

Brygida Knysz, Małgorzata Ingot, Andrzej Gładysz, Krystyna Augustyniak*

ERLICHIOZA – NOWA CHOROBA ZAKAŻNA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu

Kierownik prof. dr hab. A. Gładysz

Oddział Zakaźny w Świdnicy*

Ordynator lek. med. K. Augustyniak

Erlichioza u ludzi jest chorobą przenoszoną przez kleszcze, opisaną po raz pierwszy w 1987 roku. Wywołuje ją Ehrlichia chaffeensis. Przebieg choroby może być łagodny z tendencją do samoograniczania się, bądź też ciężki, nawet kończący się zgonem. Do zasadniczych objawów należą gorączka, leukopenia, trombocytopenia lub pancytopenia. W leczeniu najbardziej skuteczne są tetracykliny.

Erlichioza jest chorobą zakaźną, przenoszoną przez kleszcze. W obrazie klinicznym dominują: gorączka i objawy ze strony układu krwiotwórczego w postaci leukopenii, trombocytopenii lub pancytopenii (11, 13, 14, 15, 20).

Czynnikiem etiologicznym ludzkiej erlichiozy jest *Ehrlichia chaffeensis* zidentyfikowana dopiero w 1991 roku (2, 7, 15). Nazwa jej pochodzi od Fortu Chaffee w stanie Arkansas w USA, gdzie została wyizolowana od rekrutów armii amerykańskiej, jako najbardziej charakteryistyczny szczep tego gatunku (2).

Erlichie należą do rodziny *Rickettsiaceae* i znane są bardziej jako czynnik etiologiczny chorób zwierząt: psów (*E. canis*), koni (*E. risticii*, *E. equi*), kóz (*E. phagocytophila*) (11, 14, 20, 24).

W 1954 roku *Misao* i *Kobayashi* wyizolowali po raz pierwszy w Japonii *Ehrlichlię sennetsu* wywołującą gorączkę sennetsu, mononukleozo-podobną chorobę u ludzi, której występowanie ogranicza się do niektórych krajów Dalekiego Wschodu (21).

W 1987 roku *Maeda* opisał pierwszy przypadek ludzkiej erlichiozy w USA i sugerował, że czynnikiem etiologicznym może być *E. canis* (18). Ten pierwszy opis skłonił badaczy z CDC do poszukiwania innych pacjentów z erlichiozą. Zgodnie z przewidywaniami, wkrótce wykryto zachorowania na tę chorobę w kilku stanach Ameryki Północnej i zaobserwowano tendencję do ich rozprzestrzeniania się (6, 11, 13, 14, 20). Od tego czasu odnotowano w USA ponad 300 przypadków erlichiozy, a ostatnio pojawiło się doniesienie o zachorowaniu w Mali (25).

Chociaż od wielu lat obserwowano erlichie w leukocytach, to jednak tylko niektóre gatunki udało się wyhodować w ilościach pozwalających na ich molekularną i biochemiczną analizę (2). Ostatnie badania nad sekwencją 16s rRNA i metabolizmem tych

drobnoustrojów wykazały ich ścisły związek z rodzajem *Rickettsia* (3, 4, 8). Nie stwierdzono jednak pomiędzy nimi antygenowych reakcji krzyżowych (24). W miarę postępów inżynierii genetycznej okazało się również, że *E. canis*, wcześniej uważana za czynnik sprawczy ludzkiej erlichiozy wykazuje znaczne podobieństwo antygenowe do *E. chaffeensis* (zgodność sięga 98%) i dlatego daje reakcje krzyżowe w teście immunofluorescencji pośredniej (4, 24). Jednak jak wykazano w badaniach na psach, nie daje odporności krzyżowej (7).

Erlichie są obligatoryjnymi pasożytami wewnątrzkomórkowymi i chociaż są spokrewnione z riketsjami, to różnią się od nich tropizmem do krążących leukocytów, monocytów, granulocytów oraz miejscem namnażania – w fagosomach gospodarza (8, 24).

Na podstawie badań w mikroskopie świetlnym i fluoroscencyjnym wyodrębniono trzy stadia rozwojowe erlichii (20):

- ciała elementarne
- ciała inicjalne
- morule.

Ciała elementarne stanowią pojedyncze drobnoustroje. Posiadają wielkość $0,5 \mu\text{m}$. Do wnętrza monocytów dostają się w fagocytach, w których również ulegają namnożeniu przez podział poprzeczny (20). Po upływie 3–5 dni od momentu zakażenia obserwuje się ciała inicjalne. Są to ciasno upakowane ciała elementarne o średnicy $1\text{--}2,5 \mu\text{m}$, które dają obraz pleomorficznych wtrętów (20). Po dalszych 5–7 dniach i kolejnych podziałach powstają morule, z których każda zawiera kilkadziesiąt ciałek elementarnych. Morule ulegają rozpadowi, a ciała elementarne zakażają następne komórki (20).

W badaniach histopatologicznych, u osób zakażonych, wykazano w wielu narządach okołonaczyniowe nacieki złożone z limfocytów oraz nasiloną hemofagocytozę w śledzionie, wątrobie i węzłach chłonnych (10). Jednocześnie zaobserwowano zwiększoną adhezję komórek jednojądrzastych do *endothelium* arterioli i włosniczek. Opisano pacjenta, u którego w OUN występowały zmiany o typie *vasculitis* (17).

Natomiast na podstawie badań immunohistologicznych wykazano obecność moruli w zatokach śledzionowych, miazdze białej i czerwonej, w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, osierdziu, OUN. Morule występowały w tych narządach w komórkach jednojądrzastych, najczęściej makrofagach, monocytach, limfocytach (10).

W badaniu pośmiertnym u 65-letniego mężczyzny, zmarłego z powodu erlichiozy, stwierdzono śródmiąższowe zapalenie płuc, ogniskową martwicę w wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych (10). U części pacjentów stwierdza się hipoplazję szpiku (23), jednak zazwyczaj jego obraz jest prawidłowy (14, 20). Obserwacje te sugerują, że przyczyną leukopenii i trombocytopenii jest bezpośrednie niszczące działanie drobnoustrojów na komórki krwi, lub destrukcja tych komórek na skutek hemofagocytozy (1, 14, 18, 20). Nie wyklucza się również w patomechanizmie erlichiozy udziału zjawisk immunologicznych. Na przykład u zakażonych doświadczalnie psów zaobserwowano w kłębkach nerkowych i mezangium depozyty swoistych przeciwciał IgG i IgM oraz składowej C3 dopełniacza (5).

Przenosicielem i rezerwuarem zarazka są kleszcze (2, 8, 11, 13, 16, 18, 19). Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, które gatunki kleszczy dominują w rozprzestrzenianiu zakażenia. Biorąc pod uwagę endemiczność erlichiozy w stanach południowych i południowo-wschodnich AP i najczęstsze występowanie na tych terenach

kleszczy z gatunków *Amblyoma americanum* i *Rhipicephalus sanguineus*, należy przyjąć, że właśnie te dwa gatunki mogą być głównym rezerwuarem i wektorem erlichii (16). Ponadto w badaniach przy pomocy surowicy znakowanej fluoresceiną stwierdzono riketsjopodobne mikroorganizmy u kleszcza *Dermacentor variabilis*, a w przypadku kleszcza *Ixodes dammini* równoczesne występowanie drobnoustrojów riketsjopodobnych i krętków *Borrelia burgdorferi* zarówno u nimf jak i osobników dorosłych (częstość wynosiła 6,7%) (19).

Erlichioza wykazuje sezonowość związaną z cyklem rozwojowym kleszczy. Zachorowania notuje się od kwietnia do października ze szczytem przypadającym na lipiec i sierpień (11, 13, 14, 15, 16, 20). Najczęściej chorują ludzie w średnim wieku (średnio 42 lata) zwłaszcza mężczyźni oraz osoby przebywające na terenach zalesionych, narażone na ukąszenia przez kleszcze. Dotychczas zaobserwowano erlichiozę tylko wśród osobników rasy białej (11, 13, 14, 15, 16, 20).

Do zakażenia dochodzi na skutek ukąszenia przez kleszcza lub wtarcia materiału pochodzącego od tego stawonoga w uszkodzoną skórę. Jednakże u 9-25% pacjentów nie udało się ustalić takiego związku (13, 14, 15, 16, 20). Okres wylegania erlichiozy wynosi ok. 14 dni (6, 11, 13, 14, 18, 20). Choroba rozpoczyna się zazwyczaj nagle wysoką gorączką z dreszczami, osłabieniem, bólami głowy, bólami stawowo-mięśniowymi, brakiem apetytu, nudnościami, wymiotami, spadkiem wagi ciała. Może też być poprzedzona objawami prodromalnymi (11, 13, 14, 16, 18, 19). Jej przebieg jest różnorodny, od postaci bezobjawowych do ciężkich, nawet prowadzących do zgonu. Śmiertelność wynosi 3% (13, 14).

Ze względu na niecharakterystyczny początek pacjenci przyjmowani są do szpitala z różnymi rozpoznaniem wstępnymi takimi jak: posocznica, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie płuc, zawał serca, czy też zakażenie dróg moczowych. Z powodu niewielu informacji dotyczących erlichiozy często nie dochodzi do postawienia u tych chorych prawidłowego rozpoznania potwierdzonego badaniem serologicznym (13). U pacjentów z pełnoobjawową chorobą mogą występować powikłania ze strony różnych narządów, z których najczęstszym jest śródmiąższowe zapalenie płuc o ciężkim przebiegu (11, 13, 14, 20). U niektórych chorych rozwija się ostra niewydolność nerek wymagająca dializoterapii (13, 18).

Inne objawy podane w kolejności częstości występowania to: zapalenie gardła, bóle stawów, limfadenopatia, bóle brzucha, zmiany na skórze spowodowane ukąszeniem przez kleszcze, powiększenie wątroby, śledziony, żółtaczką, kardiomegalia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ze zmianami w płynie o typie pleocytozy jednojądrzastej z podwyższonym poziomem białka (11, 14, 17, 18). Wysypka w odróżnieniu od gorączki plamistej Gór Skaliskich charakteryzującej się bardzo podobnymi objawami, nie jest cechą stałą erlichiozy. Na skórze kończyn lub na całym ciele występują wykwity plamkowe, plamkowo-grudkowe o zabarwieniu różowym, bardziej intensywnym niż w różyczce, bądź też wybroczyny (11, 14, 20).

Opisywano również u kilku pacjentów encefalopatię ze śpiączką (11, 17), u innych zaś objawy przypominające zespół wstrząsu toksycznego (12). Nieco inny jest przebieg erlichiozy u dzieci (11, 16). Zazwyczaj występuje u nich wyższa, aniżeli u dorosłych gorączka, znacznie częściej pojawia się wysypka, rzadziej natomiast żółtaczką i zaburzenia funkcji nerek (16). Cięższe przebiegi obserwuje się u ludzi starszych ze współistniejącymi innymi schorzeniami, oraz u osób z immunosupresją. Izolowano

erlichie od pacjentów po splenektomii oraz od chorych na AIDS (11, 22). Chociaż erlichioza u ludzi nie jest częstą chorobą, to należy ją brać pod uwagę w przypadku osób zakażonych wirusem HIV, z ostrą chorobą gorączkową i szybko postępującą leuko-, trombo- lub pancytopenią, podróżujących do rejonów występowania erlichiozy. Początek choroby może przypominać objawy pneumocystozy płucnej, natomiast pancytopenię można pomyłkowo kojarzyć ze stosowaniem zidowudyny (22).

W badaniach laboratoryjnych najbardziej charakterystyczne odchylenia dotyczą układu krwiotwórczego (11, 13-16, 18, 20, 23, 24). Już od początku choroby obserwuje się leukopenię z limfopenią, atypowe granulocyty, limfocyty oraz malopłytkowość (9, 11, 13, 18, 20). W dostępnych doniesieniach najniższa leukocytoza wynosiła 800 kom./mm³. Trombocytopenia natomiast może wynosić nawet tylko kilkanaście tysięcy komórek/mm³ (11, 13, 20). Część pacjentów wykazuje niewielką anemię (11, 13, 14, 18, 20). U większości chorych w badaniach biochemicznych zazwyczaj obserwuje się łagodny wzrost aktywności aminotransferaz jak, również rzadziej, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny (11, 13, 14, 20). U 25% pacjentów w ciągu drugiego tygodnia choroby pojawia się wzrost poziomu surowiczej kreatyniny i mocznika (11, 13, 14, 18, 20).

O rozpoznaniu erlichiozy decyduje wynik badania serologicznego (2, 3, 9, 13). Zastosowanie znalazł odczyn immunofluorescencji pośredniej, w którym wykorzystuje się antygeny *E. canis* (9). Do 1986 roku test ten był stosowany tylko w praktyce weterynaryjnej (19).

Dla rozpoznania erlichiozy konieczne jest stwierdzenie, w kolejnych badaniach wykonywanych w odstępie 3-4 tygodni, czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał swoistych, przy minimalnym mianie wynoszącym 1:80 (9). Niestety, omawiany test daje reakcje krzyżowe z innymi riketsjami oraz nieswoiście dodatnie odczyny w przypadku innych zakażeń (9). Z tego powodu ustalono następujące kryteria rozpoznania erlichiozy (2, 3, 9, 13, 14, 21):

- 1) w wywiadzie pokąsanie przez kleszcza,
- 2) stwierdzenie leukopenii i malopłytkowości,
- 3) biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby,
- 4) potwierdzenie zakażenia w odczynie immunofluorescencji pośredniej, jak opisano powyżej,
- 5) pobyt w rejonach występowania erlichiozy (USA).

Ostatnio w diagnostyce wykorzystano również technikę PCR. Jest to bardzo czuła i wysoce swoista metoda, pozwalająca na wczesne rozpoznanie choroby oraz poszukiwanie erlichii również u kleszczy (2, 3). Niekiedy udaje się wykazać w leukocytach ciała wtrętowe (8, 10, 11, 19). Wykazanie ciałek wtrętowych jest raczej wyjątkiem niż regułą i nie jest konieczne do postawienia rozpoznania (8, 10, 11, 19).

Z powodu nietypowych objawów erlichiozy istnieje dość długa lista chorób, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej (11, 13-16, 20, 23). Należą do nich: gorączka plamista Gór Skalistych, leptospiroza, tularemia, krętkowica kleszczowa, gorączka Q, posocznica spowodowana innymi drobnoustrojami, wirusowe zapalenie wątroby, mononukleozą zakaźną, zakażenie CMV, odra, AIDS, śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane innymi drobnoustrojami aniżeli wymienione powyżej, babesioza. Erlichiozę należy również uwzględnić jako jedną z przyczyn gorączek niewiadomego pochodzenia. Jak już wspomniano wcześniej erlichioza może imitować zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia przewodu pokarmowego.

W różnicowaniu należy także brać pod uwagę ostre białaczki, chłoniaki, kolagenozy, ostrą i przewlekłą niewydolność nerek. Część pacjentów zdrowieje samoistnie i rozpoznanie stawiane jest retrospektywnie (11, 13, 20). Jednak od 50% do 85% chorych wymaga hospitalizacji (11, 13, 14, 16, 20). Antybiotykiem z wyboru są tetracykliny (doksycyklina), można podawać również rifampicynę. Istnieją natomiast sprzeczne doniesienia o skuteczności chloramfenikolu i wykazano brak efektu po zastosowaniu ciprofloksacyny, erytromycyny, biseptolu, penicyliny, gentamycyny (11, 13, 14, 16, 18, 20). Już po 4 dniach leczenia obserwowano zanikanie wtrętów wewnątrzkomórkowych (18). Średni okres hospitalizacji pacjentów, u których leczenie wdrożono w pierwszym tygodniu choroby, wynosił 7 dni (od 3 do 60 dni), natomiast okres całkowitego powrotu do zdrowia średnio 38 dni (od 1 do 270 dni) (11).

B. Knysz, M. Ingot, A. Gładysz, K. Augustyniak

EHRlichiosis- A NEW INFECTIOUS DISEASE

Summary

Human ehrlichiosis is transmitted by ticks. For the first time it was described in 1987. The etiologic agent is *Ehrlichia chaffeensis*. The course of the disease may be mild, self-limited or sometimes severe finishing with death. The main symptoms are: fever, leucopenia, thrombocytopenia, or pancytopenia. Tetracyclines are mostly efficient in the treatment.

PIŚMIENNICTWO

1. *Abbott K.C. i wsp.: N. Engl. J. Med.*, 1991, 3, 230. – 2. *Anderson B. E. i wsp.: J. Clin. Microbiol.*, 1991, 12, 2838. – 3. *Anderson B.E. i wsp.: J. Clin. Microbiol.*, 1992, 4, 775. – 4. *Broqui P. i wsp.: J. Clin. Microbiol.*, 1992, 5, 1062. – 5. *Codner E.C i wsp.: Am. J. Vet. Res.*, 1992, 3, 294. – 6. *Conrad M.E.: Am. J. Med. Sci.*, 1989, 1, 35. – 7. *Dawson J.E. i wsp.: Am. J. Vet. Dis.*, 1992, 8, 1322. – 8. *Dawson J.E i wsp.: J. Clin. Microbiol.*, 1991, 12, 2741. – 9. *Dawson J.E. i wsp.: J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 91. – 10. *Dumler J.S. i wsp.: N. Engl. J. Med.*, 1991, 15, 1109.
11. *Eng T.R. i wsp.: JAMA*, 1990, 17, 2251. – 12. *Fichtenbaum C.J. i wsp.: Am. J. Med.*, 1993, 95, 351. – 13. *Fishbein D.B. i wsp.: J. Infect. Dis.*, 1989, 5, 803. – 14. *Fishbein D.E. i wsp.: JAMA*, 1987, 22, 3100. – 15. *Goldman D.P. i wsp.: Am. Fam. Physician*, 1992, 1, 199. – 16. *Harkess J.R. i wsp.: Pediatrics*, 1991, 2, 199. – 17. *Harkess J.R.: South. Med. J.*, 1990, 11, 1341. – 18. *Maeda K. i wsp.: N. Engl. J. Med.*, 1987, 14, 853. – 19. *Magnarelli L.A. i wsp.: J. Clin. Microbiol.*, 1991, 12, 2798. – 20. *McDade J.E.: J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 609.
21. *Misao T. i wsp.: Kyushu J. Med. Sci.*, 1955, 6, 145. – 22. *Paddock C.D. i wsp.: N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1164. – 23. *Pearce C. J. i wsp.: Am. J. Hematol.* 1988, 1, 53.1, 53. – 24. *Rihisa Y.: Clin Microbiol. Rev.*, 1991, 3, 286. – 25. *Uhaa I.J i wsp.: Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992, 2, 161.

Adres: Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych A.M.,
Wrocław, ul. Kamińskiego 73A