין. בידוד החיידק מסוכן להדבקת צוות המעבדה, ופרוצדורות בחומרים מכילי חיידק יש לבצע בתנאי BSL-3. השיטה המהירה ביותר לאבחון החיידק הינה צביעה בעזרת נוגדנים מסומנים פלואורסצנטית, המבוצעת במעבדות ייחוס בלבד.

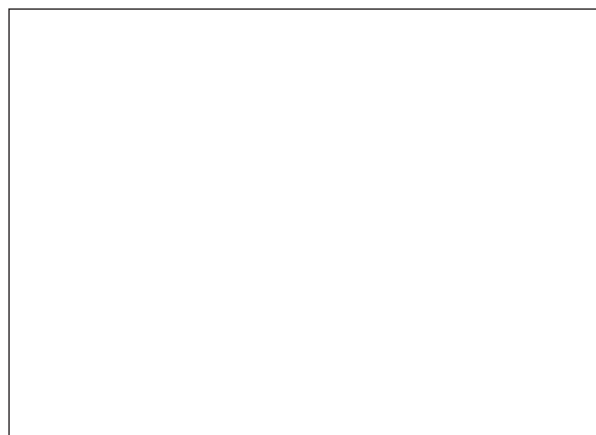
סרולוגיה – רב האבחנות של טולרמיה מתבססות על

ב־12% מהמקרים, עם לימפאדנופאתיה סבי־אזנית וצוארית. חשוב לציין שבמקרה של לוחמה ביולוגית, שבו יהיה זיהום של החיידק בתרסיס, צורה זו יכולה להיות המופע הראשוני העיקרי ויש לחשוד בה בכל מקרה של פוטופוביה ודמעת.

בצורה הפרינגיאלית, תלונתו העיקרית של החולה הינה כאב גרון עז. הדלקת אקסודטיבית ולעיתים מלווה בכיבים. יכולים להתפתח גם אבצס רטרופארינגיאלי ולימפאדניטיס אזורית מוגלתית. יש להבדיל דלקת זו מכאב גרון "פשוט", שיכול להתלוות לכל אחת מצורות המחלה.

Typhoidal Tularemia – מחלת חום, שאינה מלווה בלימפאדנופאתיה משמעותית. צורה זו של המחלה מתאפיינת בתסמינים המערכתיים שתוארו לעיל. שלשול מימי מופיע בצורה זו בלבד. בכ־70-80% מהמקרים ישנה מעורבות ריאתית משנית.

Pneumonic tularemia – בצורה זו ההסתמנות הראשונית העיקרית הינה ריאתית. המחלה מתבטאת כחום עם שיעול (יבש) וכאב בחזה. יש להבדיל צורה זו מדלקת ראות משנית היכולה ללוות כל אחת מהצורות הנ"ל (בעיקר את הצורה הטיפואידלית).



תמונה 1: צילום חזה של חולה עם דלקת ריאות שנגרמה מטולרמיה

בעת פיזור אוירוסולי של חיידק הטולרמיה למטרת ל"ב, באזור מיושב בצפיפות, צפויה לקרות, תוך 3-5 ימים, תחלואה פתאומית של אנשים רבים במחלת חום דמוית שפעת, העשויה לכלול גם פרינגיטיס וברונכיוליטיס, וזו תתפתח בחלק גדול מהם לדלקת ריאות קשה, אשר תהיה התמונה השלטת. בנוסף אופייניים ערוב של הפלאורה ולימפאדנופאתיה הילארית – סימנים הנראים לעיתים בצילום חזה [6].

אבחון סרולוגי ע"י אגלוטינציה או ELISA, כאשר העלייה ברמת הנוגדנים המאפשרת אבחון סרולוגי ספציפי (בכיל נוגדנים של 1/160) מופיעה רק שבועיים ויותר ממועד ההדבקה. רצוי, שאבחון סרולוגי של טולרמיה חריפה יתבסס על עליה של פי 4 (לפחות) בכיל הנוגדנים במהלך המחלה, וזאת מכיוון, שהנוגדנים ל-*F. tularensis* נשארים מספר שנים לאחר ההדבקה הראשונית, ומכיוון שנוגדנים אלה בעלי תגובה צולבת לחיידקים אחרים כמו: ברצללה, פרוטאוס וירסיניה.

התפתחות משמעותית ועליה ביעילות אבחון החיידק המזהם ובמהירותה, וכן ביכולת לבצע זיהוי בתנאי שדה הושגה ע"י שימוש באבחון גנטי מולקולרי בשיטת ה-PCR [3-6].

טיפול וטיהור

ללא טיפול התמותה מטולרמיה אולצרוגלנדולרית וטיפואידלית מגיעה לכ-4% ו-35%, בהתאמה. עם טיפול התמותה הכללית מטולרמיה ירדה באופן משמעותי לכ-1.5-2%.

טיפול הבחירה הוא בסטרפטומיצין במינון של 1 גרם IM כל 12 שעות למשך 10 ימים. (המינון במבוגרים: 7.5-15 מ"ג לק"ג כל 12 שעות, תלוי בחומרה, והמינון לילדים: 15-20 מ"ג לק"ג כל 12 שעות). תגובה לטיפול תופיע תוך 48 שעות. היתרונות בטיפול הבקטריוצידלי בסטרפטומיצין הינן בכך שהעמידות לטיפול וחזרת המחלה נדירות. אפשרות טיפול באנטיביוטיקה בקטריוצידלית נוספת הינה באמינוגליקוזידים כמו גנטמיצין במינון של 3-5 מ"ג/ק"ג ליום IV למשך 10 ימים.

תרופות בקטריוסטטיות כמו כלוראמפניקול וטרציקלין/דוקסיציקלין יעילות, אך תוארו התלקחויות חוזרות לאחר הפסקת הטיפול. ציפרופלוקסצין יעיל לטיפול בטולרמיה, והינו תרופת הבחירה לטיפול בתחלואה המונית בדרך פומית (מינון: במבוגרים – 500 מ"ג פעמיים ביום, וילדים 15 מ"ג לק"ג פעמיים ביום, למשך שבועיים). ניתן להשתמש גם בדוקסיציקלין במקרי תחלואה המונית במינון 100 מ"ג פעמיים ביום למבוגרים ו-2.2 מ"ג לק"ג לילדים למשך 14 יום [6].

הסיכון להיפגע מהרחפה משנית של חיידק הטולרמיה, נמוך ביותר. במקרים בהם בכל זאת יש צורך בטיהור, ניתן לעשותו ע"י שימוש בחומר מלבין ולאחריו באלכוהול

70%. אנשים שנחשפו לנוזל או אבקה המכילים את החיידק צריכים לשטוף את גופם ובגדיהם במים וסבון. ריכוז הכלור במים מספיק בכדי להגן מפני הרעלת טולרמיה במים.

מניעה

מניעה אפשרית ע"י מתן סטרפטומיצין תוך שרירי, שאינו ישים בתנאי לוחמה ביולוגית, וע"י מתן טרציקלינים תוך 24 שעות מהחשיפה במינון של 2 גרם ליום למשך שבועיים. צוות הקונצנזוס האמריקאי ממליץ על שימוש בדוקסיציקלין או בציפרופלוקסצין במינונים שצוינו לעיל [6]. כמו כן, פותח ע"י צבא ארה"ב חיסון נסיוני של חיידק חי מוחלש (live vaccine strain -) שיעיל למניעת טולרמיה טיפואידלית ומחליש את הסימפטומים של טולרמיה אולצרוגלנדולרית. החיסון זמין כ-IND (Investigation New Drug), וחסינות נרכשת תוך שבועיים מקבלתו. בהתחשב בתקופת הדגירה הקצרה של המחלה, ובספקות הקיימים לגבי יעילות החיסון, **לא ממליץ** צוות הקונצנזוס האמריקאי על השימוש בחיסון למניעה לאחר חשיפה [6].

סיכום

החיידק *Francisella tularensis* הגורם למחלת הטולרמיה עובר מבע"ח לאדם, וחוזר בד"כ דרך העור או הריריות ע"י מגע עם חיה מזוהמת, או מעקיצות. ניתן גם להידבק מתרסים או מים המכילים חיידקים וחוזרים לגוף דרך מערכות הנשימה או העיכול. המחלה מתפתחת לאחר 3-5 ימי דגירה באחת מהצורות הבאות: Typhoidal, Ulceroglandular, Oculoglandular, Glandular, ובעזרה הפארינגאלית או הריאתית.

אבחון זיהוי החיידק במעבדה קשה ומסוכן, והאבחנה מבוססת על סרולוגיה החיובית בכ-50-70% מהמקרים שבועים אחרי ההדבקה, ואצל רב הנדבקים תוך 4-8 שבועות מההדבקה.

טיפול הבחירה הינו בסטרפטומיצין תוך-שרירי או בגנטמיצין תוך-ורידי, שניהם למשך 10 יום.

למניעה ניתן לטפל בדוקסיציקלין או בציפרופלוקסצין בתחילת תקופת הדגירה, או מראש ע"י חיסון נסיוני בחיידק חי מוחלש.

- institute of infectious disease, Fort detric
Frederic Maryland. 1998, pp 46-51. [http://
www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/
OnlineRef/FieldManuals/medman/
Handbook.htm](http://www.nbc-med.org/SiteContent/MedRef/OnlineRef/FieldManuals/medman/Handbook.htm)
5. *Francisella tularensis* as a Bioterrorist Agent.
Texas Department of Health, USA.
6. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al.
Tularemia as a biological weapon. JAMA, 2001;
285: 2763-2773.
7. de la Puente-Redondo VA, del Blanco NG,
Gutierrez-Martin CB, et al. Comparison of
different PCR approaches for typing of
Francisella tularensis strains. J Clin Microbiol,
2000; 38: 1016-1022.
8. Berdal BP, Mehl R, Haaheim H, et al. Field
detection of *Francisella tularensis*. Scand J
Infect Dis, 2000; 32: 287-291.
1. Martin EE, Friedlander AM. Tularemia. In: Sidell
FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. Medical aspects
of chemical and biological warfare. In: Zajtchuk
R, Bellamy RF, eds. Textbook of military
medicine. Office of the Surgeon General,
Department of the Army, USA, 1997, pp 503-
508.
2. Cross JT, Penn RL. *Francisella tularensis*
(Tularemia). In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R.
Principle and practice of infectious diseases.5th
ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp
2393-2402.
3. Jacobs RF. Tularemia, chapter 163 of Harrison's
on-line, The McGraw-Hill Companies, 2000.
4. Tularemia. In: Eitzen E, Pavlin J, Cieslak T, et al
(eds). Medical management of biological
casualties. 3rd ed. US. army medical research