

OTRAS ZONOSIS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS: BABESIOSIS Y EHRLICHIOSIS.

Miguel A. Ramírez Ortega, Veterinario, Ávila (España)

Introducción

Las garrapatas son capaces de inyectar a través de su picadura sustancias anticoagulantes, inmunosupresoras y antiinflamatorias además de poder transmitir bacterias, protozoos, virus, hongos y toxinas. Son insuperables en la variedad de procesos patógenos en que pueden actuar como vectores.

Frecuentemente los animales y el hombre sufren coinfecciones con diversas combinaciones de estos agentes patógenos y algunas de ellas pueden ser particularmente severas:

Babesiosis

Ehrlichiosis y otras Rickettsiosis

 Ehrlichiosis Monocítica Humana (HME)

 Ehrlichiosis Granulocítica Humana (HGE)

 Fiebres exantemáticas (Spotted fever)

 Fiebre exantemática de las montañas rocosas

 Fiebre exantemática mediterránea

 Rickettsia slovaca

 Fiebre Q

Tularemia

Bartonellosis

Fiebre recurrente

115 especies de virus (TBE)

Hongo Dermatophilus congolensis

Nos interesan en especial aquellas que pueden transmitirse junto con *Borrelia burgdorferi*, sobre todo Babesiosis y Ehrlichiosis. El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad resultante es complicado por la diversidad de agentes patógenos involucrados y por la inusual variedad y duración de la sintomatología:

Por su parecido con enfermedades víricas que se autolimitan y para las cuales no es necesario, o no existe, terapia.

No existen signos o síntomas patognomónicos que las distingan de muchas otras enfermedades infecciosas.

Son clínicamente indiferenciables unas de otras por lo que algunos expertos consideran la Enfermedad de Lyme como un conjunto de coinfecciones y no sólo la infección pura por *Borrelia burgdorferi*.

Los pacientes presentan mayor variedad y gravedad de síntomas durante más tiempo

Los tests diagnósticos no están disponibles en la clínica en áreas rurales, donde más frecuentemente se diagnostican, y muchas veces ni en hospitales

Se requieren tratamientos diferentes y cursos más prolongados.

BABESIOSIS

Fue descubierta en 1888 en Rumania como enfermedad de los bovinos por Babes, siendo la primera enfermedad conocida que se transmitiera por artrópodos a los animales.

El primer caso humano se detectó en Yugoslavia (1957).

Las especies del género Babesia son protozoos que parasitan los eritrocitos, se conocen más de 100 especies diferentes, de ellas se han detectado en humanos:

En Europa sobre todo Babesia divergens y Babesia bovis, que parasitan a los bovinos, y otras de forma aislada como B. Canis.

En EEUU Babesia microtti, Washington-1 similar al parásito del perro B. gibsoni y la recientemente identificada Missouri-1 que está emparentada con B. divergens.

Producen alteración de la membrana de los glóbulos rojos, reduciendo su conformabilidad y aumentando la adherencia de los eritrocitos, lo que puede llegar a producir síndrome de distress respiratorio.

Indirectamente pueden causar una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias como tumor necrosis factor, por lo que en humanos se requiere muy pequeña carga infectiva para producir enfermedad clínica.

Es posible que tengan una etapa extra-eritrocítica que explique la cronicidad e inmunodepresión observada en algunos casos.

Complicaciones	%
Síndrome de distress respiratorio	21%
Coagulación Intravascular diseminada	17%
Fallo cardiaco congestivo	12%
Fallo renal	6%
Infarto de miocardio	3%

Se transmite a través de garrapatas del género Ixodes, a través de la placenta, por transfusión sanguínea y por instrumental quirúrgico o agujas contaminadas.

El espectro clínico varía desde una infección asintomática o pseudogripe a fulminante sepsis fatal.

SYMPTOMS	%
Malestar, anorexia, fatiga	91 %
Fiebre: 37.8 to 40.3	91 %
Escalofríos	77 %
Sudoración profusa	69 %
Nausea, vómito	57 %
Cefalea	39 %
Mialgia	34 %
Perdida de peso	20 %
Artralgias	17 %
Disnea	16 %
Hemoglobinuria	12 %
Hiperestesia	
Inestab.emocional,depresión	

La babesiosis es una enfermedad cíclica similar a la malaria. Los pacientes que se recuperan de la infección inicial muestran periodos activos variables e impredecibles alternando con periodos latentes.

Los pacientes raramente eliminan las Babesias completamente por lo que cuando se produce inmunodepresión (por concurrente Ehrlichiosis, por causa iatrogénica como la administración de corticoesteroides, stress...) fácilmente pueden ocasionar recrudescencia de la parasitemia.

La babesiosis afecta más severamente a:

Pacientes de edad avanzada, inmunodeprimidos, esplenectomizados

O con Borreliosis de Lyme o enfermedades concomitantes:

Enfermedad de las arterias coronarias

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fallo cardiaco congestivo

La intensidad de la parasitemia puede variar desde indetectable o tener concentraciones superiores al 85%.

La tasa de mortalidad es del 6.5%.

Alteraciones hemáticas

Anemia hemolítica

Disminución de hematocrito

Tasa de sedimentación eritrocítica elevada.

Aumento de bilirrubina

Lactato deshidrogenasa elevada

Trombocitopenia

Leucocitos por debajo de lo normal

Linfocitos atípicos

Transaminasas ligeramente elevadas

Los hallazgos en la exploración clínica son:

Fiebre

Ictericia

Hepatomegalia y esplenomegalia

En los pacientes con enfermedad más severa puede aparecer hipoxia.

Urinalisis

Hemoglobinuria

Ausencia de eritrocitos

Proteinuria

Color oscuro

Los tests utilizados para detectar la infección por Babesia son:

Extensiones de sangre periférica teñidas con Wright o Giemsa-stained, aunque frecuentemente no pueden observarse los parásitos que son en forma de anillo o tétradas (cruz de malta) que son patognomónicas de babesiosis.

Inmunofluorescencia (IFA) se usa para confirmar el diagnóstico cuando la extensión de sangre periférica es negativa, Títulos de 1:256 indican infección aguda mientras que títulos menores de 1:64 son indicativos de infección crónica subclínica.

PCR es un test muy específico para confirmar el diagnóstico, puede ser usado también para monitorizar la progresión de la infección, además de poder detectar infección persistente en pacientes con sintomatología prolongada.

Inoculación del hámster dorado con la sangre del paciente y a continuación análisis de anticuerpos en la sangre del animal u observación directa en el microscopio, se usa cuando la extensión de sangre periférica y test de laboratorio son equívocos.

Hay que administrar terapia antibiótica y antimaláricos nada más tener el diagnóstico con el fin de reducir la parasitemia:

Diminazine aceturate en una sola dosis IM: no se debe sobredosificar puesto que este fármaco tiene un margen de seguridad muy estrecho. Para uso veterinario.

Imidocarb dipropionate: una dosis IM y repetir a los 14 días. Es el tratamiento de elección para uso veterinario.

En medicina humana:

Clindamycin+Quinine: se usa un curso de 2 semanas que resulta casi imposible de tolerar debido a los efectos secundarios.

Atovaquone+Azithromycin es la terapia de primera elección en casos en que no peligre la vida del paciente debido a sus menores efectos secundarios. Se necesitan 1-4 meses o más en caso de infecciones crónicas. Se puede usar Atovaquone combinado con proguanil.

Mefloquine+Artemesia: ensayado con éxito para babesiosis crónica.

Transfusión de recambio en casos de elevada parasitemia puede salvar la vida del paciente.

Los pacientes que resulten PCR positivos después del curso de terapia necesitaran retratamiento con diferentes fármacos, un curso más prolongado o dosis más elevadas. Se han observado fracasos del tratamiento con todos los regímenes disponibles en la actualidad contra Babesia lo que puede ser consecuencia de una etapa exoeritrocítica de la infección o estado de portador crónico del paciente.

Cuando se presenta coinfección, la presentación aguda de ésta es mucho menos frecuente, y resulta raro ver los parásitos en extensiones de sangre.

Los signos de coinfección más destacados son: Cefaleas severas, mareos y encefalopatía que son exagerados comparados con otros síntomas de borreliosis.

Se da con más frecuencia fatiga, cefalea, sudoración, escalofríos, anorexia, inestabilidad emocional, náusea, conjuntivitis y esplenomegalia que cuando se presenta sólo la enfermedad de Lyme.

Siempre se debe considerar la coinfección en pacientes de Lyme que no responden completamente a un tratamiento adecuado o que tienen recaídas (además de las exacerbaciones mensuales, típicas) mientras continúan con terapia antibiótica.

Si se diagnostica una coinfección con este organismo, se debe tratar la babesiosis primero, así será más efectivo el tratamiento de borreliosis y/o ehrlichiosis.

EHRlichiosis

Descubierta en África en 1910 la anaplasmosis bovina y posteriormente en 1935 la ehrlichiosis canina.

No fue identificada en humanos hasta 1954 como fiebre de Sennetsu en Japón.

Ehrlichias son pequeñas bacterias gram-negativas intracelulares obligadas dentro de monocitos, macrófagos, neutrófilos en agrupaciones llamadas morulas.
En animales parasitan también plaquetas, eritrocitos y células endoteliales.

Su vía de transmisión es a través de picadura de garrapata pero hay otros posibles vectores como moscas, mosquitos y pulgas.

Se han detectado casos de transmisión materno-fetal, a través de transfusiones o trasplante de órganos.

2 tipos en humanos:

HGE (Ehrlichiosis Granulocítica Humana):

Emparentada con Ehrlichia equi y E. phagocytophila, La Ehrlichia granulocítica humana causó el primer caso en Wisconsin en 1990.

Es transmitida por garrapatas del género Ixodes:
En USA I. Escapularis e I. Pacificus.
En Europa: I. ricinus e I. persulcatus.

Su gravedad varía desde leve o asintomática a fatal (10%).
HGE se presenta con frecuente trombocitopenia, leucopenia y transaminasas hepáticas elevadas.

Recientemente ha sido identificada en Missouri una nueva variante de HGE: E. ewingii.

HME (Ehrlichiosis Monocítica Humana):

Está causada por Ehrlichia chaffeensis, muy similar a E. canis; el primer caso humano se detectó en Arkansas en 1990.

Es transmitida por garrapatas del género Amblyomma, por lo que tiene menor interés para nosotros como coinfección simultánea de la Enfermedad de Lyme.
En Norteamérica A. Americanum, África y Eurasia A. Variegatum.

Síntomas	HGE	HME
Fiebre	100 %	97 %
Malestar	98 %	81 %
Escalofríos sudoración	98 %	66 %
Mialgia	98 %	—
Cefalea	85 %	81 %
Anorexia	—	66 %
Nausea	39 %	48 %
Vómitos	34 %	37 %
Dolor abdominal, Diarrea	—	25 %
Tos, Faringitis	29 %	26 %
Confusión	16 %	20 %
Limfadenopatía	—	25 %
Erupción cutánea eritemat	2 %	36 %

HME presenta a menudo complicaciones como meningoencefalitis, síndrome de disstress respiratorio del adulto, fallo renal agudo, erupción cutánea y muerte (5%), La infección del SNC se presenta con confusión y fotofobia, a veces estupor, alucinaciones, cambio en el estado mental, hiperreflexia, clonus, parálisis de nervios craneales, visión borrosa, meningismo, convulsiones y coma.

HGE tiene una mortalidad del 10% normalmente debido a infecciones oportunistas que sugieren alteración de las defensas del hospedador, como son: candidiasis, aspergilosis pulmonar, criptococcosis. Otras complicaciones son:

Síndrome séptico o pseudo-shock tóxico.

Síndrome de disstress respiratorio

Miocarditis

Afectación neurológica, como plexopatía braquial y polineuropatía.

Meningitis o meningoencefalitis son raras a diferencia de en HME..

Factores asociados con una mayor gravedad del cuadro cínico son: la edad avanzada, diabetes, enfermedad colágeno vascular, aplicación terapia inmunosupresiva, retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Cambios hemodinámicos	HGE	HME
Trombocitopenia	92 %	68%
Aumento transaminasas	91 %	89%
Leucopenia	50 %	60 %
Anemia	50 %	50 %

En HME se produce una linfocitosis absoluta después de la mejoría clínica, sobre todo durante los días posteriores al tratamiento antibiótico.

El recuento de plaquetas y hematocrito decae progresivamente

Se produce aumento de la concentración sérica de transaminasas hepáticas y menos frecuentemente aumento de bilirrubina sérica y hepatomegalia con esplenomegalia.

En análisis del líquido cefalorraquídeo aparece pleocitosis y elevación de las proteínas.

En HGE son frecuentes recuentos normales de leucocitos o leucocitosis, en la segunda semana del curso normal de la enfermedad, incluso sin administrar tratamiento.

Ehrlichia elude el ataque del sistema inmunitario del hospedador y se establece como una infección persistente, que puede continuar a lo largo de toda la vida del paciente.

Es absolutamente esencial aplicar tratamiento antibiótico empírico antes de tener la confirmación laboratorial. Los clínicos deben sospechar una enfermedad rikettsial en todo paciente que haya visitado un área endémica presente síntomas gripales durante el final de la primavera y el verano: fiebre, cefalea, y malestar de tres o más días de duración tras sospecha de exposición potencial a garrapatas, especialmente si se presenta con leucopenia o trombocitopenia se debe sospechar Ehrlichiosis.

Las pruebas serológicas disponibles son:

Inmunofluorescencia (IFA)

ELISA

Inmunoblotting

En el momento de su presentación sólo una minoría de pacientes (29%) desarrolla anticuerpos frente a Ehrlichia aún cuando severos signos sean evidentes

El ELISA de proteínas recombinantes asociado a inmunoblotting: la seroconversión por este método es la mejor confirmación para casos agudos puesto que 39% Y 75% de los pacientes tendrán anticuerpos durante la primera y segunda semana de enfermedad respectivamente. El PCR ofrece el método de detección directa más específico y sensible para confirmar que el paciente esta infectado a partir de muestras de sangre de la fase aguda tomadas antes de iniciar la terapia antibiótica. Incluso en algunos pacientes confirmados por PCR nunca se llegan a desarrollar anticuerpos, ni siquiera durante la convalecencia, demostrando que las pruebas serológicas son mucho menos sensibles de lo esperado.

La búsqueda de morulas de Ehrlichias en leucocitos es infructuosa, y son raramente reconocidas en pacientes Europeos.

Algunas ehrlichias han sido cultivadas en cultivos celulares de células HL-60, no sin dificultad, y otras están todavía por ser cultivadas.

Pueden observarse falsos positivos en pacientes con:

Otras infecciones por ehrlichia

Enfermedades autoinmunes

Infecciones activas por el Virus Epstein-Barr.

Las tetraciclinas en particular Doxiciclina son los antibióticos de elección

El Rifampin ha demostrado ser una alternativa eficaz durante la gestación.

La mayoría de los pacientes resuelven sus síntomas clínicos en los primeros días con tetraciclinas y sin tratamiento casi todos se recuperan en 2 meses lo que no significa una curación bacteriológica.

En animales combinando tetraciclinas con imidocarb dipropionate se aumenta la eficacia de la terapia, con el valor añadido de que es efectivo en caso de coinfección con Babesia.

En general ambas E chaffeensis y E phagocytophila son resistentes al efecto de la mayoría de los antibióticos:

Penicilinas y Cefalosporinas

Aminoglicosidos

Macrolidos

Cloranfenicol

E. chaffeensis es además resistente a las fluoroquinolonas in Vitro, mientras que E.

Phagocytophila puede ser sensible al trovafloxacin.

La infección persistente por Ehrlichia, incluso a pesar del tratamiento esta bien documentada en la ehrlichiosis veterinaria; la ehrlichiosis persistente en humanos puede conducir a una ulterior reactivación de la infección o afectación de las defensas del hospedador.

Cuando se produce coinfección:

Los pacientes no responden bien a la terapia especialmente a otros antibióticos diferentes de las tetraciclinas.

Los resultados de la terapia son peores a consecuencia de la inmunodepresión debida a la leucopenia persistente.

Cefaleas, mialgias y fatiga continua parecen estar relacionadas con esta enfermedad, pero es extremadamente difícil diferenciar de los síntomas causados por Borrelia burgdorferi.

Esta enfermedad puede tener una presentación fulminante pero existen formas leves especialmente cuando se transmitieron juntos otros organismos transmitidos por garrapatas.

BIBLIOGRAFIA:

Babesiosis

Benezra D, Brown AE, Polsky B, et al. Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus (HIV). Ann Intern Med 1987;107:904.

Bonoan JT, Johnson DH, Cunha BA

Life-threatening babesiosis in an asplenic **patient treated with exchange transfusion**, azithromycin, and atovaquone.

Heart Lung (United States), Nov-Dec 1998, 27(6) p424-8

Boustani M, Gelfand J: Babesiosis. In: Clinical Infectious Diseases 1996; 22: 611-615.

Boustani M, Lepore T: Acute respiratory failure in patients treated for Babesiosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1689-1691.

Brasseur P, Lecoublet S, Kapel N: Quinine in the treatment of Babesia divergens infections in humans. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 840-841

Brasseur P, Lecoublet S, Kapel N, et al.

In vitro evaluation **of drug** susceptibilities **of Babesia** divergens isolates.

Antimicrob Agents Chemother (United States), Apr 1998, 42(4) p818-20

Cahill KM, Benach JL, Reich LM, et al. Red cell exchange: treatment of babesiosis in a splenectomized patient. Transfusion 1981; 21:193-8.

Burrascano J.: **diagnostic hints and treatment guidelines for lyme and other tick borne illnesses.**

Denes E, Rogez JP, Darde ML, et al.

Management **of Babesia** divergens **babesiosis** without a complete course **of quinine treatment.**

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (Germany), Sep 1999, 18(9) p672-3

Dorman SE, Cannon ME, Telford SR 3rd, et al.

Fulminant babesiosis treated with clindamycin, quinine, and whole-blood exchange transfusion.

Transfusion (United States), Mar 2000, 40(3) p375-80

Evenson DA, Perry E, Kloster B, et al.

Therapeutic apheresis for babesiosis.

J Clin Apheresis (United States), 1998, 13(1) p32-6

Falagas ME. Klempner MS.

Department of Medicine, New England Medical Center, Boston, Massachusetts

02111, USA. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. Clinical Infectious Diseases. 22(5):809-12, 1996 May

Francioli PB, Keithly JS, Jones TC, Brandstetter RD, Wolf DJ. Response of babesiosis to

pentamidine therapy. Ann Intern Med 1981; 94: 326-30. Gupta P, Hurley RW, Helseth PH: Pancytopenia due to hemophagocytic syndrome as the presenting manifestation of babesiosis. Am J Hematol 1995 Sep; 50(1): 60-2.

Gelfand JA. Babesia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 4th ed., Vol 2. New York: Churchill Livingstone, **1995**:2497-500
Herwaldt B, Persing DH, Precigout EA, Goff WL, Mathiesen DA, Taylor PW, Eberhard ML, Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, et al.

Human **babesiosis**.

Ann Trop Med Parasitol (England), Jun 1998, 92(4) p489-501

Gorenflot AF. A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans. Ann Intern Med. 124:643-50, 1996

Herwaldt B, Persing DH, Precigout EA, Goff WL, Mathiesen DA, Taylor PW, Eberhard ML, Gorenflot AF. A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans. Ann Intern Med 1996 Apr 1;124(7):643-50

Horowitz M, Coletta F, Fein A: Delayed onset adult respiratory distress syndrome in Babesiosis. Chest 1994; 106: 1299-1301.

Krause P, Telford S, Pollack R: Babesiosis: An underdiagnosed disease of children. Pediatrics 1992; 89: 1045-1048.

Horowitz R.: Mefloquine and Artemesia: A Prospective Trial of Combination

Therapy in Chronic Babesiosis. 13th International Scientific Conference on Lyme Disease & Other

Tick-Borne Disorders Emphasis: Pediatrics & New Research March 24-26, 2000 Hartford Marriott Farmington, CT, USA

Krause P, Telford S, Spielman A: Concurrent Lyme Disease and Babesiosis: Evidence for increased severity and duration of illness. JAMA 1996; 275: 1657-1660.

Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, et al.

Atovaquone **and** Azithromycin for the **Treatment of Babesiosis**. [Record Supplied By Publisher]

N Engl J Med (United States), Nov 16 2000, 343(20) p1454-1458

Krause PJ, Telford S, Ryan R, et al. Diagnosis of babesiosis: Evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. 1994; J Infect Dis **169**:923-926. Krause PJ, Telford S, Spielman A, et al. Treatment of babesiosis: comparison of atovaquone and azithromycin with clindamycin and quinine. In: Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Lake Buena Vista, Fla., December 7-11, 1997. Northbrook, Ill.: American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1997:247. abstract
Krause et al. JAMA 275:1657-60 (1996); *SR Telford III et al.* PNAS 93:6209-14 (1996).

Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd, et al. Persistent parasitemia after acute **babesiosis**.

N Engl J Med (United States), Jul 16 1998, 339(3) p160-5

Jacoby GA, Hunt JV, Kosinski KS, et al. Treatment of transfusion-transmitted babesiosis by exchange transfusion. N Engl J Med 1980; 303:1098-100.

Marley SE, Eberhard ML, Steurer FJ, et al.

Evaluation **of** selected antiprotozoal drugs in the **Babesia microti**-hamster model.

Antimicrob Agents Chemother (United States), Jan 1997, 41(1) p91-4

Marsaudon E, Camenen J, Testou D, Bourree P, Samson P, Luneau F.[Babesia canis human babesiosis causing a 40-day anuria]. Ann Med Interne (Paris) 1995;146(6):451-2

Miller LH, Neva FA, and Gill F. Failure of chloroquine in human babesiosis (*Babesia microti*):

case report and chemotherapeutic trials in hamsters. Ann Intern Med 1978; 88:200-2.

Perdrizet GA, Olson NH, Krause PJ, et al.

Babesiosis in a **renal** transplant recipient acquired through **blood transfusion**.

Transplantation (United States), Jul 15 2000, 70(1) p205-8

Persing DH, Herwaldt BL, Glaser C: Infection with a babesia-like organism in northern California. N Engl J Med 1995 Feb 2; 332(5): 298-303.

Pruthi RK, Marshall WF, Wiltsie JC, Persing DH. Human babesiosis. Mayo Clinic

Proceedings. 70(9):853-62, 1995

Quick RE, Herwaldt BL, Thomford JW, Garnett ME, Eberhard ML, Wilson M, Spach DH, Dickerson JW, Telford SR 3rd, Steingart KR, et al. Babesiosis in Washington State: a new species of Babesia? Ann Intern Med 1993 Aug 15;119(4):284-90

Raoult D, Soulayrol L, Toga B, et al. Babesiosis, pentamidine and cotrimazole. Ann Intern Med 1987;107:944.

Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habichi GS. Babesiosis in splenectomized adults: a review of 22 reported cases. Am J Med **1984**; 76:696-701

Rowin KS, Tanowitz HB, Wittner M. Therapy of experimental babesiosis. Ann Intern Med 1982;97:556.

Rosenbaum GS, Johnson DH, Cunha BA. Atypical lymphocytosis in babesiosis. Clin Infect Dis **1995**; 20:203-4

Ruebush TK, 2d, Cassaday PB, Marsh HJ, et al. Human babesiosis on Nantucket Island: clinical features. Ann Intern Med 1977; 86:6-9.

Ruebush TK, 2d, Contacos PG, Steck EA. Chemotherapy of Babesia microti infections in mongolian jirds. Antimicrob Agents Chemother 1980; 18: 289-91.

Ruebush TK, 2d, Rubin RH, Wolpow ER, Cassady PB, Schultz MG. Neurologic complications following the treatment of human Babesia microti infection with diminazene aceturate. Am J Trop Med Hyg 1979; 28: 184-9.

Ruebush TK, 2d, Rubin RH, Wolpow ER, Cassady PB, Schultz MG. Neurologic complications following the treatment of human Babesia microti infection with diminazene aceturate. Am J Trop Med Hyg 1979; 28: 184-9.

Slovut D, Benedetti E, Mata A: Babesiosis and hemophagocytic syndrome in an asplenic renal transplant recipient. Transplantation 1996; 62: 537-545.

Smith T, Kilbourne FL. Investigation into the nature, causation, and prevention of Texas or south cattle fever. USDA Industry Bulletin 1893;1:1.

Spielman A, Wilson ML, Levine JF, Piesman J. Ecology of Ixodes dammini-borne human babesiosis and Lyme disease. Annual Review of Entomology 1985;30:439.

Spielman A. Human babesiosis on Nantucket Island: transmission by nymphal Ixodes ticks. Am J Trop Med Hyg 1986;25:784.

Weiss LM, Wittner M, Wasserman S, et al. Efficacy of azithromycin for treating Babesia microti infection in the hamster model. J Infect Dis 1993;168:1289.

Wittner M, Lederman J, Tanowitz HB, Rosenbaum GS, Weiss LM. Atovaquone in the treatment of Babesia microti infections in hamsters. Am J Trop Med Hyg 1996;55:219-22.

Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. Ann Intern Med 1982;96:601.

Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. Ann Intern Med 1982; 96:601-4.

Canine babesiosis by Lobetti R (1998). Compendium for Cont. Ed. 20(4) 418 Chapters 28 (Ehrlichiosis) and 77 (Babesiosis) "Infectious Diseases of the Dog and Cat" 2nd ed (1998), WB Saunders.

Ehrlichiosis

Abbott K. Hemophagocytic Syndrome: A cause of pancytopenia in human ehrlichiosis. *Amer J of Hem* 38: 230-234; 1991.

Aguero-Rosenfeld M, Horowitz HW, Wormser GP, et al. Human granulocytic ehrlichiosis a series from a single medical center in New York State. *Ann Intern Med* 1996; 125: 904.

Bakken JS, Aguero-Rosenfeld ME, Tilden RL, et al. Serial Measurements of Hematologic Counts During the Active Phase of Human Granulocytic Ehrlichiosis *Clin Infect Dis*. 2001;32:862-870

Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, Tilden RL, Asanovich K, Dumler JS. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA* 1996; 275: 199-205.

Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, Eckman MR, Van Etta LL, Walker DH. Human granulocytic ehrlichiosis in Wisconsin and Minnesota: a new species emerging? *JAMA* 1994; 272: 212. Bakken JS, Goellner P, Van Etten M, et al. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis (HGE) and risk factors associated with infection among residents in north-western Wisconsin. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1491-96.

Bakken JS. The discovery of human granulocytotropic ehrlichiosis. *J Lab Clin Med*. 1998;132:175-180.

Bakken JS, Erlemeyer SA, Kanoff RJ, Silvestrini TC, Goodwin DD, Dumler JS. Demyelinating polyneuropathy associated with human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1323-24.

Barton L. Infection with Ehrlichia in childhood. *J of Ped* 120: 998-1001, 1992.

Barenfanger J, Patel PG, Dumler JS, Walker DH. Identifying human ehrlichiosis. *Lab Med* 1996; 27: 372-74.

Bjoersdorff A, Berglund J, Kristiansen BE, Soderstrom C, Eliasson I. Varying clinical picture and course of human granulocytic ehrlichiosis. Twelve Scandinavian

cases of the new tick-borne zoonosis are presented. *Lakartidningen* 1999; 96: 4200-04.

Belongia EA, Reed KD, Mitchell PD, et al. Clinical and epidemiological features of early Lyme disease and human granulocytic ehrlichiosis in Wisconsin. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1472-77.

Brouqui P, Raoult D. In vitro antibiotic susceptibility of the newly recognized agent of ehrlichiosis in humans, *Ehrlichia chaffeensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2799-803.

Buitrago MI, Ijdo JW, Rinaudo P, et al. Human granulocytic ehrlichiosis during pregnancy treated successfully with rifampin. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 213-15.

Buller RS, Arens M, Hmiel SP, et al. Ehrlichia ewingii, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *Engl J Med* 1999; 341: 148-55.

Caldwell CW, Everett ED, McDonald G, Yesus YW, Roland WE. Lymphocytosis of T cells in human ehrlichiosis. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 761-66.

Carpenter CF, Gandhi TK, Kong LK, et al. The incidence of ehrlichial and rickettsial infection in patients with unexplained fever and recent history of tick bite in Central North Carolina. *J Infect Dis* 1999; 180: 900-03.

Chen S, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 589.

Chen S-M, Cullman LC, Walker DH. Western immunoblotting analysis of the antibody responses of patients with human monocytotropic ehrlichiosis to different strains of Ehrlichia chaffeensis and Ehrlichia canis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 731-35.

Childs JE, Sumner JW, Nicholson WL, Massung RE, Standaert SM, Paddock CD. Outcome of diagnostic tests using samples from patients with culture-proven human monocytic ehrlichiosis: implication for surveillance. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2097-3000.

Dawson E. Diagnosis of human ehrlichiosis with the indirect fluorescent antibody test. *Journ of Inf Dis* 162: 91-95; Dumler JS, Asanovich KM, Bakken JS, Richter P, Kimsey R, Madigan JE. Serologic cross-reactions among

Ehrlichia equi, Ehrlichia phagocytophila, and human granulocytic Ehrlichia. *J Clin Microbiol* 1995;33:1098-103.

Dumler JS, Dawson JE, Walker DH. Human ehrlichiosis: hematopathology and immunohistologic detection of Ehrlichia chaffeensis. *Hum Pathol* 1993; 24: 391-96.

Dumler JS, Trigiani ER, Bakken JS, Aguero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Serum cytokine response during acute

human granulocytic ehrlichiosis. Clin Diagn Lab Immunol 2000 7:6-8

Dumler JS. Hemocytic rickettsia-like organisms in ticks: serologic reactivity with antisera to ehrlichiae and detection of DNA of agent of human granulocytic ehrlichiosis by PCR. J Clin Microbiol 1995; 33: 2710-14.

Dumler JS, Sutker WL, Walker DH. Persistent infection with Ehrlichia chaffeensis. Clin Infect Dis 1993 17: 903-05.

Dumler JS, Bakken JS: Ehrlichial diseases of humans: Emerging tick-borne infections. Clin Infect Dis 20:1102-1110, 1995.

Fichtenbaum CJ, Peterson LR, Weil GJ. Ehrlichiosis presenting as a life-threatening illness with features of the toxic shock syndrome. Am J Med 1993; 95: 351-57.

Fishbein DB, Dawson JE, Robinson LE. Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. Ann Intern Med 1994; 120: 736-43.

Fishbein DB, Kemp A, Dawson JE, Greene NR, Redus MA, Fields DH. Human ehrlichiosis: prospective active surveillance in febrile hospitalized patients. J Infect Dis 1989; 160: 803-09.

Fordham LA, Chung CJ, Specter BB, Merten DF, Ingram DL. Ehrlichiosis: findings on chest radiographs in three pediatric patients. AJR Am J Roentgenol 1998; 171: 1421-24.

Goodman, J.L. University of Minnesota Minneapolis, MN 55455 . Ehrlichiosis -- Ticks, Dogs, and Doxycycline. The New England Journal of Medicine -- July 15, 1999 -- Vol. 341, No. 3

Goodman JL, Nelson C, Vitale B, et al. Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. N Engl J Med 1996; 334:209-215

Hardalo CJ, Quagliarello V, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis in Connecticut: report of a fatal case. Clin Infect Dis 1995; 21: 910-14

Hodzic E, Fish D, Maretzki CM, de Silva AM, Feng S, Barthold SW. Acquisition and transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis by Ixodes scapularis ticks. Infect Immun. J. Clin Microbiol 1998;36:3574-8.

Horowitz HW, Hsieh TC, Aguero-Rosenfeld ME, Kalantarpour F, Chowdhury I, Wormser GP, Wu JM. Antimicrobial susceptibility of Ehrlichia phagocytophila. Antimicrob Agents Chemother 2001 Mar;45(3):786-8

Horowitz HW, Marks SJ, Weintraub M, Dumler JS. Brachial plexopathy associated with human granulocytic ehrlichiosis. Neurology 1996; 46: 1026-29.

Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, McKenna DF, et al. The clinical and laboratory spectrum of culture proven human granulocytic ehrlichiosis: comparison with culture negative cases. Clin Infect Dis 1998; 27: 1314-17.

Jahangir A, Kolbert C, Edwards W, Mitchell P, Dumler JS, Persing DH. Fatal pancarditis associated with human granulocytic ehrlichiosis in a 44-year-old man. Clin Infect Dis 1998; 27: 1424-27.

Klein MB, Nelson CM, Goodman JL. Antibiotic susceptibility of the newly cultivated agent of human granulocytic ehrlichiosis: promising activity of quinolones and rifamycins. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 76-79.

Klein MB, Hu S, Chao CC, Goodman JL. The agent of human granulocytic ehrlichiosis induces the production of myelosuppressing chemokines without induction of proinflammatory cytokines. J Infect Dis 2000; 182: 200-05.

Lepidi H, Bunnell JE, Martin ME, Madigan JE, Stuen S, Dumler JS. Comparative pathology and immunohistology associated with clinical illness after Ehrlichia phagocytophila-group infections. Am J Trop Med Hyg 2000; 62 29-37.

Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, et al. Human ehrlichiosis in central Europe. Wien Kli Wochenschr 1998; 110: 894-97.

MacLeod JR, Gordon WS. Studies in tick-borne fever of sheep. I. Transmission by the tick, Ixodes ricinus, with a description of the disease produced. Parasitology 1933; 25: 273-85.

McDade J. Ehrlichiosis: A disease of animals and humans. Journ of Inf Dis 161: 509-617; 1990.

McQuiston JH, Paddock CD, Holman RC, Childs JE. The human ehrlichioses in the United States. Emerg Infect Dis 1999; 5: 635-42.

Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al: Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia. N Engl J Med 316:853-856, 1987.

Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, Johnson RC, Fikrig E. Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of babesiosis, ehrlichiosis, and Lyme borreliosis in human sera. J Clin Microbiol. 1995;33:3054-3057.

Magnarelli LA, Stafford KC III, Mather TN, Yeh M-T, Martin ME, Bunnell JE, Dumler JS. Pathology, immunohistology, and cytokine responses in early phases of HGE in a murine model. J Infect Dis 2000;181:374-78

Martin GS, Christman BW, Standaert SM. Rapidly fatal infection with Ehrlichia chaffeensis. N Eng J Med 1999; 341: 763-64.

Oteo, J.A. Blanco J.R, Martínez de Artola V, Valvanera Ibarra, Hospital de La Rioja, Logroño, Spain First Report of Human Granulocytic Ehrlichiosis from Southern Europe (Spain)

Paddock CD, Olson JG. Rickettsial and ehrlichial infections. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; 1999:166-169.

Paddock CD, Sumner JW, Shore GM, et al. Isolation and characterization of Ehrlichia chaffeensis strains from patients with fatal ehrlichiosis. J Clin Microbiol 1997; 35: 2496-502.

Paddock CD, Suchard DP, Grumbach KL, et al. Brief report: fatal seronegative ehrlichiosis in a patient with HIV infection. N Engl J Med 1993; 329: 1164-67.

Peters TR, Edwards KM, Standaert SM. Severe ehrlichiosis in an adolescent taking trimethoprim-sulfamethoxazole. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 170-71.

Ratnasamy N, Everett ED, Roland WE, McDonald G, Caldwell CW. Central nervous system manifestations of human ehrlichiosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 314-19.

Ravyn MD, Goodman JL, Kodner CB, et al. Immunodiagnosis of human granulocytic ehrlichiosis by using culture-derived human isolates. J Clin Microbiol 1998; 36: 1480-88.

Ravyn M, Korenberg E, Oeding J, Kovaleskii Y. Monocytic Ehrlichia in Ixodes persulcatus ticks from Perm, Russia. Lancet 1999; 353: 722-23.

Reed KD, Mitchell PD, Persing DH, Kolbert CP, Cameron V. Transmission of human granulocytic ehrlichiosis [letter; comment]. JAMA 1995;273:23.

Rikihisa Y. Clinical and biological aspects of infection caused by Ehrlichia chaffeensis. Microbes Infect 1999; 1: 367-76.

Schutze GE, Jacobs RF. Human monocytic ehrlichiosis in children. Pediatrics 1997; 100: E10.

Schwartz I, Fish D, Daniels TJ. Prevalence of the rickettsial agent of human granulocytic ehrlichiosis in ticks from a hyperendemic focus of Lyme disease. N Engl J Med 1997;337:49-50.

Shea KW, Calio AJ, Klein NC, Cunha BA. Ehrlichia equi infection associated with rhabdomyolysis. Clin Infect Dis 1996; 22: 605.

Shibata S-I, Kawahara M, Rikihisa Y, et al. New Ehrlichia species closely related to Ehrlichia chaffeensis isolated from Ixodes ovatus ticks in Japan. J Clin Microbiol 2000; 38: 1331-38.

Standaert SM, Dawson JE, Schaffner W, et al. Ehrlichiosis in a golf-oriented retirement community. N Engl J Med 1995; 333: 420-25.

Standaert SM, Yu T, Scott MA, et al. Primary isolation of Ehrlichia chaffeensis from patients with febrile illnesses: clinical and molecular characteristics. J Infect Dis 2000; 181: 1082-88.

Telford SR, Dawson JE, Katavolos P, Warner CK, Kolbert CP, Persing DH. Perpetuation of the agent of human granulocytic ehrlichiosis in a deer tick-rodent cycle. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 6209-14.

Trofe J, Reddy KS, Stratta RJ, Flax SD, Somerville KT, Alloway RR, Egidi MF, Shokouh-Amiri MH, Gaber AO. University of Tennessee-Memphis, Memphis, Tennessee, USA. Human granulocytic ehrlichiosis in pancreas transplant recipients. Transpl Infect Dis 2001 Mar;3(1):34-39

Walker DH, Dumler JS: Emergence of the ehrlichioses as human health problems. Emerg Infect Dis 2:18-28, 1996.

Walker DH and the working group. Diagnosing human ehrlichioses: current status and recommendations. ASM News 2000; 66: 287-90.

Wen B, Rikihisa Y, Mott J, Fuerst PA, Kawahara M, Suto C. Ehrlichia muris sp.nov., identified on the basis of 16S rRNA base sequences and serological, morphological, and biological characteristics. Int J Syst Bact 1995; 45: 250-54.

Weinstein RS. Human ehrlichiosis. Am Fam Physician 1996 Nov 1;54(6):1971-6-Williams JD, Snow RM, Arciniegas JG. Myocardial involvement in a patient with human ehrlichiosis. Am J Med 1995; 98: 414-15.

Zeidner NS, Burkot TR, Massung R, et al. Transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis by Ixodes spinipalpis ticks: evidence of an enzootic cycle of dual infection with Borrelia burgdorferi in Northern Colorado. J Infect Dis 2000; 182: 616-19.

Yevich SJ, Sanchez JL, DeFraités RF, et al. Seroepidemiology of infections due to spotted fever group rickettsiae and Ehrlichia species in military personnel exposed to areas of the United States where such infections are endemic. J Infect Dis 1995; 171: 1266-73.

Yu X-J, McBride JW, Zhang XF, Walker DH. Characterization of the complete transcriptionally active Ehrlichia chaffeensis 28-kDa outer membrane protein multigene family. Gene 2000; 248: 59-68.

Yu X-J, Crocquet-Valdes PA, Cullman LC, Popov VL, Walker DH. Comparison of Ehrlichia chaffeensis recombinant proteins for serologic diagnosis of human monocytotropic ehrlichiosis. J Clin Microbiol 1999; 37: 2568-75.