

Anna Moniuszko, Justyna Dunaj, Piotr Czupryna, Joanna Zajkowska, Sławomir Pancewicz

NEOERLICHIOZA – NOWA CHOROBA ODKLESZCZOWA – CZY STWARZA ZAGROŻENIE W POLSCE?

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich lat w kilku krajach europejskich zidentyfikowano nowy patogen przenoszony przez kleszcze *Ixodes ricinus Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. Jest to Gram ujemna wewnątrzkomórkowa bakteria należąca do rodziny *Anaplasmataceae*. Na świecie opisano 23 przypadki, z czego 16 w Europie. Zakażenie *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* wśród ludzi przebiega z gorączką, bólami głowy, nudnościami, bólami stawów, powikłaniami zakrzepowymi lub krwotocznymi, wylewami podskórnymi, wysypką krwotoczną, ogólnym złym samopoczuciem, utratą masy ciała. Przebieg zakażenia może być ostry lub przewlekły. W diagnostyce zastosowanie znajduje metoda PCR, multiplex TaqMan real-time PCR, która pozwala na wykrycie genu kodującego 16S rRNA oraz badanie rozmazu krwi. Lekiem z wyboru jest doksy cycyklina. Z uwagi na fakt, iż kleszcze *I. ricinus* często występują w Polsce, istnieje prawdopodobieństwo występowania bakterii *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* wśród pacjentów pokłutych przez kleszcze. Ostatnio wykazano możliwość bezobjawowego zakażenia ludzi *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* na terenach północno-wschodniej Polski oraz kleszczy *I. ricinus*. Potwierdza to konieczność prowadzenia badań na większą skalę oraz uświadamiania lekarzy o możliwości zakażenia u pacjentów z niespecyficznymi objawami po pokłuciu przez kleszcze, u których nie udało się wykryć innego czynnika etiologicznego.

Słowa kluczowe: *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *Ixodes ricinus*, Polska

WSTĘP

W rozprzestrzenianiu się chorób odkleszczowych, takich jak borelioza, kleszczowe zapalenie mózgu (KZM), anaplazmoza czy babeszjoza, które są poważnym problemem epidemiologicznym i klinicznym w Europie, Azji i Ameryce Północnej największe znaczenie epidemiologiczne ma kleszcz pospolity *Ixodes ricinus*. W ciągu ostatnich lat w kilku krajach europejskich np. w Szwecji, Niemczech oraz Rosji zidentyfikowano nowy patogen przenoszony przez kleszcze *I. ricinus Candidatus Neoehrlichia mikurensis* (1,2,3). Jest to Gram ujemna wewnątrzkomórkowa bakteria, należąca do rodziny *Anaplasmataceae*. Gatunek *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* został niedawno uznany w Europie za patogenny dla człowieka i wydaje się być drugim po *Borrelia afzelii* najczęściej przenoszonym przez kleszcze *Ixodes ricinus* patogenem w Europie Środkowej. Występowanie tej bakterii stwierdzono u różnych gatunków gryzoni w Europie i Azji (4,5).

Kleszcze *I. ricinus* zakażają się pijąc krew gryzoni z objawowym zakażeniem. Częstość wykrywania w Europie *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* w kleszczach *I. ricinus* wynosi w Niemczech 8,1%, Czechach 10%, Francji 1,7%, Szwecji 6,1%, Danii 0,95%, a w Holandii 7,9% i w Austrii nawet 23,5% (1,6,7,8). Zakażenie kleszczy *I. ricinus* tym mało poznanym patogenem obserwowano także na Węgrzech (9) oraz na Słowacji – 2,39% (10). W Polsce natomiast waha się od 0,4% w centrum kraju do 1,5% na terenach północno-wschodniej (11).

Richter i *Matuschka* badając kleszcze usunięte ze skóry ludzi stwierdzili, że 8,1% kleszczy *I. ricinus* było zakażonych *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, w tym 9,0% nimf i 4,5% postaci dorosłych. Wykazali również koinfekcję kleszczy *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* i *Borrelia afzelii* oraz *B. burgdorferi sensu stricto* (6). *Lommano* i wsp. stwierdzili, iż 3,3% kleszczy zdjętych z ptaków było zakażonych *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* co może sugerować rolę ptaków

w rozprzestrzenianiu się patogenu na nowe tereny (12). W roku 2008 *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* wyizolowano od szopów pracy (*Procyon lotor*) w Gruzji i w USA (13) oraz od nornicy rudej (14). W Europie opisano zachorowanie dwunastu pacjentów (2, 3, 15, 16). Mniej niż połowa chorych z Europy pamiętała pokłucie przez kleszcza. Większość chorych była po splenektomii, miała schorzenia hematologiczne lub była poddana leczeniu immunosupresyjnemu (15,16). Obecnie sugeruje się, aby w sytuacji objawowego zakażenia *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* należy używać nazwy „neoehrlichioza” (15).

PIERWSZY OPISANY PRZYPADEK

Pierwszy opis zachorowania na neoehrlichiozę opublikowano w 2010 roku (16). 77-letni pacjent od 2007 roku chorował na przewlekłą białaczkę (komórki B) z autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną leczoną glikokortykosteroidami (GKS). W drugiej połowie 2008 roku z powodu utrzymywania się niedokrwistości był leczony również cyklofosfamidem. W czerwcu 2009 roku po zabiegu splenektomii, uzyskano normalizację liczby PLT. Po wyprawie kajakowej w dniu 3 lipca 2009 roku u pacjenta wystąpiła biegunka, gorączka z dreszczami oraz epizod utraty świadomości. Został przyjęty do szpitala z podejrzeniem posocznicy (RR-85/60 mmHg; temp 38,5°C), której towarzyszyła zakrzepica żył głębokich lewej kończyny dolnej oraz zatorowość płucna. Był leczony ceftazidimem i lekami p/zakrzepowymi. Nie ustalono czynnika etiologicznego posocznicy. W stanie ogólnym dobrym wypisano do domu. Po miesiącu nastąpił nawrót dolegliwości. Chorego ponownie hospitalizowano. Pojawiła się wysypka na lewej kończynie dolnej, hipotonia: RR-105/55 mmHg, gorączka do 39,5°C, a w badaniach laboratoryjnych stwierdzono: HGB-8.5 g/dl, WBC-11 tys/mikrolitr, CRP-54 mg/dl, Na⁺-134 mmol/dl. Był leczony kloksacykliną, meropenemem. Nie udało się zidentyfikować patogenu (3 posiewy krwi, 2 posiewy moczu, 1 wymaz z gardła). 21 sierpnia pacjenta wypisano do domu z zaleceniem stosowania lorakarbefu. Mimo antybiotykoterapii 11 września ponownie wystąpiły: gorączka z dreszczami, infekcja górnych dróg oddechowych, róża prawej kończyny dolnej. Do leczenia włączono klindamycynę. Chorego ponownie przyjęto 22 września z gorączką do 39°C. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość, leukocytozę, wzrost stężenia CRP i prokalcytoniny, hiponatremię. Chorego leczono piperacykliną, tazobaktamem i meropenemem, uzyskując poprawę stanu ogólnego. Gorączka ustąpiła, ale pojawiło się osłabienie siły mięśniowej lewej kończyny górnej. Badanie CT głowy pozostawało prawidłowe; posiewy krwi w kierunku bakterii tleno-

wych i beztlenowych nie wykazały wzrostu bakterii. Amplifikacja DNA z krwi wykazała 100% zgodność z *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* wg GenBank BLAST program. Zbadano także próbki z poprzednich hospitalizacji uzyskując ten sam wynik. Rozpoczęto leczenie doksycyliną 2x100 mg p.o. Pacjenta wypisano do domu 5 października z normalizacją wyników badań laboratoryjnych. Wykonane w listopadzie badania kontrolne metodą PCR, nie wykazało DNA bakterii we krwi (16).

OBJAWY

Zakażenie *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* przebiega głównie z gorączką, bólami głowy, nudnościami, bólami stawów, powikłaniami zakrzepowymi lub krwotocznymi, tętniakami, wylewami podskórnymi, wysypką krwotoczną i utratą masy ciała. Przebieg zakażenia może być ostry lub przewlekły. Opisano zgon, który wystąpił w przebiegu posocznicy. Najdłuższy opisany przebieg przewlekły objawiał się nawracającą gorączką przez 8 miesięcy, ponadto objawami choroby zakrzepowej, zmianami zapalnymi w płucach, obrzękami kończyn i bólami stawów (2, 3, 15, 16, 17).

OBCIĄŻENIA IMMUNOLOGICZNE

Większość pacjentów z Europy miało zaburzenia autoimmunologiczne (SLE, łuszczyca, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, RZS, przewlekła polineuropatia demielinizacyjna) lub choroby hematologiczne, wśród których najczęściej obserwowano B-komórkową przewlekłą białaczkę limfatyczną, przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniak z dużych komórek B, zaburzenia limfoproliferacyjne po przeszczepie i proliferację z dużych ziarnistych limfocytów T. Niemal wszyscy chorzy byli leczeni GKS, cyklofosfamidem, rituksimabem, czy takrolimusem. Większość (8 z 11) zakażonych przeżyło splenektomię (3,18,19).

Natomiast 7 chorych z grupy 622 przebadanych w Chinach z powodu stanów gorączkowych po pokłuciu przez kleszcze, u których potwierdzono zakażenie *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, było immunokompetentnych, żaden z nich nie chorował na schorzenia hematologiczne, ani autoimmunologiczne. Wszyscy byli rolnikami, w wieku średnim 41 lat. Żaden z nich nie był szczepiony przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu, a średni czas od pokłucia przez kleszcza do wystąpienia objawów wynosił 8 dni (2-35) (17). Podobnie opisane w Polsce 4 przypadki zakażenia wśród leśników dotyczyły osób zdrowych bez odchyłań w układzie odpornościowym (20). Najczęściej obserwowane objawy to nudności i wymioty (71% chorych), bóle mięśni (57%

chorych), bóle stawów (28% chorych), sztywność karku (57% chorych), kaszel (28% chorych), biegunka (14% chorych), rumień (14% chorych), zaburzenia świadomości (14% chorych). W badaniach laboratoryjnych stwierdzano leukopenię (14% chorych), leukocytozę (14% chorych), trombocytopenię (28% chorych). Aktywność aminotransferaz AspAT i AlAT pozostawała w normie (17).

DIAGNOSTYKA

Analiza objawów i wyników badań laboratoryjnych może wskazywać na znaczące różnice pomiędzy zakażeniem w Europie a w Chinach.

Różnice w badaniach laboratoryjnych między pacjentami zakażonymi *Anaplasma phagocytophilum* a *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* przedstawiono w tabeli I.

W diagnostyce zastosowanie znajduje metoda PCR, multiplex TaqMan real-time PCR, pozwalająca na wykrycie genu kodującego 16S rRNA i inne geny np. *groEL* (operon szoku cieplnego) oraz rozmaz krwi. Nie istnieje możliwość hodowli, nie istnieją także sprawdzone metody serologiczne z powodu reakcji krzyżowych. Często już na podstawie badań laboratoryjnych można przypuszczać zakażenie *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych, które mogą sugerować zakażenie *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* po pokłuciu przez kleszcza to: leukocytoza, wzrost CRP, wzrost prokalcytoniny, trombocytopenia, niedokrwistość oraz hiponatremia (2,3,15-19).

LECZENIE

Lekiem z wyboru jest doksyicyklina, stosowana również w zakażeniu *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum* (3,15).

PODSUMOWANIE

Z uwagi na fakt, iż kleszcze *Ixodes ricinus* często występują w Polsce, istnieje prawdopodobieństwo występowania bakterii *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* u pacjentów pokłutych przez kleszcze. *Welc-Faleciak* i wsp. w 2014 roku po raz pierwszy wykazali możliwość zakażenia ludzi *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* na terenach północno-wschodniej Polski (20), co potwierdza konieczność prowadzenia badań na większą skalę oraz uświadamiania lekarzy o możliwości zakażenia u pacjentów z niespecyficznymi objawami po pokłuciu przez kleszcze, u których nie udało się wykryć innego czynnika etiologicznego.

Otrzymano: 03.12.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji: 30.12.2014 r.

Adres do korespondencji:

Anna Moniuszko
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-480 Białystok
Tel.: 00 48 85 7409514
fax: 00 48 85 7409515
E-mail: anna.moniuszko@op.pl

