

Tomasz Chmielewski¹, Dorota Rudzka², Beata Fiecek¹, Ilona Mączka¹, Stanisława Tylewska-Wierzbanowska¹

PRZYPADEK TIBOLA / DEBONEL (TICK - BORNE LYMPHADENOPATHY / *DERMACENTOR* SPP. – BORNE NECROSIS – ERYTHEMA - LYMPHADENOPATHY) W POLSCE

CASE OF TIBOLA / DEBONEL (TICK - BORNE LYMPHADENOPATHY / *DERMACENTOR* SPP. – BORNE NECROSIS – ERYTHEMA - LYMPHADENOPATHY) IN POLAND

¹Samodzielna Pracownia Riketsji, Chlamydii i Krętków Odzwierzęcych, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

²Ośrodek Kształcenia Lekarzy Rodzinnych, Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ

STRESZCZENIE

W pracy opisano pierwszy przypadek zakażenia TIBOLA/DEBONEL w Polsce. U chorego stwierdzono typowe objawy dla tej choroby, jak: bolesne, powiększone węzły chłonne szyjne oraz drobnogrudekowa wysypka. Wstępne rozpoznanie potwierdzono wykrywając dynamikę przeciwciał swoistych dla *R. rickettsii* (grupa gorączek plamistych).

Słowa kluczowe: *Rickettsia slovaca*, TIBOLA/DEBONEL, objawy kliniczne i rozpoznanie

WSTĘP

Riketsjozy to grupa ostrych chorób gorączkowych wywoływanych przez różne gatunki bakterii należące do rzędu *Rickettsiales*. Wśród tych zakażeń można wyróżnić riketsjozy znane od wielu lat, a także zidentyfikowane stosunkowo niedawno. Do riketsjoz zaliczamy grupę durów wysypkowych (dur wysypkowy epidemiczny, sporadyczny i dur szcurzy) oraz grupę gorączek plamistych (ang. SFG – *Spotted Fever Group rickettsioses*), z których najlepiej poznanymi są gorączka plamista Gór Skalistych i gorączka śródziemnomorska. Za czynnik etiologiczny TIBOLA (*Tick-borne lymphadenopathy*) uważa się *Rickettsia slovaca*. Należy ona do rzędu *Rickettsiales*, jest Gram-ujemną

ABSTRACT

Rickettsia slovaca was recognized as the causative agent of the disease named tick - borne lymphadenopathy (TIBOLA) or *Dermacentor* spp.– borne necrosis - erythema lymphadenopathy (DEBONEL). Generally, this rickettsiosis is considered a mild disease but the disease is considered a mild rickettsiosis, but severe symptoms can appear, especially in untreated patients. Described infection is the first case of TIBOLA / DEBONEL found in Poland. The patient had typical symptoms, such as enlarged painful cervical lymph nodes and maculo - papular rash. Milium on the scalp behind the ear concha, was a probably scar formation associated with typical eschar. The diagnosis was confirmed by detection of 128 titer in MIF tests with *R. rickettsii* and *R. slovaca* antigens and four-fold decrease after treatment.

Key words: *Rickettsia slovaca*, TIBOLA/DEBONEL, clinical symptoms

pałeczką, będącą wewnątrzkomórkowym pasożytem. Riketsje te występują w wielu krajach Europy, takich jak Portugalia, Hiszpania, Francja, Niemcy, Austria, Czechy, Słowacja, Rumunia, Ukraina, Szwajcaria. Ich wektorem są kleszcze należące do gatunków: *Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus* oraz *Dermacentor reticulatus* (1).

Pierwsze przypadki TIBOLA opisano w 1997 roku na Węgrzech. Główne objawy zakażenia, jakie obserwowano, to charakterystyczny dla gorączek plamistych strup w miejscu ukłucia przez kleszcza na skórze owłosionej głowy z lokalnym wyłysieniem oraz bolesna limfadenopatia okolicy szyi, ból głowy i mięśni, zmęczenie, wysypka. W badaniach dodatkowych stwierdza się często trombocytopenię, nieprawidłową

liczbę leukocytów i podwyższony poziom enzymów wątrobowych (2). W Hiszpanii zespół ten występuje pod nazwą DEBONEL (*Dermacentor - borne necrosis erythema lymphadenopathy*). Zakażenia te najczęściej występują wczesną wiosną oraz późną jesienią, głównie u dzieci i kobiet.

W ostatnich latach stwierdzono, że czynnikiem etiologicznym związanym z tym zakażeniem jest nie tylko *R. slovaca* ale również *R. raoultii*. Niedawno opisano pierwszy przypadek wystąpienia TIBOLA przy braku obecności DNA *Rickettsia* species, *Coxiella burnetii* i *Borrelia burgdorferi*. Wykazano, że zakażenie, któremu uległo trzech pacjentów, zostało wywołane przez *Bartonella henselae* i zaproponowano zmianę nazwy tego zespołu objawów na SENLAT (*scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite*) (3). W 2011 roku Eduard i wsp. opisali pierwszy przypadek wystąpienia SENLAT związany z przeniesieniem przez kleszcza zakażenia *Francisella tularensis* (4).

OPIS PRZYPADKU

Na początku marca, do lekarza internisty zgłosił się 30-letni mężczyzna, z trwającym od kilku dni bólem gardła bez gorączki. W badaniu fizykalnym stwierdzono twarde, bolesne, przesuwalne, węzły chłonne szyjne po stronie lewej, o średnicy 2-3 cm. Ponadto stwierdzono swędzącą grudkę o śr. 0,5 cm za lewą małżowiną uszną, która pojawiła się w styczniu 2011 r. oraz drobnogrudkową wysypkę na ciele ze zmieniającą się lokalizacją. Zastosowano leczenie amoksycyliną. W badaniach laboratoryjnych, wykonanych po wizycie, stwierdzono leukocytozę 17,6 G/l, ze zwiększonym odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych.

Tydzień później, podczas wizyty kontrolnej pacjent nie zgłaszał dolegliwości. W badaniach stwierdzono CRP na poziomie 28,7 mg/l, OB 28, LDH 248 U/l oraz spadek leukocytozy do 13,6 G/l. Ze względu na powiększone węzły chłonne, które nie uległy zmniejszeniu, włączono amoksycylinę z kwasem klawulanowym, a także skierowano pacjenta na konsultację dermatologiczną oraz na badania w kierunku mononukleozy, toksoplazmozy i riketsjoz oraz zakażeń wywołanych przez *Bartonella henselae* i wirusa cytomegalii.

Trzy tygodnie po pierwszej wizycie, zmiana za uchem została opisana przez lekarza dermatologa, jako „biała grudka prawdopodobnie o charakterze prosaka”, natomiast wysypkę uznano za zmiany skórne o charakterze atopowym. W badaniach serologicznych wykonanych w tym samym czasie, w kierunku mononukleozy, toksoplazmozy, zakażeń wywołanych przez *B. henselae* i wirusa cytomegalii otrzymano wyniki ujemne. W badaniu w kierunku riketsjoz, metodą immunofluorescencji pośredniej (IFA) wykryto

przeciwciała klasy IgG przeciw *Rickettsia rickettsii* w mianie 128, znamienym dla grupy gorączek plamistych, przenoszonych przez kleszcze. W badaniu IFA, różnicującym poziomy przeciwciał przeciw antygenom *R. conorii*, *R. helvetica*, *R. felis*, *R. slovaca*, *R. sibirica*, *R. massiliae* (Rickettsia Screen IFA IgG Antibody Kit, Fuller Laboratories, Fullerton, California), najwyższe miano 64 stwierdzono dla antygeny *R. slovaca*.

Sześć tygodni po pierwszej wizycie, stwierdzono zmniejszenie się węzłów chłonnych do ok. 1,5 cm. Zlecono wykonanie badania kontrolnego w kierunku riketsjoz oraz zastosowano leczenie doksycyliną w dawce 2x100 mg. W badaniu kontrolnym w kierunku gorączek plamistych stwierdzono spadek poziomu przeciwciał klasy IgG dla *R. rickettsii* do miana 32. Ze względu na utrzymującą się wysypkę, po konsultacji z hepatologiem, przedłużono leczenie doksycyliną przez kolejne dwa tygodnie.

W wywiadzie pacjent podaje, że nie zauważył kleszcza na swoim ciele. W ciągu ostatniego półrocza nie wyjeżdżał poza granice kraju. Odwiedzał natomiast raz w miesiącu rodzinę w Środzie Śląskiej oraz na przełomie 2010/2011 przebywał w okolicach Karpacza.

DYSKUSJA

Opisane zakażenie to pierwszy opisany w Polsce przypadek TIBOLA / DEBONEL. U chorego stwierdzono typowe objawy tej choroby, jak: powiększone, bolesne węzły chłonne szyjne oraz drobnogrudkowa wysypka. Grudka za małżowiną uszną, określana jako prosak, to prawdopodobnie bliznowata pozostałość po zmianie pierwotnej. Wstępne rozpoznanie potwierdzono wykrywając dynamikę przeciwciał (4-krotny spadek miana po leczeniu) swoistych dla *R. rickettsii* (grupa gorączek plamistych).

Na początku XX wieku stwierdzono, że kleszcze mogą przenosić na ludzi wiele odzwierzęcych chorób zakaźnych. Znajomość czynników etiologicznych wywołujących riketsjozy ma ogromne znaczenie przy rozpoznawaniu oraz właściwym leczeniu tych chorób. Najstarsze znane choroby przenoszone przez kleszcze są wywoływane przez riketsje z grupy gorączek plamistych. Przez wiele lat uważano, że za zakażenia te są odpowiedzialne trzy gatunki riketsji: *R. conorii* wywołująca gorączki plamiste w Europie Południowej oraz *R. sibirica* wywołująca gorączki plamiste w Azji, *R. rickettsii* w Ameryce. Pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX wieku, dzięki zastosowaniu biologii molekularnej wykryto nowe gatunki riketsji mogące wywoływać gorączki plamiste. Należą do nich: *R. conorii* subsp. *israelensis*, *R. conorii* subsp. *caspia*, *R. aeschlimannii*, *R. slovaca*, *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae*, *R.*

raoultii. Przypadki zakażeń o tej etiologii występują najczęściej w południowej i wschodniej Europie (1).

W Polsce rzadko zlecane są badania w kierunku riketsjoz w chorobach gorączkowych o nieznannej etiologii, pomimo stwierdzonej obecności drobnoustrojów je wywołujących w kleszczach na terenie Polski. W latach 2003-2004 riketsje z grupy gorączek plamistych wykryto w kleszczach w północno-wschodniej Polsce (5,6). Późniejsze badania przeprowadzone w latach 2006-2009 wykazały obecność *R. helvetica* (2,8 - 8,5%) oraz *R. slovaca* (2,1%) w kleszczach *Ixodes ricinus* oraz *R. raoultii* w kleszczach *D. reticulatus* (56,7%) oraz w *I. ricinus* (6,4 - 23,4%).

Do niedawna uważano, że granica występowania *Rickettsia slovaca* przebiega na północnych terenach Czech i Słowacji. Zakażenia *R. slovaca* były stwierdzone w wielu krajach Europy, m. in. we Francji, w Austrii, Słowacji, Czechach oraz krajach Półwyspu Bałkańskiego.

W latach 1996-2000 przeprowadzono badania epidemiologiczne i kliniczne 86 chorych z objawami TIBOLA na Węgrzech. Analiza objawów pozwoliła na charakterystykę kliniczną TIBOLA/DEBONEL. Kontakt z kleszczem podawało 76 chorych. Cechą charakterystyczną miejscowej reakcji był strup obserwowany u 70 (82%) chorych, otoczony okrągłym rumieniem (21%). U 96% pacjentów zmiana pierwotna zlokalizowana była na skórze owłosionej głowy, ale u dwóch osób wystąpiła na tułowiu, a u jednej na nodze. Zmiany te występowały średnio po 9 dniach od ukąszenia, ale obserwowany przedział czasowy wynosił od 1 do 55 dni. Pozostałe główne objawy to powiększone i czasami bolesne węzły chłonne w okolicy ukąszenia, najczęściej w okolicy potylicznej i/lub za mięśniem mostkowo – obojczykowo - sutkowym. Najczęstsze objawy ogólne to podwyższona temperatura ciała, uczucie zmęczenia, zawroty i bóle głowy, poty, bóle mięśni i utrata apetytu. Bez leczenia objawy utrzymywały się nawet przez 18 miesięcy. Zakażenie występowało u osób w wieku od 2-57 lat (średnio 12,6 roku), najczęściej (63% przypadków) u dzieci poniżej 10 roku życia. Badania te wykazały, skuteczność doksycykliny. U 75% ustąpienie objawów obserwowano w ciągu 10 dni, u pozostałych osób objawy kliniczne utrzymywały się do 20 tygodni. U jednej z badanych osób wystąpiły objawy zapalenia mózgu (2). Objawy neurologiczne obserwowano także u chorego w Czechach (7).

Czynnikiem etiologicznym TIBOLA / DEBONEL jest także *R. raoultii* (z grupy *R. massiliae*). Liczba stwierdzanych przypadków wywoływanych przez ten drobnoustrój jest mniejsza niż wywoływanych przez *R. slovaca*, mimo że wykrywany jest on znacznie częściej w kleszczach (8, 9, 10, 11), co wskazywałoby, że jest to gatunek mniej patogenny.

W 2010 roku w Polsce przeprowadzono badania w kierunku riketsjoz u leśników. Jest to grupa, w wysokim stopniu narażona na kontakt z kleszczami ze względu na wykonywany zawód oraz zamieszkiwanie w bezpośrednim sąsiedztwie obszarów leśnych. Żaden z badanych nie wykazywał objawów klinicznych charakterystycznych dla riketsjoz. W badaniach serologicznych nie wykryto przeciwciał dla *R. typhi* (grupa durów wysypkowych) natomiast przeciwciała dla riketsji z grupy gorączek plamistych wykryto u 19 (14,7%) leśników. Najwyższe wykryte miano wynosiło 128 (12).

WNIOSKI

Ze względu na mało charakterystyczne objawy riketsjoz właściwe ich rozpoznanie wymaga przeprowadzenia rozszerzonego zestawu badań serologicznych. Ich interpretacja może być utrudniona ze względu na reakcje krzyżowe, które występują pomiędzy antygenami poszczególnych gatunków riketsji. Rutynowo stosowane testy IFA z pojedynczym antygenem nie pozwalają na ostateczne ustalenie czynnika etiologicznego. Rozwiązaniem jest zastosowanie kilku antygenów swoistych gatunkowo. Stwierdzenie najwyższego poziomu przeciwciał dla jednego z badanych gatunków, pozwala na określenie czynnika etiologicznego. Dodatkowo można wykonać badania molekularne metodą PCR wykrywające DNA poszczególnych gatunków rodzaju *Rickettsia*, m.in. z pobranych wycinków skóry, ze zmiany pierwotnej lub z krwi.

PIŚMIENNICTWO

1. Brouqui P, Parola P, Fournier PE, i in. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007 Feb;49(1):2-12.
2. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul31;114(13-14):648-54
3. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, i in. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 15;50(4):549-51.
4. Edouard S, Gonin K, Turc Y, i in. Eschar and neck lymphadenopathy caused by *Francisella tularensis* after a tick bite: a case report. *J Med Case Reports*. 2011 Mar 19;5:108
5. Stanczak J. Detection of spotted fever group (SFG) rickettsiae in *Dermacentor reticulatus* (acari: *Ixodidae*) in Poland. *Inter J Med Microbiol* 2006a;296:144-8.
6. Stanczak J. The occurrence of spotted fever group (SFG) rickettsiae in *Ixodes ricinus* ticks (acari: *Ixodidae*) in northern Poland. *Ann NY Acad Sci* 2006b;1078:512-14.
7. Mittermayer T, Brezina R, Urvölgyi J. First report of an infection with *Rickettsia slovaca*. *Folia Parasitol (Praha)*. 1980;27(4):373-6.

8. Parola P, Rovey C, Rolain JM, i in. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne Rickettsioses. *Emerg Infect Dis*. 2009 Jul;15(7):1105-8.
9. Dautel H, Dippel C, Oehme R, i in. Evidence for an increased geographical distribution of *Dermacentor reticulatus* in Germany and detection of *Rickettsia* sp. RpA4. *Int J Med Microbiol* 2006;296:149–56.
10. Nijhof AM, Bodaan C, Postigo M, i in. Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7:585–95
11. Vitorino L, De SR, Bacellar F, i in. *Rickettsia* sp. strain RpA4 detected in Portuguese *Dermacentor marginatus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7:217–20.
12. Podsiadły E, Chmielewski T, Karbowski G, i in. The occurrence of spotted fever rickettsioses and other tick-borne infections in forest workers in Poland. *Vector-borne and Zoonotic Diseases*.

Otrzymano: 30.06.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 5.08.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr Tomasz Chmielewski

Samodzielna Pracownia Riketsji, Chlamydii i Krętków
Odzwierzęcych

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy
Zakład Higieny

Ul. Chocimska 24, 02-791 Warszawa

Tel. (0-22) 542 12 50

e-mail: tchmielewski@pzh.gov.pl