

Krzysztof Tomaszewicz

## REKOMENDACJE POSTĘPOWANIA W RIKETSJOZACH

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

### WSTĘP

Riketsjozy stanowią grupę ostrych chorób gorączkowych, wywołanych przez różne gatunki bakterii należących do rzędu *Rickettsiales*. Ich przebieg kliniczny może być podobny, tym niemniej cechy epidemiologiczne i etiologiczne są dosyć odmienne. Próby systematyki riketsjoz doprowadziły do wyróżnienia następujących grup chorób:

1. Grupa durów wysypkowych: dur wysypkowy epidemiczny, sporadyczny i szczyrzy.
2. Grupa gorączek plamistych: gorączka plamista Gór Skalistych, gorączka śródziemnomorska, północnoazjatycka gorączka kleszczowa, ospa riketsjozowa, dur kleszczowy z Queensland, dur zaroślowy.
3. Zakażenia wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Coxiella*, *Bartonella*, *Anaplasma*

W naszym kraju większość riketsjoz ma charakter importowany, a podstawowe znaczenie w sensie endemicznego występowania mają jedynie anaplazmoza granulocytarna i bartoneloza (2). Pozostałe są najczęściej efektem zakażenia poza granicami Polski. Jak wskazują dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, sporadycznie możliwe jest zawleczenie do polski także riketsji z grupy gorączek plamistych. W latach 2006-2012 stwierdzono obecność wykładników serologicznych dla tej grupy bakterii u 5 pacjentów. Uważa się, że pewną rolę w epidemiologii tych chorób mogą odgrywać ptaki przylatujące do naszego kraju z odległych rejonów (3). W ostatnich latach rozpoznano w Klinice Chorób Zakaźnych w Lublinie u osoby powracającej z Republiki Południowej Afryki afrykańską gorączkę odkleszczową (4).

Istnieje duża grupa przedstawicieli rzędu *Rickettsiales*, które są izolowane z organizmów wektorów, a ich rola w patologii człowieka pozostaje nieznana, jak na przykład *R. amblyommi*. W ostatnich latach niektóre z riketsji uznawanych wcześniej za niepatogenne, jak np. *R. slovaca*, *R. helvetica* czy *R. raoulti* są czynnikami etiologicznymi TIBOLA/DEBONEL (5,6).

Riketsje są przenoszone przez wektory, którymi są różne gatunki stawonogów (kleszcze, pchły, wszy, roztocza). Informacja o narażeniu na kontakt z wektorem

może stanowić istotny element w procesie diagnostycznym, ale brak takich danych z wywiadu nie stanowi warunku wykluczającego rozpoznanie riketsjozy.

### DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ RIKETSJAMI

#### Elementy rozpoznania:

#### 1. Wywiad epidemiologiczny, obraz kliniczny.

Wywiad pełni olbrzymią rolę ze względu na geograficzne uwarunkowania występowania poszczególnych jednostek chorobowych, a także wektorów przenoszących riketsje. Warto pamiętać, że istnieje cała grupa chorób występujących w krajach o klimacie umiarkowanym. Wiele z nich jest obecnych na obszarach nie kojarzonych tradycyjnie z endemicznością chorób infekcyjnych, na przykład w Stanach Zjednoczonych (7,8). Obraz kliniczny zależy od tego do jakiej grupy riketsjoz należy dany pacjent. Należy przy tym zaznaczyć, że, zdaniem niektórych, riketsje mogą być drugą po malarii przyczyną gorączki u osób powracających z wyjazdów zagranicznych.

#### 2. Badania laboratoryjne:

- Serologia – zazwyczaj test immunofluorescencji (należy pamiętać o tym, że przeciwciała pojawiają się 7-10 dni od wystąpienia ogólnych objawów chorobowych)
- PCR – wynik dodatni przed pojawieniem się przeciwciał, rodzaj materiału zależy od rodzaju jednostki chorobowej (podejrzewanej), np. krew, biopsja skóry czy strup (np. afrykańska gorączka kleszczowa)
- Hodowla komórkowa (podłoża swoiste)
- Badanie PCR w oparciu o hodowle komórkowe wymazów ze skóry (nowość)

#### 3. Wykazanie obecności IgM

W przypadku badań serologicznych, które w sposób pośredni mogą służyć rozpoznaniu choroby, należy pamiętać o możliwości reakcji krzyżowych z innymi riketsjami, jak na przykład *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. slovaca*, a także fałszywie dodatnich wynikach badań w przebiegu mononukleozy zakaźnej i zakażenia HIV. Czasami pewne informacje uzyskujemy po wykonaniu

Tabela 1. Diagnostyka laboratoryjna riketsjoz

Choroba	Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych	Kryteria laboratoryjne potwierdzenia
Gorączka plamista Gór Skalistych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC N</li> <li>• Liczba płytek krwi ↓</li> <li>• Poziom sodu ↓ (nieznacznie)</li> <li>• Transaminazy ↑ (nieznacznie)</li> </ul>	W badaniu serologicznym pary surowic w okresie ostrym i zdrowienia wykrycie 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał lub Wykrycie DNA <i>R. rickettsii</i>
Ludzka erlichioza monocytarna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC ↓ u ≤ 53%</li> <li>• Liczba płytek krwi ↓ u ≤ 94%</li> <li>• Transaminazy ↑ (2–8 razy GGN)</li> </ul>	W badaniu serologicznym pary surowic w okresie ostrym i zdrowienia wykrycie 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał lub Wykrycie DNA <i>E. chaffeensis</i> lub Wykrycie obecności moruli w leukocytach i dodatni wynik badania serologicznego
Ludzka anaplazmoza granulocytarna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC ↓ u ≤ 53%</li> <li>• Liczba płytek krwi ↓ u ≤ 94%</li> <li>• Transaminazy ↑ (2–8 razy GGN)</li> </ul>	W badaniu serologicznym pary surowic w okresie ostrym i zdrowienia wykrycie 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał lub Wykrycie DNA <i>A. phagocytophilum</i> lub Wykrycie obecności moruli w leukocytach i dodatni wynik badania serologicznego
Bartoneloza (ogólnie dla <i>Bartonella</i> spp.)		W badaniu serologicznym pary surowic w okresie ostrym i zdrowienia (po 1-14 dniach) wykrycie 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał lub Wykrycie obecności IgM (wartość diagnostyczna wątpliwa) lub Wykrycie DNA <i>Bartonella</i> spp. (najczęściej gen <i>gltA</i> ) lub W badaniu histopatologicznym - wykrycie obecności ziarniaków z martwicą może świadczyć o chorobie kociego pazura; Wykrycie proliferacji naczyńkowej diagnostyczne dla naczyńkowatości bakteryjnej (bacillary angiomatosis) Uwaga - konieczne dostosowanie barwień do materiału diagnostycznego i spodziewanej jednostki chorobowej

N-prawidłowe; ↑-zwiększone; ↓-zmniejszone; GGN-górna granica normy.

testu Western-blot, aczkolwiek dla wielu spośród omawianych bakterii nie jest on dostępny (7).

W tabeli zestawiono wytyczne dotyczące rozpoznania niektórych jednostek chorobowych wywołanych infekcją przez przedstawicieli rodziny *Rickettsiales*, z uwzględnieniem możliwych odchyłań od normy w rutynowych badaniach laboratoryjnych oraz zalecanych testów diagnostyki swoistej z ich interpretacją (9-14).

### Rozważania diagnostyczne:

#### Ludzka anaplazmoza granulocytarna:

1. Obecność morul w preparacie rozmazu krwi obwodowej lub szpiku barwionym metodą Wrighta lub Giemsa w ostrej fazie choroby stwierdza się u ponad połowy pacjentów.
2. W diagnostyce serologicznej należy uwzględnić możliwość reakcji krzyżowej, które typowo mogą wystąpić u pacjentów z innymi riketsjozami, gorączką Q, zakażeniem wirusem Epsteina-Barr, czy też przy obecności autoprzeciwciał antyleukocytarnych.
3. W niektórych laboratoriach dostępny jest immunoblotting z wykorzystaniem rekombinowanych immunodominujących antygenów *A. phagocytophilum* (białek błonowych o masie 42-49 kDa). W różnicowaniu zakażeń między *A. phagocytophilum*

a *E. chaffeensis* określa się obecność w surowicy pacjentów białka p44.

4. Możliwa jest hodowla *A. phagocytophilum* na ludzkich komórkach promielocytarnych linii HL-60. Izolacja bakterii i szybkiego postępu zmian cytopatycznych w komórkach, stanowi ostateczne i niepodważalne potwierdzenie rozpoznania ludzkiej anaplazmozy granulocytarnej (9,13,14).

#### Bartoneloza:

1. Przy odpowiednim barwieniu rozmazów krwi (Giemsa, Warthin-Starry, Steiner) możliwa identyfikacja poszczególnych gatunków *Bartonella*, choć swoistość diagnostyczna jest dyskusyjna
2. Badanie immunochemiczne materiału klinicznego, na przykład w chorobie kociego pazura, pozwala na postawienie właściwego rozpoznania w mniej niż połowa przypadków.
3. Hodowla nie jest zalecanym postępowaniem diagnostycznym w bartonelozie, czasami może być pomocna w sugestii rozpoznania bartonelozy na przykład w diagnostyce gorączki o nieznanym pochodzeniu.
4. W interpretacji badań serologicznych należy brać pod uwagę reaktywność krzyżową, na przykład z *Coxiella burnetii* lub *Chlamydia* (10-12).

Tabela 2. Postępowanie terapeutyczne w riketsjozach (na podstawie 9, 16-23)

Choroba	Osoby dorosłe Schemat: Z-zalecany A-alternatywny	Ciąża
Ludzka anaplazmoza granulocytarna	Z Doksycyklina 100mg 2x/dobę przez 14 dni	Ryfampicyna 600mg/d
	A Ryfampicyna 600 mg/dobę przez 7-10 dni Ciprofloksacyna (lub inne fluorochinolony) przez 7-10 dni	Doksycyklina*
Bartoneloza Choroba kociego pazura	Z Doksycyklina 2x100 mg lub Erytromycyna przez okres 3-6 tygodni W przypadku niepowodzenia należy rozważyć zmianę na Azytromycynę (przez niektórych uważana za lek z wyboru) w dawce 500 mg pierwszego dnia, następnie 250mg 1x/dobę przez 4 dni	Amoksycylina lub Erytromycyna
	A Kotrimoksazol lub fluorochinolon	
Bartoneloza Naczyniakowatość bakteryjna	Z Doksycyklina lub Erytromycyna W ciężkich przypadkach Doksycyklina + Ryfampicyna do 3 miesięcy	Erytromycyna lub Ryfampicyna
Gorączka śródziemnomorska	Z Doksycyklina 200mg 1x lub 100mg 2x/dobę przez 2-5 dni	Josamycyna 1g co 8 godzin (w ciężkiej postaci dopuszcza się zastosowanie pojedynczej dawki doksycykliny)
	A Josamycyna 1g co 8 godzin przez 5 dni Ciprofloksacyna (w Europie doniesienia o jej nieskuteczności)	
Gorączka plamista Gór Skalistych	Z Doksycyklina 100mg 2x/dobę przez 5-10 dni	Doksycyklina 100mg 2x/dobę przez 5-10 dni (choroba zagrażająca życiu ciężarnej)
Inne gorączki plamiste	Z Doksycyklina 200mg 1x lub 100mg 2x/dobę przez 2-5 dni	
Dur szczyrzy	Z Doksycyklina 100mg 2x/dobę kontynuowane przez 3 dni po ustąpieniu objawów	Doksycyklina w 3 trymestrze*
	A Fluorochinolony Ciprofloksacyna (w Europie doniesienia o jej nieskuteczności) Chloramfenikol 60-75 mg/kg/dobę w czterech dawkach podzielonych	
Dur wysypkowy epidemiczny	Z Doksycyklina 100mg 2x/dobę przez 5 dni lub 2-4 dni po ustąpieniu gorączki	
	A Chloramfenikol 60-75 mg/kg/dobę w czterech dawkach podzielonych	Doksycyklina 100-200mg pojedyncza dawka*

\*Rekomendacje dotyczące doksycykliny w ciąży pochodzą z rynku amerykańskiego, doksycyklina dopuszczona do stosowania w Polsce u dzieci >12r.z., w USA >8r.z.

U pacjentów z wysypką i gorączką, u których istnieje podejrzenie riketsjozy, należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę różnicową (15). Brak swoistości objawów sprawia, że należy uwzględnić bardzo liczne jednostki chorobowe. Przy braku możliwości wykluczenia zakażenia Rickettsia należy wdrożyć terapię po wcześniejszym pobraniu odpowiedniego materiału do badań.

## POWIKLANIA

- Gorączka Boutonneuse : Możliwe uszkodzenie wielonarządowe, encefalopatia i zaburzenia krzepnięcia zakończone zgonem
- Dur plamisty epidemiczny: Rzadkie, ale poważne np. zgorzel, zapalenie ucha środkowego, ślinianek, zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia, zapalenie płuc
- Choroba Brill-Zinsser: Powikłania podobne jak w chorobie podstawowej
- Choroba Tsutsugamushi: Powikłania rzadkie, ale

poważne, np. głuchota, zapalenie płuc, RDS, zapalenie mięśnia sercowego, zespół DIC

- Gorączka Q : przewlekła gorączka Q, endocarditis, myocarditis, meningoencephalitis, glomerulonephritis
- Anaplazmoza granulocytarna: zakażenia oportunistyczne, niewydolność nerek, martwica hepatocytów, małopłytkowość.
- Bartoneloza: liczne powikłania zależne od lokalizacji infekcji, na przykład w przebiegu bartonelozy ocznej: zapalenie siatkówki, rogówki, nerwu wzrokowego (9-12).

## POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W RIKETSJOZACH

Ocena wrażliwości na antybiotyki nie jest powszechnie stosowana. Z uwagi na wewnątrzkomórkowy charakter zakażenia nie znajdują zastosowania standardowe metody oceny antybiotykowrażliwości (9,14).

- Złotym standardem są próby na hodowlach komórkowych (*plaque assay system*), które jednakże mają zastosowanie nie dla wszystkich riketsji
- W ostatnim czasie wprowadza się do oceny wrażliwości na antybiotyki metodę ilościową reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR)

Leczenie różnych riketsjoz jest podobne, chociaż istnieją pewne różnice pomiędzy poszczególnymi jednostkami chorobowymi(9, 16-23).

1. Lekiem z wyboru jest doksycyklina, która nie może być stosowana w przypadku kobiet ciężarnych, dzieci oraz alergii na tetracykliny.
2. Antybiotyki alternatywne: ich tolerancja i skuteczność może być przyczyną niepowodzeń terapeutycznych. Występują różnice pomiędzy rekomendacjami obowiązującymi w różnych krajach w związku z akceptacją lub jej brakiem ze strony agencji leków (np., FDA, EMEA)

#### **Uwagi dotyczące terapii riketsjoz:**

1. Krótkotrwałe stosowanie doksycykliny (200mg przez 1 dzień) w grupie gorączek plamistych wydaje się być równie skuteczne co terapia wielodniowa, a także bezpieczne u dzieci <8 r.ż.
2. Fluorochinolony wykazywały znacznie wolniejsze działanie w porównaniu z doksycykliną – dłuższe utrzymywanie się objawów, rozwój ciężkich postaci riketsjoz – i wiązały się z dłuższym czasem hospitalizacji.
3. Makrolidy (klarytromycyna 15mg/kg/d; josamycyna 50mg/kg/d; azytromycyna 10mg/kg/d) w przeszłości były stosowane do terapii gorączki śródziemnomor-

- skiej i mogą stanowić alternatywę dla doksycykliny, choć brak jest badań porównawczych z doksycykliną.
4. Nie wykazano zasadności stosowania glukokortykosteroidów, aczkolwiek uważa się, że mogą zapobiegać wczesnej śmierci po zastosowaniu antybiotyków (zwłaszcza chloramfenikolu) związanej prawdopodobnie z aktywacją układu toksyna-antytoksyna (vapC-vapB)
  5. W przypadku ludzkiej anaplazmozy granulocytarnej, ale również innych jednostek chorobowych nie zaleca się terapii osób seropozytywnych bez objawów chorobowych (9, 19).

Oczywiście jak w każdym zaleceniu diagnostycznym, a zwłaszcza terapeutycznym odpowiednie postępowanie zależy od wielu czynników. Indywidualizacja w podejściu do każdego pacjenta jest nieodłącznym elementem sztuki medycznej. Przedstawione propozycje są efektem doświadczeń wielu autorów, zawartych w artykułach naukowych, rekomendacji towarzystw naukowych oraz doświadczeń własnych.

Piśmiennictwo u Autora.

Otrzymano: 9.03.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 6.05.2015 r.

#### **Adres do korespondencji:**

Prof. Krzysztof Tomaszewicz  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych UM w Lublinie,  
Staszica 16, 20-081 Lublin  
Tel. 81 5349414  
e-mail: krzysztof.tomaszewicz@umlub.pl