

Teresa Brzostek

LUZKA ERLICHIOZA GRANULOCYTARNA WSPÓLISTNIEJĄCA Z BORELIOZĄ Z LYME U KOBIETY CIĘŻARNEJ

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Zespołu Opieki Zdrowotnej w Dębicy
Ordynator: Teresa Brzostek

W pracy omówiono zachorowanie kobiety, u której w 29 tygodniu ciąży wystąpiły objawy boreliozy z Lyme współlistniejącej z ludzką granulocytarną erlichiozą. Zakażenia zostały rozpoznane po porodzie na podstawie obrazu klinicznego oraz badań serologicznych. Dyskutowane jest ryzyko zakażenia płodu.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, ludzka granulocytarna erlichioza, ryzyko perinatalnego przekazania infekcji

Key words: Lyme borreliosis, human granulocytic ehrlichiosis, risk of perinatal transmission of infection

W obserwowanej zmianie profilu chorób infekcyjnych mieści się pojawianie się „nowych chorób”, a wśród nich chorób przenoszonych przez kleszcze (1). Pierwsze zachorowania na boreliozę z Lyme opisano w USA w 1976 roku, doniesienie o pierwszych przypadkach w Polsce pochodzi z 1987 roku (2). Pierwszy opis ludzkiej erlichiozy granulocytarnej (*Human Granulocytic Ehrlichiosis* – HGE) z 1994 roku obejmuje 6 przypadków ze stanów Minnesota i Wisconsin (USA) (3). W Europie pierwsze zachorowanie odnotowano w 1996 roku w Słowenii, kolejne w Norwegii, Szwecji, Holandii (4,5,6). W Polsce pierwsze 3 przypadki ostrej HGE opisane zostały w 2001 roku (7). Obie choroby w warunkach polskich przenoszone są przez kleszcze *Ixodes ricinus* (8).

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka M. K., lat 25, z zawodu nauczycielka, skierowana została do Poradni Chorób Zakaźnych w Dębicy w listopadzie 2001 r., z powodu podejrzenia boreliozy. Pokłucia przez kleszcza nie zauważyła, ale zamieszkuje na obszarze endemii boreliozy. Od 2 miesięcy odczuwała bóle mięśniowe podudzia prawego oraz bóle prawego kolana, od miesiąca obserwowowała pojawianie się i samoistne zanikanie kilkucentymetrowych zmian rumieniowych zlokalizowanych na obu kończynach dolnych. Z wywiadu ustalono, iż na przełomie maja i czerwca u chorej, znajdującej się wówczas w 29 tygodniu ciąży, występowało znużenie, stany podgorączkowe, a w rutynowo wykonanych badaniach obniżone wartości płytek krwi (79 do 108 tys./mm³) przy prawidłowych pozostałych wartościach morfologii krwi. W czerwcu, na prawym udzie, chora obserwowowała zmianę rumieniową z centralnym przejaśnieniem,

rozszerzającą się w czasie do średnicy 30 cm. Rumień utrzymywał się do czasu porodu w dniu 31 lipca i nie był leczony. W okresie okołoporodowym wartości płytek wynosiły 135 tys; oraz 65 tys./mm³. W badaniu morfologicznym krwi wykonanym w II trymestrze ciąży, wartości płytek krwi były prawidłowe, również w przeszłości nie obserwowano u chorej zaburzeń w tym zakresie. Chora nie podawała skłonności do podbiegnięć krwawych, siniaczeń czy zaburzeń krzepliwości krwi. W okresie poprzedzającym występowanie trombocytopenii nie zażywała leków i nie była poddana działaniu toksycznych substancji chemicznych.

U noworodka, z ciąży pierwszej, urodzonego o czasie siłami natury, z prawidłową masą urodzeniową, ocenionego w skali Apgar po 1 minucie na 10 punktów, w okresie poporodowym, poza hiperbilirubinemią (bilirubina c. 21,4 mg%; b. 0,64 mg%) stwierdzono małopłytkowość (płytki krwi 36 tys; 29 tys; 53 tys./mm³) bez objawów szczyki krwotocznej. Wykluczono posocznicę, cytomegalię, toksoplazmozę, różyczkę, kiłę, zapalenie wątroby, hemolizę, DIC, nie stwierdzono zmian patologicznych w badaniu usg OUN, jamy brzusznej, rtg płuc, badaniu okulistycznym. W surowicy krwi matki nie stwierdzono swoistych przeciwciał płytkowych w teście immunoenzymatycznym MAIPA, wykonanym z płytkami ojca dziecka. Dziecko otrzymało koncentrat krwinek płytkowych oraz sterydy. W 14 dobie w stanie dobrym, z prawidłowymi wartościami płytek (258 tys./mm³) wypisane zostało do domu (Oddział Noworodków ZOZ w Dębicy, ordynator lek. med. Bernadetta Paleczny). Między 3 a 5 tygodniem życia dziecka notowano wartości płytek: 99 tys; 86 tys; 122 tys./mm³, od 9 tygodnia życia liczby płytek były prawidłowe.

W dniu zgłoszenia się chorej 14 listopada 2001 r. do Poradni Chorób Zakaźnych nie stwierdzono u niej odchyień w badaniu przedmiotowym, w badaniu morfologii krwi nieznaczną trombocytopenię (145 tys./mm³). Pacjentka wyraziła zgodę na przerwanie karmienia piersią dziecka, włączono leczenie doksycyliną 0,2 g/dobę, które stosowano przez 30 dni. Równocześnie pobrano krew na badania serologiczne w kierunku boreliozy z Lyme oraz erlichiozy. W trakcie leczenia ustąpiły bóle mięśniowe – stawowe, nowe zmiany rumieniowe nie pojawiły się. Otrzymane wyniki badań serologicznych (wykonane w PZH): u matki – test ELISA z rekombinowanymi antygenami *Borrelia burgdorferi* – Biotest (Niemcy) w surowicy – IgM 120 RU, IgG 120 RU (powyżej 101 RU – wynik wysokododatni); odczyn immunofluorescencji pośredniej (OIP) w kierunku *Anaplasma phagocytophila* (USA) – IgM 1:40 (>1:10 – wynik dodatni), IgG 1: 256 (>1:32 – wynik dodatni). Odczyny serologiczne w kierunku obu infekcji u dziecka ujemne. Miesiąc po zakończonej antybiotykoterapii u chorej pojawiły się napadowe bóle kolan. Czterotygodniowa kuracja 2 g/d ceftriaxonem spowodowała całkowite ustąpienie dolegliwości. W ciągu dwuletniej obserwacji matka pozostawała bez objawów patologicznych, dziecko rozwijało się dobrze, wartości hematologiczne pozostawały prawidłowe. Dwukrotnie powtórzone badania serologiczne u dziecka pozostawały ujemne. U matki, w rok od zakażenia, OIP w kierunku *Anaplasma phagocytophila* – IgM /-, IgG 1:256, po 2 latach IgM /-, IgG 1:512.

OMÓWIENIE

W chwili zgłoszenia się do Poradni Chorób Zakaźnych u pacjentki rozpoznano boreliozę z Lyme w stadium zakażenia wczesnego, rozsianego (wg podziału zaproponowanego przez Asbrink i Hovmark) (9). Obecne we wczesnym okresie choroby złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, gorączka, bóle mięśniowe należą zarówno do objawów wczesnych zakażenia wywołwanego przez krętki *Borrelia burgdorferi*, jak i przez *Ehrlichia sp.*

(10,11,12). Trombocytopenia nie mieści się w obrazie boreliozy, jest natomiast częstym markerem infekcji *Anaplasma phagocytophila* (13,14). Obserwuje się pokrywanie terenów endemicznego występowania boreliozy z obszarami występowania erlichiozy (4,12). Belongia i wsp. (15), dla określenia udziału chorób odkleszczowych w powodowaniu niespecyficznego gorączki, zbadali pacjentów, leczonych od maja do sierpnia, u których występowała gorączka, bez uchwytnej przyczyny. U 7 (11%) rozpoznano boreliozę z Lyme, u 8 (13%) HGE, u 2 (3%) koinfekcję.

HGE nie jest chorobą często rozpoznawaną. W ciągu 6 lat, od opisanego pierwszych przypadków, rozpoznano ją u około 600 pacjentów w USA i Europie (5). Częstość występowania HGE nie jest dokładnie znana. W badaniu przeprowadzonym w USA (Wisconsin), na terenie gdzie borelioza występuje u 57/100 tys. mieszkańców, średnia roczna liczba zachorowań na HGE została określona na 9,3 przypadków na 100 tys. mieszkańców (15). Swoiste przeciwciała przeciwko czynnikowi HGE wśród badanej populacji w Niemczech, Szwecji, Szwajcarii, Włoch stwierdzono u od 7,4% do 17,1%, w północno-wschodniej Polsce u 11,3% mieszkańców (12).

Większość przypadków HGE przebiega jako nieswoista choroba gorączkowa pojawiająca się w ciągu od 4 dni do 4 tygodni po pokłuciu przez kleszcza. Objawy przypominają zakażenie wirusowe, występują bóle głowy, bóle mięśniowo-stawowe, czasem nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, sporadycznie wysypka (8,12,16). W rutynowych badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukopenię, trombocytopenię, czasem niedokrwistość i podwyższone poziomy transaminaz (8,12,17). Niekiedy obserwowana jest hepatosplenomegalia, a objawy mogą naśladować poważne schorzenia hematologiczne (18). U niewielkiej grupy chorych przebieg choroby może być piorunujący, zakończony śmiercią (4,12,19). Śmiertelność w HGE określana jest na 0,5–1% (12), ale podawano również wartości od 7 do 10% (4). U chorych z ciężkim przebiegiem klinicznym obserwuje się pancytopenię, wstrząs, ostry zespół niewydolności oddechowej, niewydolność wątroby, nerek, zespół wewnątrzczaszkowego wykrępowania, zajęcie OUN, oportunistyczne infekcje (8,14,20). Ryzyko ciężkiego przebiegu choroby występuje w stanach niewydolności układu immunologicznego, a także w przypadkach opóźnionego początku leczenia (21,22,23). Wystąpienie gorączki, o przyczynie niewyjaśnionej, w okresie około 2 tygodni po pokłuciu przez kleszcza, stwarza podejrzenie HGE, pacjent powinien być leczony już w trakcie oczekiwania na wyniki testów (5, 23). Rozpoznanie erlichiozy, poza uwzględnieniem danych epidemiologicznych, mało swoistych objawów klinicznych, opiera się na wynikach badania serologicznego, stwierdzeniu charakterystycznych, morwopodobnych wtrętów w leukocytach krwi, wykryciu DNA patogenu metodą PCR (7). W przedstawionym przypadku postępowanie diagnostyczne rozpoczęto po 6 miesiącach od zakażenia, dlatego spełnienie kryteriów CDC: 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał, dodatniego wyniku PCR czy wykazania moruli, obecnych w ostrej fazie choroby nie było możliwe. Rozpoznanie przebytego ostrego zachorowania postawiono – wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Riketsjologii (ASR), tj. stwierdzenie wysokiego poziomu przeciwciał IgG (>256) oraz serokonwersji przeciwciał w klasie IgM (7). Wysokie miana IgG po zakażeniu mogą utrzymywać się wiele miesięcy. Autorzy słoweńscy, oceniający długość utrzymywania się przeciwciał w HGE, stwierdzili ich poziom ≥ 128 u 12 z 30 pacjentów w 24 miesiące od zakażenia (16).

Zakażenia, które rozwinęły się u kobiety ciężarnej, budziły obawy o możliwość ich przekazania dziecku w ostatnich tygodniach ciąży lub po urodzeniu przez karmienie piersią. Przyjmuje się, że zakażenie przezłożyskowe krętkiem *Borrelia burgdorferi* jest możliwe,

ale skrajnie rzadkie (24,27). W piśmiennictwie są doniesienia o wyizolowaniu krętków *Borrelia burgdorferi* z poronionych płodów lub tkanek dzieci z wadami wrodzonymi, jednak brak jest ostatecznych dowodów, że zakażenie to powoduje śmierć płodu, wcześniactwo czy wady wrodzone (25,27). W badaniu obejmującym 2 tys. kobiet ciężarnych, przeprowadzonym przez Strobino i wsp., nie obserwowano, by prenatalna ekspozycja była skojarzona ze zwiększonym ryzykiem niepomyślnego zakończenia ciąży (28). Maraspin i wsp. w jednym z badań objęli obserwacją 105 kobiet ciężarnych (29), w innym badaniu 58 pacjentek z nabytym w ciąży zakażeniem *Borrelia burgdorferi* (30). W przypadkach niepomyślnie zakończonych ciąży, nie udowodniono skojarzenia z infekcją boreliozową, a znaleziono wyjaśnienie powikłań niezwiązane z tym zakażeniem. Gerber i Zolneraitis, na terenach endemicznego występowania boreliozy w USA, nie stwierdzili u dzieci zaburzeń neurologicznych, które można byłoby przypisać boreliozie wrodzonej (26). Nigdy też nie potwierdzono przekazania zakażenia z mlekiem matki (25).

W piśmiennictwie obecne są tylko pojedyncze opisy erlichiozy u kobiet ciężarnych. Horowitz (31) opisał, rodzącą w 39 tyg. ciąży, kobietę z gorączką, trombocytopenią i podwyższonymi transaminazami, u której HGE potwierdzone zostało serologicznie, PCR oraz obecnością moruli. Jej dziecko zagorączkowało w 9-tej dobie, u niego również zakażenie potwierdzone zostało wszystkimi testami. Casau i wsp. (32) przedstawiają przypadek kobiety w 34 tyg. ciąży z ostrymi objawami w postaci gorączki, dreszczy, nudności, która w ciągu 6 tygodni poprzedzających objawy była wielokrotnie kluta przez kleszcze. Z powodu podejrzenia boreliozy z Lyme, leczona była amoksyliną a następnie ceftriaksonem. Gorączka utrzymywała się u niej do porodu. Badaniami stwierdzono trombocytopenię, limfopenię, anemię z łagodną hemolizą oraz podwyższone transaminazy. Rozpoznanie potwierdzone zostało po porodzie, a objawy minęły bez leczenia. U dziecka testy PCR nie potwierdziły zakażenia. Z kolei Buitrago i wsp. donoszą o zachorowaniu kobiety, u której w 25 tyg. ciąży rozpoznano boreliozę z Lyme oraz HGE. Ciężarna leczona była rifampicyną a dziecko urodziło się zdrowe, zakażenia u niego nie potwierdzono (33).

U dziecka obserwowanego w naszej poradni, w badaniu wykonanym w 4 miesiącu życia, nie stwierdzono swoistych przeciwciał. W przypadku zakażenia większość noworodków nie wytwarza specyficznych przeciwciał, jedynie niektóre mogą syntetyzować przeciwciała IgM (34). Brak przeciwciał klasy IgG, otrzymywanych przez płód drogą transportu łożyskowego, można wiązać z ich późnym pojawianiem się i nieobecnością lub niskim mianem u matki w okresie porodu. Diagnostyka HGE prowadzona w kilka miesięcy od zakażenia, nie stwarzała szans spełnienia pozostałych kryteriów. Nierozstrzygnięte pozostaje, ale jest możliwe, iż obserwowana w pierwszych tygodniach życia dziecka małopłytkowość, po wykluczeniu szeregu jej przyczyn, była związana z zakażeniem erlichiozowym.

T Brzostek

HUMAN GRANULOCYTIC EHRlichiosis CONINCIDENT WITH LYME BORRELIOSIS IN PREGNANT WOMAN – A CASE STUDY

SUMMARY

A case of 25 years old woman, living in an endemic area for *Lyme borreliosis* was examined. In 29 th week of pregnancy trombocytopenia, fever and fatigue were observed, in the last 7 weeks erythema migrans was present. The woman was not traeted by that time. The infant presented trombocyto-

phenia in the first few weeks of life. 3 months after delivery erythema migrans disseminata was observed, by that time Lyme borreliosis and HGE were serologically confirmed. It was not confirmed that the infection was transferred to the infant, but it is possible that trombocytopenia was caused by the infection with *A. phagocytophila*.

PIŚMIENNICTWO

1. Jeljaszewicz J. Choroby zakaźne – zakażenia obecnie i w przyszłości. *Nowa Medycyna* 1997;11: 2–5.
2. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, i in. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977;86:685–98.
3. Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, i in. Identification of a granulocytotropic ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994;32:589–95.
4. Rymaszewska A. Ehrlichioza – nowe zagrożenie ze strony kleszczy. *Post Mikrobiol* 2000;39(2): 189–98.
5. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:554–60.
6. Kristiansen EB, Jenkins A, Tveten Y, i in. Human granulocytic ehrlichiosis in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:805–6.
7. Tylewska-Wierzbanska S, Chmielewski T, Kondrusik M, i in. First cases of acute human granulocytic ehrlichiosis in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(3):196–8.
8. Niścigorska J, Boroń-Kaczmarek A. Choroby odkleszczowe. *Postępy Nauk Med.* 1999;12 (3): 38–43.
9. Asbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis.* 1991 suppl.;77: 44–50.
10. Flisiak R, Prokopowicz D. Obraz kliniczny boreliozy z Lyme. *Wiad Parazytolog*, 1999;45:143–9.
11. Lach J. Epidemiologia, objawy kliniczne i postępowanie terapeutyczne w boreliozie z Lyme. *Terapia i Leki*, 1998;3–4:69–80.
12. Grzeszczuk A. Erlichiozy. W: „Zakażenia. Obraz kliniczny, rozpoznanie, leczenie” pod red. D. Prokopowicz. Białystok: Wydawnictwo Ekonomia i Środowisko;2002:112–5.
13. Borjesson DL, Simon SI, Tablin F, i in. Trombocytopenia in a mouse model of human granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 2001;184:1475–9.
14. Hermanowska-Szpakowicz T. Aspekty kliniczno-terapeutyczno-profilaktyczne chorób przenoszonych przez kleszcze. *Przegl Epidemiol* 2000;54:209–16.
15. Belongia EA, Gale CM, Reed KD, i in. Population – based incidence of human granulocytic ehrlichiosis in northwestern Wisconsin, 1997–1999. *J Infect Dis* 2001;184:1470–4.
16. Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Petrovec M, i in. Clinical and serological follow-up of patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:899–903.
17. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:554–60.
18. Schiffman J, Haq M, Procopio F, i in. Ehrlichiosis infection in a 5-year-old boy with neutropenia, anemia, thrombocytopenia, and hepatosplenomegaly. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23: 324–7.
19. Hardalo CJ, Quagliarello V, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis in Connecticut: report of a fatal case. *Clin Infect Dis* 1995;21:910–4.
20. Tylewska-Wierzbanska S. Nowe riketsjozy. *Nowa Klinika* 1999;6(5):517–9.
21. Paddock CD, Folk SM, Shore GM, i in. Infections with *Ehrlichia chaffensis* and *Ehrlichia ewingii* in persons coinfecting with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;1(33):1586–94.
22. Tan HP, Dumler JS, Maley WR, i in. Human monocytic ehrlichiosis: an emerging pathogen in transplantation. *Transplantation* 2001;15(71):1678–80.
23. Goodman C, Lazarus AA, Martin GJ. Symptomatology chorób przenoszonych przez kleszcze. *Med po Dyplomie* 2002;11:233–46.
24. Szenborn L, Rudkowski Z. Borelioza, choroba z Lyme. *Standardy Medyczne* 2000;9:42–8.

25. Shapiro E. Choroba z Lyme. *Pediatr po Dyplomie* 1999;3-4:34-42.
26. Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme during pregnancy. *Pediatr Neurol* 1994;11:41-3.
27. Milewska-Bobula B, Rowecka-Trzebicka K, Dobrzańska A. Rozpoznanie, leczenie i profilaktyka boreliozy wrodzonej. *Klin Pediatr* 1995;3(2):82-3.
28. Strobino BA, Williams CL, Abid S, i in. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:367-74.
29. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, i in. Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;10(111):933-40.
30. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, i in. Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996;22:788-93.
31. Horowitz HM, Kilchevsky E, Haber S. Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1998;339:375-8.
32. Casau NC, Hewins ME, Zaleznik DF. Treatment of human granulocytic ehrlichiosis during pregnancy and risk of perinatal transmission. *Scand J Infect Dis* 2002;34:853-855.
33. Buitrago MI, Ijdo JW, Rinaudo P, i in. Human granulocytic ehrlichiosis during pregnancy treated successfully with rifampin. *Clin Infect Dis* 1998;27:213-5.
34. Drews K, Słomko Z, Malinowski A, i in. Immunologiczne aspekty zakażeń perinatalnych. W: „Zakażenia perinatalne” pod red. Słomko Z, Drews Z, Poznań:PTMP, 2001;52-66.

Otrzymano: 20.11.2003 r.

Adres autora:

Teresa Brzostek

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Zespołu Opieki Zdrowotnej w Dębicy
ul. Krakowska 91, 39-200 Dębica