

Sambor Grygorczuk, Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Maciej Kondrusik, Sławomir Panczewicz,  
Joanna Zajkowska

## EHRlichioza – Choroba mało znana i rzadko rozpoznawana w Polsce

Z Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

Ehrlichiozy stanowią grupę ostrych, odzwierzęcych chorób zakaźnych wywoływanych przez patogeny z rodzajów *Ehrlichia*, *Anaplasma* i *Neorickettsia* z grupy riketsji. W Polsce potwierdzono występowanie ludzkiej granulocytarnej ehrlichiozy (*human granulocytic ehrlichiosis* – HGE) wywoływanej przez *Anaplasma phagocytophila* (*A. phagocytophila*), której wektorem jest pospolity kleszcz – *Ixodes ricinus*. Dotychczas opisane przypadki występowały na terenie endemicznym boreliozy z Lyme (północno-wschodnia Polska). Rozpoznanie HGE jest trudne ze względu na niecharakterystyczny obraz kliniczny. W przypadku rozwoju ostrej choroby gorączkowej z leukopenią i trombocytopenią u osoby narażonej w ciągu ostatnich kilku tygodni na ukąszenie przez kleszcza, można podejrzewać HGE. Ryzyko ciężkiego, a nawet zagrażającego życiu przebiegu klinicznego ehrlichiozy dotyczy osób po 40 roku życia. Konsekwencje współzakażenia *A. phagocytophila* i innymi patogenami przenoszonymi przez kleszcze *Ixodes* nie są w pełni poznane. Brak danych potwierdzających ryzyko przejścia zakażenia w postać przewlekłą. Wobec braku szczegółowej diagnostyki, w przypadkach podejrzenia HGE może być wskazana empiryczna antybiotykoterapia *doksycyliną*. [Wiad Lek 2004; 57(9–10): 456–461]

**Słowa kluczowe:** ehrlichioza, choroby przenoszone przez kleszcze.

Ehrlichiozy – grupa ostrych chorób gorączkowych zwierząt i człowieka – wywołwane są zakażeniem wewnątrzkomórkowymi patogenami z rodzajów *Ehrlichia*, *Neorickettsia* i *Anaplasma* z rodziny *Rickettsiaceae* [1,2]. Patogeny te, od kilkudziesięciu lat znane jako patogeny zwierzęce, w ostatnim okresie powiązane zostały z infekcjami u ludzi. Głównym miejscem bytowania ehrlichii w organizmie zakażonego człowieka są leukocyty. Zależnie od preferowanych przez patogen komórek wyróżnia się ehrlichiozę ludzką monocytarną (*human monocytic ehrlichiosis* – HME), powodowaną przez *E. chaffeensis* (i zbliżony zespół chorobowy wywołwany przez *N. sennetsu*), i ludzką granulocytarną (*human granulocytic ehrlichiosis* – HGE), wywołwaną przez *A. phagocytophila* i *E. ewingii* [1,3]. Pierwsze zakażenie człowieka przez *N. sennetsu* opisano w 1954 r. w Japonii. Przypadki HME rozpoznaje się w USA od połowy lat 80., natomiast zachorowania na HGE zaczęto opisywać w latach 90., najpierw w USA, a następnie w Europie [4,5]. W przenoszeniu większości chorobotwórczych dla człowieka gatunków ehrlichii decydującą rolę odgrywają kleszcze z rodzajów *Amblyomma* i *Ixodes*.

### Czynnik etiologiczny

Ehrlichie są niewielkimi (0,5–2 µm) bakteriami Gram-ujemnymi, bytującymi wyłącznie wewnątrzkomórkowo, głównie w fagocytach wywodzących się ze szpiku kostnego [1,2]. Na podstawie analizy sekwencji rybosomalnego RNA odróżniono ehrlichie od rodzaju *Rickettsia* i podzielono je na trzy grupy. Gatunki z genogrup I i III zakażają głównie monocyty i makrofagi, z grupy II neutrofile, a niektóre (obserwowane wyłącznie u zwierząt)

erytrocyty i płytki krwi. Do grupy II zaliczono pierwotnie m.in. *E. phagocytophila* (patogen dzikich i udomowionych zwierząt kopytnych oraz psów), *E. equi* (konia, psy) oraz HGE. Formy te wykazują bardzo duże podobieństwo genetyczne (> 99% homologii) i antygenowe (powszechne występowanie reakcji krzyżowych), przenoszone są przez te same wektory i wywołują praktycznie nieodróżnialne zespoły chorobowe (np. eksperymentalne zakażenie koni czynnikiem HGE jest klinicznie nieodróżnialne od zakażenia *E. equi*) [1]. Ostatnio patogeny te uznano za jeden gatunek i jako *A. phagocytophila* zaliczono do rodzaju *Anaplasma*, obejmującego już zbliżone gatunki *A. marginale* i *A. ovis*, wywołujące zakażenia wyłącznie u zwierząt [3].

Nazwę rodzajową *Ehrlichia* utrzymały zaliczane do I genogrupy gatunki *E. canis* i *E. muris* oraz chorobotwórcze dla człowieka *E. chaffeensis* (główny czynnik etiologiczny HME) i *E. ewingii*. Spośród gatunków III genogrupy znaczenie w patologii człowieka ma *N. sennetsu* (dawniej *E. sennetsu*) [3].

### Epidemiologia

*Neorickettsia sennetsu*, wywołująca ostrą infekcję klinicznie przypominającą mononukleozę zakaźną, występuje na Dalekim Wschodzie (Japonia), a zakażenie człowieka następuje po spożyciu surowych ryb [1,3,4]. Pozostałe gatunki ehrlichii chorobotwórczych dla człowieka przenoszone są przez różne gatunki kleszczy. *E. chaffeensis* (czynnik HME) oraz *E. ewingii* (odpowiadająca za niektóre przypadki HGE na terenie USA) przenoszone są przez kleszcze *Amblyomma americanum* i *Dermacentor variabilis* [1,4]. Przypadki HME znane są od połowy lat 80. z terenu USA, gdzie HME wystę-

puje endemicznie na południowym wschodzie kraju [4]. W latach 1986–1997 w USA zgłoszono 742 zachorowania na HME; ponadto badania próbek przesłanych do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ujawniły dalsze 754 pewne lub prawdopodobne przypadki [5]. Roczna zachorowalność w poszczególnych stanach wynosiła 0–5,53/mln [5]. Zakażenia *E. chaffeensis* i *E. ewingii* w Europie są mało prawdopodobne ze względu na brak najważniejszego wektora (*Amblyomma americanum*); pojedyncze przypadki wykrycia przeciwciał przeciwko *E. chaffeensis* u chorych zakażonych jednocześnie czynnikiem HGE, stwierdzone przez Lotrič-Furlan i wsp. w Słowenii, były według autorów spowodowane obecnością reakcji krzyżowych [6]. W latach 1995–1996 opisano jednak we Włoszech (Sardynia) 4 przypadki zachorowań na ostrą chorobę gorączkową, z serokonwersją przeciwko *E. chaffeensis* i bez przeciwciał przeciwko czynnikowi HGE [7]. Pojedyncze zachorowania opisano też w 1991 r. w Portugalii i Hiszpanii, a także w 1995 r. w Belgii, gdzie uzyskano ujemny wynik badania serologicznego w kierunku czynnika HGE, przy wysoce dodatnim wyniku w kierunku *E. chaffeensis* [3,8,9]. Ewentualna obecność HME w Europie może być związana z istnieniem innych niż w USA, nierozpoznanych dotąd wektorów zakażenia [9]. Kilka przypadków HME stwierdzono też w ostatnich latach w Izraelu [10].

*Anaplasma phagocytophila* przenoszona jest przez kleszcze z rodzaju *Ixodes* (*I. ricinus* w Europie, *I. scapularis* oraz *I. pacificus* w Ameryce Północnej), występujące na półkuli północnej, w krajach o klimacie umiarkowanym. *A. phagocytophila* utrzymuje się w organizmie kleszcza transstadialnie, natomiast nie wykazano jej przekazywania transowarialnego. W związku z tym do utrzymania się ehrlichii w środowisku konieczne jest infekowanie kręgowców, będących źródłem zakażenia kolejnych pokoleń kleszczy [1,2]. Głównym rezerwuarem i właściwym gospodarzem ehrlichii granulocytarnych są prawdopodobnie dzikie zwierzęta kopytne (sarny, jelenie) i gryzonie; rolę rezerwuaru mogą też odgrywać owce, natomiast zakażenie koni, psów, a także ludzi ma zapewne charakter przypadkowy i nie wiąże się z dalszym rozprzestrzenianiem się infekcji. Zwierzęta kopytne mają ponadto duży wpływ na rozpowszechnienie ehrlichii, będąc głównymi naturalnymi żywicielami kleszczy z rodzaju *Ixodes* [1,4]. Ptaki prawdopodobnie nie są rezerwuarem zakażenia, mogą jednak odgrywać istotną rolę w jego rozprzestrzenianiu się, przenosząc na duże odległości zakażone kleszcze [11]. Ze względu na obecność wspólnego rezerwuaru i wektora, ehrlichioza granulocytarna często współwystępuje na tych samych terenach endemicznych co borelioza z Lyme, babezjoza i kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) [2,6,12]. Obserwowano wyraźną współzależność między lokalną zachorowalnością na HGE a boreliozą z Lyme na terenach endemicznych w stanach Connecticut i Wisconsin [13].

Szczyt zachorowań przypada na okres maj–lipiec; najczęstszym wektorem zakażenia są nimfy, rzadziej dorosłe kleszcze [2,13]. Ryzyko zachorowania po kontakcie z larwą kleszcza nie istnieje, co wynika z braku efektywnej transmisji transowarialnej ehrlichii [4,14]. Doświadczenia na zwierzętach sugerują, że do efektywnego zakażenia konieczny jest dość długi okres przebywania kleszcza na skórze – prawdopodobnie ponad 30 godzin [3,15]. Niewykluczona jest też infekcja przez bezpośredni kontakt z krwią zakażonych zwierząt [2]. Częstość zachorowań na HGE zwiększa się z wiekiem i wzrasta wyraźnie po 50 roku życia [13]. W badaniach epidemiologicznych przeciwciała przeciwko HGE z najmniejszą częstością wykrywano u osób przed 20 rokiem życia [16,17].

Do początku 2000 r. w Stanach Zjednoczonych stwierdzono ponad 600 zachorowań na HGE, z roczną zachorowalnością sięgającą na niektórych terenach endemicznych 58/100 000 mieszkańców [2]. Większość zachorowań występowała na dwóch obszarach endemicznych – na północnym wschodzie kraju i na południe od Wielkich Jezior [5,13]. Ze względu na brak jednolitych zasad zgłaszania zachorowań, dane te (podobnie jak dane dotyczące występowania HME) wydają się zaniżone [5]. Przeciwciała przeciwko czynnikowi HGE stwierdzono u 3–14,9% zamieszkujących tereny endemiczne w USA [2]. W Europie występowanie *A. phagocytophila* potwierdzono u kilku procent kleszczy *I. ricinus*, m.in. w Niemczech, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Hiszpanii [4,12,14]; w Szwajcarii zakażenie *A. phagocytophila* potwierdzono u 0,94% badanych nymf i 2,95% dorosłych kleszczy, przy częstości zakażenia przez *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) wynoszącej około 20%, a przez wirus KZM i *Francisella tularensis* – poniżej 1% [12]. Przeciwciała przeciwko czynnikowi HGE stwierdzono u mieszkańców większości krajów europejskich, w tym w Skandynawii, Europie Zachodniej i na Półwyspie Bałkańskim [2,14]; w Danii ich obecność wykryto u 21% pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem boreliozy z Lyme [16], w zachodniej Szwecji u 11,4% spośród 185 zbadanych z terenu endemicznego boreliozy z Lyme [17]. W Niemczech *Woessner* i wsp. w trakcie 10-miesięcznego badania stwierdzili przeciwciała IgG przeciwko czynnikowi HGE u 14,9% spośród 361 żołnierzy w wieku 18–29 lat, a u dalszych 5,3% serokonwersję [18]. W północno-wschodnich Włoszech (obszar endemiczny boreliozy z Lyme) przeciwciała przeciwko *A. phagocytophila* stwierdzono u 8,6% badanych leśników i 1,5% osób zawodowo nie związanych z lasem [7]. Udokumentowano również przypadek bezobjawowej serokonwersji u myśliwego oraz obecność przeciwciał przeciwko *A. phagocytophila* u chorego na neuroboreliozę w północnej Hiszpanii [14].

Potwierdzone zachorowania na HGE wystąpiły m.in. w Słowenii (kilkadziesiąt opisanych zachorowań), Szwecji

cji, Norwegii, Czechach, Holandii i Hiszpanii, a także w Izraelu [2,3,6,10,14,19]. W kilku innych krajach europejskich, w tym na Wyspach Brytyjskich, opisano zakażenia powodowane przez *A. phagocytophila* u zwierząt [3]. W Słowenii ustalono pewne rozpoznanie HGE u 4 spośród 64 chorych z chorobą odkleszczową rozpoznaną w latach 1995–1996 (serokonwersja lub 4-krotny wzrost miana przeciwciał, u 3 dodatkowo potwierdzony wynikiem badania PCR – *polymerase chain reaction*), a u 14 prawdopodobne [6]. W Skandynawii potwierdzono 12 zachorowań – 8 w Szwecji i 4 w Norwegii [3]. W Polsce pierwsze zachorowania na ehrlichiozę stwierdzono w czerwcu i lipcu 1999 r. u 3 osób (województwo podlaskie; wiek chorych 22–41 lat) z ostrą chorobą gorączkową, z których jedna zgłosiła pokłucie przez kleszcza 7 dni przed wystąpieniem objawów [20]. Przypadki te spełniały kryteria pewnego rozpoznania ehrlichiozy według CDC, a w 2 z nich uzyskano potwierdzenie metodą PCR [5,20]. Zwracają uwagę, podobnie jak w innych krajach europejskich i w USA, zachorowania na HGE na obszarze będącym potwierdzonym terenem endemicznym boreliozy z Lyme i KZM [21,22].

Na wspólnych terenach endemicznych HGE rozpoznawana jest kilkakrotnie rzadziej niż borelioza z Lyme, co jednak częściowo może wynikać z mało charakterystycznego obrazu klinicznego HGE i rzadszego wykonywania badań diagnostycznych [4,13]. W niektórych badaniach wykrywających przeciwciała przeciwko patogenom odkleszczowym u osób z grup ryzyka częstość występowania przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* i czynnikiowi HGE była podobna [17,18]; na innych terenach obserwowano istotnie częstsze występowanie przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* [7]. W Słowenii, w grupie, do której włączano wszystkich chorych z ostrą chorobą gorączkową rozwijającą się w okresie aktywności kleszczy, częstość występowania HGE była zbliżona do częstości KZM i boreliozy z Lyme [6].

Występowanie chorób na tych samych terenach i wspólna droga transmisji pociąga za sobą znaczne ryzyko jednoczesnego zakażenia HGE i innymi patogenami przenoszonymi przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Potwierdziło to m.in. częste współwystępowanie przeciwciał przeciwko *A. phagocytophila* z przeciwciałami przeciwko *B. burgdorferi* i wirusowi KZM u chorych ze Słowenii [6]. W USA w grupie 142 chorych z HGE u 25% stwierdzono serologiczne cechy niedawnego zakażenia *B. burgdorferi*, u 7 osób wystąpił ponadto rumień wędrujący. W Szwecji w grupie 21 klinicznie zdrowych osób z przeciwciałami przeciwko HGE 6 było seropozytywnych wobec *B. burgdorferi* [17]; udokumentowano też jednoczesne zakażenie *B. burgdorferi* i *A. phagocytophila* u 4 chorych z rumieniem wędrującym i wczesną neuroboreliozą (w takich przypadkach rozpoznanie boreliozy z Lyme może opóźnić dalszą diagnostykę w kierunku współistniejącej ehrlichiozy) [3]. W badaniu

*Woessnera* i wsp. u zdrowych mężczyzn z grupy ryzyka zakażenia obecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku badania serologicznego w kierunku czynnika HGE [18].

### Patogeneza

Ehrlichie granulocytarne w ciągu kilku dni po zakażeniu mogą być uwidocznione w obrębie granulocytów krwi obwodowej, a także, w mniejszym odsetku, w eozynofilah i monocytach/makrofagach [1]. Bakterie dostają się na drodze endocytozy do komórek układu odpornościowego, gdzie unikają zniszczenia przez mechanizmy obronne gospodarza i namnażają się w obrębie powstałych wakuoli, tworząc charakterystyczne skupiska, tzw. morule, z których ostatecznie zostają ponownie uwolnione do osocza [1]. Zakażenie dotyczy nie tylko leukocytów krwi krążącej, ale też szpiku kostnego, w którym u części chorych występują zmiany o charakterze ziarniaków [23,24]. W zajętych histopatologicznie tkankach stwierdza się – okołonaczyniowo i w ścianach naczyń krwionośnych – nacieki z komórek jednojądrzastych [23].

U wszystkich gatunków ssaków zakażenie przez ehrlichie wiąże się z immunosupresją i silnym odczynem gorączkowym [1]. U owiec zakażonych przez *A. phagocytophila* obserwuje się limfopenię z deficytem leukocytów B CD4+ i CD8+, neutropenię, upośledzenie procesów fagocytozy i niszczenia drobnoustrojów przez neutrofile oraz upośledzoną reakcję limfocytów na mitogeny [1]. Leukopenia i trombocytopenia należą do typowych nieprawidłowości w przebiegu zakażenia HGE i HME, przy czym trombocytopenia może być skutkiem zakażenia megakariocytów szpiku [1,25]; w HME obserwowano też nasiloną poliklonalną syntezę immunoglobulin i fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku HIV [23]. Jak wykazano, zakażenie *A. phagocytophila* w warunkach *in vitro* hamuje podziały komórkowe i zwiększa prawdopodobieństwo wejścia leukocytów na drogę prowadzącą do apoptozy [26]. Nieprawidłowości hematologiczne i immunologiczne w ehrlichiozie mogą być związane z zaburzoną syntezą cytokin. W hodowlach komórkowych zakażonych HGE obserwowano intensywną syntezę chemokin o działaniu chemotaktycznym i hamującym hemopoiezę (interleukiny 8, makrofagowej proteiny zapalnej MIP-1 $\alpha$  i monocytarnej proteiny chemotaktycznej MCP-1), przy zaskakującym braku syntezy najważniejszych cytokin prozapalnych (interleukiny 1 i 6 oraz czynnika martwicy guzów TNF- $\alpha$ ) [27]. Synteza substancji z grupy chemokin przez zakażone komórki szpiku może wywierać miejscowo silny efekt mielosupresyjny; ponadto zjawisko to, powodując napływ leukocytów do miejsc infekcji, może ułatwiać ehrlichiom zakażenie kolejnych komórek gospodarza [27].



### Przebieg kliniczny

Ludzka granulocytarna ehrlichioza ma najczęściej łagodny i samoograniczający przebieg; prawdopodobnie duży jest odsetek zakażeń bezobjawowych [2]. O zakażeniach subklinicznych świadczy duża częstość wykrywania przeciwciał u osób narażonych na zakażenie, ale niezgłaszających obecnie ani w przeszłości objawów HGE, także na terenach, na których nigdy nie opisano klinicznie jawnych zachorowań [7,16,17]. Okres wylegania jest zmienny – od 1 do 60 dni (najczęściej w granicach 7–10 dni) [1,2,19,20]. W badaniach przeprowadzonych przez *Lotrič-Furlan* i wsp. hospitalizacji wymagało 43,3% chorych z potwierdzoną, objawową ehrlichiozą [19].

Obraz kliniczny zakażenia jest z reguły niecharakterystyczny, z przewagą nieswoistych objawów ostrej infekcji, choć u niewielkiego odsetka chorych spotyka się ciężkie powikłania. Do najczęstszych objawów należą: wysoka gorączka, bóle głowy, nudności, dreszcze, bóle stawowe i mięśniowe, złe samopoczucie, brak apetytu [2,13,28]. Część chorych skarży się na suchy kaszel, mogą też wystąpić kliniczne i radiologiczne cechy zapalenia płuc [1]. Według *Bakkena*, wysypka nie jest typowym objawem HGE i powinna nasuwać podejrzenie współistnienia innej infekcji [2]. Objawy kliniczne ustępują najczęściej samoistnie w ciągu kilku dni, ale bez odpowiedniego leczenia mogą się utrzymywać nawet 60 dni [2]. U chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji w Białymstoku obserwowano brak poważnych powikłań i całkowite ustąpienie dolegliwości w ciągu kilkunastu dni, jednak poprawa była najszybsza, gdy wcześniej włączono do leczenia *doksycylinę* [20]. Powikłaniami zagrażającymi życiu są: rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, niewydolność oddechowa, zaburzenia neurologiczne, hipoplazja szpiku i niewydolność nerek [2,4,5]. Opisano wystąpienie krwotoku podtwardówkowego i krwawień do światła przewodu pokarmowego u pacjentów z trombocytopenią [13]. Obserwowano zaburzenia krzepnięcia przebiegające pod postacią plamicy małopłytkowej, z towarzyszącą anemią hemolityczną i niewydolnością nerek [29]. Ciężkie powikłania ehrlichiozy mogą być związane z wystąpieniem zakażeń oportunistycznych; znane są przypadki zapalenia płuc wywołanego przez *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans* oraz krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowanego zakażeniem wirusem *Herpes simplex* i *Candida albicans* [1].

Objawową ehrlichiozę częściej rozpoznaje się u osób po 40 roku życia [1]. Przebieg zarówno HGE, jak i HME jest wyraźnie cięższy u osób starszych, a także u chorych z współistniejącymi przewlekłymi schorzeniami i deficytami odporności, np. u biorców przeszczepów [2,30]. Prawdopodobnie u osób młodych zakażenie jest niemal zawsze bezobjawowe. *Woessner* i wsp. w obser-

wowanej przez siebie grupie młodych mężczyzn (18–29 lat) udokumentowali 19 przypadków serokonwersji, ale ani jednego klinicznie jawnego zakażenia [18]. Ogólna śmiertelność w ehrlichiozie początkowo była oceniana na 5–10%, prawdopodobnie jednak jest ona mniejsza i może nie przekraczać 1% [5]. Dane amerykańskie z lat 1986–1997 wskazują na śmiertelność wynoszącą 2,7% w HME i 0,7% w HGE [5].

Dotychczasowe obserwacje sugerują, że równoczesne zakażenie czynnikiem HGE nie powoduje cięższego przebiegu boreliozy z Lyme [13,16]. Ze względu na zdolność ehrlichii do wywoływania w zakażonym organizmie stanu immunosupresji oraz duże ryzyko jednoczesnego zakażenia czynnikiem HGE i innymi patogenami przenoszonymi przez kleszcze, problem przebiegu klinicznego zakażeń mieszanych z udziałem czynnika HGE wymaga dalszych badań.

Prawdopodobnie nie istnieje ryzyko przejścia ehrlichiozy w postać przewlekłą, a utrzymujące się długo-trwale wysokie miana swoistych przeciwciał należy traktować jako wynik nabytej odporności, nie zaś przetrwałego zakażenia [2]. Dwuletnia obserwacja grupy 30 chorych nie wykazała odległych następstw zakażenia [19]. W sporadycznych przypadkach zakażenie może mieć jednak tendencję do przewleknięcia się, np. *Modi* i wsp. opisali 10-miesięczny przebieg HGE pod postacią nawracającej plamicy małopłytkowej u 82-letniej pacjentki [29]. Według *Lotrič-Furlan* i wsp., typowy przebieg HGE u mieszkańców Europy może być nieco łagodniejszy niż u mieszkańców Stanów Zjednoczonych [19].

Typowy przebieg HME nie różni się istotnie od przebiegu HGE, nie jest zatem możliwe zróżnicowanie tych zakażeń na podstawie obrazu klinicznego. Najważniejszą różnicą wydaje się znacznie częstsze występowanie wysypki, która może być spotykana nawet u 1/3 pacjentów z HME [5]. Podobnie jak w przypadku HGE, przebieg HME jest niecharakterystyczny i zmienny – od infekcji bezobjawowej po ciężkie, zagrażające życiu zakażenie.

Opisywano przewleknięcie się zakażenia, z gorączką utrzymującą się przez ponad 50 dni [24]. *Friedman* i wsp. opisali HME u 42-letniego mężczyzny; zakażenie miało postać ciężkiej, uogólnionej infekcji z niewydolnością krążeniowo-oddechową, zespołem rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego prowadzącym do zagrażających życiu krwawień oraz silnie wyrażoną hepato- i splenomegalią [31]. W HME obserwuje się też zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym i nasilone nieprawidłowości neurologiczne, w postaci zaburzeń świadomości i niedowładów w obszarze unerwienia nerwów czaszkowych i obwodowych [23]. Według *Picka* i wsp., zakażenie *E. chaffeensis* może odpowiadać za część przypadków *vasculitis* o nierozpoznanej etiologii [10].

## Diagnostyka i leczenie

Podejrzenie ehrlichiozy może nasuwać wystąpienie objawów grypopodobnych u osoby żyjącej na obszarze endemicznym i narażonej w ostatnim okresie na ukąszenia przez kleszcze. Do częstych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i 2–4-krotne podwyższenie aktywności transaminaz [1,6,28]. Zmiany hematologiczne typowe dla ehrlichiozy opisał Bakken i wsp. w grupie 144 chorych z rozpoznaniem HGE [25]. Leukopenia, limfopenia i trombocytopenia występują u większości chorych, najczęściej pod koniec pierwszego tygodnia choroby, mogą być jednak zjawiskiem krótkotrwałym i ich brak nie może wykluczać rozpoznania zakażenia [13,25]. Leukopenii towarzyszy podwyższenie odsetka i odmłodzenie obrazu granulocytów krwi obwodowej, sugerujące etiologię bakteryjną zakażenia [25]. U części chorych, zwłaszcza w 2 tygodniu choroby, w stopniu umiarkowanym obniża się stężenie hemoglobiny [25]. Podobny charakter mają odchylenia stwierdzane w badaniach dodatkowych w HME [24].

Morule mogą być wykryte w rozmazie barwionym metodą Wrighta; w HGE stwierdza się je u ponad połowy chorych w 0,1%–42% neutrofilii [2]. Stanowią one swoisty, ale mało czuły marker ehrlichiozy [2,32]; w celu ich wykrycia zaleca się zbadanie przynajmniej 100 pól widzenia przy powiększeniu 400 x [4].

W diagnostyce serologicznej HGE i HME rutynowo stosuje się metodę immunofluorescencji pośredniej (*indirect immunofluorescence assay* – IFA) [1]. Przeciwciała pojawiają się najczęściej w 2 tygodniu choroby i osiągają maksymalne miano w 2 miesiącu [19,33]. Trwają prace nad testami wykorzystującymi metodę ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), które mogłyby ułatwić diagnostykę ehrlichiozy dzięki większej powtarzalności i łatwiejszej standaryzacji [33]; w diagnostyce wykorzystuje się też metodę PCR [2]. Według CDC, do pewnego rozpoznania HGE lub HME u pacjenta z możliwą ekspozycją na ukąszenia przez kleszcze i niecharakterystyczną chorobą gorączkową wymagane jest stwierdzenie serokonwersji lub przynajmniej 4-krotnej zmiany miana przeciwciał w badaniu metodą IFA (próbki pobrane w odstępie 2–4 tygodni), dodatniego wyniku badania PCR lub obecności moruli w granu-

locytach krwi obwodowej i pojedynczego miana przeciwciał  $\geq 64$  [5]. Za prawdopodobne uważa się rozpoznanie przy pojedynczym mianie przeciwciał  $\geq 64$  lub przy stwierdzeniu obecności moruli bez potwierdzenia serologicznego [5].

Złotym standardem w diagnostyce ehrlichiozy jest dodatni wynik hodowli na ludzkich komórkach białaczkowych linii HL-60, możliwy do uzyskania w ciągu 2–4 dni [32]. Praktycznie metoda ta nie jest dostępna w rutynowej diagnostyce [32].

Ze względu na małą dostępność i ograniczoną wartość swoistych metod diagnostycznych, w części przypadków może być wskazana empiryczna antybiotykoterapia [32]. W leczeniu ehrlichiozy lekami z wyboru są *tetracyklina* i *doksycyklina*. Zaleca się stosowanie *doksycykliny* w dawce 2 x 100 mg przez 2 tygodnie, aby uniknąć nawrotu zakażenia [1,3,4]. U dzieci poniżej 8 roku życia leczenie *doksycykliną* jest kontrowersyjne, ale w ciężkich przypadkach ehrlichiozy może być wskazane [4]. Zalecanym lekiem alternatywnym jest *ryfampicyna*, podawana przez 7–10 dni [2]. Skuteczna antybiotykoterapia prowadzi do szybkiego ustąpienia gorączki; przy braku poprawy w ciągu 2 dni należy rozważyć obecność innego czynnika etiologicznego [2].

Po przebytej HGE u prawie połowy chorych przez 2 lata utrzymują się podwyższone miano przeciwciał, które przypuszczalnie odgrywają rolę ochronną [2,19]. Opisano 1 przypadek reinfekcji 2 lata po pierwszym zachorowaniu na HGE [2]. Częste ukąszenia przez kleszcze, powodujące kontakt z niewielkimi dawkami patogenu, mogą się przyczynić do dłuższego utrzymywania się przeciwciał ochronnych po przebyciu HGE; efekt ten nie został jednak dokładniej zbadany [19]. Ochrona przed ukąszeniami pozostaje jedyną dostępną formą profilaktyki ludzkiej ehrlichiozy [2].

Ocena zasięgu terytorialnego i zachorowalności na HGE na terenie Polski wymaga dalszych badań, jednak zgromadzone już dane wskazują na obecność czynnika etiologicznego choroby w naszym kraju. Możliwość zakażenia HGE powinna być brana pod uwagę u osób z ostrą chorobą z wysoką gorączką i objawami grypopodobnymi, narażonych w ciągu kilku tygodni poprzedzających wystąpienie objawów na ukąszenia przez kleszcze.

## Piśmiennictwo

- [1] Ogden NH, Woldehiwet Z, Hart CA. Granulocytic ehrlichiosis: an emerging or rediscovered tick-borne disease? *J Med Microbiol* 1998; 47: 475–482. [2] Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 554–560. [3] Björnsdorff A. Ehrlichiosis: trends in Europe. 12<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Milan, Italy, 21–24 April 2002. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(suppl. 1): 45. [4] Thompson C, Spielman A, Krause PJ. Coinfecting deer-associated zoonoses: lyme disease, babesiosis, and ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 676–685. [5] McQuiston JH, Paddock D, Holman RC, Childs JE. The human ehrlichioses in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 635–642. [6] Lotrič-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE, Strle F. Prospective assessment of the etiology of acute febrile illness after a tick bite in Slovenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 503–510. [7] Nuti M, Serafini DA, Bassetti D, Ghionni A, Russino F, Rombolà P, Macri G, Lillini E. Ehrlichia infection in Italy. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 663–665. [8] Morais JD, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. First European case of ehrlichiosis. *Lancet*, 1991; 338: 633–634. [9] Pierard D, Levtschenko E, Dawson JE, Lauwers S. Ehrlichiosis in Belgium. *Lancet* 1995; 346: 1233–1234. [10] Pick N, Potasman I, Strenger C, Keysary A, Schwartz I. Ehrlichiosis associated vasculitis. *J Int Med* 2000; 247: 674–678.

[11] Björnsdorff A, Bergström S, Massung RF, Haemig PD, Olsen B. Ehrlichia-infected ticks on migrating birds. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 877–879. [12] Wicki R, Sauter P, Mettler C, Natsch A, Enzler T, Pusterla N, Kuhnert P, Egli G, Bernasconi M, Lienhard R, Lutz H, Leutenegger CM. Swiss army survey in Switzerland to determine the prevalence of Francisella tularensis, members of the Ehrlichia phagocytophila genogroup, Borrelia burgdorferi sensu lato, and tick-borne encephalitis virus in ticks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 427–432. [13] Belongia EA, Gale CM, Reed KD, Mitchell PD, Vandermause M, Finkel MF, Kazmierczak JJ, Davis PD. Population-based incidence of human granulocytic ehrlichiosis in Northwestern Wisconsin, 1997–1999. *J Infect Dis* 2001; 184: 1470–1474. [14] Oteo JA, Gil H, Barral M, Pérez A, Jimenez S, Blanco JR, Martínez de Artola V, García-Pérez A, Juste RA. Presence of granulocytic ehrlichia in ticks and serological evidence of human infection in La Rioja, Spain. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 353–358. [15] Katavolos P, Armstrong PM, Dawson JE, Telford SR. Duration of tick attachment for transmission of granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis* 1998; 177: 1422–1425. [16] Skarpédínsson S, Sogaard P, Pedersen C. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis in high-risk groups in Denmark. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 206–210. [17] Dumler JS, Dotevall L, Gustafson R, Granström M. A population-based seroepidemiologic study of human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis in the west coast of Sweden. *J Infect Dis* 1997; 175: 720–722. [18] Woessner R, Gaertner BC, Grauer MT, Weber K, Mueller-Lantzsch N, Hunfeld KP, Treib J. Incidence and prevalence of infection with human granulocytic ehrlichiosis agent in Germany. A prospective study in young healthy subjects. *Infection* 2001; 29: 271–273. [19] Lotrič-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE, Strle F. Clinical and serological follow-up of patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *Clin Diag Lab Immunol* 2001; 8: 899–903. [20] Tylewska-Wierzbanska S, Chmielewski T, Kondrusik M, Hermanowska-Szapkowicz T, Sawicki W, Sulek K. First cases of acute human granulocytic ehrlichiosis in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 196–198.

[21] Pancewicz SA, Hermanowska-Szapkowicz T, Biedzińska T. Analiza epidemiologiczna kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (kzm) w 1993 roku na terenie województwa białostockiego. *Przeegl Epidemiol* 1994; 48: 467–473. [22] Pancewicz SA, Zajkowska JM, Kondrusik M, Snarska-Furla I, Świerbińska R, Hermanowska-Szapkowicz T. Wykrywalność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* wśród pracowników leśnictwa w północno-wschodnim regionie Polski. *Med Pracy* 1998; 49: 253–259. [23] Grant AC, Hunter S, Partin CW. A case of acute monocytic ehrlichiosis with prominent neurologic signs. *Neurology* 1997; 48: 1619–1623. [24] Roland WE, McDonald G, Caldwell CW, Everett ED. Ehrlichiosis – a cause of prolonged fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 821–825. [25] Bakken JS, Aguero-Rosenfeld ME, Tilden RL, Wormser GP, Horowitz HW, Raffalli JT, Baluch M, Riddell D, Walls JJ, Dumler JS. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 862–870. [26] Bedner E, Burfeind P, Hsieh TC, Wu JM, Aguero-Rosenfeld ME, Melamed MR, Horowitz HW, Wormser GP, Darzynkiewicz Z. Cell cycle effects and induction of apoptosis caused by infection of HL-60 cells with human granulocytic ehrlichiosis pathogen measured by flow and laser scanning cytometry. *Cytometry* 1998; 33: 47–55. [27] Klein MB, Hu S, Chao CC, Goodman JL. The agent of human granulocytic ehrlichiosis induces the production of myelosuppressing chemokines without induction of proinflammatory cytokines. *J Infect Dis* 2000; 182: 200–205. [28] Lotrič-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Clinical distinction between human granulocytic ehrlichiosis and the initial phase of tick-borne encephalitis. *J Infect* 2000; 40: 55–58. [29] Modi KS, Dahl DC, Berkseth RO, Schut R, Greeno E. Human granulocytic ehrlichiosis presenting with acute renal failure and mimicking thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 1999; 19: 677–681. [30] Tan HP, Dumler JS, Maley WR, Klein AS, Burdick JF, Poordad FF, Thuluvath PJ, Markovitz JS. Human monocytic ehrlichiosis: an emerging pathogen in transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1678–1680.

[31] Friedman AD, Daniel GK, Qureshi WA. Systemic ehrlichiosis presenting as progressive hepatomegaly. *South Med J* 1997; 90: 656–660. [32] Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, McKenna DF, Holmgren D, Hsieh TC, Varde SA, Dumler SJ, Wu JM, Schwartz I, Rikihisa Y, Wormser GP. Clinical and laboratory spectrum of culture-proven human granulocytic ehrlichiosis: comparison with culture-negative cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1314–1317. [33] Magnarelli L, Ijdo J, Wu C, Fikrig E. Recombinant protein-44 based class-specific enzyme-linked immunosorbent assays for serologic diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 482–485.

Adres autorów: Sambor Grygorczuk, Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, tel. (0-85) 740 95 19, 740 95 14, fax (0-85) 740 95 15, e-mail: neuroin@amb.edu.pl

S. Grygorczuk, T. Hermanowska-Szapkowicz, M. Kondrusik, S. Pancewicz, J. Zajkowska

## EHRlichiosis – A DISEASE RARELY RECOGNIZED IN POLAND

### Summary

Ehrlichioses constitute a group of acute zoonoses caused by the infection with the microorganisms belonging to the genera *Ehrlichia*, *Anaplasma* and *Neorickettsia* (*Rickettsiaceae*). Presence of human granulocytic ehrlichiosis (HGE) caused by infection with *Anaplasma phagocytophila* (*A. phagocytophila*) and transmitted by *Ixodes ricinus* tick has been confirmed in Poland. All the cases described so far were noted in the area of endemic prevalence of Lyme borreliosis (north-east of Poland). Lack of characteristic symptoms makes the diagnosis of HGE difficult. It should be suspected in patients exposed to tick bites during the preceding few weeks, in whom acute, febrile illness accompanied by leucopenia and thrombocytopenia develops. The course of infection may be serious, or even life-threatening, in patients more than 40 years old; consequences of co-infection with *A. phagocytophila* and other tick-borne pathogens remain not well known. There is probably no risk of the development of chronic HGE. As specific diagnostic methods are not widely accessible in Poland, empirical therapy with *doxycycline* may be of benefit in suspected HGE cases.

**Key words:** ehrlichiosis, tick-borne diseases.