

Univerzita Pardubice
Fakulta Chemicko – technologická

Horečka z krysího kousnutí
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Olga Boňatovská**
Osobní číslo: **C21250**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Horečka z krysího kousnutí**
Téma práce anglicky: **Rat-bite Fever**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte rešerši zaměřenou na mikroorganismy způsobující horečku z krysího kousnutí.
2. Především se zaměřte na charakteristiku původců onemocnění.
3. Popište klinický průběh onemocnění z krysího kousnutí.
4. Shrňte laboratorní diagnostiku včetně testování citlivosti na antibakteriální léčiva.
5. Vyhodnoťte možnosti prevence a léčby.
6. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se směrnici č. 7/2019 Univerzity Pardubice "Pravidla pro odevzdání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací".

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Markéta Vydržalová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem „Horečka z krysího kousnutí“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č.111/1998Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 7. 2024

Olga Boňatovská v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat paní RNDr. Markétě Vydržalové, Ph.D., vedoucí této bakalářské práce, za její odborný dohled, cenné rady, trpělivost, vstřícnost a čas mi věnovaný při konzultování práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce pojednává o zoonóze „Horečka z krysího kousnutí“ (RBF – rat bite fever) a mikroorganismech *Streptobacillus moniliformis* a *Spirillum minus*, které jsou s nemocí spojovány. I když se jedná o vzácné onemocnění s nízkou incidencí ve světě, nerozpoznání klinických příznaků a pozdní zahájení léčby může mít za následek rychlý průběh infekce, mnohdy i s fatálními následky. Cílem této práce bylo shrnout všechny dostupné informace o šíření nákazy, průběhu a klinických projevech tohoto onemocnění, včetně projevů u zvířat.

KLÍČOVÁ SLOVA

Horečka z krysího kousnutí, Haverhillská horečka, *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*, sodoku, zoonóza, streptobacillóza, spirillóza

TITLE

Rat bite fever (*Streptobacillus moniliformis* and *Spirillum minus*)

ANNOTATION

This bachelor's thesis focuses on the description of the zoonotic disease "Rat bite fever" (RBF) and its etiologic agents, bacteria *S. moniliformis* and *S. minus*. Despite it being a disease of rare occurrence and low incidence in the world, fast recognition of the symptoms and therapy is crucial for prevention of fatal course of the disease. The goal of this work was to summarize the available information about means of transmission, development and clinical symptoms of the disease, including the signs in animal hosts.

KEY WORDS

Rat bite fever, Haverhill fever, *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*, sodoku, zoonotic infection, streptobacillosis, spirillosis

OBSAH

SEZNAM TABULEK.....	9
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	10
SEZNAM ZKRATEK.....	11
ÚVOD.....	12
1 KRYSY JAKO RESERVOÁR PATOGENŮ.....	13
1.1 Mikroflóra dutiny ústní potkanů a krysy	14
1.1.1 Divocí potkani.....	14
1.1.2 Laboratorní potkani.....	15
2 HOREČKA Z KRYSÍHO KOUSNUTÍ.....	16
2.1 Historie.....	16
2.2 Původci onemocnění.....	17
2.2.1 <i>Streptobacillus moniliformis</i>	17
2.2.1.1 Objev mikroorganismu	17
2.2.1.2 Taxonomické zařazení	18
2.2.1.3 Charakteristika	19
2.2.1.4 Faktory virulence	20
2.2.1.5 Kultivace	21
2.2.1.6 L – formy	22
2.2.1.7 Biochemické vlastnosti	24
2.2.1.8 Diagnostika	25
2.2.1.9 Metody přímého průkazu.....	26
2.2.1.10 Metody nepřímého průkazu	27
2.2.2 <i>Spirillum minus</i>	28
2.2.2.1 Objev mikroorganismu	28
2.2.2.2 Taxonomické zařazení	29
2.2.2.3 Charakteristika	29
2.2.2.4 Kultivace	30
2.2.2.5 Diagnostika	31
2.3 Přenašeči	31
2.3.1 Rod <i>Rattus</i>	31
2.3.1.1 Laboratorní potkani.....	33
2.3.2 Jiní hostitelé	34
2.4 Symptomy RBF u hlodavců.....	34
2.4.1 Streptobacillóza u potkanů.....	34

2.4.2	Streptobacillóza u myší.....	35
2.4.3	Spirillóza u hlodavců	36
2.5	Průběh onemocnění u lidí	37
2.5.1	Přenos infekce.....	37
2.5.2	Průběh streptobacillární RBF.....	38
2.5.3	Průběh spirillární RBF	40
2.6	Prevence.....	41
2.7	Ohrožené osoby	42
2.8	Léčba.....	43
2.8.1	Streptobacillární RBF	43
2.8.2	Spirillární RBF.....	44
2.9	Epidemie a případy nález ve světě.....	44
2.9.1	USA	44
2.9.2	Asie	45
2.9.3	Evropa.....	45
2.9.4	Afrika	45
2.9.5	Haverhillská horečka	45
2.9.6	Kazuistiky	47
3	ZÁVĚR.....	50
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	52

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Biochemické vlastnosti <i>S. moniliformis</i> a jeho L-formy.....	24
---	----

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Buňky <i>S. moniliformis</i> v elektronovém mikroskopu	20
Obrázek 2 <i>S. moniliformis</i> ve světelném mikroskopu, barveno podle Grama	20
Obrázek 3 Kolonie <i>S. moniliformis</i> na CNA krevním agaru.....	25
Obrázek 4 Růst <i>S. moniliformis</i> v thioglykolátovém tekutém médiu	25
Obrázek 5 Růst <i>S. moniliformis</i> na krevním agaru	25
Obrázek 6 Kolonie L – formy <i>S. moniliformis</i> ; měřítko 200 μm	25
Obrázek 7 Vizualizace buněk <i>S. moniliformis</i> nepřímou imunofluorescencí	28
Obrázek 8 <i>Spirillum minus</i> v krvi myši	30
Obrázek 9 Morfologie <i>S. minus</i>	30
Obrázek 10 Myš trpící streptobacillární polyartritidou	36
Obrázek 11 Vyrážka streptobacillární RBF na rukou.....	39
Obrázek 12 Vyrážka streptobacillární RBF na nohou.....	39
Obrázek 13 Vřed v místě kousnutí při spirillární RBF	41

SEZNAM ZKRATEK

ATB	antibiotika
AHP	akcelerovaný peroxid vodíku (accelerated hydrogen peroxide)
API ZYM test	sada rychlých biochemických testů pro detekci bakteriálních enzymů
BHI bujón	mozkosrdcový bujón (brain-heart infusion agar)
CK	kreatin kináza
CNA agar	Columbia naladixic acid agar
CRP	C-reaktivní protein
FITC	fluorescein isothiokyanát
FT-IR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací (Fourier-transform infrared spectroscopy)
GC	plynová chromatografie (gas chromatography)
HF	Haverhillská horečka (Haverhill fever)
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography)
IV	intra-venózně
MALDI-TOF MS	hmotnostní spektrofotometrie s laserovou desorpcí a ionizací za účasti matrice s průletovým analyzátozem
MIC	minimální inhibiční koncentrace (minimum inhibitory concentration)
PCR	polymerázová řetězcová reakce (polymerase chain reaction)
RBF	Horečka z krysího kousnutí (Rat bite fever)
SS agar	Salmonella-Shigella agar
SPF zvířata	zvířata s definovanou mikroflórou (specific pathogen-free animals)
TSA agar, TSI agar	trypton-sójový agar

ÚVOD

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou vzácného a zároveň opomíjeného infekčního onemocnění Horečka z krysího kousnutí, jehož přenašeči jsou hlodavci, zejména potkani a krysy. Ti jsou rezervoárem i mnoha jiných potenciálně nebezpečnějších patogenů pro člověka, horečka z krysího kousnutí je však málo prozkoumaným tématem, navíc je v současnosti nedostatek zdrojů v českém jazyce pojednávajících o tomto onemocnění, a to bylo důvodem k tvorbě této bakalářské práce.

Horečka z krysího kousnutí je označením pro infekci nejčastěji vyvolanou bakteriemi rodu *Streptobacillus*, zejména druhem *Streptobacillus moniliformis*. Kolonizace hostitelů a míra výskytu v přírodě těchto bakterií stále není jasně zmapována. Velmi podobný soubor příznaků způsobuje i bakterie *Spirillum minus*, která je rovněž považována za původce horečky z krysího kousnutí. Práce má za cíl informovat o patogenitě obou bakteriálních druhů a o riziku, které mohou potkani a krysy, ať už divocí, laboratorní či jako domácí mazlíčci, představovat pro veřejnost i zvířata, a vysvětlit, proč je horečka z krysího kousnutí nedostatečně rozeznávanou diagnózou. I když k vyvolání infekce dochází jen velmi málo, časně rozpoznání příznaků je klíčové pro včasné nasazení léčby.

1 KRYSY JAKO RESERVOÁR PATOGENŮ

Velké množství divokých i domácích zvířat může sloužit jako reservoár pro člověka potenciálně smrtících patogenů. Jedním z nejvýznamnějších a zdaleka nejpočetnějších z řádů z celé třídy savců jsou hlodavci, u nichž je známo, že mohou být přenašeči více než 60 zoonotických infekcí nebezpečných pro člověka (Han a kol., 2015). Zejména krysy a potkani jsou rizikem hned z několika důvodů:

Adaptabilita

Krysy jsou vysoce přizpůsobivá zvířata, která mohou prospívat v nejrůznějších prostředích, včetně měst. Jejich schopnost žít v těsné blízkosti lidí a využívat různá stanoviště zvyšuje pravděpodobnost interakcí a potenciálního přenosu patogenu (Kosoy a kol., 2015).

Vysoká míra reprodukce

Krysy odlišuje od zbytku hlodavců především jejich rychlá životní strategie. Krysy jsou velmi sociální zvířata žijící ve skupinkách, ve kterých může docházet k šíření patogenu mezi jedinci. Dosahují pohlavní zralosti brzy a po relativně krátkém období březosti ihned začínají rodit potomky do středně velkých až velkých vrhů. Rychlost postnatálního růstu je rovněž důležitým předpokladem pro hyperreservoár. Vyšší počet krys zvyšuje pravděpodobnost kontaktu s člověkem a jinými krysami (Han a kol., 2015).

Imunitní tolerance

Druhy disponující rychlou životní strategií mohou z krátkodobého hlediska snadněji získat akutní smrtelná onemocnění. Zároveň jsou zběhlí v tom, vyhnout se tomuto riziku plozením velkého množství potomků za kratší dobu. Pravděpodobně je tomu tak i díky nespecifickým imunitním obranným strategiím anebo díky speciálním mechanismům tolerance nemoci, která jim nebrání se rozmnožovat (Han a kol., 2015).

Hostitelé vektorů

Hlodavci bývají využíváni hematofágními členovci, jako jsou blechy a klíšťata, kteří pak fungují jako vektor přenosu patogenního organismu (Wilson, 2015).

Z 2 277 existujících hlodavčích druhů funguje 217 z nich jako reservoár 66 zoonóz, které mohou být způsobeny viry, bakteriemi, plísněmi, hlísty a prvoky. Zároveň 79 druhů působí i jako hyperreservoár, a tedy nesou 2 až 11 zoonóz zároveň (Han a kol., 2015).

U zoonóz se předpokládá vyšší riziko vzniku nákazy v oblastech, kde jsou lidé ve větším kontaktu s divokou přírodou, a to se týká především biodiverzních rozvojových zemí tropického pásma (Han a kol., 2015). Zároveň je potřeba od sebe rozlišovat role, kterou hrají krysy jako reservoár patogenů v místě jejich původního výskytu od míst, kam se dostal pouze jeden nebo pár druhů krys. Zatímco se krysí populace ve svých domovských oblastech Asie sebeudržuje, populace rozšířené do jiných kontinentů jsou závislé na nepřetržité imigraci krys z míst původních a obě skupiny jsou nakonec reservoárem jiného souboru patogenů (Kosoy a kol., 2015).

1.1 Mikroflóra dutiny ústní potkanů a krysy

Ústní mikrobiom potkanů není tak diverzní jako lidský (Hyde a kol., 2014). Potkaní jazyk nejvíce osidlují kmeny rodů *Aktinobakterie*, *Firmicutes* a *Proteobakterie*. Na úrovni rodu je lidský i potkaní jazyk osídlen streptokoky a hemofily, avšak u lidí jsou k nalezení také bakterie rodů jako *Veillonella*, *Prevotella*, *Naisseria* a *Porphyromonas*, které se u potkanů vyskytují jen vzácně. *Corynebacterium* a *Micrococcaceae* představují z 35-65 % bakteriální osídlení jazyka potkanů (Hyde a kol., 2014).

1.1.1 Divocí potkani

Studie z Polska (Wincewicz, 2002) zkoumala ústní mikroflóru divokých potkanů vyskytujících se na ulici, drůbeží a prasečí farmě a na jatkách. Mezi nalezenými bakteriemi v dutině ústní a hltanu byly: *Streptococcus* spp., *Neisseria catarrhalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Nocardia* spp., *Staphylococcus intermedius*, *Corynebacterium* spp a *Listeria* spp. Nejčastějšími zástupci ze třídy *Enterobacteriaceae* to byli *E. coli* (18 %), *Klebsiella* spp. (12,9 %) a *Proteus* spp. (9,5 %). Většina izolovaných mikroorganismů mohla být považována za standardní zástupce alimentární bakteriální flóry, rovněž však byly izolovány druhy potenciálně infekční pro člověka i zvířata, jako α -hemol. *E. coli*, *Salmonella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* a α -hemol. streptokoky (pocházely téměř exkluzivně z potkanů a krys žijících na jatkách, ale vyskytovaly se u 56,6 % všech potkanů). Potkani odchycení na hlavním nádraží ve Wroclawi, vykazovali nejméně patogenních bakterií hlavně díky lepším místním sanitárním podmínkám. *Staphylococcus aureus* se vyskytoval u 25 % potkanů pocházejících z prasečích farem a z ulice ve Wroclavi. Nejčastější kvasinkou byla *Candida* spp., dále plísně *Aspergillus flavus* a *Aspergillus fumigatus*. Podobné výsledky byly získány i v Japonsku, kde *S. aureus* byl nalezen u 76,6 % potkanů z rybiho trhu a u 34,6 % potkanů z jatek (Kato a kol., 1996).

V rání po kousnutí divokým potkanem lze nejčastěji detekovat bakterie jako *Leptospira interrogans*, *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium* a *Fusobacterium* a samozřejmě původce RBF *S. moniliformis* nebo *S. minus* (Otto a kol., 2015).

1.1.2 Laboratorní potkani

Z historického hlediska je třeba si uvědomit, že proces evoluce mikrobiomu laboratorních potkanů začal jejich domestikací již dříve jak před 100 lety. Protože byla ekologická nika laboratorních potkanů postupně modifikována, ať už kvůli nárokům na metodologii množení potkanů nebo kvůli uživatelům laboratoře, patogenní mikrobiální druhy představující velké epizootické a zoonotické riziko, jako jsou *Yersinia* sp., *Salmonella* sp. a *Leptospira* sp. byly eradikovány. Rovněž byl vymýcen i původce RBF, *S. moniliformis*, který se však stále vyskytuje u konvenčních potkanů a krys (Weisbroth a Kohn, 2019).

Laboratorní potkani po přemístění do laboratoře od dodavatele jen zřídka vykazují klinické znaky onemocnění. Tito potkani však mohou přechovávat patogeny o nízké či mírné virulenci, které se mohou v průběhu vystavení stresovým experimentálním podmínkám značně projevit na zdraví zvířete. Navíc někteří z těchto patogenů nemusí nikdy způsobit klinickou nemoc, avšak mohou indukovat mikroskopické léze nebo biochemické odchylky, které mohou ovlivnit výsledky výzkumu (Kohn a Barthold, 1984). Mezi takovéto oportunní druhy patří *Corynebacterium kutscheri*. Další z často izolovaných bakterií z dutiny ústní a dýchacích cest jsou *Pasteurella pneumotropica*, či *Pseudomonas aeruginosa*. U těchto potkanů se rovněž mohou vyskytnout infekce *Mycoplasma pulmonis* nebo *Mycoplasma arthritis*, lze však pořídit i potkany speciálně bez těchto patogenů (Kohn a Barthold, 1984).

2 HOREČKA Z KRYSÍHO KOUSNUTÍ

Horečka z krysího kousnutí (RBF – *rat bite fever*) je zoonotická infekce, jejímiž nejvýznamnějšími původci jsou bakterie *Streptobacillus moniliformis* a *Spirillum minus*. Oba druhy jsou součástí ústní flóry hlodavců a k přenosu na člověka dochází nejčastěji kousnutím či škrábnutím nakaženým hlodavcem nebo při kontaktu s jejich slinami, močí a výkaly. Každá z bakterií způsobuje onemocnění s velmi podobnými symptomy. *Streptobacillus moniliformis*, původce streptobacillární RBF, je kosmopolitně rozšířen, přičemž nejvíce případů pochází ze Severní Ameriky (Pongsuttiyakorn a kol., 2021). Nákazy spojené s požitím kontaminované potravy jsou pak nazývány jako Haverhillská horečka (HF).

Spirillum minus, také zvané jako sodoku, je méně častým původcem RBF. Vyskytuje se zejména v Asii. Ročně dochází k 40 000 pokousání hlodavci a odhaduje se, že 2 % z nich vedou k infekci (Murtaza a kol., 2023). Vzhledem k nízké četnosti výskytu je onemocnění méně často diagnostikováno, a proto skutečné počty nakažených osob nejsou známy. Mortalita pacientů dosahuje 7-13 %. U pacientů, u nichž onemocnění přešlo do chronického stádia, může být mortalita vyšší (Gaastra a kol., 2009).

2.1 Historie

Nejstarší záznam o infekci spojené s kousnutím hlodavcem pochází z Indie z doby přibližně před 2 500 lety, kdy bylo onemocnění popsáno ve starověkém textu o medicíně a chirurgii *Sushura Samhita*. Tehdejší popis nemoci zůstává výstižným dodnes: „Pokud krev nebo jiná část lidského těla přijde do kontaktu s výměškou „jedovatých krys“ nebo dojde k poškrábání jejich drápy či zuby, pak natečou uzliny, objeví se otoky a kruhové erytematózní skvrny na kůži, doprovázené lámající bolestí kloubů, extrémní bolestí těla, horečkou se zimnicí, anemií a nechutenstvím (Cohen, 1944).“

Doporučený léčebný postup té doby byl následující: „Místo kousnutí by mělo být vypáleno vařícím přepuštěným máslem a rovněž by mělo následovat pouštění žilou. Vředy na kůži by měly být vyříznuty a zakryty speciálním krytím. Dále by měl být pacient přinucen ke zvracení. Tato léčba neutralizuje škodlivé účinky všech druhů jedovatých krys (Cohen, 1944).“

Onemocnění bylo rovněž známo ve starověkém Japonsku, kde léčba zahrnovala pokládání kataplasmy z bylin do místa kousnutí pro vyvolání „exploze rány“ (Cohen, 1944).

První zmínky o onemocnění v moderní době se objevily poprvé v přednáškách profesora Eli Ives na Univerzitě v Yale v roce 1831 (Blumer, 1932).

Onemocnění bylo poprvé v západní literatuře popsáno Dr. Whitmanem Wilcoxem z USA až v roce 1839 v článku „Violent Symptoms from the Bite of a Rat“, aniž by bylo spojeno s konkrétním mikroorganismem. Pacientem byl 40letý muž s „dobrou životosprávou a tělesnou stavbou“ z Louisiany, který byl kousnut do horní strany ruky blízko palce. Místo kousnutí se zanítilo a začalo bolet až po 13 dnech. Muž si stěžoval na bolest hlavy a zad, horko a zácpu, později již na celkovou bolest těla, nespavost a nechutenství, jeho jazyk byl potažen bíle s tmavými štetinkami uprostřed. Vřed v místě kousnutí byl naříznut a byl na něj přiložen změkčující obklad. Po podání léků, které měly spíše uvolňující a bolest tlumící účinek, nakonec symptomy samy po 11 dnech začaly odcházet (Wilcox, 1839).

2.2 Původci onemocnění

Za původce RBF jsou považovány bakterie *Streptobacillus moniliformis* a *Spirillum minus*, které způsobují na první pohled podobné, avšak klinicky rozdílné diagnózy (Elliott, 2007).

2.2.1 *Streptobacillus moniliformis*

Streptobacillus moniliformis je více častým původcem infekce a vyskytuje se hlavně v západních zemích (Gaastra a kol., 2009).

2.2.1.1 Objev mikroorganismu

Bakterie byla pozorována v krvi nakažených již dříve, ale až v roce 1914 byla poprvé izolována německým mikrobiologem Hugem Schottmüllerem z krve pacienta nakaženého RBF a pojmenována jako *Streptothrix muris rattii* (Schottmüller, 1914).

Blake (1916) popsal první etiologicky potvrzený případ lidské streptobacillózy v Americe. Spojení mikroorganismu s onemocněním člověka bylo jasné už od začátku, avšak trvalo mnoho let, než byl pochopen vztah *S. moniliformis* a jeho přirozeného reservoáru, potkana (Weisbroth a Kohn, 2019). První asociace vznikaly v kontextu respiračního onemocnění, konkrétně pneumonie a zánětu středního ucha u konvenčních potkanů (Weisbroth a Kohn, 2019). Původní izoláty *S. moniliformis* totiž pocházely z plicní tkáně, spekuovalo se však, zda organismus opravdu způsobuje pneumonii. Váha těchto experimentálních a nepřímých důkazů naopak potvrdila neschopnost organismu způsobovat respirační onemocnění u potkanů (Weisbroth a Kohn, 2019).

Až v roce 1933 byl poprvé potvrzen asymptomatický výskyt *S. moniliformis* jak u divokých, tak laboratorních potkanů, jako komenzálů v nosohltanu (Weisbroth a Kohn, 2019).

Streptobacillóza byla neúmyslně vyvolána u myši, které dostávaly krev nakaženou *Trypanosoma equiperdum* z nosohltanu od potkaních donorů. Následná vyšetření určila nasofarynx, orofarynx a sliny jako obvyklé místo výskytu mikroorganismu u potkanů, rovněž bylo objasněno, jak se *S. moniliformis* dostává do organismu člověka po kousnutí hlodavcem. Polknutí organismu potkaním přenašečem má za následek kontaminaci jeho výkalů a moče *S. moniliformis*, což rovněž vysvětlilo, jak může vznikat Haverhillská horečka u lidí (Weisbroth a Kohn, 2019).

Ve starší literatuře se rovněž můžeme setkat s názvy *Nocardia muris*, *Actinomyces muris ratti*, *Asterococcus muris* (Parker a Hudson, 1926) nebo *Clostridium actinoides var. muris* (Gaastra a kol., 2009). Druh byl izolován až v roce 1925 ze vzorku odebraného laboratornímu pracovníkovi nakaženému RBF. Levaditi a kol (1925) pojmenovali bakterii jako *S. moniliformis*. Roku 1926 v Haverhillu v Massachusetts, USA, došlo k rozsáhlé nákaze obyvatelstva z kontaminovaného mléka. Bez uvědomění si spojitosti se *S. moniliformis* byla izolovaná bakterie pojmenována jako *Haverhilia multiformis* (Parker a Hudson, 1926).

2.2.1.2 Taxonomické zařazení

V současnosti je druh řazen do kmene *Fusobacteriota*, třídy *Fusobacteriia*, řádu *Fusobacteriales*, čeledi *Leptotrichiaceae* a rodu *Streptobacillus* (NCBI, 2020).

Edice Bergeyho manuálu z roku 1948 řadila *Streptobacillus* pod čeleď *Parvobacteriaceae* (rod *Haemophileae*), edice z roku 1957 do čeledi *Bacteroidaceae*, edice z roku 1974 jako „rod s neznámou příslušností“. Edice z let 1984 a 1994 ho řadily stále mezi „jiné rody“ spadající pod gram-negativní tyčinky. Edice z roku 2005 *Streptobacillus* řadila pod čeleď *Fusobacteriaceae*. Až v roce 2011 byl zařazen do nově vzniklé čeledi *Leptotrichiaceae* (Eisenberg, 2017).

Do této čeledi, kromě rodu *Streptobacillus*, navíc byly zařazeny i rody *Sebaldella*, *Sneathia* a *Leptotrichia*. Mnoho zástupců čeledi *Leptotrichiaceae* osidlují dutinu ústní, gastrointestinální nebo urogenitální trakt lidí a zvířat. Jsou kultivačně náročné a vyžadují kapnofilní a obligátně anaerobní prostředí, zároveň je zastihuje četná doprovodná mikroflóra (Eisenberg, 2017). *Leptotrichiaceae* obvykle kolonizují mukózní sliznice, ale za vhodných podmínek mohou změnit svůj patogenní potenciál a způsobit i život ohrožující onemocnění (Eisenberg, 2017).

Rodové jméno *Streptobacillus* odkazuje na mikroskopický vzhled bakterií a bylo odvozeno z řeckého slova *streptos* – zkroucený, zakřivený; a z latiny *bacillus* – malá zkroucená tyčinkovitá bakterie. Jméno *Streptobacillus* bylo poprvé použito v roce 1898 pro popis anaerobní sporulující bakterie *Sporosarcina terrae* (Eisenberg, 2017), která však kvůli

podstatným rozdílem není synonymem pro *S. moniliformis*. *S. moniliformis* není jediným zástupcem rodu *Streptobacillus*, jak tomu bylo po dobu téměř sta let (Eisenberg a kol., 2016). V Hong Kongu v roce 2014 byly izolovány 2 nové druhy, z abscesu pacienta s tonsilitidou a z kloubní tekutiny loktu pacienta se zánětlivou artritidou. Oba nové druhy byly taxonomicky zařazeny jako *Streptobacillus hongkongensis* sp. nov. (Woo a kol., 2014), nakonec však byly přeřazeny do rodu *Pseudostreptobacillus* (Fawzy a kol., 2020). Ze stěru dutiny ústní divoké krysy obecné byl izolován další nový druh – *Streptobacillus ratti* sp. nov. (Eisenberg a kol., 2016). Postupně byly izolovány 3 další nové druhy *Streptobacillus felis* sp. nov. z plic kočky domácí s pneumonií, *S. notomytis* sp. nov. z klokanomyši spinifexové a *Streptobacillus canis* sp. nov. ze psa (Eisenberg a kol., 2015, 2016, 2020). V posledních letech byli rovněž identifikováni potenciálně noví zástupci rodu *Streptobacillus* ve vzorku z lososa obecného v mikrobiomu trávicího traktu delfínů a lachtanů, v pohlavním ústrojí skotu, a dokonce i v mikrobiomu kůže a střev člověka (Eisenberg, 2017). Tyto poznatky rozvíjí myšlenku, že zástupci rodu *Streptobacillus* se široce vyskytují v prostředí i mimo jejich přirozené hostitele a asymptomaticky obývají mnoho zvířecích druhů. Konkrétně u *Pseudostreptobacillus hongkongensis* bylo zjištěno, že přirozeně kolonizuje i lidský orofarynx (Lau a kol., 2016).

2.2.1.3 Charakteristika

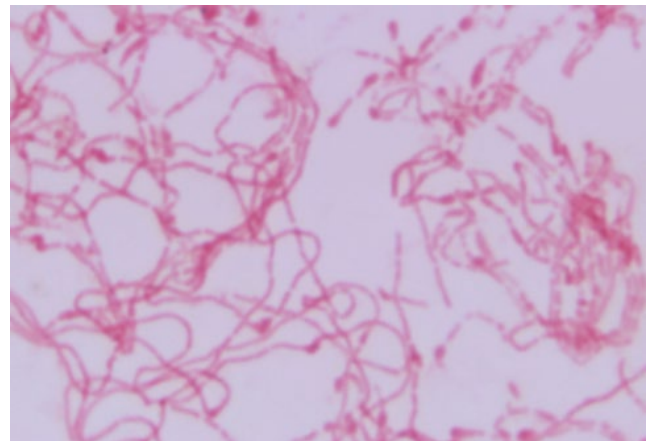
S. moniliformis je pleomorfní, nepohyblivá, bezpouzderná, gram-negativní/gram-labilní tyčinka tvaru vřetena s kulatými či špičatými konci. Bakterie se mohou spojovat do shluků a nevětvcích se řetízků dlouhých až 150 μm . Tyčinky mohou být 1-5 μm dlouhé a 0,3 – 0,7 μm široké (Obrázek 1) (Gaastra a kol., 2009). Vzorky izolované ze zvířat a lidí jsou méně variabilní než vzorky z kultivačního média. Podle druhu a stáří kultivačního média se mohou bakteriální buňky kroutit či tvořit vlákna. Po 6-12hodinové kultivaci na agaru obohaceném o 20 % koňské sérum se objevuje množství tenkých propletených vláken (Obrázek 2), která mohou být na koncích, uprostřed anebo nepravidelně „nateklá“ a mít tak kulatý, oválný, vřetenovitý nebo kyjovitý tvar. Podle této podobnosti dostala bakterie své druhové jméno pocházející z latiny – *moniliformis* = vypadající jako náhrdelník (Gaastra a kol., 2009). Po 12-18 hodinové kultivaci se vlákna opět fragmentují do řetízků bacilů, koků nebo vřeten. Po 24-30 hodinové kultivaci jsou již viditelné malé, kokoidní nebo prstencovité formy spolu s množstvím bublin a nepravidelně tvarovaných kapiček cholesterolu (Weisbroth a Kohn, 2019).

Během dělení vytvoří buď viditelně oddělenou endosporu, anebo se rozdělí na 2 nové buňky. Těmto buňkám se říká „holdfast-nesoucí buňky“, které jsou vypuštěny jejich mateřskou buňkou a mohou se připevnit na epitel (Kirsebom a kol., 2012).

Bakterie je občas obtížně barvetelná podle Grama, je však možno použít karbolfuchsin, Giemsovo barvení nebo barvení akridinovou oranží. Barvení je více výrazné v „nateklých“ místech spíše než v tenkých místech vlákna (Weisbroth a Kohn, 2019).



Obrázek 1 Buňky *S. moniliformis* v elektronovém mikroskopu
(Převzato z Eisenberg a kol., 2016)



Obrázek 2 *S. moniliformis* ve světelném mikroskopu, barveno podle Grama
(Převzato z CDC, 1966)

Faktory virulence

Faktory virulence *S. moniliformis* nejsou moc dobře popsány. Mikroorganismus má afinitu k synoviální tkáni zvířecí i lidské, avšak přesné mechanismy, kterými *S. moniliformis* způsobuje artritidu, nejsou známy (Dubray a Glaser, 2019). Studie provedené na myších indikují, že *S. moniliformis* je pouze lehce imunogenní a způsobuje jen mírnou leukocytózu a minimální produkci homologních protilátek. Zároveň odolává fagocytóze. Tyto faktory zřejmě napomáhají rozvoji chronické infekce (Savage, 1972).

Navzdory dekódování kompletního genomu *S. moniliformis*, s virulencí nebyly spojeny žádné konkrétní geny (Eisenberg a kol., 2016). Zkoumána byla souvislost virulence α -hemolytických kultur. Hemolytické kultury *S. moniliformis* a *S. felis* se podílejí na klinické infekci u zvířat i člověka, avšak jiné klinické izoláty, především ty, co způsobovaly těžký či fatální průběh onemocnění, se ukázaly jako nehemolytické (Eisenberg a kol. 2016). K nim by se mohl řadit například neobvykle vysoký obsah DNázy, která je nezávisle vylučována při bakteriálním růstu. Další faktory virulence souvisí s lipopolysacharidy a aglutinací erytrocytů. Hemaglutinační

experimenty jednoznačně potvrdily přítomnost adhezínů, které jsou důležitým faktorem virulence při infikování hostitele (Eisenberg a kol., 2016).

S největší pravděpodobností zůstávají další faktory virulence skryty a zahrnují zatím neidentifikované faktory ze strany hostitele a jeho genetických faktorů, což bylo odvozeno na základě odlišností v citlivosti k infekci například u geneticky diverzní a velmi citlivé C57BL/6 J myši v porovnání s BALB/c myši. C57BL/6 J myši totiž vykazovaly zhoršenou produkci IL-12 na rozdíl od BALB/c myši, když byli stimulováni Toll-like receptor 2 agonisté na povrchu *Listerie monocytogenes*. To by mohlo vysvětlovat také závažnější prozánětlivou odpověď u C57BL/6 myši u TLR-zprostředkovaného rozpoznání *S. moniliformis* (Eisenberg a kol., 2016). I když jsou neutrofily převládající složkou bílých krvinek u pacientů s RBF, myši makrofágy zanikají dříve po pochlenu *S. moniliformis* (Savage, 1972).

2.2.1.4 Kultivace

S. moniliformis je kultivačně náročný druh mikroorganismu. Je mikroaerofilní a kapnofilní. Při inkubaci vyžaduje parciální tlak oxidu uhličitého mezi 8-10 %. Zároveň by kultury měly být inkubovány při 35–37 °C ve vlhké atmosféře (Dubray a Glaser, 2019). I když je mikrob popisován jako fakultativní anaerob, aerobní podmínky inkubátoru postačí pro izolaci a pomnožení (Weisbroth a Kohn, 2019).

Izolace a identifikace bakterie je rovněž problematická, jelikož růst inhibuje polyanetholsulfonan sodný (SPS, Liquoid) v koncentracích nízkých až 0,0125 %. Jedná se o antikoagulant přidávaný do komerčně vyráběných kultivačních médií. Ke kultivaci není možné využít MacConkeyho agar, SS agar, cetrimidový agar, Cetrimidový gar a Simmons citrátový agar (Lambe a kol., 1973). Další možností je inokulace dvakrát tak velkého množství krve do kultivační nádoby, než je doporučeno od výrobce (Garcia, 2010).

Pro nejlepší výsledky je při kultivaci využíván trypton-sójový agar (TSA) nebo bujón, oba však musí být obohaceny 10-20 % králičím nebo koňským sérem bez komplementu (Eisenberg a kol., 2016). Na 5 % beraním krevním agaru jsou kolonie sotva viditelné po 24 hodinách inkubace, po 48-72 hodinách mají 1-3 mm v průměru a jsou lesklé, bezbarvé a nehemolytické (Obrázek 5) (Weisbroth a Kohn, 2019). Rovněž nemají žádný zápach (Parker a Hudson, 1926). Bakterie lze uchovávat na agarových kulturách po dobu 2–4 dnů při 37 °C nebo 7–10 dnů při 3-4 °C (Weisbroth a Kohn, 2019).

Růst může být zlepšen také přidáním 5-20 % séra nebo ascitické tekutiny do média. Někteří autoři použili růstová média obohacená o colistin, sulfamethoxazol-trimethoprim a kyselinu

nalidixovou pro potlačení doprovodné G-negativní flóry při primární kultivaci vzorků z mukózních sliznic (Eisenberg a kol., 2016). Alternativně lze použít pro kultivaci i mozkosrdcový bujón (BHI) obohacený o „Panmede“ (papainem štěpená býčí játra) (Shanson a kol., 1983).

Vzorky jsou inkubovány při 37 °C a první kolonie se objevují za 2-3 dny, někdy však až za 7 dní. Primární kultivace může být rovněž zkomplikována přerůstáním jiných rychleji rostoucích a méně náročných bakterií (Eisenberg a kol., 2016).

Kolonie na agaru obohaceném sérem nebo asciticou tekutinou jsou drobné, „kapičkové“ a kulaté, lehce našedlé barvy s hladkým lesklým lehce vypouklým povrchem. Mají 1-3 mm v průměru po 48-72 hodinách růstu. Barva se může různit od šedé po bílou až průhlednou a opaleskující (Obrázek 3) (Weisbroth a Kohn, 2019). Naprostá většina kultur streptobacillů je nehemolytických, avšak kultury s mírnou alfa-hemolýzou se vyskytly u druhů *S. felis*, *S. rattii* a *Pseudostreptobacillus honkongensis*. Po 48-72 hodinách inkubace v kapnofilním prostředí dosahují kolonie průměru 0,1-0,4 mm (Eisenberg a kol., 2016).

V tekutých médiích vyrůstá *S. moniliformis* během 2-10 dnů. Morfologie je podobná buňkám kultivovaných na pevných půdách, ale navíc jsou viditelné agregované shluky vláken v podobě hrubého zrnitého sedimentu (Weisbroth a Kohn, 2019). Supernatant je obvykle čirý, bez zákalu a obsahuje malé vločkovité masy mikroorganismů, čímž dodává typický vzhled bílého „chmýří“ nebo „strouhanky“, když je na zkumavku poklepáno (Eisenberg a kol., 2016) (Obrázek 4). Pokud jsou přítomny L-formy, objeví se zákal (Gaasta a kol., 2009).

Vzorky kultur *Streptobacillus* mohou být uchovány zamražením při -70 °C čerstvé bakteriální biomasy s předcházející suplementací daného média 20 % sérem nebo čistým telecím sérem s 6 % glukózy až po dobu několika let pro případnou rekultivaci (Eisenberg a kol., 2016). Hluboké zamrazování v BHI bujónu obohaceném o 10-20 % glycerolu je také možné. Znovuobnovení napůl poškozených kultur, které byly v minulosti zamrazeny, bylo dosaženo centrifugací na lidské endotelové buňky, a takto byl opět iniciován běžný růst (Loridant a kol., 2011).

2.2.1.5 L – formy

U kolonií starších 5 dnů se může objevit vzhled „volského oka“, který je typický pro tzv. L – formu (Obrázek 6). Jedná se o růstovou formu bakterie, která se na rozdíl od bacilární formy vyznačuje absencí buněčné stěny, jinou morfologií kolonií a jinou citlivostí k antibiotikům (Weisbroth a Kohn, 2019). Spekuluje se, že všechny izoláty *S. moniliformis* mohou procházet

reversibilní konverzí do této varianty. Termín L1 byl poprvé použit v roce 1935 pro popis malých, filtrovatelných variant bakterií připomínajících PPLO (pleuropneumonia-like organism; starší označení pro *mykoplazmata*), které se symbioticky vyskytovaly v kulturách *S. moniliformis* (Klieneberger, 1935). Až v roce 1938 objevil Dienes, že se nejednalo o mykoplazmata, avšak o druh *S. moniliformis* (Daschner a kol., 1971). Název „L“ (podle Lister Institutu) byl později používán pro jakoukoli bakteriální variantu, která se rozmnožovala v podobě velmi malých buněk, kterým chyběla pevná buněčná stěna (Weisbroth a Kohn, 2019).

Na pevných médiích mají tyto kolonie tmavě hnědé středy a „krajkovité“ okraje (Gaastra a kol., 2009). Na růstových médiích se stabilní L-formy objevují spontánně. I když jsou považovány za nepatogenní, jejich vznik v *in vivo* prostředí je spojován se specifickou imunitou, a jsou zodpovědné za klinické relapsy a resistenci k antimikrobiálním látkám, které jsou založené na interakci s buněčnou stěnou, jako je například penicilin. Tyto varianty se tak mohou ukládat ve tkáních a prodlužovat dobu trvání příznaků (Dolman a kol., 1951). Při experimentální infekci myši je L-forma nepatogenní, ale často se vrací zpátky do bacilární formy, čímž s sebou navrácí i veškeré patogenní vlastnosti původního izolátu (Weisbroth a Kohn, 2019).

Individuální izolované kultury *S. moniliformis* se liší v míře stability a L-forma je obvykle nestabilní. Občasně je možné dosáhnout i stabilní varianty L-formy pomocí manipulace, kdy pak bakterie již nepřechází do původního mateřského typu. Tento přechod může běžně sloužit k identifikaci bakterií (Weisbroth a Kohn, 2019). Nestabilní L – formy se mohou vrátit do bakteriální formy, pokud jsou z růstového média odebrány dané indukující látky, jako například penicilin, cefalosporin, glycin nebo lysozym (Daschner a kol., 1971).

Sklon *S. moniliformis* vytvářet L – formy je nejspíše způsoben nízkým obsahem kyseliny muramové v buněčném obalu. Růst L – forem může být vyvolán *in vitro* na agaru s beraní krví po přidání 2 IU/ml penicilinu, po izolování subkultury se pak samy spontánně vrací do bacilární formy (Eisenberg a kol., 2016).

Pro izolaci L-forem je potřeba mozkosrdcový bujón (BHI) obohacený koňským sérem a kvasničným extraktem (Gaastra a kol., 2009). L-formy s nekompletní buněčnou stěnou jsou resistantní k penicilinu o koncentracích 10 000x vyšší, než je koncentrace působící na bakterii s plnohodnotnou buněčnou stěnou (McGee a kol., 1971). V laboratorních podmínkách se s ní lze setkat pouze při pasážování. Byla však již přímo izolována z potkanů s pneumonií (Klieneberger, 1938) a z krve pacientů s horečkou z krysího kousnutí léčených penicilinem

(Dolman a kol., 1951). Všichni zástupci rodu *Streptobacillus*, kromě *S. canis*, jsou schopny tvorby L-forem (Spickler, 2021).

Velikostně je genom *S. moniliformis* stále bližší mykoplazmatům než třeba *E. coli* (Gaastra a kol., 2009).

2.2.1.6 Biochemické vlastnosti

Tabulka 1 Biochemické vlastnosti *S. moniliformis* a jeho L-formy

Test	Výsledek	
	bacillární forma	L-forma
oxidáza	negativní	negativní
kataláza	negativní	negativní
indol	negativní	negativní
dusičnany	negativní	negativní
sirovodík	negativní	negativní
hydrolýza argininu	pozitivní	pozitivní
metyl červeně	negativní	negativní
fenylalanin deamináza	negativní	negativní
citrát	negativní	negativní
hydrolýza močoviny	negativní	negativní
hydrolýza eskulinu	slabá reakce	slabá reakce
fermentace glukózy	pozitivní	pozitivní
fermentace galaktózy	slabá reakce	pozitivní
fermentace maltózy	slabá reakce	pozitivní
fermentace manózy	slabá reakce	slabá reakce
jiné uhlovodíky	negativní	negativní
TSI agar se sérem (šikmá plocha/sloupec)	kyselý/kyselý	kyselý/kyselý

(převzato z: Elliott, 2007)

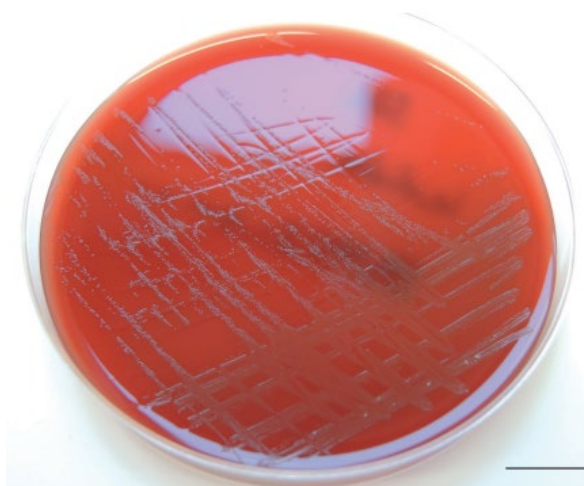


Obrázek 3 Kolonie *S. moniliformis* na CNA krevním agaru
(Převzato ze Swan a kol., 2022)

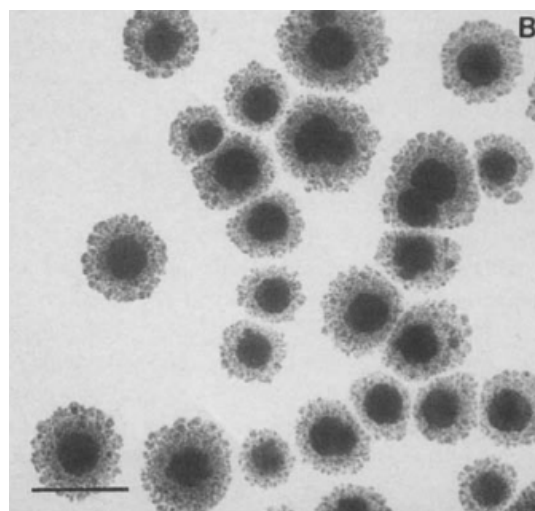


Obrázek 4 Růst *S. moniliformis*
v thioglykolátovém tekutém médiu

(Převzato z Gaastra a kol., 2009)



Obrázek 5 Růst *S. moniliformis* na krevním agaru
(Převzato z Eisenberg a kol., 2017)



Obrázek 6 Kolonie L – formy *S. moniliformis*;
měřítko 200 μm
(Převzato z Pins a kol., 1996)

2.2.1.7 Diagnostika

Izolace kultury *S. moniliformis* z klinického materiálu je problematická, především u potkanů bez viditelných lézí, i když byli sérologicky nebo PCR pozitivní (Gaastra a kol., 2009). Obtížná je izolace rovněž u lehce infekčních hostitelů a pravděpodobně povede k negativnímu výsledku (Koopman a kol., 1991).

Odběrovým materiálem jsou nejčastěji krev, synoviální tekutina nebo hnis. Mikrobiologická laboratoř musí být informována o podezření na RBF, aby mohla být zajištěna speciální média a podmínky růstu pro optimální izolaci. Pokud není k dispozici sérologický test, laboratoř musí inkubovat krevní kultury po dobu 21 dnů (Washburn, 2015).

Lze použít API ZYM diagnostický systém pro rychlou biochemickou analýzu, který konzistentně vykazuje pozitivní reakce pro alkalickou fosfatázu, butyrát esterázu, kaprylát esterázu, myristát esterázu, leucin arylamidázu, chymotrypsin a kyselou fosfatázu. Tento test však vyžaduje přípravu bakteriální suspenze o stupni 5 McFarlanda (Gaastra a kol., 2009).

Barvení akridinovou oranží s vyšetřením pod mikroskopem je možné a může poskytnout časné vodítko pro diagnostiku organismu (Spickler, 2021). Laboratorní diagnostika však staví především na kultivaci *S. moniliformis* na bohatých půdách (Gaastra a kol., 2009). Klinické laboratoře by měly požádat o diagnostickou asistenci národní laboratoře (Adam a kol., 2013).

Diagnóza musí být odlišena od meningokokové sepse, kapavky (v přítomnosti oligoartikulární nebo migratorní polyartritidy), lymfské boreliózy, brucelózy, ehrlichiozy a rickettsiálních infekcí nebo dalších jiných bakteriálních, parazitických a virových infekčních chorob, jako jsou leptospiróza, horečka skalistých hor (pokud vyrážka postihuje dlaně a plosky nohou) (Bauerfeind a kol., 2016). Také musí být vyloučena malárie, babesióza, tyfus, infekce způsobené *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, virové exantémy, sekundární syphilis, E-B virus a coxsackie virus. Příznaky provázející RBF rovněž musí být odlišeny od vyrážky vyvolané kousnutím hmyzem a jinými členovci nebo od skeeter syndromu, stejně tak od alergických reakcí způsobených mravenci nebo blanokřídlým bodavým hmyzem (Morsy a kol., 2022). Také je třeba vyloučit neinfekční onemocnění, jako jsou polékové reakce a nemoci cév, které často lékař určí jako diagnózu, čímž se prodlouží trvání symptomů a pacientův život je ohrožen navíc nesprávně nasazenou léčbou (Dendle a kol., 2006).

2.2.1.8 Metody přímého průkazu

Přímé metody zahrnují detekci mikroba, jeho části nebo jeho produktu. Patří sem kultivace, mikroskopie, biochemické testy či průkaz antigenu.

1. Biologický pokus

V minulosti byl pro diagnostiku *S. moniliformis* používán tzv. foot pad test, kdy byly mikroorganismem infikovány myši, což u nich vedlo k rozvoji septické artritidy během několika dnů. Eventuelně byla provedena intraperitoneální inokulace. Dnes je tato technika zastaralá a využívá se modernějších in vitro metod (Weisbroth a Kohn, 2019).

2. Hmotnostní spektrometrie

MALDI-TOF MS je rychlým a spolehlivým nástrojem pro identifikaci *S. moniliformis* (Eisenberg a kol., 2016). Metodě však předchází kultivace bakterie na umělé živné půdě.

3. Vysokoúčinná kapalinová chromatografie a plynová chromatografie

Pro rychlou identifikaci izolovaného mikroorganismu lze využít plynovou či kapalinovou chromatografii, kdy se provádí analýza obsahu mastných kyselin. Nejvyšších píků dosáhly mastné kyseliny tetradekanová, palmitová, oktadekanová, linoeová, olejová a stearová (Gaastra a kol., 2009). Jednotliví zástupci rodu *Streptobacillus* však nemohou být odlišeni jen na základě pouhého přehledu obsahu mastných kyselin (Spickler, 2021).

4. Polymerázová řetězová reakce

Molekulární techniky mohou být efektivní alternativou ke tradičním kultivačním metodám pro detekci mikroorganismu u lidí a zvířat a mohou tak odlišit *S. moniliformis* od jiných zástupců rodu *Streptobacillus* (Spickler, 2021). Pro detekci *S. moniliformis* v klinických vzorcích či pro potvrzení podezřelých izolátů se nejčastěji využívá parciální genová sekvenace genu 16 S rRNA. Tento gen umožňuje porovnání izolátů a fenotypů získaných při studování mikrobiomů, avšak plně nezaručuje definitivní určení druhu, proto by měl být výsledek potvrzen nejlépe jiným genovým lokusem či jinou technikou. Přítomnost *Leptotrichia* spp. také může způsobit falešnou pozitivitu u některých PCR testů (Spickler, 2021).

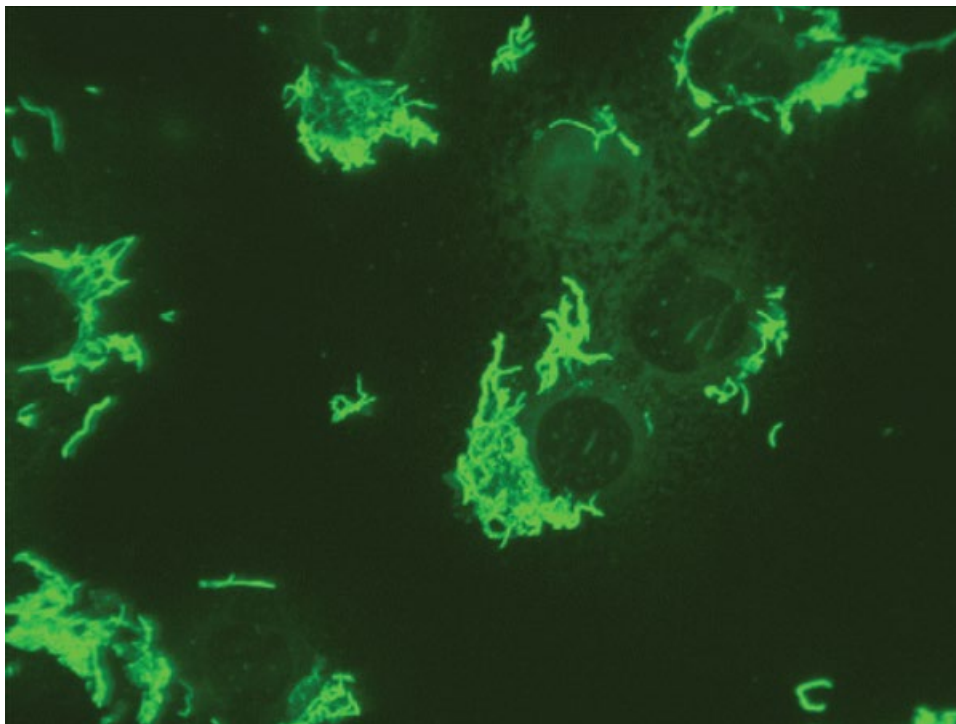
5. Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací

Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací využívá střední interval infračerveného elektromagnetického spektra pro analýzu celkového složení suchých bakteriálních filmů. V porovnání s proteinovými otisky z MALDI-TOF MS, FT-IR spektra odráží informaci o sumě biomolekul, jako jsou uhlovodíky, lipidy, proteiny a další. Tuto metodu lze použít pro rychlou a spolehlivou klasifikaci množství klinicky relevantních patogenů, včetně zástupců rodu *Streptobacillus*. Validovat a otestovat tuto metodu pro streptobacilly je však v současnosti obtížné kvůli nízkému množství izolovaných kultur nových druhů v tomto rodu (Eisenberg a kol., 2016).

2.2.1.9 Metody nepřímého průkazu

I když existuje jen málo studií, co by dokumentovaly séroprevalenci onemocnění, bylo prováděno množství sérologických metod pro průkaz protilátek proti *S. moniliformis* v séru. Byly to například přímá skličková aglutinace a technika fixace komplementu lidským nebo zvířecím sérem. V porovnání s moderními metodami tyto testy však vykazují chybovost ve specifitě a citlivosti, proto byly nahrazeny ELISA nepřímou imunofluorescencí. ELISA je v současné době hojně využívána pro detekci bakterie u laboratorních potkanů a myší (Weisbroth a Kohn, 2019). Pro odhalení falešně pozitivních reakcí byl vyvinut imunoblot (Western blot) (Spickler, 2021).

Pro identifikaci protilátek *S. moniliformis* lze využít nepřímou imunofluorescenci (Obrázek 7) využívající polyklonální protilátky připravené využitím celobuněčného antigenu k imunizaci králíků. Protilátky z králičího séra jsou následně konjugovány s FITC (Graves a Janda, 2001). Žádné z takových testů však nejsou komerčně dostupné a jejich specifita ještě nebyla dostatečně přezkoumána (Eisenberg a kol., 2016).



Obrázek 1 Vizualizace buněk *S. moniliformis* nepřímou imunofluorescencí
(Převzato z Eisenberg a kol., 2016)

2.2.2 *Spirillum minus*

Spirillum minus je méně častým původcem horečky z krysího kousnutí a vyskytuje se především v Asii (Elliott, 2007).

2.2.2.1 Objev mikroorganismu

I když se o bakterii odjakživa psalo ve starověkých japonských textech, spirillární RBF poprvé popsal Katsura v učebnici chirurgie až v roce 1892 a v následujících patnácti letech bylo v japonštině zaznamenáno 15 případů infekce (McDermott, 1928). Nicméně i ve starších evropských a amerických časopisech byly popsány průběhy nejrůznějších onemocnění, která by se bez pochyb dala interpretovat jako spirillární RBF (Breinl, 1932). Během války, kdy se šířil krysí mor, zároveň vzrostl i počet případů spirillární RBF. To díky znovuobjevenému zájmu vědců nakonec vedlo k objevu původce tohoto onemocnění japonskými pracovníky (Breinl, 1932). Ti ho v evropské literatuře poprvé popsali v roce 1902 a nemoc pojmenovali jako

„Rattenbisskrankheit“, neboli „nemoc z krysího kousnutí“. Před existencí tohoto článku se již vědělo, že divocí potkani, a později i myši, přenášeli jakási spirila v krvi. Popsal je například Carter (1888) v krvi krysy indické. Mikroorganismus nazval jako *minute blood spirillum* a navrhl jméno *Spirillum minor*. Ve starší literatuře se lze rovněž setkat s názvy jako „*Spirochaeta laverani*“, „*Spirochaeta minor*“ nebo „*Spirochaeta petit*“ (Weisbroth a Kohn, 2019). Až v roce 1916 bakterii popsal Futaki a jeho kolegové jako zdroj RBF u člověka. Jelikož o dva roky dříve bylo objeveno *S. moniliformis* jako původce RBF, spustila se téměř třicetiletá debata o tom, která z bakterií byla tím pravým původcem RBF (Weisbroth a Kohn, 2019).

Futaki a jeho kolegové použili jméno *Spirocheta morsus muris*, ale Robertson upozornil na to, že se jedná o spirillum a ne spirochetu, takže původní Carterovo označení se ukázalo jako správné (Washburn, 2015). *Spirillum minus* je jiné než ostatní druhy *Spirillum*, co jsou neobvykle velké a saprofytické bakterie. Rané mylné označení bakterie za spirochetu bylo založeno nejen na morfologických kritériích, ale i na základě použití salvarsanu jako léku na syfilidu, který byl rovněž použit k úspěšné léčbě spirillární RBF (Hata, 1912) a organismus byl rovněž navrhnout jako systém pro studii syfilitických infekcí (Weisbroth a Kohn, 2019).

2.2.2.2 Taxonomické zařazení

Dle Bergeyho manuálu spadá bakterie pod kmen *Spirillaceae* a v současné době je *S. minus* jeho jediným taxonomicky rozeznávaným druhem. Nenachází se však na oficiálním seznamu bakterií (Approved list of bacterial names), protože pro tento taxon nebyla izolována žádná referenční kultura. Je to tedy druh *incertae sedis*, který nepatří do rodu *Spirillum* (Gaastra a kol., 2009).

2.2.2.3 Charakteristika

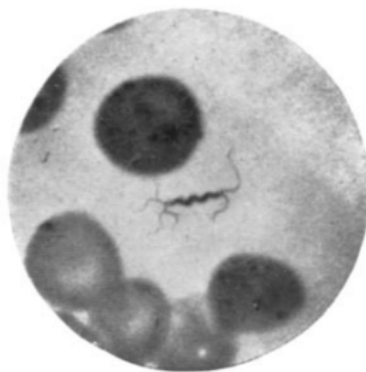
Bakterie se vyskytuje převážně v Asii, kromě Indie a Japonska byla zaznamenána i v Číně, Thajsku, Indonésii a Turecku. Rovněž existují případy z Afriky a Austrálie (Breinl, 1932). I když se dá považovat za celosvětově rozšířenou, infekci v USA způsobuje jen velmi vzácně. V Japonsku je nemoc známá jako „*sodoku*“ (*so*, „krysa“, *doku* „jed“) rovněž byly používány názvy jako „*tokoshu*“ nebo „*shokoshio*“ (Breinl, 1932).

Až 25 % domněle zdravých potkanů nosí *S. minus* ve spojivkách nebo nosohltanu, ale spekuluje se, že přebývá hlavně v krvi. Do slin se dostane pouze pokud jsou přítomny léze v dutině ústní nebo nosohltanu, anebo přes slzné kanálky (Bauerfeind a kol., 2016). Rovněž bylo zjištěno, že se bakterie vyskytují hlavně ve svalech jazyka a myokardu u potkanů a ve slinných žlázách

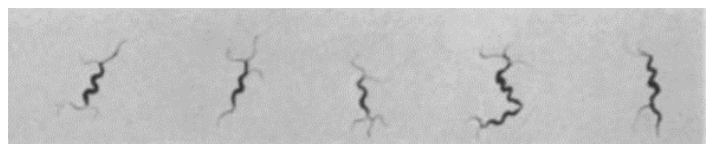
u infikovaných myší (Gaastra a kol., 2009). Více spiril se vyskytovalo ve průšních slinných žlázách než v periferní krvi, což potvrdilo důležitost slin pro šíření mikroorganismu kousnutím. Na rozdíl od streptobacillární RBF, infekce ze *S. minus* není přenositelná požitím mikroorganismu s potravou. K přenosu mezi lidmi nedochází (Gaastra a kol., 2009).

Po identifikaci ve fixovaných krevních nátěrech lidských či zvířecích, se buňky jeví jako gram-negativní, krátké, tvaru hrubé spirály (Obrázek 8; Obrázek 9) (spirily) široké 0,2-0,5 μm a dlouhé 3-5 μm (Weisbroth a Kohn, 2019). Mají 2-6, nejvýše 10 zakroucení. Jeden závit má délku 1-2 μm . Nemá tvar „vývrtky“, spíše jeho závit leží v jedné rovině (Breinl, 1932). Jedná se o amfitrichu, takže má svazek bičíků (nebo i 1 bičík) na obou pólech, které využívá k pohybu, což může být znázorněno pomocí mikroskopie v tmavém poli. Někdy může mít bakterie bičík omotaný kolem sebe a připomínat tak undulující membránu (Adachi, 1920). Bičíky mohou být barveny pomocí metod využívajících stříbro (Fontana-Tribondeau) (Washburn, 2015). V nativním preparátu jsou pohyby prudké a náhlé a podobné pohybu *Vibria*, což poskytuje zřetelnější důkaz o tom, že se nejedná o pravou *Spirirochetu* (Lippelt, 1968).

Jeho objevitelé rozlišovali na základě tvaru 2 typy tohoto mikroorganismu, jeden delší, tenčí a vysoce ohebný; druhý kratší, tlustší a tuhý typ. Robertson pozoroval změnu délky z 1,5 μm na 10 μm (bez bičíků) během několika dnů. Bylo by však neopodstatněné oddělovat druhy pouze na základě měnící se délky a pozdější studie potvrdily, že oba typy patřily ke stejnému druhu (Breinl, 1932).



Obrázek 8 *Spirillum minus* v krvi myši
(Převzato z Adachi, 1920)



Obrázek 9 Morfologie *S. minus*
(Převzato z Adachi, 1920)

2.2.2.4 Kultivace

S. minus nebylo zatím kultivováno na umělých médiích a jeho jméno vychází pouze z jeho tvaru (Bauerfeind a kol., 2016).

2.2.2.5 Diagnostika

Diagnostika je většinou založena na přezkoumání okolností kousnutí hlodavcem a rozpoznání typických klinických symptomů. U člověka je organismus přítomen v oblasti léze, v nejbližších mízních uzlinách a krvi. (Gaastra a kol., 2009).

Diagnózu lze potvrdit i pozorováním aktivně pohybujícího se mikroorganismu v nativním preparátu připraveného z exsudátu z primární léze nebo periferní krve v tmavém poli nebo fázovém kontrastu (Weisbroth a Kohn, 2019). Rovněž by měly být vyšetřeny nátěry krve barvené Wrightovým či Giemsovým barvením nebo impregnací stříbrem (Spickler, 2021). Jelikož je septikemická fáze krátká a dokázat organismus v krvi se nemusí vždy povést, měla by následovat inokulace pokusného zvířete. K přezkoumání podezřelého vzorku krve se doporučují 4 myši a 2 morčata, předcházet by mělo přezkoumání vzorků i před inokulací, aby se předešlo případné falešné pozitivitě, vzhledem k již nakaženému zvířeti. Suspektní krev by měla být inokulována subkutánně, intraperitoneálně a intradermálně. Krev a ascitická tekutina z testovacích zvířat by měly být vyšetřovány každý týden po dobu 4 týdnů. Ascitická tekutina je obvykle bohatší na mikroorganismy než krev (Jellison a kol., 1949). Ze srdce a jazyka pokusných zvířat na konci testovacího období (4 týdny) by měly být připraveny tkáňové vzorky barvené Giemsovým barvením. Organismy jsou často přítomny ve velkém počtu ve tkáni jazyka a srdce, v krvi nebo ascitické tekutině se vyskytují jen vzácně (Jellison a kol., 1949). Živé mikroorganismy byly imobilizovány antisérem (McDermott, 1928), avšak pro diagnostiku nebyly vyvinuty žádné serologické testy kvůli komplikacím, které nastaly při výrobě antigenních reagensů (Weisbroth a Kohn, 2019). U králíků infikovaných krevní suspenzí *S. minus* došlo k pozitivní Weil-Felixově reakci s kulturou *Proteus* OXK (Weisbroth a Kohn, 2019).

2.3 Přenašeči

Přenašeči mohou být přirození hlodavčí hostitelé, jiná nakažená zvířata či vektory, se kterými potkání přišli do styku.

2.3.1 Rod *Rattus*

Obecně se předpokládá, že divocí zástupci rodu *Rattus* jsou přirozenými a asymptomatickými hostiteli *S. moniliformis*. To platí jak pro krysou obecnou (*Rattus rattus*), tak pro potkana (*Rattus norvegicus*), který je chován jako laboratorní zvíře, ale i domácí mazlíček. U divokých zástupců rodu *Rattus* je 0-25 % četnost *S. minus*, u *S. moniliformis* 50-100 %, jaké procento tohoto počtu tvoří jiní zástupci rodu *Streptobacillus*, známo není (Spickler, 2021). V Japonsku (Kimura

a kol., 2008) bylo zjištěno, že *S. moniliformis* kolonizuje 92 % potkanů a jen 58 % krys, naopak například v Jižní Africe byla míra kolonizace potkanů 55,6 % a krys 61,5 %. Tato geografická odchylka jen zdůrazňuje důležitost regionálně specifických studií potenciálního rizika přenosu infekce (Julius a kol., 2021).

Rod *Rattus*, spadajících pod čeleď Myšovití (*Muridae*), je přidružená skupina hlodavců, která zahrnuje 66 druhů z celého světa (Kosoy a kol., 2015). Původním místem jejich výskytu byla jihovýchodní Asie (Indie až Čína), indonéské ostrovy, Nová Guinea a Austrálie (Burt, 2005). V závislosti na druhu se mohl jejich habitat různit od nížin až po vysoko položené horské pralesy. Jako dobře zvyklí na přítomnost člověka se krysa (*Rattus rattus*) a potkan (*Rattus norvegicus*) přizpůsobili také lidským obydlím a rýžovým polím. Krysy byly v Evropě rozšířené již v roce 1 100 n.l. a do Střední Evropy se dostaly na římských lodích, potkani dorazili až v 18. století. Divoká povaha potkanů pomohla vypudit krysu z jejího dřívějšího místa výskytu (Sharp a Villano, 2012).

Krysa domácí preferuje život v suchých prostorech, jako jsou sklepy a stáje. Krysa ve svém přirozeném prostředí šplhá a dělá hnízda ve vyvýšených místech, ať už se jedná o stromy, nebo podkroví domů. Upřednostňuje rostlinnou stravu. Naproti tomu potkan je spíše přízemní, preferuje vlhké životní podmínky, jako jsou kanalizace a sklepy. Má větší tělesnou váhu a potenciál k agresi, stejně tak širší spektrum stravy a vyšší toleranci k teplotním výkyvům, což ho zvýhodňuje oproti krysám (Burt, 2005).

Potkani a krysy nejvyšší aktivitu vykazují v noci. Jsou obvykle neagresivní, spíše se vyhnou konfrontaci a utečou, to však záleží na daném druhu. Samci jsou obvykle agresivnější než samice a pokud se rozhodnou zaútočit, kousnou pouze jedenkrát (Sharp a Villano, 2012). Nejkomfortněji se cítí v tmavých stísněných prostorech. Jako všichni hlodavci jsou koprofágní, a tedy požírají měkké fekálie obsahující strávenou potravu a metabolity. V případě výzkumu, který zahrnuje jejich metabolismus, je tedy třeba vzít v úvahu potenciální vliv koprofagie na biochemické výsledky, například na hladinu močoviny v krvi apod. (Sharp a Villano, 2012). Drtivá většina případů setkání nebo přímo kousnutí pochází od invazivních adaptovaných druhů rodu *Rattus*. Vedle krysy domácí (*Rattus rattus*) a potkana (*Rattus norvegicus*) je to navíc asijská krysa domácí (*Rattus tanezumi*). Tyto tři druhy historicky po staletí kolonizovaly městské ekosystémy. Čtvrtým invazivním druhem je krysa ostrovní (*Rattus exulans*), která se vyskytuje pouze v tropických pacifických oblastech jižní Asie. Dalšími adaptovanými druhy se staly také krysa rýžová (*Rattus argentivender*), himalájská polní krysa (*Rattus nitidus*) a turkestánský potkan (*Rattus pectoris*) (Kosoy a kol., 2015).

2.3.1.1 Laboratorní potkani

Dnešní laboratorní potkani – *Rattus norvegicus var. alba*, jsou domestikovaní potomci potkana. Albínská zvířata byla chována a brána na setkání chovatelů a časté zacházení s nimi je ochočilo (Sharp a Villano, 2012). Existují rozpoznatelné rozdíly mezi divokými a laboratorními hlodavci. Laboratorní mají menší nadledvinky a *glandulae preputiales*, dříve dosahují sexuální zralosti, nemají „období“ reprodukce, mají více potomků a kratší životnost (Sharp a Villano, 2012).

V první polovině minulého století se *S. moniliformis* u laboratorních potkanů vyskytoval běžně, v některých případech až u 50 % (Nelson a Gowen, 1930). V té době byla laboratorní zvířata chována ve špatných hygienických podmínkách a jejich mikrobiologický status je nyní označován za „konvenční“, což je synonymem k „infikován různými patogenními mikroorganismy“ (Gaastra a kol., 2009). V roce 1962 byla zveřejněna první publikace zabývající se chovem tzv. „zvířat bez patogenů“, která byla získána hysterektomií ze zvířecích donorů těsně před přirozeným porodem. Tato zvířata pak byla základem pro množící kolonie a nová zvířata byla označena jako SPF – specified pathogen free (Gaastra a kol., 2009). Četnost výskytu *S. moniliformis* je pravděpodobně nižší u těchto komerčně chovaných vysoce kvalitních speciálních krys, právě díky vyšším standardům zacházení s laboratorními zvířaty a díky gnotobiotické derivaci (Weisbroth a Kohn, 2019). Zprávy ze 70. let také uvádějí izolaci *S. moniliformis* u 0/15, 7/10, 2/20 a 7/14 laboratorních potkanů (Otto a kol., 2015).

I přes vysoké standardy chovu SPF potkanů a množících kolonií, byla v moderní době zaznamenána streptobacillóza. Daný mikroorganismus byl kultivován ze středního ucha SPF potkana využívaného k experimentální indukci efuze ve středním uchu. Metodou ELISA pro detekci *anti-S. moniliformis* protilátek v séru pak byla bakterie potvrzena u 15 ze 16 zkoumaných potkanů (Koopman a kol., 1991).

Experimentálně byly provedeny intravenózní infekce u potkanů, aby sloužily jako model infekční artritidy, ale tyto léze kloubů a kostí nebyly pozorovány u potkanů za přirozených podmínek (Lerner a Silverstein, 1957).

Incidence lidské RBF získané od laboratorních potkanů je poměrně nízká. Z přehledu 65 případů (Elliott, 2007) pouze 12 % bylo připsáno laboratornímu vystavení.

Skupiny laboratorních potkanů jsou monitorovány PCR nebo odběry krve a stěry z nosohltanu, a v případě potvrzení mikroorganismu by měly být utraceny. Jelikož jsou divocí potkani reservoárem *S. moniliformis*, prokázání tohoto mikroorganismu u kolonie laboratorních potkanů by značilo jejich blízký kontakt s infikovanými divokými potkany (Otto a kol., 2015).

2.3.2 Jiní hostitelé

S. moniliformis kolonizuje dutinu ústní, nosohltan, střední ucho a dýchací cesty hlodavců, zejména krys a potkanů, u kterých až z 90 % (Eisenberg, 2017). Vyskytuje se však i u pískomilů, myší a veverek. Masožravci jako psi, kočky a krajty mohou být rovněž postiženi, nejen jako přenašeči (Gaastra a kol., 2009).

Byly popsány případy rozvinutí infekce se symptomy podobnými streptobacillární RBF po kousnutí fretkou, lasicí a prasetem. Také byl izolován mikroorganismus velmi podobný *Streptobacillu* z plic telete a pohrudnice koaly. Jelikož izoláty v těchto případech nebyly uchovány, nemohlo být zpětně potvrzeno, že se jednalo o *S. moniliformis*. Jednoznačně mohly být určeny jako *S. moniliformis* pouze vzorky z krocanů, u nichž byla nahlášena infekce s klasickými projevy RBF nejméně čtyřikrát (Eisenberg a kol., 2015). RBF byla zaznamenána také u makaka s endokarditidou a u opice titi se septickou artritidou, kteří se pravděpodobně nakazili vodou kontaminovanou potkaními fekáliemi, což by indikovalo případ HF u zvířat (Gaastra a kol., 2009).

Rovněž byly nahlášeny dva případy lidské RBF po kousnutí opicí, které indikovaly *S. minus* jako původce, avšak bez dostatečných důkazů (Gaastra a kol., 2009).

2.4 Symptomy RBF u hlodavců

Nejčastější symptomy streptobacillární RBF u hlodavců jsou konjunktivitida, pneumonie a artritida, u spirillární RBF to jsou lymfadenopatie a zánětlivé léze (Spickler, 2021).

2.4.1 Streptobacillóza u potkanů

V současné době je *S. moniliformis* považován za komenzála s nízkou potenciální patogenitou pro potkana. Nepatogenita ve svém přirozeném hostiteli zajišťuje bakterii přežití (Gaastra a kol., 2009). I když míra kolonizace bakterií dosahuje téměř 100 %, existuje jen málo zdokumentovaných případů potkanů trpících infekcí *S. moniliformis*. Mikroorganismus nebyl etiologicky spojen s žádnými přirozenými patogenními procesy u tohoto druhu, mimo role sekundárního patogenu, kdy může způsobit konjunktivitidu, podkožní abscesy, zánět středního ucha nebo respirační onemocnění (Bauerfeind a kol., 2016). Může však vyvolat epizoonózy mezi volně žijícími i laboratorními potkany, kde byla zaznamenána vysoká úmrtnost, se symptomy jako polyartritida, gangréna a spontánní amputace končetin (Acha a Szyfres, 2003). Klinické příznaky infekce u potkanů zahrnují otitidu, konjunktivitidu a pneumonii (Wullenweber 1995), u lidské RBF je občas zmíněno i úmrtí daného hlodavce v den kousnutí

(Gaastra a kol., 2009). Většina těchto zpráv však nespecifikuje konkrétní druh potkana anebo jsou omezeny jen na potkaní domácí mazlíčky. Nemoc hlodavce v tomto případě mohla být příčinou kousnutí majitele, ale účast *S. moniliformis* na úmrtí daného hlodavce se zdá nepravděpodobnou (Gaastra a kol., 2009).

V roce 1979 *S. motomytis* způsobil výrazná úmrtí u skupiny myši spiniflexové (*Notomys alexis*) v zoologické zahradě v Perthu v Australii, jež byla původně přisouzena *S. moniliformis*. Tyto myši mohly přijít do kontaktu se *S. notomytis* přes nespecifikované hlodavce, kteří vnikli do jejich uzavřeného prostoru. Klinické příznaky zahrnovaly akutní septický syndrom náhlé smrti doprovázený hepatomegálií, nekrózou a mikroabscesy (Hopkinson a Lloyd, 1981). U *S. moniliformis* je známo, že kontakt mezi hlodavci usnadňuje šíření nákazy. Vzorek z Perthu byl archivován a o 20 let později, Kimura a kol., 2008 izolovali dva podobné vzorky KWG2 a KWG24 z divoké krys domáci (*Rattus rattus*) z okolí Tokia. Na základě 16 S rRNA genového sekvenování byla utvořena hypotéza, že tyto streptobacilly se mohly adaptovat na nový hostitelský druh, kysu domáci. Další fenotypové a genotypové odlišnosti daly následně za vznik popisu nového druhu *S. notomytis* (Eisenberg a kol., 2015).

2.4.2 Streptobacillóza u myší

Laboratorní potkani mohou figurovat jako zoonotický reservoár infekce pro laboratorní myši (Glastonbury a kol., 1996) a v přírodě také pro divoké myši (Taylor a kol., 1994). Na rozdíl od potkanů, projevy u myší nejsou asymptomatické. Byla pozorována odlišná citlivost k infekci u různých inbredních myších plemen a rovněž i u domácích krys (*R. Rattus*) (Weisbroth a Kohn, 2019). Divoké myši (*Mus musculus*) nejsou považovány za přirozeného hostitele *S. moniliformis*, proto byla u lidí RBF z myšího kousnutí zaznamenána jen velmi zřídka (Gaastra a kol., 2009). Způsob získání infekce u myší se příliš neliší od toho, jak se nakazí lidé. Infekce u myší mohou být akutní s celkovou septikémií a lymfadenitidou, erythemou multiforme, nebo mohou být spíše chronické s osteomyelitidou a polyarthritidou, zejména v okrajových částech dolních končetin a obratlů ocasu (Weisbroth a Kohn, 2019). Proces přenosu z potkana na myš byl zkoumán, ale stále zůstává nejasný. Infekce u myších kolonií pevně oddělených od potkanů dlouho nepřetrvají (Gledhill, 1967).



Obrázek 4 Myš trpící streptobacillární polyartritidou
(Převzato z Wullenweber, 1995)

S. moniliformis byl izolován z chronických abscesů v kloubech divoké myši z farmy v Austrálii (Taylor a kol., 1994). Myši měly nateklá „zápěstí“ a „nárty“ a dané klouby byly ztvrdlé a deformované (Obrázek 10). Rovněž se u nich vyskytovaly abscesy v podkoží a na játrech. Během vypuknutí nákazy u kolonie konvenčních laboratorních myší uhynul jedinec na subakutní sepsi ze *S. moniliformis* a rovněž trpěl polyartritidou (Glastonbury a kol., 1996). Více než 53 % myší mělo na bradavkách hnědé strupy, které byly způsobené vážnou akutní difúzně se šířící neutrofilní dermatitidou (Savage a kol., 1981). Nemoc se mezi myšmi povedlo reprodukovat podkožní, intraperitoneální a intranasální inokulací a také společným krmením a kontaktem s potkany. Ústa a hltan jsou portálem pro vstup infekce při krmení, konkrétně podčelistní a krční uzliny. Studie patogeneze polyartridity způsobené *S. moniliformis* na kuřecích embryích a mladých potkanech ukázala preferovaná místa tohoto organismu. U kuřecích embryí se mikroorganismus zaměřil na synoviocyty, kde vyvolával zánět synoviální membrány. U mladých potkanů byl mikroorganismus zachycen v metafyzárních arteriích a následně rovněž způsobil zánět synovia a kloubních struktur (Glastonbury a kol., 1996).

U nemocných laboratorních myší musí být klinické příznaky RBF odlišeny od jiných septikémií, jako jsou myší neštovice, Tyzzerova choroba, corynebakterióza, salmonelóza, mykoplazmóza a pseudomoniáza (Whary a kol., 2015).

2.4.3 Spirillóza u hlodavců

Incidence spirillární RBF u krys je jiná v různých částech světa, v některých oblastech dokonce postihuje 25 % krys (Acha a Szyfres, 2003). V Japonsku asi 3 % domácích krys je nositeli mikroorganismu (Weisbroth a Kohn, 2019).

Status *S. minus* jako bakteriálního patogenu pro své přirozené hostitele je jaksí nejistý. (Weisbroth a Kohn, 2019). Infekce u masožravců jsou obvykle získány během procesu predace (Hata, 1912). Některé zprávy pojednávající o divokých i laboratorních potkanech indikovaly

prevalenci tohoto organismu v období první a druhé světové války (Dolman a kol., 1951). Onemocnění pokusných laboratorních zvířat v té době však byla tak častá, že byly klinické projevy a léze zřejmě nesprávně připisovány *S. minus*, proto by mělo být nahlíženo na tehdejší zprávy s obezřetností (Weisbroth a Kohn, 2019).

Experimentální nákaza byla zkoumána vpravením intraperitoneální injekce krve do laboratorních potkanů, myší, morčat, králíků, koček, fretok a makaka rhesus. Tyto studie se shodly na průměrné inkubační době v experimentálních hostitelích 3–5 dnů nebo delší (Weisbroth a Kohn, 2019).

Nejvhodnější doba pro identifikaci organismu mikroskopii v temném poli se naskytne 2-3 týdny po inokulaci. Experimentální zvířata mohou zůstat infekční po dobu 6-12 měsíců po inokulaci (McDermott, 1928). U myší nebyly, až na bakterémii, pozorovány žádné příznaky. U potkanů a morčat se však může vyskytnout podkožní infekce v podobě zatvrdlého nebo měkkého vředu v místě inokulace s místní lymfadenopatií a horečkou typickou pro lidskou RBF typu sodoku (McDermott, 1928).

2.5 Průběh onemocnění u lidí

Inkubační doba a symptomy se různí podle původce a formy horečky z krysího kousnutí (Spickler, 2021).

2.5.1 Přenos infekce

Na člověka se *S. moniliformis* přenáší kousnutím či škrábnutím infikovanými hlodavci, aerosolem, kontaktem s předměty či potravou (Spickler, 2021). Infekci lze získat i pouhým chováním krysy, aniž by došlo k narušení kůže, anebo naopak skrz kožní „vstup“, jako je například vřídek. Z patofyziologického hlediska je klinický projev nemoci zapříčiněn lokálními oslabenými obrannými mechanismy v kůži. Někteří pacienti se nakazili přímým kontaktem s krysí orální bakteriální florou přes polibky či sdílení jídla (Rodino a kol., 2019). Epidemie pochází vždy z veřejného zdroje, zatímco za ojedinělé případy může kousnutí krysou nebo jiným hlodavcem. (Acha a Szyfres, 2003).

Orální požití *S. moniliformis* způsobuje alimentární formu RBF, tzv. Haverhillskou horečku, která má běžné klinické projevy RBF. Potenciálními zdroji nákazy byli v minulosti během několika epidemií krocani, nepasterizované mléko, zmrzlina vyrobená ze syrového mléka či voda kontaminovaná krysími výkaly (Dubray a Glaser, 2019). Jakmile je mikroorganismus požit, pravděpodobně získá přístup do periferní cirkulace krve pomocí penetrace

gastrointestinální sliznice. U tohoto typu RBF dochází k vyšší incidenci faryngitidy a zvracení. (Washburn, 2015). Haverhillská horečka je podobná streptobacillární RBF v prudkém nástupu horečky se zimnicí (100 %), vyrážce (95 %) a artritidě (97 %). Obvykle je inkubační doba 1 až 3 dny. Relapsy horečky jsou vzácné, vyrážka postihuje jen malou oblast a je uniformní ve velikosti (Dubray a Glaser, 2019).

Přesný mechanismus zoonotického přenosu *S. minus* kousnutím není známý. Organismus nebyl nalezen v potkaních či myších slinách (McDermott, 1928). Byl však nalezen v moči člověka s RBF a rovněž byl izolován (inokulací) z moče přirozeně i experimentálně nakažených potkanů (Weisbroth a Kohn, 2019). Současná hypotéza je, že krvácející léze v ústní dutině daného hlodavce jsou příčinou inokulace kousnutí (Weisbroth a Kohn, 2019).

2.5.2 Průběh streptobacillární RBF

U většiny případů je původcem streptobacillární RBF *S. moniliformis*, onemocnění způsobené *S. notomytis* či *S. felis* se zdá být velmi podobné (Spickler, 2021).

Během krátké inkubační doby obvykle do 2-10 dnů (nejvýše 22 dnů) od kousnutí nastupuje vysoká horečka (> 90 %) doprovázená zimnicí, bolestí hlavy (~35 %), zvracením, myalgií a bolestí v krku. Horečka často nepravidelně relapsuje. Rovněž se objevuje vyrážka (~60 %) která zahrnuje i plosky nohou a dlaně (Obrázek 11; Obrázek 12). Může mít formu nesvědivé makulopapulární, morbiliformní, petechiální, vesiculární nebo pustulární purpurové vyrážky, která se může stékat, a nakonec se i loupat. Místo kousnutí se většinou zahojí a nevykazuje přítomnost zánětu. Diagnóza je někdy přehlédnuta u pacientů, kteří si nejsou vědomi kousnutí během spánku. Počet leukocytů v periférii může dosáhnout 30,000/mm³ s posunem doleva a přibližně 25 % pacientů má falešně pozitivní netreponemální syphilis sérologii (Washburn, 2015).

U 25 % případů se může objevit zduření uzlin, 50 % pacientů zažívá artritidu, která má často formu migratorní polyartritidy a postihuje velké synoviální klouby, především kolena a kotníky, postižené mohou být i lokty, zápěstí, ramena i kyčle (zejména u dětí) (Legout a kol., 2005).

Artritida způsobená RBF může přetrvávat po několik měsíců, ale i 2 let. Spekuluje se, že *Streptobacillus* ji může vyvolat dvěma různými mechanismy, první je imunitního původu a efuze v kloubech jsou při ní sterilní. V druhém případě se jedná o přímou infekci kloubu a hnisavou artropatii (Dendle a kol., 2006). Malé děti mohou dostat průjem a ubýt na váze (Gaastra a kol., 2009).

Nejzávažnější komplikací je vedle celkové sepsy bakteriální endokarditida či perikarditida, s až 40–50 % úmrtností (Spickler, 2021). Ze všech případů RBF ve Spojených státech mezi lety 1915-2022 jen 38 z nich zahrnovalo endokarditidu. Nejčastěji byla postižena mitrální chlopeč (63,6 %), aortální (31,8 %), trojcípá (9 %) a plicní (4,5 %). Zásah operátora byl potřeba v 14 případech a 10 z nich vyžadovalo umělou náhradu. (Manesh a kol., 2023). Mezi další nahlášené komplikace patří myokarditida, mastoditida, meningitida. „pyogenní“ artritida bez vyrážky, pneumonie, hepatitida, perikardiální efuze, pankreatitida, prostatitida, nefritida, amnionitida a abscesy. Abscesy byly pozorovány téměř na všech orgánech, včetně mozku, jater, sleziny, ledvin, epidurálního prostoru, svalů, kůže a ženských genitálií (Dubray a Glaser, 2019). Neobvyklé, avšak potenciálně devastující komplikace zahrnují chorioamnionitidu u těhotných žen, polyarteritis nodosa, náhlé selhání ledvin, osteomyelitidu a vertebrální osteomyelitidu a vertebrální spondylodiskitidu u dospělých (Dubray a Glaser, 2019).



Obrázek 11 Vyrážka streptobacillární RBF na rukou
(Převzato z Hudsmith a kol., 2001)



Obrázek 12 Vyrážka streptobacillární RBF na nohou
(Převzato z Mohamed a kol., 2023)

Rovněž byly nahlášeny mononukleární meningitida a erytrofagocytóza (Dubray a Glaser, 2019). V pediatrické zprávě z pitvy 14 měsíčního dítěte, kde *Streptobacillus* byl kultivován ze cerebrospinální tekutiny, bylo nalezeno mírné zploštění mozkových gyrů a současný lehký kolaps komorového systému. V ledvinách nález odpovídal diseminované intravaskulární koagulaci. Tenké a tlusté střevo, játra, brzlík, štítná žláza a srdce vykazovaly mírnou až moderovanou autolýzu (Banerjee a kol., 2011).

Ve většině případů místo kousnutí nevykazovalo žádný podstatný histologický důkaz zánětu (Washburn, 2015).

U neléčené infekce *S. moniliformis* vymizí příznaky během 3-4 dnů, avšak vrací se za 3-10 dní a takto může relapsovat až po dobu 1 roku, obvykle však symptomy vymizí do dvou měsíců. U léčených pacientů je však úmrtnost 7–13 % (Spickler, 2021).

2.5.3 Průběh spirillární RBF

U spirillární RBF je inkubační doba 7-21 dnů, ale může dosáhnout až 6 týdnů. Extrémně dlouhé (6 let) nebo extrémně krátké (6 hodin) inkubační doby jsou považovány za chybu v pozorování (Breinl, 1932). Místo kousnutí se nejprve úspěšně zhojí, ale později začíná bolet a mění se během 1-4 týdnů na zanícený oteklý fialový vřed (Obrázek 13) podobný chancroidu, který strupovatí, navíc jeho střed černá (Breinl, 1932). Současně s vývojem primárního defektu nastupuje vysoká akutní paroxysmální návalovitá horečka (38, 5 °C, v extrémních případech i 41 °C), zimnice a bolest hlavy, u vážných případů může nastat delirium nebo koma (Breinl, 1932).

Bolest svalů a kloubů není obvyklá, na rozdíl od streptobacillární RBF. U většiny pacientů (5 z 10 lidí se sodoku) se může vyskytnout červená nebo fialová nebo červeno-hnědá kopřivkovitá nesvědivá vyrážka, která se objeví nejprve na obličeji, krku a hrudi. Nejvýraznější je během 1. týdne. Potom postupně vymizí během opakujících se návalů horečky v intervalech 3–7 dnů (Breinl, 1932). S každým záchvatem se místo kousnutí znovu rozbolí. Počet záchvatů závisí na míře virulence původce a odolnosti pacienta, průměrně jich je zaznamenáno 6-10, nejvýše 26 (Breinl, 1932).

Vakil a Shah (1942) upozornili na vznik měkkých gummatózních hrbolků ve svalech a periosteu během horečkovité fáze onemocnění. Tyto „boule“ byly měkké na dotek s hladkým povrchem a průměrem přibližně 2-10 cm a mohlo s nimi být volně manipulováno, protože nebyly připevněné k hlubším strukturám. Pacientovi způsobovaly diskomfort i bolest, byly rozšířené rovnoměrně v počtu 1-6 a nevykazovaly žádnou spojitost s místem kousnutí. Protože jejich výskyt byl dosud extrémně vzácný, případ byl označen za zatím nepopsanou formu RBF (Vakil a kol., 1934). V jednom z případů byl během 7. ataku horečky bylo pozorováno zvedání „výrůstku“ na periostu levé holenní kosti. Později se však vyskytlo několik případů této formy RBF nejen v Indii, ale i ve Spojených státech (Weisbroth a Kohn, 2019). Tyto granuloma a abscesy se nacházely rovněž na plicích, slezině, lymfatických uzlinách a játrech. Jejich výskyt však nikdy nebyl popsán u přirozeně infikovaných potkanů (Weisbroth a Kohn, 2019).

U neléčených pacientů symptomy přetrvávají dalších 3-7 dnů, odezní za 3-9 dnů a znovu se objeví během 3-10 dnů. Tento cyklus se opakuje po dobu dalších 3-8 týdnů. Spontánní samo

uzdravení nastane po 1-2 měsících, ale v několika případech pacient zůstával nemocným i po dobu několika let, v jednom případě i 20 let (Breinl, 1932). Místní mízní uzliny jsou hyperplastické. Vzorky tkáně hluboko pod kůží postižené vyrážkou obsahují dilatované cévy a jsou infiltrovány kulatými buňkami. Játra, slezina, renální tubuly myokard a mozkové blány mohou být hemoragické s nekrotickými oblastmi u jater a ledvin (Washburn, 2015).

Nejzávažnější komplikací u neléčené spirillární RBF je, podobně jako u streptobacillární formy, endokarditida. Většina všech endovaskulárních infekcí byla pozorována v drtivé většině u pacientů, kteří již dříve trpěli onemocněním srdce (Elliott, 2007). Další spektrum komplikací zahrnovalo také myokarditidu, pleurální výpotky, hepatitidu, splenomegalii, meningitidu, epididymitidu, konjunktivitidu a anemii. Celková úmrtnost, pokud není zahájena léčba, je u spirillární RBF 6-10 % (Elliott, 2007).



Obrázek 7 Vřed v místě kousnutí při spirillární RBF

(Převzato z Breinl, 1932)

2.6 Prevence

Klinický průběh RBF může být velmi rychlý a fatální, proto prevence souvisí hlavně s rozšiřováním povědomí o vhodných nerizikových aktivitách pro osoby, které přichází do styku s hlodavci. Tato opatření zahrnují vyhýbání se nepasterizovanému mléku a produktům z něho, potenciálně kontaminované potravě a vodě. Mělo by se předcházet vzniku zamoření.

Domácí potkani by neměli být pouštěni do prostor kuchyně a míst, kde je manipulováno s potravinami (CDC, 2021).

V případě laboratorních pracovníků, kteří pracují s hlodavci, nebo osob, které případně čistí hlodavčí klece, podestýlku či výkaly, je doporučováno mytí si rukou po dobu nejméně 20 sekund a používání ochranných rukavic a masek. Tyto osoby by se rovněž neměly dotýkat obličeje a úst po manipulaci s hlodavci (CDC, 2021). Chovatelé zvířat, hygieničtí pracovníci a pracovníci v kanalizačních zařízeních a stokách, musí dodržovat nerizikové chování, tedy nedotýkat se mrtvých ani živých divokých hlodavců (Bauerfeind a kol., 2016).

V případě pokousání či poškrábání je doporučováno ránu okamžitě vyčistit mýdlem, teplou vodou a vydesinfikovat. Pokud k poranění došlo během pracovního výkonu, místo kousnutí musí být zdokumentováno a okolnosti nahlášeny příslušnému vedoucímu zaměstnanci organizace (CDC, 2021). *S. moniliformis* je citlivé na několik dezinfekčních prostředků, jako jsou 70 % ethanol, chlornan sodný, akcelerovaný peroxid vodíku (AHP) a kvartérní amoniové sloučeniny (Spickler, 2021).

Klinické případy streptobacillózy nebo spirillózy u domácích mazlíčků a skotu pravděpodobně nejsou nahlašovány, avšak veterinární pracovníci by měli mít povědomí o případných národních či místních nařízeních (Spickler, 2021).

2.7 Ohrožené osoby

Nákazy pocházející od divokých krys historicky souvisí s nízkou sanitární úrovní a vysokou koncentrací osob, což se týká hlavně osob žijících v přelidněných okrajových oblastech měst či ve venkovských oblastech. Mezi osoby ohrožené perkutánní nákazou *S. moniliformis* patří především personál laboratoří pracujících s laboratorními zvířaty. Další ohroženou skupinou jsou pacienti starší 65 let nebo osoby s oslabeným imunitním systémem (rakovinou, HIV, po orgánové transplantaci nebo podstupující léčbu steroidy (CDC, 2018). Chovatelé potkaních mazlíčků či krmných potkanů nebo majitelé psů a koček, žijících se hlodavci, jsou rovněž v ohrožení. Děti mladší 5 let jsou náchylnější k nákaze vzhledem k jejich stále se vyvíjejícímu imunitnímu systému, zároveň si nemusí uvědomovat potřebu dodržovat hygienické návyky (CDC, 2018).

Přehled z roku 2007 (Elliott, 2007), který zahrnoval 65 případů pacientů ve stáří 2 měsíce až 87 let, z minulosti (1983) až po současnost, shrnul: 26 (40 %) případů po kontaktu s divokými krysami, 8 případů (12 %) po kontaktu s laboratorními krysami a 3 (5 %) případy po kontaktu s domácím mazlíčkem, 22 pacientů (34 %) nemělo žádné spojení s kousnutím.

2.8 Léčba

Léčba RBF spojené s kousnutím zvířetem by měla začít vhodným ošetřením místa kousnutí. To zahrnuje hojné vyplachování rány a mělo by být posouzeno, zda je potřeba nasadit léčbu proti tetanu či vzteklině (Morsy a kol., 2022).

2.8.1 Streptobacillární RBF

S. moniliformis je obecně citlivé k několika antibiotikům: penicilin, cephalosporin, carbapenem, aztreonam, clindamycin, erythromycin, nitrofurantocyklin, teicoplanin a vancomycin. *In vitro* je resistantní k polymyxinu B, gentamicinu, tobramycinu, ciproflaxinu a levofloxacinu (Morsy a kol., 2022).

I když mikroorganismus vykazuje citlivost na různá antimikrobiální léčiva, mělo by být provedeno testování citlivosti pro každý individuální izolát (Eisenberg, 2016). Většina studií používá diskovou difúzní metodu, někteří autoři použili pro určení minimální inhibiční koncentrace agarovou diluční metodu nebo breakpoint metodu, které vykazovaly výsledky shodné s diskovou difúzní metodou. Testování MIC na automatických systémech brzdí pomalý růst *Streptobacillu*, neexistuje proto spolehlivý konečný bod pro vyhodnocení a může být odečítán pouze vizuální interpretací pro neschválenou indikaci. Do dnešní doby nebyly publikovány žádné konkrétní účinné koncentrace léčiva specificky pro *Streptobacillus* (Eisenberg a kol., 2016).

Antibiotikem první volby je penicilin IV, aby se předešlo vážným komplikacím. Je aplikován 7 nebo více dnů, následován orálně podávaným penicilinem. Pacienti vykazující příslušné klinické příznaky, kteří v minulosti přišli do kontaktu s hlodavci, musí být léčeni okamžitě, jelikož laboratorní diagnostika je obtížná a může trvat až několik dnů (Morsy a kol., 2022). Léčba zahrnuje intravenózní podávání penicilinu G o dávce 200,000 jednotek dospělému pacientovi každé 4 hodiny po dobu 5 až 7 dnů, nebo denní intravenózní podávání Ceftriaxonu 1 mg. Jakmile se klinické příznaky pacienta zlepší, intravenózní léky mohou být nahrazeny buď penicilinem G 500 mg podávaným čtyřikrát denně nebo ampicilinem 500 mg čtyřikrát denně nebo amoxicilinem 500 mg třikrát denně (Morsy a kol., 2022).

U pacientů se však může objevit Jarischova-Herxheimerova reakce, jejíž příznaky však brzy odezní, jakmile začnou antibiotika účinkovat (Morsy a kol., 2022). Pro pacienty alergické na penicilin je vhodnou alternativou doxycyklin, nejčastěji je podáváno 100 mg orálně, anebo streptomycin, s ním se však pojí vedlejší účinek toxicity (Morsy a kol., 2022).

Pokud pacient trpí endokarditidou, měl by být podáván penicilin parenterálně v množstvích 15–20 milionu jednotek každý den po dobu 4–6 týdnů.

U dětí je aplikován penicilin intravenózně, a to 20 000 nebo 50 000 jednotek/kg/den v podobě 6 dávek, maximálně však 1,2 milionu jednotek denně. Děti, které nemusí být hospitalizovány, mohou být léčeny pouze orálně podávaným penicilinem 25 mg/kg/den ve 3–4 dávkách. Doba trvání léčby je 7 až 10 dnů. U dětí alergických na penicilin je alternativou rovněž doxycyklin nebo tetracyklin, ten však může způsobit zbarvování zubní skloviny. Dětem s hmotností větší než 45 kg je podávána dospělá dávka, menším dětem se podává 2 až 4 mg/kg ve 2 dávkách (Morsy a kol., 2022).

V některých případech je třeba incize a drenáž abscesů, popř. jiné doplňková léčba, jako artroskopie, artrotomie nebo proplachová laváž kloubu u některých případů se septickou artritidou (Spickler, 2021).

2.8.2 Spirillární RBF

S. minus je velmi citlivé na penicilin. Výbornou odezvu má léčba prokainovým penicilinem podávaným intramuskulárně (20 000–50 000 jednotek/kg 1x denně, penicilin G podávaný intravenózně nebo penicilin V podávaný orálně (1–2 g/den ve 3 dávkách). Streptomycin a tetracyklin jsou efektivními alternativami. Léčba je prováděna 10–14 dnů (Daskalaki, 2023).

2.9 Epidemie a případy nálezů ve světě

RBF je nepravidelně se vyskytující zoonotická infekce, která se může objevovat periodicky, endemicky nebo jako epidemie (Murtaza a kol., 2023). Dle mezinárodní klasifikace nemocí má Horečka z krysího kousnutí kód diagnózy A25 (A250 spirillární, A251 streptobacillární, A259 horečka z krysího kousnutí nespecifikovaná) (WHO, 2016).

2.9.1 USA

RBF v současné době není v USA klasifikováno jako onemocnění, které musí být povinně hlášeno veřejným zdravotnickým orgánům, skutečná incidence, prevalence, geografické umístění a zdroje nákazy jsou tedy neznámé (CDC, 2019). Odhadovaná incidence onemocnění v USA je 0,42 – 1,34 případů ročně na milion obyvatel (Jones a kol., 2023). Literatura udává dvě epidemie Haverhillské horečky. Každoročně je nahlášeno přibližně 2 miliony kousnutí zvířetem, z nichž kousnutí krysou nebo potkanem tvoří alespoň 1 % (Freels a Elliott, 2004).

Dle National Inpatient Sample bylo v letech 2001-2015 hospitalizováno 929 osob s RBF, nejčastěji ve věku 0-19 let, mužů, žijících ve městě (Kache a kol., 2020).

2.9.2 Asie

Nejvíce případů RBF pochází z Japonska, a to více jak 200 (Murtaza a kol., 2023). Z Asie rovněž pochází jediné zdokumentované případy *S. notomytis* RBF (3 případy z Japonska a 1 z Thajska) (Pongsuttiyakorn a kol., 2021). To by vysvětloval fakt, že krysy (*Rattus rattus*), které jsou přirozeně kolonizovány *S. notomytis*, se vyskytují spíše v teplých oblastech Asie a Afriky, zatímco potkani (*Rattus norvegicus*) se stahují do chladnějších a městských částí. *S. notomytis* však byla izolována z i domácích potkanů žijících v zoologické zahradě v Německu, a proto pravou geografickou distribuci není možné jednoznačně potvrdit (Michel a kol., 2018).

2.9.3 Evropa

Lidská RBF se zdá být v současnosti v Evropě extrémně vzácná, hlavně díky dobrým sanitárním podmínkám a vysoké kvalitě bydlení (Konstantopoulos a kol., 1992). V Evropě dojde k 20 000 pokousání potkanem ročně (Julius a kol., 2021). Nejvíce případů pochází z Velké Británie, kam spadá i největší případ epidemie Haverhillské horečky. Literatura udává jeden případ ve Švédsku, v Řecku (Konstantopoulos a kol., 1992), v Portugalsku (Pena, 2020), Belgii (Frans a kol., 1998) a Španělsku (Torres a kol., 2003). V České republice byly v roce 1993 hospitalizovány 3 osoby (ženy, průměrný věk 41,7 let), v roce 1992 1 žena (43 let) (ÚZIS, 1994, 1996).

2.9.4 Afrika

V Africe byl popsán jeden případ sodoku z Keni a dva případy infekce spojené s kousnutím veverkou z Nigérie (Pal a Gutama, 2023).

2.9.5 Haverhillská horečka

Haverhillská horečka byla poprvé nahlášena v lednu roku 1926 po vypuknutí nákazy v Haverhillu v Massachusetts, průmyslovém městě s 55 tisíci obyvateli. V té době se během 4 týdnů nakazilo 86 lidí z kontaminovaného nepasterizovaného mléka, ke kterému měli přístup potkani. Nemoc tehdy byla pojmenována jako *erythema arthriticum epidemicum*. Případ prošetřovali Place a Sutton (Place a kol., 1926) a původce byl izolován a detailně popsán

Parkerem a Hudsonem (Parker a Hudson, 1926), kteří ho pojmenovali jako *Haverhillia mutiformis*. Až poději se ukázalo, že se jednalo o *S. moniliformis*.

Nástup onemocnění byl náhlý, nejčastěji se objevila silná bolest hlavy, zimnice a zvracení (tyto symptomy mohly pokračovat po dobu 3 dnů). Vyrážka se objevila na končetinách a kloubech, u vážnějších případů i přes ramena, trup a obličej. Skvrny byly rozmazané, nepravidelné, makulopapulární, matně červené 1-2 mm nebo 3-4 mm v průměru. Celkově se vyrážka různila přes zarděnkovou po spalničkovou. Přetrvávala dalších 3-7 dní a zanechala po sobě mírnou pigmentaci, která v některých případech přetrvávala ještě 2 týdny. U mírných případů byla vyrážka patrná jen 1. den. Delirium se vyskytlo pouze u dvou osob (byly zmatené a chtěly „odejít oknem“), většina pacientů však nevykazovala žádnou mentální otupělost. Polyartritida byla symptomem, který přetrvával nejdéle, a to 1 týden až několik měsíců, čímž byla omezena fyzická činnost postižených (Place a kol., 1926). Věk pacientů zahrnoval osoby ve stáří 8 měsíců až 54 let, z nichž bylo 41 % mužů. Zdroj nákazy, nepasterizované mléko, pocházelo z mléčných výrobků přímo prodávaných ve čtyřech obchodech. I když se nepodařilo kultivovat *S. moniliformis* přímo z mléka, pasterizace mléka ukončila epidemii (Elliott, 2007).

Výsledky léčby byly vynikající a nedošlo k žádnému úmrtí, několik pacientů však mělo trvalé následky, a to chronickou artalgií (Elliott, 2007).

I když byla infekce pojmenována podle tohoto incidentu, pravděpodobně se úplně první epidemie stala již o rok dříve v Chesteru, Pennsylvánii. Bylo postiženo přibližně 400 lidí, kteří vykazovali nápadně podobné symptomy, průběh nemoci a epidemiologické spojení se zdrojem mléka (Elliott, 2007).

Druhý případ epidemie HF, a zároveň největší, byl nahlášen v Británii v roce 1983 na internátní dívčí škole v Chelmsfordu v Essexu. Postiženo bylo 304 osob z celkem 700 studentů a pedagogů. Zdroj byl nejprve přisuzován kontaminovanému mléku, avšak vyšetřování případu nevyloučilo ani kontaminovanou vodu, i když se z ní *S. moniliformis* izolovat nepodařilo (McEvoy a kol., 1983). Škola stála ve venkovské oblasti nedaleko městského trhu. Na jejích pozemcích se nacházely zahrady, stáje a farma, která v té době poskytovala škole nepasterizované mléko. I když byl hlavní zdroj vody chlorovaný, byla používána i voda z místního pramene ze studny. Filtrační lože a čerpadlo byly umístěny na vyvýšeném místě nad studnou, kde byl potvrzen výskyt potkanů. Voda ze studny měla procházet chlorovací jednotkou a následně být vedena do sklepa školy k ohřevu. Bylo ale zjištěno, že zařízení neumožňovalo vodu zahřát na více než 50 °C a že v chlorovacím zařízení nebyl doplněn chlór (McEvoy a kol., 1983).

Onemocnění začalo jako tonsilitida s dysfagií a difúzním začervenáním bez lymfadenitidy. Zároveň se objevila bolestivá laryngitida s kašlem, suchostí v krku a změnou hlasu. Tyto symptomy mohly přetrvávat 2–3 týdny a v některých případech byly následovány vyrážkou a polyartritidou (Bauerfeind a kol., 2016). Předběžné diagnózy měly podezření na meningokokovou septikémii, erythemu multiforme nebo na virový původ onemocnění, a to *Coxsackie* virus (Shanson a kol., 1983). Studenti se nakazili ve škole a byli posláni domů se uzdravit z domnělé virové infekce epidemického rozsahu, zdůvodněného výskytem případu v Londýně, Leedsu a Nottinghamu (Shanson a kol., 1983). Nedošlo k žádným úmrtím, po izolaci mikroorganismu z krve pacientů byla zahájena léčba erytromycinem (McEvoy a kol., 1983).

2.9.6 Kazuistiky

1. V San Diegu v roce 2013 byl nahlášen fatální případ streptobacillární RBF u 10letého chlapce, který vlastnil domácí potkany. Dva dny před smrtí pacient pociťoval horečku (39,2 °C) se zimnicí, bolestmi hlavy, zvracením a bolestí dolních končetin. Byl převezen do nemocnice, kde mu byla diagnostikována virová gastroenteritida a byly mu dány léky na nevolnost. Během příštích 24 hodin pacient i nadále trpěl horečkou a zvracením, zmateností a slabostí, přičemž následně doma zkolaboval. Dle zdravotníků nereagoval a měl rozšířené zorničky. Pacient byl resuscitován až po dobu 1 hodiny, avšak s neúspěšným výsledkem. Krevní testy během resuscitace odhalily anémii (HGB 100 g/l), trombocytopenii (PLT 40,000/μl), leukocytózu (17,000 buněk/ μl s 16 % neutrofilních tyčků), rovněž výsledky poukazyvaly na diseminovanou intravaskulární koagulaci. Nebyla přítomna žádná vyrážka. Tkáň z plic, jater a příklopky hrtanové byly odebrány *post mortem* a potvrzeny jako *S. moniliformis* pozitivní pomocí PCR (Adam a kol., 2014).

V době 10 dnů před smrtí dostal pacient druhého potkaního mazlíčka, u kterého byla pomocí PCR potvrzena přítomnost *S. moniliformis* v orofarynxu. Vzorky z prvního potkana byly negativní. Pitva potvrdila, že pacient byl poškrábán těmito potkany (Adam a kol., 2014). Obchod s chovatelskými potřebami řetězce Petco, odkud daní potkani pocházeli, byl zažalován rodinou pacienta a bylo požadováno odškodnění ve výši 20 milionu dolarů. Obchod se zvířaty nebyl shledán vinným, jelikož před potenciálním nebezpečím, vyplývajícím z chovu potkana, varoval (CBS News, 2017).

2. Záchraná služba našla 71letého muže ležícího v bezvědomí na podlaze jeho domu v Londýně. Nebyl znám přesný čas, jež v bezvědomí strávil. Pacientova výpověď byla

zkreslená a nekonsistentní, uvedl však, že v poslední době již opakovaně upadal do bezvědomí. V těchto momentech si prý vybavoval zvuky „cupitání“. Sociální pracovníci potvrdili, že v domě bylo nezbytné provést důkladný úklid a deratizaci (Pannetier a Lombard, 2020). Při podrobné zdravotní prohlídce muž vykazoval tělesnou teplotu 36,6 ° C a krevní tlak 131/81 mm/Hg. Neměl na těle vyrážku ani jiné léze, pouze na levé kyčli byla objevena 12x6 cm proleženina s nekrotickou, avšak neinfikovanou tkání. Jeho levé koleno však bylo lehce oteklé. Krevní testy vykazovaly vysoké CRP (224 mg/l), leukocytózu ($33,7 \cdot 10^9 / l$) a zvýšenou CK (958 jednotek/l). Byla odebrána krev na kultivaci, v ní však nebyla potvrzena přítomnost bakterie. Pacientovi byla předepsána antibiotika (IV co-amoxiclav, 1,2 g po 8 hodinách; jedna dávka 795 mg amikacinu) právě kvůli zvýšeným infekčním markerům. Během 24 hodin od přijetí se otok levého kolene výrazně vyvinul a následně z něj byl odebrán aspirát, ve kterém se však nepodařilo odhalit bakterii ani mikroskopicky, ani kultivací (Pannetier a Lombard, 2020). Diagnóza byla uzavřena jako delirium způsobené infekcí, avšak původce stále nebyl identifikován. U pacienta se začaly objevovat epizodické horečky, vředy na penisu (stěr byl testován na chlamydii, kapavku, HIV a syfilidu a potvrzen jako negativní) a bolest v ramenním kloubu. Aspirát z kolene byl odebrán podruhé a podroben 16 S rDNA PCR testování, které identifikovalo *S. moniliformis*. Pacient byl nadále léčen 7 dnů antibiotiky (amoxicilin) a uzdravil se bez následků (Pannetier a Lombard, 2020).

3. Těhotná pacientka (13. týden) ve věku 24 let vyhledala lékařskou pomoc kvůli bolesti dolní končetiny, horečce (39,4 ° C), bolesti v levém horním kvadrantu trupu, celkové slabosti a nevolnosti a neschopnosti stát na pravé noze. Pacientka před 9 měsíci prodělala synkopu, která měla za následek zlomeninu dolní čelisti a následně její chirurgické zpevnění, které bylo patrné v podobě kovového plátu pod zuby na pravé straně. Její těhotenství bylo komplikováno nadměrným zvracením a úbytkem váhy. Mezi její domácí mazlíčky patřili divoký zachráněný pták, kočka a čtyři potkani. Ultrazvuk indikoval trombus v pravé popliteální tepně. Transezofageální echokardiografie odhalila 2 cm×0,7 cm vegetaci. Pomocí angiografie bylo zjištěno, že pacientka prodělala několik infarktů sleziny a bilaterálních renálních infarktů. Podstoupila výměnu mitrální chlopně. Gramovo barvení této chlopně vizualizovalo gram-negativní tyčinky, vzácně gram-pozitivní tyčinky a množství bílých krvinek. Na CNA agaru se podařilo izolovat a inkubovat *Propionibacterium* spp. Barvení hematoxylin-eosinem odhalovalo zánět vazivových vláken. Shluky tyčinkovitých bakterií byly identifikovány Starry/Steinerovým barvením. *Bartonella* titr byl pozitivní na *B. henslae*, PCR však *Bartonella* nepotvrdila. Sekvence genu 16 S rRNA tkáně chlopně nakonec odhalila *S. moniliformis*.

Typické symptomy RBF byly v tomto případě maskovány symptomy průvodní fáze těhotenství. Rovněž se nabízela koinfekce s jinými zoonózami z vícero zdrojů a možnost existence odontogenního zdroje kvůli odhalené čelistní náhradě. Byla zahájena léčba penicilinem G (4 mU každé 4 hodiny) po dobu 6 týdnů, následováno 2 týdny orálně podávaného amoxicillin-klavunolátu. Za 2 týdny však byla pacientka znovu hospitalizována na selhání srdce a horečku. Jeden z jejích potkanních mazlíčků mezitím vrhnul mláďata a pacientka nahlásila několik kousnutí. Následně u ní byla nalezena 8 mm vegetace v přední části mitrální chlopně s perforací. U pacientky bylo přeručeno těhotenství, aby mohla dostat bioprostetickou mitrální chlopně. Kultivační vyšetření vzorku krve byla opakovaně negativní a pacientka byla nadále léčena na *Streptobacillus* po dobu 6 týdnů penicilinem G a 2 týdny gentamycinem (Crofton a kol., 2020).

3 ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo přiblížit problematiku vzácného onemocnění „Horečka z krysího kousnutí“ a jeho bakteriálních původců, *Streptobacillus moniliformis* a *Spirillum minus*, kteří způsobují dvě klinicky rozdílné, avšak na první pohled zaměnitelné diagnózy.

„Horečka z krysího kousnutí“ je stále nedostatečně prozkoumanou zoonózou, jednak kvůli vzácnosti výskytu klinického onemocnění, také především kvůli problematické izolaci a kultivaci obou druhů bakterií, které vyžadují náročné podmínky pro růst. Neexistuje tedy mnoho odborných zdrojů, které by jednoznačně popsaly faktory virulence či procesy vzniku onemocnění jak u lidí, tak u zvířat.

Velká část práce byla věnována přirozeným reervoárům těchto patogenů, a to hlodavcům z čeledi *Muridae*, z nichž je rod *Rattus* jejich nejvýznamnějším hostitelem. Konkrétně dutina ústní a nosohltan krysy obecné (*Rattus rattus*) a potkana (*Rattus norvegicus*) je z 50-100 % kolonizován *S. moniliformis*.

S. minus, mnohou literaturou nesprávně označováno za *spirochétu*, se navíc přirozeně vyskytuje i u myši domácí (*Mus musculus*). Odhaduje se, že 2 % všech kousnutí krysou nebo potkanem vede k rozvoji RBF, pro její přenos je důležitá hloubka kousnutí a přítomnost lézí v dutině ústní hlodavce, ale k nákaze může dojít i poškrábáním nebo přes potravu kontaminovanou močí, výkaly a sekrety z dýchacích cest či očí.

Práce shrnuje klinické příznaky, průběh a laboratorní nálezy u obou forem onemocnění u zvířat i u člověka, včetně současných léčebných a diagnostických postupů, které se neobejdou bez molekulárních metod jako PCR, ELISA či MALDI-TOF MS.

Léčivem první volby jsou antibiotika, nejčastěji penicilin. U streptobacillární formy onemocnění je však třeba mít na paměti možný vznik penicilin-resistentní formy bakterie, tzv. L-formy, která může prodloužit dobu trvání příznaků či způsobit relaps onemocnění. Včasné nasazení léčby je klíčové, neléčená infekce vykazuje míru úmrtnosti 10 %. V některých případech infekce sama odezní, jindy se naopak mohou rozvinout vážné klinické příznaky, z nichž nejvíce život ohrožující je endokarditida, s mortalitou až 50 %.

RBF se může vyskytnout periodicky, endemicky nebo jako epidemie, přičemž nejvíce případů streptobacillární formy pochází ze Severní Ameriky. Spirillární RBF je typická pro Asii. V posledních 10 letech byli také objeveni noví zástupci rodu *Streptobacillus*, jako jsou

S. hongkongensis, *S. rattii*, *S. notomytis* či *S. felis*, schopni vyvolat RBF jak u lidí, tak u zvířat. Míra jejich výskytu je však stále nezmapována.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ACHA, N. P., SZYFRES, B. Rat-bite fever. In: *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals (3rd Edition), Vol. 1*. Pan American Health Organization (PAHO), Washington DC, 2003, p. 226-229
2. ADACHI, K.: Flagellum of the microorganism of RAT-BITE FEVER. *Journal of Experimental medicine* 33:5, p. 652 (1921).
3. ADAM, J. K.; VARAN, A. K.; PONG, A. L.; MCDONALD, E. C.: Notes from the field: fatal rat-bite fever in a child – San Diego County, California, 2013. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Morbidity and Mortality Weekly Report* 63:50, p. 1210-1211 (2014).
4. BANERJEE, P.; ALI, Z.; FOWLER, D. R.: Rat bite fever, a fatal case of *Streptobacillus moniliformis* infection in a 14 month-old boy. *Journal of forensic sciences* 56:2, p. 531-533 (2011).
5. BAUERFEIND, R.; VON GRAEVENITZ, A.; KIMMIG, P.; SCHIEFER, H. G.; SCHWARZ, T.; SLENCZKA, W.; ZAHNER, H.: Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible Between Animals and Humans (Fourth edition). BAUERFEIND, R. (Ed.). ASM Press, Washington DC, 2016, p. 242-244
6. BLUMER, G.: Eli Ives – Practitioner, Teacher and Botanist. *Yale Journal of Biology and Medicine* 4:5, p. 654 (1932).
7. BREINL, F.: Die Rattenbisskrankheit. In: *Tropische Dermatosen Juxtaartikuläre Knoten Rattenbisskrankheit. Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten*. Springer, Vídeň, 1932.
8. BURT, J.: Rat. Reaktion Books LTD, London, 2005, 192 stran.
9. CBS News. Jury sides with Petco after 10-year-old dies from rat-bite fever [online]. [cit. 2024-05-1]. Dostupné z: <https://www.cbsnews.com/news/jury-sides-with-petco-after-boy-dies-from-rat-bite-fever/>
10. CDC, 2019. People at higher risk for RBF [online]. [cit. 2024-05-1]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/rat-bite-fever/higher-risk/index.html>
11. CDC, 2021. Prevention of Rat-bite fever [online]. [cit. 2024-05-1]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/rat-bite-fever/prevention/index.html>
12. COHEN, H. G.: Rat bite fever: Contributions to its history and war significance. *Bulletin of the History of Medicine* 16:2, 108-115 (1944).
13. CROFTON, K. R., YE, J.; LESHO, E. P.: Severe recurrent *Streptobacillus moniliformis* endokarditis in a pregnant woman, and review for the literature. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* vol. 9 (2020).
14. DASCHNER, F. D.; JOUJA, V.; KAGAN, B. M.: L-Forms: Problems and Outlook. In: *Bacterial Infections. Bayer-Symposium III*, Springer-Verlag, 1971, p. 173-188
Bayer-Symposium III, 173-188 (1971) © by Springer-Verlag 1971
15. DASKALAKI, I. Other *Borrelia* Species and *Spirillum minus*. Long, S.; Prober, C. G.; Fischer, M. (Ed.). In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Sixth Edition)*.
16. DENDLE, C.; WOOLEY, I. J.; KORMAN, T. M.: Rat-bite fever septic arthritis: illustrative case and literature review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 25, p. 791–797 (2006).

17. DOLMAN, C. E.; KERR, D. E.; CHANG, H. et al. Two cases of rat bite fever due to *Streptobacillus moniliformis*. *Canadian Journal of Public Health*, vol. 42:6, p. 228-241 (1951).
18. DUBRAY, K. A., GLASER, C. A.: *Streptobacillus moniliformis* (Rat-Bite Fever). In: *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases (Eight edition)*. Cherry, J. D.; Harrison, J. G.; Kaplan, S. L.; Steinbach, W. J.; Hotez, P. J. (Ed.). Elsevier, Philadelphia, 2019, p. 1236-1239.
19. EISENBERG, T.; EWERS, C.; RAU, J.; AKIMKIN, V.; NICKLAS, W.: Approved and novel strategies in diagnostics of rat bite fever and other *Streptobacillus* infections in humans and animals. *Virulence* 7:6, 630-648 (2016).
20. EISENBERG, T.; GLAESER, S. P.; EWERS, C.; SEMMLER, T.; NICKLAS, W.; RAU, J.; MAUDER, N.; HOFMANN, N.; IMAOKA, K.; KIMURA, M.; KÄMPFER, P.: *Streptobacillus notomytis* sp. nov., isolated from a spinifex hopping mouse (*Notomys alexis* Thomas, 1922), and emended description of *Streptobacillus* Levaditi et al. 1925, Eisenberg et al. 2015 emend. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 65:12, p. 4823–4829 (2015).
21. EISENBERG, T.; GLAESER, S. P.; NICKLAS, W.; MAUDER, N.; CONTZEN, M.; ALEDELBI, K.; KÄMPFER, P.: *Streptobacillus felis* sp. nov., isolated from a cat with pneumonia, and emended descriptions of the genus *Streptobacillus* and of *Streptobacillus moniliformis*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 65:7, p. 2172-2178 (2015). EISENBERG, T.; IMAOKA, K.; KIMURA, M.; GLAESER, S. P.; EWERS, C.; SEMMLER, T.; RAU, J.; NICKLAS, W.; TANIKAWA, T.; KÄMPFER, P.: *Streptobacillus ratti* sp. nov., isolated from a black rat (*Rattus rattus*). *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 66:4, p. 1620–1626 (2016).
22. EISENBERG, T.; HEYDEL, C.; PRENGER-BERNINGHOFF, E.; FAWZY, A.; KLING, U.; AKIMKIN, V.; SEMMLER, T.; MÜHLDOERFER, K.; KÄMPFER, P.; BLOM, J.; EWERS, C.: *Streptobacillus canis* sp. nov. isolated from a dog. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 70:4, p. 2648-2656 (2020).
23. EISENBERG, TOBIAS: Phylogenetische Untersuchungen und vergleichende Genomanalysen innerhalb der Familie Leptotrichiaceae unter besonderer Berücksichtigung von *Streptobacillus moniliformis*, dem Erreger des Rattenbissfiebers. Gießen, 2017. Habilitační práce. Justus-Liebig-Universität Gießen, Veterinärmedizin.
24. ELLIOTT, S.P. Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. *Clinical Microbiology Reviews* 20:1, p. 13-22 (2007).
25. FAWZY, A., RAU, J., RIßE, K. et al. *Streptobacillus felis*, a member of the oropharynx microbiota of the Felidae, isolated from a tropical rusty-spotted cat. *Antonie van Leeuwenhoek* vol. 113, p. 1455–1465 (2020).
26. FRANS, J.; VERHAEGEN, J.; VAN NOYEN, R.: *Streptobacillus Moniliformis*: Case Report and Review of the Literature. *Acta Clinica Belgica* 56:3; p. 1887-190 (2001).
27. FREELS, L. K.; ELLIOTT, S. P.: Rat Bite Fever: Three Case Reports and a Literature Review. *Clinical Pediatrics* 43:3; p. 291-295 (2004).
28. GAASTRA, W.; BOOT R.; HOA T.K. HO; LIPMAN, Len J.A.: Rat bite fever. *Veterinary Microbiology* 133: 3, p. 211-228 (2009).
29. GARCIA, L. S.: *Clinical Microbiology Procedures Handbook (Third Edition)*. American Society for Microbiology, Washington DC, 2010.

30. GLASTONBURY, J. R.; MORTON, J. G.; MATTHEWS, L. M.: Streptobacillus moniliformis infection in Swiss white mice. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 8, p. 202-209 (1996).
31. GLEDHILL, A. W.: Rat-bite fever in laboratory personnel. *Laboratory Animals* vol. 1, p. 73-76 (1967).
32. GRAVES, M. H.; JANDA, J. M.: Rat-bite fever (Streptobacillus moniliformis): a potential emerging disease. *International Journal of Infectious Diseases* 5:3, p. 151-155 (2001).
33. HAN, B. A.; SCHMIDT, J. P.; BOWDEN, S. E.; DRAKE, J. M.: Rodent reservoirs of future zoonotic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:22, 7039-7044 (2015).
34. HATA, S.: Salvarsantherapie der Rattenbisskrankheit in Japan. *Münchener Medizinische Wochenschrift* vol. 59, p. 854 (1912).
35. HOPKINSON, W. I.; LLOYD, J. M.: Streptobacillus moniliformis septicaemia in spiniflex hopping mice (*Notomys alexis*). *Australian Veterinary Journal* 57:11, p. 533-534 (1981).
36. HUDSMITH, L.; WESTON, V.; SZRAM, J.; ALLISON, S.: Clinical picture, Rat bite fever. *Lancet Infectious Diseases* 2:91 (2001).
37. HYDE, E. R.; LUK, B.; CRON, S.; KUSIC, L.; MCCUE, T.; BAUCH, T.; KAPLAN, H.; TRIBBLE, G.; PETROSINO, J. F.; BRYAN, N. S.: Characterization of the rat oral microbiome and the effects of dietary nitrate. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 77, p. 249-257 (2014).
38. JELLISON, W. L.; ENEBOE, P. L.; PARKER, R. R.; HUGHES, L. E.: Rat-Bite Fever in Montana. *Public Health Reports* vol. 64 p. 1661-1665 (1949).
39. JONES, M. K.; PEDRAZA, C. L.; MANN, S. C.: Acute Polyarthritis With a Finger Wound Rat Bite Fever From Streptobacillus moniliformis, *AIM Clinical Cases* 2;e230198 (2023).
40. JULIUS, R. S.; BRETTSCHEIDER, H.; CHIMIMBA, C. T.; BASTOS, A. D. S.: Prevalence and Diversity of the Streptobacillus Rat-bite Fever Agent, in Three Invasive Commensal Rattus Species from South Africa. *Yale J Biol Med.* 94:2, p. 217-226 (2021).
41. KACHE, P. A.; PERSON, M. K.; SEEMAN, M. S.; MCQUISTON, J. R.; MCCOLLUM, J.; TRAXLER, R. M.: Rat-Bite Fever in the United States: An Analysis Using Multiple National Data Sources, 2001-2015. *Open Forum Infectious Diseases* 7:6 (2020).
42. KATO, Y.; MATSUMOTO, S.; USHIODA, H.; TANIKOWA, T.; TAKAGI, Y.; KOHZAKI, K.; KANEUCHI, C.: Characterization of Staphylococcus aureus from rats in a fish market and slaughterhouse. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association* vol. 49, p. 408-410 (1996).
43. KIMURA, M.; TANIKAWA, T.; SUZUKI, M. KOIZUMI, N.; KAMIYAMA, T.; IMAOKA, K.; YAMADA, A.: Detection of Streptobacillus spp. in feral rats by specific polymerase chain reaction. *Microbiology and Immunology* vol. 52, p. 9-15 (2008).
44. KIRSEBOM, L. A.; GASGUPTA, S.; BRÄNNVALL, M.; PETERSOSON, F.: Chapter Four – Pleiomorphism in Mycobacterium. In: *Advances in Applied Microbiology*. Sima Sariaslani, Geoffrey M. Gadd (Ed.). *Academic Press* Vol. 80; p. 81 (2012).
45. KLIENEBERGER, E.: The natural Occurrence of Pleuropneumonia-Lilce Organisms in Apparent Symbiosis with Streptobacillus-Moniliformis and Other Bacteria. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 40:1, p. 93-105 (1935).
46. KOHN, D. F.; BARTHOLD, S. W.: Biology and Diseases of Rats. *Laboratory Animal Medicine*, p. 91-122 (1984).

47. KONSTANTOPOULOS, K.; SKARPAS, P.; HITJAZIS, F.; GEORGAKOULOPOLOS, D.; MATRANGAS, Y.; ANDREOPOULOS, M; KOUTRAS, E.: Rat Bite Fever in a Greek Child. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 24:4; p. 531-533 (1992).
48. KOOPMAN, J. P.; VAN DEN BRINK, M. E.; VENNIX, P. P.; KYUPERS, W.; BOOT, R.; BAKKER, R. H.: Isolation of *Streptobacillus moniliformis* from the middle ear of rats. *Laboratory animals* vol. 25, p. 35-39 (1991).
49. KOSOY, M.; KHLYAP, L.; COSSON, J. F.; MORAND, S.: Aboriginal and Invasive Rats of Genus *Rattus* as Hosts of Infectious Agents. *Vector-borne and zoonotic diseases* vol. 15. *Mary Ann Liebert* (2015).
50. LAU, S. K.; CHAN, J. F.; TSANG, C. C.; CHAN, S. M.; HO, M. L.; QUE, T. L.; LAU, Y. L.; WOO, P. C.: Human oropharynx as natural reservoir of *Streptobacillus honkongensis*. *Scientific reports* 6:24419 (2016).
51. LAMBE Jr., D. W.; MCPHEDRAN, A. M.; MERTZ, J. A.; STEWART, P.: *Streptobacillus moniliformis* isolated from a case of haverhill fever: Biochemical characterization and inhibitory effect of sodium polyanethol sulfonate. *American Journal of Clinical Pathology* vol. 60, p. 854-860 (1973).
52. LEGOUT, L.; SENNEVILLE, E.; MULLENMAN, D. et al. Rat bite fever mimicking rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* vol. 37, p. 532-533 (2005).
53. LERNER, E. M.; SILVERSTEIN, E.: Experimental infection of rats with *Streptobacillus moniliformis*. *Science* 2:126(3266), p. 208-209 (1957).
54. LIPPELT, H. Die Rattenbißkrankheit (Sodoku). In: *Krankheiten durch Bakterien. Infektionskrankheiten*. Erdmann, G., et al. (Ed.). *Springer*, Berlin, Heidelberg. (1968), p. 466-471
55. LORIDANT, S.; JAFFAR-BANDJEE, M. C.; LA SCOLA, B.: Shell vial cell culture as a tool for *Streptobacillus moniliformis* "resuscitation". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 84:2; p. 306-307 (2011).
56. MANESH, A; PADRAO, E. M. H.; RANDHAWA, R. a kol. A Rodentia Reckoning: A Case Report and Systematic Review of Streptobacillary Endocarditis. *Autopsy Case Reports* vol. 13 (2023).
57. MCDERMOTT, E. N.: Rat-bite fever: study of the experimental disease, with a critical review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine* vol. 21, p. 433-458 (1928).
58. MCEVOY, M. B.; NOAH, N. D.; PILSWORTH, R.: Outbreak of Fever Caused by *Streptobacillus Moniliformis*. *The Lancet* 330:8572, p. 1361-1363 (1987).
59. MCGEE, Z. A.; WITTLER, R. G.; GOODER, H.; CHARACHE, P.: Wall-Defective Microbial Variants: Terminology and Experimental Design. *The Journal of Infectious Diseases* 123:4, p. 433-438 (1971).
60. MICHEL, V.; ULBER, C.; PÓHLE, D.: Clinical infection in house rats (*Rattus rattus*) caused by *Streptobacillus notomytis*. *Antonie van Leeuwenhoek* vol. 111; p. 1955-1966 (2018).
61. MOHAMED, N.; ALBAHRA, S.; HALEY, C.: Rat-Bite Fever in a 34 – Year-Old Female. *Cureus* 15:7 (2023).
62. MORSY, T. A.; AHMAD, K. A.; EL HADIDY, H. A.; MOHAMED, N. A. I.: Rat bite fever: Complications, treatment and professional nurse role in collaboration with doctors for patient safety. *Journal of Egyptian Society of Parasitology* 52:2, 207-214 (2022).
63. MURTAZA, G.; KAUSAR, R.; ZAIDI, B.; HABIB, A.; ARSHAD, M. Z.; YAMEEN, A. B.; KHALID, H.; KHARAL, H. N.; RANDHAWA, A. H.: Rat bite fever human disease.

- In: *Zoonosis*, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan (2023), vol. 4, p. 573-586. Altaf S, Khan, A and Abbas R. Z. (Ed.).
64. NELSON, J. B.; GOWEN, J. W.: The Incidence of Middle Ear Infection and Pneumonia in Albino Rats at Different Ages. *The Journal of Infectious Diseases* 46:1, p. 53-63 (1930).
 65. OTTO, M. G.; FRANKLIN, C. L.; CLIFFORD, C. B.: Biology and Diseases of Rats. In: *Laboratory Animal Medicine, 3rd Edition (2015)*. Lynn C. Anderson, James G. Fox, Glen Otto, Kathleen R. Pritchett-Corning, Mark T. Whary (Ed.); p. 171, 1338-1339
 66. PAL, M.; GUTAMA, K. P.: Rat Bite Fever: An Infectious Under Reported Bacterial Zoonotic disease. *American Journal of Public Health Research* 11:3; p. 84-87 (2023).
 67. PANNETIER, L. W.; LOMBARD, E.: Rat bite fever in a senior health medicine. *BMJ Case Reports* 13:3 (2020).
 68. PARKER, F.; HUDSON, N. P.: The Etiology of Haverhill Fever (Erythema Arthriticum Epidemicum). *The American Journal of Pathology* 2:5, 357-380 (1926).
 69. PENA, E.: A rare cause of vertebral osteomyelitis: the first case report of rat-bite fever in Portugal. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine* vol. 53 (2020).
 70. PINS, M. R.; HOLDEN, J. M.; YANG, J. M.; MADOFF, S.; FERRARO, M. J.: Isolation of presumptive *Streptobacillus moniliformis* from abscesses associated with the female genital tract. *Clinical Infectious Diseases* 22:3; p. 471-476 (1996).
 71. PLACE, E. H.; SUTTON, L. E.; WILLNER, O.: Erythema Arthriticum Epidemicum-Preliminary Report. *Boston Medical and Surgical Journal* vol. 194, p. 285-287 (1926).
 72. PONGSUTTIYAKORN, S.; KAMOLVIT, W.; LIMSRIVANICHAKORN, S.: Rat bite fever due to *Streptobacillus notomytis* complicated by meningitis and spondylodiscitis: a case report. *BMC Infectious Diseases* vol. 21; p. 1017 (2021).
 73. RODINO, K. G.; MILLER, N. E.; PETHAN, K. D.; DESIMONE, D. C., SCHUETZ, A. N.: The Brief Case: Rat bite Fever from a Kiss. *Journal of Clinical Microbiology* 58:1, (2019).
 74. SAVAGE, N. L.: Host-parasite relationship experimental *Streptobacillus moniliformis* Arthritis in Mice. *Infection and Immunity* 5:2, p. 183-190 (1972).
 75. SAVAGE, N. L.; JOINER, G. N.; FLOREY, D. W.: Clinical microbiological and histological manifestations of *Streptobacillus moniliformis*-induced arthritis in mice. *Infection and Immunity* 34:2, p. 605-609 (1981).
 76. SCHOTTMÜLLER, H.: Zur Ätiologie und Klinik der Bisskrankheit (Ratten-, Katzen, Eichhörnchen-Bisskrankheit). *Dermatologische Wochenschrift* vol. 8, p. 77-103 (1914).
 77. SHANSON, D. C.; GAZZARD, B. G.; MIDGLEY, J. ET AL. *Streptobacillus moniliformis* isolated from blood in four cases of Haverhill fever. *Lancet*, vol. 2, 92-94 (1983).
 78. SHARP, P.; VILLANO, J.: A Volume in The Laboratory Animal Pocket Reference Series. The Laboratory Rat (Second Edition). Mark Suckow, DVM (Ed.). *CRC Press, Boca Raton*, 2012, 357 stran
 79. SPICKLER, Anna Rovid. 2021. Rat Bite Fever [online]. [cit. 2024-05-1]. Dostupné z: https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/rat_bite_fever.pdf
 80. SWAN, C.D.; KOIRALA, A.; SAMARASEKARA, H.: *Streptobacillus moniliformis* bacteraemia and septic arthritis in a child. *Journal of Paediatrics and Child Health* 58:8, p. 1465-1467 (2022).

81. TAYLOR, J. D.; STEPHENS, C. P.; DUNCAN, R., G.; SINGLETON, G. R.: Polyarthritis in wild mice (*Mus musculus*) caused by *Streptobacillus moniliformis*. *Australian Veterinary Journal* vol. 71, p. 143-145 (1994).
82. TORRES, L.; LÓPEZ, A. I.; ESCOBAR, S. MARNE, C.; MARCO, M. L.; PÉREZ, M.; VERHAEGEN, J.: Bacteremia by *Streptobacillus moniliformis*: first case described in Spain. *European Journal of Clinical Microbiology and Diseases* 22:4; p. 258-260 (2003).
83. ÚZIS ČR, 1996. Hospitalizovaní 1992. Zdravotnická statistika ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Praha 2, Palackého nám. 4, ISSN 1210-8731
84. ÚZIS ČR, 1994. Hospitalizovaní 1992. Zdravotnická statistika ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Praha 2, Palackého nám. 4, ISSN 1210-8791
85. VAKIL, R. J.; M.D.; M.R.C.P.; D.T.M. & H.; F.R.F.P.S.G.; J.P.: Reporting a New Form of Rat-Bite Fever or Sodoku in Bombay (The Gummatoid Form). *The Indian Medical Gazette* 78:2, p. 68-69 (1943).
86. WASHBURN, R. G.: Rat-bite Fever: *Streptobacillus moniliformis* and *Spirillum minus*. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eight Edition)*. Bennett, J. E.; Dolin R.; Blaser, M. J. (Ed.). W. B. Saunders, 2015, p. 2629-2632
87. WEISBROTH, S. H.; KOHN, D. F.: Bacterial, Mycoplasmal, and Mycotic Infections. In: *The Laboratory Rat (3rd Edition)*. SUCKOW, M. A.; HANKENSON, F. C.; FOLEY, P. L.; WILSON, R. P. (Ed.). A volume in American College of Laboratory Animal Medicine. *Academic Press*, 2019, p. 451-512.
88. WILCOX, W.: Violent symptoms from bite of a rat. *Am. J. Med. Sci.* vol. 26, p. 245-246 (1839).
89. WILSON, M. E.: Travel and the emergence of infectious diseases. *Emerging infectious diseases* 1:2, p. 39-46 (1995).
90. WHARY, M. T.; BAUMGARTH, N.; FOX, J. G.; BARTHOLD, S. W.: Biology and Diseases of Mice. In: *Laboratory Animal Medicine*, 3rd Edition (2015). Lynn C. Anderson, James G. Fox, Glen Otto, Kathleen R. Pritchett-Corning, Mark T. Whary (Ed.); p. 111
91. WHO, ÚZIS. MKN-10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize. Tabeleární část. Aktualizované vydání k 1. 1. 2018. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (2017). ISBN: 978-80-7472-168-7
92. WINCEWICZ, E.: Microbiological examination of wild rats living in various environments in the epizootic aspect. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities* 5:1 (2002).
93. WOO, P. C. Y.; WU, A. K. L.; TSANG, C. C.; LEUNG, K. W.; NGAN, A. H. Y.; CUREEM, S. O. T.; LAM, K. W.; CHEN, J. H. K.; CHAN, J. F. W.; LAU, S. K. P.: *Streptobacillus honkongensis* sp. nov., isolated from patients with quinsy and septic arthritis, and emended descriptions of the genus *Streptobacillus* and *Streptobacillus moniliformis*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 64:9, p. 3034-3039 (2014).
94. WULLENEBER, M.: *Streptobacillus moniliformis*-a zoonotic pathogen. Taxonomic considerations, host species, diagnosis, therapy, geographical distribution. *Laboratory Animals* vol. 29:1, p. 1-15 (1995).