

Joanna Zajkowska, Anna M Moniuszko, Piotr Czupryna, Sławomir A Pancewicz, Sambor Grygorczuk, Maciej Kondrusik

STARI - NOWA KRĘTKOWICA ODKLESZCZOWA

STARI - A NEW TICK BORNE SPIROCHETOSIS

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: Sławomir A Pancewicz

STRESZCZENIE

Southern Tick Associated Rash Illness (STARI), nazywana również chorobą Mastersa, wywoływana przez krętka *Borrelia lonestari*, a przenoszona przez kleszcza *Amblyomma americanum* opisana została po raz pierwszy w Stanach Zjednoczonych, w stanie Missouri. Wczesne objawy STARI przypominają wczesną postać boreliozy z Lyme (zmiany skórne podobne do *Erythema migrans*). W diagnostyce STARI nie znajdują zastosowania tradycyjne metody wykrywania boreliozy. Decyzja o antybiotykoterapii powinna być podjęta na podstawie obrazu klinicznego.

Słowa kluczowe: STARI, choroba Mastersa, *Borrelia lonestari*, borelioza

ABSTRACT

Southern Tick Associated Rash Illness (STARI), also known as Masters disease is caused by *Borrelia lonestari* spirochetes and it is transmitted by *Amblyomma americanum* tick. Early symptoms of STARI are similar to early Lyme borreliosis (skin rash resembling *Erythema migrans*). In diagnostic of STARI traditional methods are not effective. The decision of antibiotic treatment (similar to Lyme borreliosis) still remain based on clinical picture.

Key words: STARI, Masters disease, *Borrelia lonestari*, borreliosis

WSTĘP

Boreliozę z Lyme opisano odnajdując czynnik etiologiczny (*B. burgdorferi*) we wschodniej części USA, Connecticut, Long Island (1982 r). Występowanie jej u ludzi pokrywa się z występowaniem kleszcza *Ixodes ricinus* w Europie i *Ixodes persulcatus* w USA (11).

W stanie Missouri, USA, jeden z lekarzy rodzinnych, dr Masters zwrócił uwagę na objawy choroby występujące wśród jego pacjentów, przypominające *Erythema migrans*, charakterystyczne dla choroby z Lyme, z towarzyszącymi objawami ogólnymi (7). Początkowo te obserwacje przyjmowane były z niedowierzaniem, gdyż nie obserwowano w tych rejonach USA ani choroby z Lyme, ani kleszczy przenoszących tę chorobę. Wykonywane badania serologiczne w kierunku obecności *B. burgdorferi* pozostawały negatywne. Jednak gromadzone przez doktora Edwina Mastersa fakty w postaci systematycznie zbieranej dokumentacji fotograficznej, historii przypadków tzw. „Missouri rash” czy „rumień wędrujący Missouri”, a także dociekliwe poszukiwanie i prezentowanie własnych obserwacji, zgodnie z credo głoszonym na wykładach przez doktora: „fakty nad dogmatami, dowody nad

ego, pacjenci nad politykę” przyniosły efekt w postaci identyfikacji czynnika chorobowego i nadania nazwy nowej chorobie STARI.

Czynnik etiologiczny STARI (*Borrelia lonestari*) został zidentyfikowany w 2004 r., jednak ze względu na brak standardów diagnostycznych nie można jednoznacznie udowodnić, iż był on odpowiedzialny za wywołanie wszystkich zachorowań na chorobę Mastersa.

EPIDEMIOLOGIA STARI

Southern Tick Associated Rash Illness (STARI), nazywana obecnie chorobą Mastersa wywoływana jest przez krętka *Borrelia lonestari*, a przenoszona przez kleszcza *Amblyomma americanum* (ang. *Lone star tick*). Angielska nazwa kleszcza związana jest z obecnością charakterystycznych białych plamek na grzbiecie dorosłych samic. *A. americanum* zasiedla głównie południowo-wschodnią część USA (ryc. 1). Zasięg występowania kleszczy z tego gatunku w ciągu ostatnich 2-3 dekad uległ znacznemu rozszerzeniu. Kleszcze te obecnie spotykane są na coraz większym obszarze USA: na północy granicą występowania jest stan Maine, zaś na



Ryc.1 Występowanie *A. americanum* na obszarze USA (na podstawie Hair and Bowman, 1986 oraz danych CDC)

Fig.1 *A. americanum* prevalence in USA territory (based on Hair and Bowman 1986 and CDC data)

zachodzie – Texas i Oklahoma. Wykazują one najwyższą aktywność w maju i czerwcu, jednak możliwe jest spotkanie dojrzałych postaci podczas ciepłych dni w zimie lub wczesną wiosną. Aby osiągnąć dojrzałość, każdy kleszcz musi spożyć 3 posiłki zawierające krew kręgowca. Gatunki te charakteryzują się szerokim spektrum żywicieli. Dojrzałe kleszcze najczęściej żerują na bydło, jeleniach, koniach i psach. Larwy i nimfy mogą żerować na tych samych gospodarzach, jednak częściej żerują na ptakach i małych ssakach (3). Wszystkie postaci kleszcza *Amblyomma americanum* mogą żerować na ludziach. Paddock i wsp. dowodzą, iż w transmisji patogenów dużą rolę odgrywają jelenie *Odocoileus virginianus*, które są żywicielami wszystkich stadiów rozwojowych kleszcza. Wzrost populacji tych jeleni w XX w. we wschodnich Stanach Zjednoczonych prawdopodobnie w znacznym stopniu przyczynił się do wzrostu zapadalności na zoonozę związanej z *A. americanum* (8).

Amblyomma americanum jest głównym wektorem *Ehrlichia chaffeensis*, patogenu odpowiedzialnego za wywołanie ludzkiej anaplazmozy. Uważa się, że kleszcz ten przenosi również *Ehrlichia ewingii*, *Rickettsia rickettsii*, *R. amblyommii*, *Francisella tularensis* i *Coxiella burnetii*. (15). Wg danych CDC około 2% kleszczy *Amblyomma americanum* jest zakażona krętkami innymi niż *B. burgdorferi*.

OBRAZ KLINICZNY

Wczesne objawy STARI przypominają wczesną postać boreliozy z Lyme. Zmiany skórne podobne do *Erythema migrans* pojawiają się w miejscu pokłucia przez kleszcza. W przypadku tych pacjentów różnicowanie z boreliozą z Lyme stanowi poważny problem diagnostyczny. Wormser i wsp. zaobserwowali, iż pacjenci ze STARI zgłaszali dolegliwości o mniejszym

nasileniu niż pacjenci z boreliozą z Lyme. Chorzy najczęściej skarżyli się na: bóle stawów i głowy, uczucie zmęczenia, gorączkę, dreszcze. Zaobserwowano, że EM u pacjentów ze STARI miał kształt bardziej kolisty, natomiast w przypadku boreliozy – bardziej owalny (14). Zjawisko to tłumaczone jest działaniem *B. burgdorferi* na kolagen t.I, który fizjologicznie układa się wzdłuż linii napięcia skóry.

Poza objawami skórnymi większość pacjentów zgłaszała uczucie zmęczenia.

Masters i wsp. porównali występujący w STARI z rumieniem wędrującym, występującym w przebiegu boreliozy z Lyme. Oba typy rumieni były obserwowane w lecie. Rumień w STARI występował częściej na plecach. Taka lokalizacja umożliwiała dłuższe przebywanie kleszczy na człowieku, co sprzyjało transmisji patogenów. Autorzy przypuszczają, iż na taką lokalizację miało wpływ stadium rozwojowe kleszcza *A. americanum* (większość kleszczy była w postaci imago). Natomiast rumień wędrujący w przebiegu boreliozy z Lyme, w/g autorów występował częściej po pokłuciu przez nimfy. Wiek i płeć chorych, czas ujawnienia się rumienia po pokłuciu, średnica rumienia, struktura skóry w obrębie rumienia w badaniu histologicznym, ustępowanie objawów w odpowiedzi na leczenie, były podobne w przypadku obu typów rumieni (14).

Ze względu na krótki okres czasu od wyodrębnienia STARI jako osobnej jednostki chorobowej, jeszcze nie powstały badania koncentrujące się na odległych skutkach zakażenia. Jednak wstępne obserwacje nie wskazują obecności takich późnych objawów.

DIAGNOSTYKA I LECZENIE

Potwierdzenie serologiczne STARI i różnicowanie z zakażeniem *B. burgdorferi* jest trudne. Brak jest swoistych dla STARI testów opartych na metodzie ELISA, szeroko wykorzystywanych w diagnostyce boreliozy z Lyme. Masters i wsp. wykazali, iż testy ELISA oparte na natywnych lizatach bakterii były dodatnie jedynie u 45% pacjentów ze STARI, a ujemne u 96% pacjentów z grupy kontrolnej. Próby zastosowania testów opartych o białka flagelliny wypadały w obu grupach dodatnio w 100%. Takie wyniki mogły być wynikiem reakcji krzyżowej.

Wykrywanie przeciwciał swoistych dla C6, peptydu, zlokalizowanego w centralnej domenie białka VlsE *B. burgdorferi* jest powszechnie stosowane w wykrywaniu *B. burgdorferi*. Badanie to wypada negatywnie w przypadku STARI. Także próby hodowli *B. lonestari*, stosowane niekiedy w diagnostyce boreliozy z Lyme nie okazały się przydatne do wykrywania *B. lonestari* (7).

Sekwencje DNA amplifikowane metodą PCR z użyciem zestawu primerów rozpoznających geny flagelliny

i 16S rRNA pozwalają wykryć krętki w kleszczach *A. americanum* i *A. lonestari*. Metoda ta jednak nie potwierdza w 100% obecności krętków *B. lonestari* u pacjentów z rumieniem.

Ze względu na brak jednoznacznej diagnostyki serologicznej, wskazania do leczenia mogą być kontrowersyjne. Masters i wsp. uważają, że ze względu na bakteryjną etiologię należy stosować antybiotykoterapię opierając się jedynie na objawach klinicznych, w obszarach endemicznych dla STARI. W leczeniu STARI zastosowanie znajdują antybiotyki używane w przypadku zakażenia *B. burgdorferi*. (doksycyklina 100 mg 2x dziennie, amoskycylina 500 mg 3 x dziennie lub aksetyl cefuroksymu w dawce 500 mg 2 x dziennie przez 14 dni) (7).

PODSUMOWANIE

Na całym świecie odkrywane są wciąż nowe gatunki *Borrelia* patogenne dla człowieka. Do niedawna sądzono, że są jedynie 3 takie gatunki: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* i *B. garinii*. Niemniej późniejsze badania wykazały, iż również inne krętki z rodzaju *Borrelia* mogą wywoływać boreliozę: *B. lusitaniae* (2), *B. bissettii* (9) oraz *B. spielmanii* (10). Wiele wskazuje, że gatunki takie jak *B. valaisiana*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdae*, *B. sinica*, *B. andersonii* także mogą być odpowiedzialne za powstawanie choroby z Lyme(5). Teoria ta nie została jednak potwierdzona przez hodowlę (tabela I).

Tabela I Gatunki *Borrelia* patogenne dla człowieka, ich wektory i miejsca występowania (12)

Table I *Borrelia* spirochetes dangerous to human, their vectors and localization

gatunek	Główny wektor	występowanie
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Ixodes scapularis</i> <i>Ixodes pacificus</i> <i>Ixodes ricinus</i>	Płn-wsch USA Zach USA Europa
<i>Borrelia garigi</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i>	Europa Azja
<i>Borrelia afzelii</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i>	Europa Azja
<i>Borrelia andersonii</i>	<i>Ixodes dentatus</i>	Wsch USA
<i>Borrelia bissettii</i>	<i>Ixodes spinipalpis</i> <i>Ixodes pacificus</i>	Ameryka Płn i Europa
<i>Borrelia valaisiana</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa, Azja
<i>Borrelia lusitaniae</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa i Afryka Płn
<i>Borrelia japonica</i>	<i>Ixodes ovatus</i>	Japonia
<i>Borrelia tanukii</i>	<i>Ixodes tanukii</i>	Japonia
<i>Borrelia turdae</i>	<i>Ixodes turdus</i>	Japonia
<i>Borrelia sinica</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	Chiny
<i>Borrelia lonestari</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Wsch USA
<i>Borrelia miyamotoi</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	Japonia
<i>Borrelia spielmanii</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa

Wszystkie wymienione wyżej gatunki *Borrelia* określane są zbiorczą nazwą *B. burgdorferi sensu lato*. Badania dowodzą, że również krętki niezaliczane do *B. burgdorferi sensu lato* mogą być chorobotwórcze dla człowieka (*B. miyamotoi* i *B. lonestari*).

Poza wywoływaniem opisanego powyżej STARI, *B. lonestari* jest najprawdopodobniej czynnikiem sprawczym, obserwowanego w Brazylii zespołu chorobowego zwanego LDLS (*Lyme disease-like syndrome*), przypominającego boreliozę z Lyme, a występującego po pokłuciu przez kleszcze *Amblyomma* (6). Mimo wielu opisów klinicznych, nie wyizolowano dotąd czynnika etiologicznego.

Głównym wektorem *B. lonestari* są kleszcze *Amblyomma*, jednak materiał genetyczny tego krętka został wykryty również w kleszczach *Ixodes persulcatus* (4, 5, 13). Zatem zakres geograficznego występowania *B. lonestari* może okazać się większy niż ograniczony do obszaru występowania kleszczy *Amblyomma*.

Wydaje się, iż lista potencjalnych patogenów z grupy krętków *Borrelia* nie jest zamknięta. Dalszych badań wymagają opisywane również w Europie przypadki zachorowań, po pokłuciu przez kleszcze, gdy objawy przypominają boreliozę z Lyme, a testy pozostają ujemne.

PIŚMIENNICTWO

- Burkot TR, Mullen GR, Anderson R, Schneider BS, Happ CM, Zeidner NS. *Borrelia lonestari* DNA in adult *Amblyomma americanum* ticks, Alabama. *Emerg Infect Dis* 2001 May-Jun;7(3):471-3.
- Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach K, Schafer SM, Vitorino L, et al. First isolation of *Borrelia lusitaniae* from a human patient. *J Clin Microbiol* 2004 Mar;42(3):1316-8.
- Entomology ISUDo. <http://www.wipmiastateedu/ipm/iiin/tlonestahtml>.
- Fraenkel CJ, Garpmo U, Berglund J. Determination of novel *Borrelia* genospecies in Swedish *Ixodes ricinus* ticks. *J Clin Microbiol* 2002 Sep;40(9):3308-12.
- Grubhoffer L, Golovchenko M, Vancova M, Zacharovova-Slavickova K, Rudenko N, Oliver JH, Jr. Lyme borreliosis: insights into tick-/host-borrelia relations. *Folia Parasitol (Praha)*. 2005 Nov;52(4):279-94.
- Mantovani E, Costa IP, Gauditano G, Bonoldi VL, Higuchi ML, Yoshinari NH. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil. Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Braz J Med Biol Res* 2007 Apr;40(4):443-56.
- Masters E, Granter S, Duray P, Cordes P. Physician-diagnosed erythema migrans and erythema migrans-like rashes following Lone Star tick bites. *Arch Dermatol* 1998 Aug;134(8):955-60.
- Paddock CD, Yabsley MJ. Ecological havoc, the rise of white-tailed deer, and the emergence of *Amblyomma*

- americanum-associated zoonoses in the United States. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007;315:289-324.
9. Postic D, Ras NM, Lane RS, Henderson M, Baranton G. Expanded diversity among Californian borrelia isolates and description of *Borrelia bissettii* sp. nov. (formerly *Borrelia* group DN127). *J Clin Microbiol* 1998 Dec;36(12):3497-504.
 10. Richter D, Postic D, Sertour N, Livey I, Matuschka FR, Baranton G. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006 Apr;56(Pt 4):873-81.
 11. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001 Jul 12;345(2):115-25.
 12. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004 Apr;113(8):1093-101.
 13. Taft SC, Miller MK, Wright SM. Distribution of borreliae among ticks collected from eastern states. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005 Winter;5(4):383-9.
 14. Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. *Clin Infect Dis* 2005 Oct 1;41(7):958-65.
 15. Zhong J, Jasinskas A, Barbour AG. Antibiotic treatment of the tick vector *Amblyomma americanum* reduced reproductive fitness. *PLoS ONE*. 2007;2(5):e405.

Otrzymano: 5.08.2008 r.

Zakwalifikowano do druku: 1.12.2008 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab. Joanna Zajkowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji UMB,
ul Żurawia 14,
15-540 Białystok,
Tel. (085) 740 95 14, fax. (085) 740 95 15,
zajkowsk@neostrada.pl