Las infecciones emergentes transmitidas por garrapatas

Ingomar Mutz

Departamento de Niños y Adolescentes, Hospital Estatal de Leoben, Leoben, Austria

Palabras clave

Anaplasmosis • Babesiosis • Borreliosis • Flavivirus • Enfermedades rickettsiales • Fiebre manchada • Encefalitis transmitida por garrapatas • Enfermedades transmitidas por garrapatas • Tularemia

Resumen

Las infecciones transmitidas por garrapatas aparecen por todo el mundo y son bien conocidas desde hace más de 100 años. Algunas enfermedades transmitidas por garrapatas son muy comunes mientras que otras son extremadamente raras. Las técnicas genéticas moleculares modernas (y la mayor disponibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa) han llevado al descubrimiento y la clasificación de nuevos agentes patógenos, especialmente del orden de los Rickettsiales. En esta revisión se abordan los agentes víricos, bacterianos y protozoarios que pueden causar enfermedades humanas. La mayoría de las picaduras de garrapatas y, en consecuencia, las enfermedades transmitidas por garrapatas, aparecen durante el periodo más cálido del año. Con respecto a los reservorios naturales, existe una fuerte variación geográfica entre diferentes enfermedades transmitidas por garrapatas. La historia de una picadura de garrapata no siempre es confiable, debido a que dicha picadura puede pasar inadvertida. Las enfermedades más corrientes son la

borreliosis de Lyme y la encefalitis transmitida por garrapatas, causada por un flavivirus. Lo más frecuente es que las infecciones víricas presenten signos neurológicos de encefalitis, mientras que las infecciones rickettsiales se caracterizan por fiebre (bifásica), síntomas sistémicos de infección y, a menudo, erupción con petequias. Algunas de las enfermedades transmitidas por garrapatas son evitables por inmunización, como la encefalitis transmitida por garrapatas. Las infecciones cuyo origen no es vírico deben ser tratadas precozmente con antibióticos, predominantemente después de la sospecha clínica, con objeto de obtener un resultado satisfactorio. Bien sea debido a la virulencia del patógeno, la falta de utilización de medidas preventivas o a causa del retraso en el diagnóstico y el tratamiento, las tasas de mortalidad pueden variar; sin embargo, las infecciones transmitidas por garrapatas todavía siguen costando vidas.

Copyright © 2010 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introducción

Las infecciones transmitidas por garrapatas se conocen bien desde hace más de 100 años. Aparecen con incidencia variable en relación con el tiempo y la localización geográfica, en función de circunstancias diferentes, como reservorios animales, clima, condiciones ecológicas y es-

tilos de vida. Las medidas preventivas, como el uso de repelentes y ropas que cubran la mayoría de las partes del cuerpo, ofrecen sólo protección limitada. La prevención mediante vacunas está disponible únicamente para algunas infecciones transmitidas por garrapatas e incluso en este caso no siempre se utiliza lo suficiente.

En el pasado, tuvo lugar un progreso continuo en términos de aclaración etiológica y terapéutica; debido a las modernas técnicas genéticas moleculares, el descubrimiento y la clasificación de nuevos agentes patógenos se hallan en curso. Algunas enfermedades transmitidas por garrapatas son muy corrientes mientras que otras son extremadamente raras, de manera que sólo pocos médicos se toparán con ellas durante su periodo de vida profesional. A menudo, el diagnóstico de laboratorio no está disponible, excepto en laboratorios especializados, y puede ser necesario un elevado nivel de sospecha para solicitar la prueba correcta en el momento adecuado. Esto dificulta el diagnóstico, puede retrasar el tratamiento y puede ser perjudicial para el desenlace. Para los médicos que tratan a este tipo de pacientes, la educación continua y la consulta a tiempo con especialistas es importante.

Las garrapatas pertenecen a la clase *Arachnida* de los artrópodos [1]. El nombre de la familia de garrapatas ‘débiles’ es Argasidae y el de la familia de garrapatas ‘fuertes’, Ixodidae. Los vectores importantes para la transmisión de patógenos humanos son los géneros *Ixodes*, *Dermacentor*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma* y *Rhipicephalus* de la familia Ixodidae y el género *Ornithodoros* de la familia Argasidae. La mayoría de los casos de infecciones transmitidas por garrapatas aparecen entre los meses de marzo y octubre. Durante la cría, las garrapatas permanecen acopladas al hospedador durante horas o días. Más de un solo agente transmitido por garrapatas puede causar la enfermedad al mismo tiempo, debido a que múltiples exposiciones a garrapatas pueden asociarse a los hábitos de vida y/o las garrapatas pueden transmitir más de una infección simultáneamente.

El cuadro clínico de las enfermedades transmitidas por garrapatas suele caracterizarse, después de un periodo de incubación inferior a 10 días, por fiebre súbita y síntomas inespecíficos de infección sistémica, como escalofríos, sudoración, cefalea, mialgias, artralgias, anorexia, náusea y vómito. A menudo la fiebre es bifásica. Las infecciones víricas muestran predominantemente signos neurológicos de encefalitis. Los pacientes con fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, fiebre hemorrágica de Omsk y enfermedad de los bosques de Kyasanur (EBK) pueden presentar hemorragia gastrointestinal. Las fiebres manchadas rickettsiales se caracterizan por fiebre a

menudo bifásica, síntomas sistémicos de infección y frecuentemente, aunque no siempre, erupción maculopapular difusa con petequias o púrpura. Pueden también presentar una úlcera cutánea local o escara (tache noir) en el lugar de la picadura de la garrapata. La borreliosis de Lyme es un camaleón sintomático con diversos signos y síntomas, que pueden proporcionar pistas diagnósticas equívocas y que es acusada erróneamente de causar numerosas molestias no relacionadas. La neumonía es corriente en la fiebre Q y la tularemia. Esta última se presenta también como una forma patológica sistémica o úlcero-glandular. La babesiosis se caracteriza por fiebre y anemia prolongadas (tabla 1) [2].

Reacciones locales

Picaduras de garrapatas

Las picaduras de garrapatas – que en realidad son picadas de garrapata por el hipostoma dentado (una prolongación parecida a un mango) de la garrapata – pasan frecuentemente inadvertidas debido a que la saliva del artrópodo contiene sustancias con propiedades anestésicas y antihistamínicas. En la mayoría de los casos no se observa respuesta inflamatoria local. Las picaduras de garrapatas pueden causar reacciones locales, como una pequeña pápula, una úlcera o una costra. En raras ocasiones pueden aparecer signos locales que persisten y progresan hasta el llamado ‘granuloma de picadura de garrapatas’. Infrecuentemente, se asocian reacciones sistémicas a las picaduras de garrapatas. Toda garrapata debe ser eliminada lo antes posible sin aplastarla, pues de lo contrario se podría inyectar material infeccioso en la piel. Cuando una garrapata no se detecta, la mayor duración de la cría no siempre importa; representa un inconveniente después de unas 24 horas para la transmisión de *Rickettsia conorii*, *Borrelia burgdorferi* o *Babesia*.

Parálisis por garrapatas

La parálisis por garrapatas es una parálisis flácida ascendente, consecutiva a la fijación de la garrapata en el curso de 2 a 7 días. Puede estar causada por más de 40 especies de garrapatas de todo el mundo. Es posible que aniquile animales, principalmente vacas y ovejas. Las cinco especies norteamericanas de garrapatas que, según se cree, causan parálisis están ampliamente distribuidas por todos los Estados Unidos. Los casos humanos son raros y habitualmente aparecen en niños menores de 10 años.

Tabla 1. Enfermedades humanas causadas por un vector de garrapata [2]

Enfermedad	Agente
Picadura de garrapata Parálisis por garrapata	Holociclotoxina
Fiebre por garrapatas de Colorado	Coltivirus
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	Nairovirus
EBK	Flavivirus
Fiebre hemorrágica de Omsk	Flavivirus
Encefalitis de Powassan	Virus de Powassan, virus de garrapatas del ciervo
ETG	Flavivirus
Tifus por garrapatas asiáticas	<i>R. sibirica</i>
Fiebre manchada japonesa (oriental)	<i>R. japonica</i>
Fiebre manchada mediterránea, fièvre boutonneuse	<i>R. conorii</i>
Tifus por garrapatas de Queensland	<i>R. australis</i>
FMMR	<i>R. rickettsii</i>
Fiebre manchada del grupo <i>Rickettsia</i>	<i>R. helvetica</i> , <i>R. monacensis</i>
Linfadenopatía transmitida por garrapatas	<i>R. slovaca</i>
Anaplasmosis granulocítica humana	<i>A. phagocytophilum</i>
EMH	<i>E. chaffeensis</i> , <i>E. ewingii</i> , <i>E. sennetsu</i>
Enfermedad de Lyme	<i>B. burgdorferi</i>
Fiebre recidivante	<i>B. duttoni</i>
Fiebre Q	<i>C. burnetii</i>
Tularemia, fiebre del conejo	<i>F. tularensis</i>
Babesiosis	<i>B. microti</i> , <i>B. divergens</i>

La parálisis por garrapatas aparece cuando una garrapata hembra congestionada y grávida (cargada de huevos) produce una neurotoxina (holociclotoxina) en sus glándulas salivales y la transmite a su hospedador durante la crianza [3]. La cantidad máxima de toxina se produce entre los días 5° y 7° de la fijación y puede sólo permanecer para ser liberada en presencia de la garrapata. Después de eliminar la garrapata, los síntomas suelen disminuir rápidamente. No obstante, en algunos casos puede aparecer una parálisis intensa que incluso llegaría a ser mortal antes de que nadie se diese cuenta de la presencia de una garrapata.

Los síntomas se inician con fatiga, entumecimiento de las piernas, dificultades para caminar o permanecer de pie y dolores musculares. La parálisis progresa rápidamente desde las extremidades inferiores hasta las superiores y, si la garrapata no es eliminada, se presenta parálisis lingual y facial. Las complicaciones más graves pueden incluir convulsiones, insuficiencia respiratoria y, en hasta un 12% de los casos no tratados, muerte.

El diagnóstico se basa en los síntomas y en la rápida mejoría del paciente después de la eliminación de la ga-

rrapata congestionada. El tratamiento consiste simplemente en eliminar la garrapata o garrapatas en fase de crianza. Es importante eliminar todas las partes bucales, dado que contienen las glándulas salivales que pueden permanecer para infectar al paciente incluso después de que haya sido eliminado el cuerpo de la garrapata.

Enfermedades víricas transmitidas por garrapatas

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo está causada por un miembro del género *Nairovirus* de la familia Bunyaviridae. El virus aparece en África, Asia y Europa del Este en el ganado bovino, las ovejas y animales pequeños como las liebres. Fue aislado en 1956 en el Congo y en 1967, en la zona de Crimea [4]. La infección humana aparece tras la picadura de una garrapata (predominantemente *Hyalomma*) o por contacto con la sangre u otros tejidos de ganado infectado. El hígado es la zona predominante para la replicación del virus; los fagocitos mono-

nucleares y las células endoteliales son también efectores de infección vírica [5]. La enfermedad se caracteriza habitualmente por un proceso febril con cefalea, mialgia y erupción petequeal (entre los días 3 a 6 de la enfermedad), seguido frecuentemente de un estado hemorrágico con hepatitis necrosante. La tasa de mortalidad de los casos es aproximadamente del 30% [6]. El diagnóstico se establece por aislamiento del virus o mediante ELISA. No se dispone de prevención (vacuna) ni tratamientos específicos.

Fiebre por garrapatas de Colorado

La fiebre por garrapatas de Colorado es transmitida por *Dermacentor andersoni*, que es también el transmisor de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR). El periodo de incubación es de 0 a 14 días. Los síntomas consisten en fiebre, escalofríos, malestar, cefalea, dolor retroorbitario, lumbalgia, mialgia, hiperestesia, en ocasiones linfadenopatía y/o hepatoesplenomegalia, raras veces erupción, así como leucopenia significativa (la neutropenia es más significativa al cabo de 5 a 6 días). El diagnóstico se establece por aislamiento del virus o mediante ELISA. No se dispone de prevención (vacuna) ni tratamientos específicos.

Virus de la garrapata del ciervo

El virus de la garrapata del ciervo está relacionado con el virus Powassan transmitido por garrapatas (linaje II del virus Powassan) y es miembro del grupo de los flavivirus; se aisló por vez primera en 1997 en Norteamérica de las garrapatas *Ixodes scapularis* [7]. El virus Powassan puede causar encefalitis grave con una tasa de mortalidad de hasta el 60% y secuelas neurológicas a largo plazo en los sobrevivientes. El diagnóstico se establece por aislamiento del virus o mediante ELISA. No se dispone de prevención (vacuna) ni tratamientos específicos.

Enfermedad de los bosques de Kyasanur

La enfermedad de los bosques de Kyasanur (EBK) es endémica en Asia meridional. La enfermedad fue descrita por vez primera en relación con el bosque de Kyasanur de Karnataka, India. La enfermedad fue descubierta en 1957 en monos y, en consecuencia, se conoce también como la enfermedad del mono. La EBK se limita al estado de Karnataka, India, donde ocurren varios centenares de casos cada año. No obstante, recientemente, en Arabia Saudí se ha descubierto un virus muy similar al de la EBK [8].

Aunque los hospedadores principales del virus de la EBK son pequeños roedores (musarañas, ratas), también desempeñan un papel los puercos espines, los murciélagos y los monos. El vector para la transmisión de la enfermedad es *Haemaphysalis spinigera*, una garrapata de los bosques.

Tras un periodo de incubación de 3 a 8 días, los humanos infectados sufren repentinamente fiebre, cefalea, dolor muscular intenso, dolor de espalda, tos, deshidratación, síntomas gastrointestinales, conjuntivitis y problemas hemorrágicos. Los pacientes pueden experimentar una presión arterial anormalmente baja, así como recuentos bajos de plaquetas, hematíes y leucocitos. Al cabo de 1 a 2 semanas de la aparición de los síntomas, algunos pacientes se recuperan sin complicaciones. No obstante, en la mayoría de los casos, la enfermedad es bifásica y se inicia una segunda oleada de síntomas a comienzos de la tercera semana. Entre estos síntomas destacan fiebre y signos de encefalitis [9]. La tasa de mortalidad de los casos es del 3 al 5%. A menudo, el periodo de recuperación dura varios meses con mialgia y debilidad. El diagnóstico se establece por aislamiento del virus o mediante ELISA. No se dispone de prevención (vacuna) ni tratamientos específicos.

Fiebre hemorrágica de Omsk

La fiebre hemorrágica de Omsk está causada por el virus del mismo nombre, un flavivirus. El virus fue detectado en 1945 y recientemente, igual que con los demás flavivirus, el genoma ha sido analizado por completo [10]. Se encuentra en Siberia occidental, predominantemente entre cazadores de ratas almizcleras. La infección es transmitida por garrapatas (*Dendrobates reticulatus*, *Dermacentor marginatus*, *Ixodes persulcatus*) o directamente a partir de las ratas almizcleras o, de agua contaminada.

Tras un periodo de incubación de 3 a 7 días aparece un primer ataque febril con escalofríos, cefalea y dolor en las extremidades; también puede aparecer una erupción papulovesicular en el paladar blando, linfadenopatía cervical, derrame conjuntival, signos de neumonía y hemorragia gastrointestinal; durante la segunda oleada febril pueden aparecer signos de encefalitis leve. La tasa de mortalidad de los casos es de <5%. No se dispone de prevención (vacuna) ni tratamientos específicos.

Encefalitis transmitida por garrapatas

La encefalitis transmitida por garrapatas (ETG), también conocida como encefalitis de Europa central, está causada por un virus ARN que pertenece a la familia Fla-

viviridae, que es un subgrupo del grupo de los togavirus. La infección por este virus induce la producción de anticuerpos frente a la glucoproteína E de la superficie externa, que posee propiedades neutralizantes.

El vector del virus es la garrapata *Ixodes ricinus* (o *I. persulcatus* en Extremo Oriente), que transmite el virus a través de su saliva en el momento de succionar. Los reservorios naturales son roedores pequeños y animales de caza. En zonas endémicas, del 0,2 al 0,5% de las garrapatas son portadoras del virus. Al contrario de lo que acontece en la transmisión de *B. burgdorferi*, basta únicamente un corto periodo de succión para la transmisión al humano. En raras ocasiones, el virus puede ser transmitido por leche de cabra infectada, no pasteurizada.

El primer trabajo sobre la ETG en Europa se remonta a 1931, cuando Schneider [11] describió en Austria una ‘meningitis serosa epidémica’ de etiología desconocida. En el Extremo Oriente de la Unión Soviética, la enfermedad fue descrita en 1934. Se aisló el virus y se demostró la transmisión por garrapatas en 1937.

Cada año aparecen en Europa más de 10.000 casos de ETG. Los países con el número de infecciones más elevado son Austria, Croacia, República Checa, Hungría, Eslovenia y Eslovaquia. La enfermedad aparece también en zonas meridionales de Alemania, Finlandia, Polonia, Suecia y Suiza. En el momento actual, los países del Benelux y Portugal son los únicos países europeos en los que no se ha observado la aparición de ETG. También se registra un elevado número de casos en la parte asiática de la República Rusa, en la parte septentrional de China y en zonas limítrofes.

La distribución estacional de la ETG depende de la actividad de las garrapatas en la naturaleza, en relación con condiciones climáticas como la temperatura y la humedad. La actividad máxima en Europa central se produce entre los meses de mayo y octubre. El número de casos varía de un año a otro según el clima y la actividad en el tiempo vacacional. Parece expandirse a regiones occidentales y montañosas debido a cambios climáticos. Por encima de una altitud de 1.000 m, donde la temperatura anual media es de <8°C, las garrapatas y el virus no existían hasta recientemente, cuando la infección por ETG apareció en niveles tan elevados como 1.600 m.

La enfermedad puede ser leve o asintomática o, en alrededor del 10%, se manifiesta como meningitis, encefalitis, mielitis o cualquier combinación de estos procesos. La enfermedad es habitualmente más leve en niños, aunque se han descrito casos de encefalitis con secuelas neurológicas permanentes [12]. No se dispone de tratamiento antivírico.

Tabla 2. Rickettsiales

Orden	Familia	Género	Especie
Rickettsiales	Rickettsiaceae	<i>Rickettsia</i>	<i>R. acari</i> y otras
		<i>Orientia</i>	<i>O. tsutsugamushi</i>
	Anaplasmataceae	<i>Anaplasma</i>	<i>A. phagocytophilum</i> y otros
		<i>Ehrlichia</i>	<i>E. chaffeensis</i> y otros

Para el diagnóstico se dispone de un ELISA, que presenta reactividad cruzada frente al virus de la encefalitis B japonesa. El uso de la prueba de neutralización elimina este problema.

La ETG es una enfermedad evitable por medio de vacuna [13]. La vacuna cubre los 3 subtipos (subtipo europeo, subtipo central y siberiano y subtipo de Extremo Oriente). Desde 1970 hasta 2008 se diagnosticó en Austria un total de 8.848 casos de ETG. Casi todos los pacientes con diagnóstico serológicamente confirmado fueron hospitalizados. A pesar de las elevadas tasas de cobertura (88%) y eficacia (98%) de la vacuna, cada año aparecen de 50 a 100 casos en Austria [14].

Enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas

Anteriormente, todas las bacterias intracelulares recibían el nombre de ‘rickettsia’ [15, 16]. Debido al análisis del 16S-ARN, esta designación sistemática tuvo que cambiarse y el orden de los Rickettsiales quedó dividido en 2 familias (tabla 2) [17].

Tras la inoculación, las rickettsias se multiplican en las células endoteliales de los pequeños vasos sanguíneos y llegan a diseminarse ampliamente por el sistema vascular. Los síntomas de las infecciones rickettsiales son similares. Tras un periodo de incubación de 6 a 7 días, el paciente presenta fiebre elevada durante un periodo de hasta 2 a 3 semanas, así como una erupción maculopapular en las extremidades. La mayoría de los casos presentan trombocitopenia significativa. En ocasiones, la lesión de la picadura puede llegar a necrosarse. En pacientes con rickettsiosis potenciales es crucial la realización de una exploración clínica minuciosa y una investigación epidemiológica. La presencia de una erupción característica es a menudo la pista más importante para el diagnóstico. Dado que el diagnóstico serológico simple conlleva un plazo superior a una semana, es importante el diagnósti-

co rápido por análisis de detección de ADN o pruebas de anticuerpos fluorescentes o marcados con peroxidasas en una muestra de biopsia cutánea. Las rickettsias son sensibles a la tetraciclina; la doxiciclina es el fármaco de elección y el tratamiento debe iniciarse lo antes posible. Comenzar el tratamiento antes del quinto día de enfermedad es importante para obtener un resultado óptimo y poder reducir la mortalidad. Cuando la tetraciclina está contraindicada (niños pequeños, mujeres gestantes) pueden utilizarse antibióticos, como el cloramfenicol, la josamicina o una combinación de rifampicina y eritromicina. Antes de disponer del tratamiento antibiótico, la mortalidad causada por la FMMR era del 25% aunque a menudo, debido al retraso en el inicio del tratamiento, sigue siendo todavía del 5 al 7%. Las enfermedades causadas por rickettsias distintas de la FMMR son habitualmente más leves.

Tifus por garrapatas asiáticas

El tifus por garrapatas asiáticas, también conocido como rickettsiosis asociada a linfangitis, aparece principalmente en Siberia y Mongolia. En consecuencia, recibe también el nombre de tifus por garrapatas siberianas. Los reservorios son roedores y perros. *Rickettsia sibirica* fue aislada inicialmente de una garrapata, *Hyalomma asiaticum*, recogida en la región de Alashian de la Mongolia interior en 1991 [18]. Desde entonces, esta cepa emergente ha sido detectada en otras especies de *Hyalomma*, como *Hyalomma truncatum* y *Hyalomma excavatum*, y en diferentes zonas del mundo [19]. El periodo de incubación fluctúa en torno a 4–7 días, con un intervalo de 3 a 18 días. La picadura de las garrapatas puede progresar hacia una lesión ulcerada y necrosada. Causa una enfermedad rickettsial leve típica, con fiebre, cefalea, mialgia, linfadenopatía regional, síntomas en el sistema nervioso central y erupción, en ocasiones purpúrica. Dura de 6 a 10 días sin tratamiento.

Fiebre manchada japonesa

La fiebre manchada japonesa (oriental) está causada por *Rickettsia japonica* y es endémica en la parte sudoccidental de Japón. Fue descrita en 1984 [20]. Es una fiebre manchada típica [21]. Se han comunicado casos de encefalitis.

Fiebre manchada mediterránea

La enfermedad fue descrita por vez primera en Túnez en 1920 [22] y se encuentra en la región mediterránea, el África subsahariana, India y en torno al Mar Negro. La enfermedad está causada por *R. conorii* y es similar, aun-

que más leve, a la enfermedad debida a *Rickettsia rickettsii*. Para la transmisión, la garrapata tiene que permanecer acoplada durante un periodo mínimo de 20 horas. La tasa de mortalidad puede alcanzar el 2,5% [23].

R. conorii israelensis causa la fiebre manchada israelí y *R. conorii caspia*, la fiebre de Astracán.

Tifus de las garrapatas de Queensland

El tifus de las garrapatas de Queensland se identificó en 1946 en Queensland, Australia oriental [24]. *Rickettsia australis* es transmitida por *Ixodes holocyclus*. La enfermedad es característica, con un inicio súbito de fiebre elevada, cefalea, mialgia y erupción maculopapular o vesicular. A menudo se halla una costra y la linfadenopatía es corriente. Se detecta una enfermedad similar en la isla Flinders (Tasmania), causada por *Rickettsia honei*.

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas

R. rickettsii aparece en Canadá meridional a través de Estados Unidos, México, América Central, Brasil y Argentina. Los reservorios son diversos roedores, conejos y liebres. Los vectores importantes son *Dermacentor variabilis* y *D. andersoni*. Cada año aparecen en EE.UU. unos 500 casos de FMMR.

La enfermedad [25] fue descrita por vez primera en la década de 1890 [26] y se denominó inicialmente ‘sarampión negro’. Se inicia bruscamente 2 a 12 días después de la exposición a la garrapata. Los síntomas típicos son cefalea intensa, mialgias y una erupción maculopapular característica que se inicia en los tobillos y las muñecas el 3er día. Son frecuentes manifestaciones de náusea y vómito, dolor abdominal y conjuntivitis. Sin tratamiento, la fiebre puede persistir durante 2 a 3 semanas y la erupción puede llegar a ser petequeal o equimótica. La letalidad en el paciente no tratado con respuesta inflamatoria sistémica es del 20% aproximadamente; en EE.UU. la tasa de mortalidad es de alrededor del 5%. El diagnóstico serológico (análisis de inmunofluorescencia indirecta) no es confiable en la infección inicial. Las técnicas diagnósticas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) han facilitado considerablemente el diagnóstico [27]. La consideración temprana de un diagnóstico y un tratamiento correctos puede salvar vidas. El tratamiento de elección es la tetraciclina. El tratamiento se mantiene hasta que el paciente no presente fiebre durante un mínimo de 3 días, habitualmente durante 7 a 10 días. Cuando la tetraciclina está contraindicada (niños pequeños, embarazo), el cloramfenicol puede ser una alternativa. No existe ninguna vacuna comercializada.

Linfadenopatía transmitida por garrapatas

La enfermedad causada por *R. slovaca* fue descrita en 1997 [28] y se transmite por *D. marginatus* y posiblemente, *I. ricinus* o *D. reticulatus* [29]. Causa una enfermedad característica con lesiones vesiculares, ulcerosas o costrosas en el lugar de la picadura de la garrapata, seguido de hipertrofia dolorosa de los ganglios linfáticos con síntomas inespecíficos, como fiebre leve, fatiga, aturdimiento, cefalea, mialgia, artralgia y anorexia [30]. La erupción cutánea es extremadamente rara [31]. *R. slovaca* se ha detectado en numerosos países europeos. En Hungría, la enfermedad se conoce como cicatriz leñosa o linfadenopatía eritematosa necrosante, transmitida por *Dermacentor* [32]. El diagnóstico se establece por detección genética molecular del patógeno en el material de biopsia de los ganglios linfáticos.

R. helvetica se ha hallado en Europa, Japón y Tailandia. En Europa, el 2,5 al 38% de *I. ricinus* es portador de *R. helvetica* [33, 34]. La enfermedad no está todavía bien definida y presenta síntomas de tipo gripal, con fiebre, mal-estar, cefalea y mialgia y ausencia de erupción cutánea [35].

Ehrliquiosis monocítica humana

La ehrliquiosis monocítica humana (EMH) fue descrita por vez primera en 1987 [36].

Ehrliquia es una bacteria gramnegativa de 0,2 a 2 mm, que pertenece al orden de los Rickettsiales y es un parásito intracelular obligado. *Ehrliquia* y *Anaplasma* son agentes patógenos veterinarios: *Ehrliquia* se halla en perros infectados, mientras que *Anaplasma* se halla en ovejas, ganado bovino y ciervos. La EMH está causada predominantemente por *Ehrliquia chaffeensis*, si bien se han descrito otras especies de *Ehrlichia* como agentes causales. *Ehrliquia ewingii* ha sido detectada en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor [37]. *Ehrliquia sennetsu* causa una enfermedad parecida a la mononucleosis en Japón y Malasia [38]. Se ha descrito una infección asintomática por *Ehrliquia canis* en 1 paciente de Venezuela [39]. La EMH en EE.UU. es transmitida por la garrapata de la estrella solitaria y posiblemente por otras especies. De 1986 a 1997 se reportaron 742 casos de EMH en EE.UU.

Después de un periodo de incubación de 12 a 14 días, la infección causa una enfermedad febril con cefalea, anorexia, vómito y mialgia. Es corriente la aparición de leucopenia, trombocitopenia y enzimas hepáticas anormales. Pueden seguirse de lesiones pulmonares y renales, convulsiones y coma. Las erupciones maculares o maculopapulares son más corrientes en niños que en adultos.

La EMH puede llegar a ser una enfermedad grave, con amenaza para la vida, especialmente si no recibe tratamiento. Debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas, a menudo el diagnóstico no se establece. Se dispone de una prueba RCP para la EMH y la anaplasmosis granulocítica humana. La doxiciclina es el tratamiento de elección.

Anaplasmosis granulocítica humana

La anaplasmosis granulocítica humana [40] fue rebautizada en 2003 a partir de la ehrliquiosis granulocítica humana [41].

Anaplasma phagocytophilum es una bacteria gramnegativa intracelular obligatoria, de 0,5 a 2,0 mm, que forma microcolonias intracitoplasmáticas (mórulas) en granulocitos neutrófilos. La lisis celular permite infectar a más granulocitos. Los portadores más importantes de anaplasmosis en EE.UU. son la garrapata occidental de patas negras y la garrapata de los ciervos, ambas transmisoras también de la enfermedad de Lyme.

En 2005, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades reportaron 786 casos de anaplasmosis granulocítica humana y 506 casos de EMH. En Europa se cultivó *A. phagocytophilum* por vez primera a partir de un paciente de Eslovenia [42]. El vector en Europa es *I. ricinus*. Aunque *A. phagocytophilum* se encuentra en alrededor del 14% de *I. ricinus* en Austria, la enfermedad causada por este patógeno es extremadamente rara. Se ha descrito la transmisión de *A. phagocytophilum* a través de transfusiones sanguíneas [43].

Tras un periodo de incubación de una semana (hasta 30 días), aparecen síntomas de tipo gripal: fiebre elevada, escalofríos, malestar, cefalea, mialgia, artralgia, mareo, vómito y tos seca [44]. Entre las posibles complicaciones de la anaplasmosis destacan la sepsis y las lesiones pulmonares, cardíacas, renales y neurales. La enfermedad dura desde varios días hasta 2 meses. Entre los datos de laboratorio destacan trombocitopenia, leucopenia, enzimas hepáticas anormales y elevación de la proteína C reactiva. En el examen microscópico de la extensión de sangre pueden observarse las mórulas características dentro de los neutrófilos. Para el diagnóstico, aunque es posible efectuar cultivos, la RCP es más cómoda y se encuentra disponible en laboratorios especializados. La detección de anticuerpos (inmunofluorescencia) es menos confiable porque, después de la infección, los anticuerpos pueden persistir durante un periodo prolongado. El tratamiento con doxiciclina durante 7 días permite una recuperación rápida. Cuando la tetraciclina está contraindicada, puede utilizarse rifampicina.

Tabla 3. Síntomas clínicos de la borreliosis de Lyme

Fase 1 = localizada
– Erythema migrans, linfadenopatía regional
Fase 2 = diseminada
– Lesiones anulares secundarias, eritema o urticaria difusa, linfocitoma
– Dolor migratorio, artritis breve, miositis, osteomielitis, paniculitis
– Meningitis, neuritis craneal (parálisis de Bell), encefalitis insidiosa, mononeuritis múltiple, mielitis, corea, ataxia cerebelosa
– Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia
– Bloqueo nodal del aurículo ventricular, carditis
– Conjuntivitis, iritis, coroiditis, hemorragia retiniana
– Hepatitis leve
– Faringitis
– Hematuria microscópica, proteinuria, orquitis
– Malestar, fatiga
Fase 3 = persistente
– Acrodermatitis chronica atrophicans
– Lesiones de tipo esclerodermia localizadas
– Artritis prolongada o recurrente, entesopatía, periostitis
– Encefalomielitis crónica, poliradiculopatía
– Queratitis

Recientemente, se han descrito 2 linajes de *A. phagocytophilum* por discriminación entre los genotipos groEL-G y groEL-A mediante RCP en tiempo real. Mientras que hasta la fecha la variante groEL-G era el único genotipo encontrado en humanos, en 2009 la variante groEL-A fue detectada por vez primera en un paciente humano [45].

Enfermedades espiroquetales transmitidas por garrapatas

Borrelia

La borrelia pertenece a la familia Spirochaetaceae y posee la característica singular de que cierto número de sus proteínas de membrana externa están codificadas por genes de plásmidos. El genoma ha sido secuenciado por completo [46]. En EE.UU., la especie *B. burgdorferi* es, en sentido estricto, la más común, mientras que en Europa, otros patógenos humanos son *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia spielmani* y *Borrelia valaisiana*. Mientras que *B. afzelii* es predominantemente responsable de la enfermedad cutánea (acrodermatitis), *B. garinii* causa más frecuentemente patología neurológica.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme fue descrita por vez primera en 1977, en un grupo de casos de artritis en niños que habitaban cerca de Lyme, Connecticut [47]. Fue definida como una entidad en 1982 por Burgdorfer y cols. [48], si bien sus manifestaciones habían sido descritas perfectamente muchos años antes: acrodermatitis crónica atrophicans (1902) [49], erythema chronicum migrans (1913) [50], meningopolineuritis (1941) [51], y lymphadenosis cutis benigna (1943) [52].

Los síntomas que presentan las personas infectadas varían ampliamente y pueden afectar a la piel, el sistema nervioso, las articulaciones, el corazón, los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el ojo y otros órganos [53]. La mayoría de los pacientes presentan una lesión cutánea característica, que se expande lentamente en el lugar de la picadura de garrapata (erythema migrans). Con o sin erythema migrans, al principio pueden aparecer síntomas inespecíficos de tipo gripal, como malestar, fatiga, cefalea, mialgias, fiebre o linfadenopatía regional [54]. Sin tratamiento, la infección diseminada puede progresar hacia la neuroborreliosis aguda en alrededor del 15%. Entre las manifestaciones destacan las siguientes: meningitis linfocítica con cefalea y leve rigidez de nuca, parálisis facial, neuritis del nervio óptico, encefalitis, mielitis, radiculoneuritis o ataxia cerebelosa. Los síntomas pueden permanecer durante semanas y meses. Después de varias semanas, alrededor del 5% de los pacientes no tratados presentan signos de afectación cardíaca. Al cabo de meses de la infección, alrededor del 60% de los pacientes no tratados pueden presentar tumefacción y dolores articulares, fundamentalmente en la rodilla. Sigue habiendo un debate considerable sobre la existencia, los criterios y el tratamiento de la 'enfermedad de Lyme' crónica' (tabla 3) [55].

En raras ocasiones es posible efectuar un diagnóstico por cultivo a partir de muestras de biopsia, líquido cefalorraquídeo o sangre. Para el diagnóstico de la enfermedad aguda, la RCP no es suficientemente confiable y otras pruebas (ELISA, inmunotransferencia) son a menudo difíciles de interpretar. En consecuencia, se recomienda administrar tratamiento para el erythema migrans o el linfocitoma sin efectuar pruebas. El tratamiento antibiótico comprende doxiciclina, amoxicilina, cefuroxima, ceftriaxona o penicilina y se recomienda de acuerdo con la fase de la enfermedad [56, 57]. La enfermedad localizada se suele tratar por vía oral durante 2 a 3 semanas, mientras que la enfermedad diseminada y tardía se trata con antibióticos durante 2 a 4 semanas. Para la artritis recurrente, la carditis o la neuroborreliosis es preferible al tra-

tamiento por vía intravenosa. El pronóstico de la borreliosis de Lyme tratada es excelente.

Una vacuna biotecnológica, basada en el antígeno de superficie OspA1 de *B. burgdorferi* en sentido estricto, fue retirada del mercado en 2002 después de 3 años de uso en EE.UU.

La enfermedad de Lyme es la infección más común transmitida por garrapatas. De 1992 a 2006, los Centros para el Control de Enfermedades notificaron un total de 248.074 casos [58]. En Alemania, aparecen cada año alrededor de 80.000 casos de borreliosis de Lyme (incidencia de >100/100.000) y 300 a 500 casos de ETG. En Austria, la borreliosis es la infección más común transmitida por garrapatas (se estima en 4.000 casos por año), seguido de la ETG (50 a 100 casos anuales). En países endémicos para ETG, como Eslovenia, donde, en contraste con Austria, la tasa de inmunización para ETG es baja, puede ocurrir lo inverso. De 86 niños eslovenos afectados de una enfermedad febril en el curso de 6 semanas después de una picadura de garrapata, 33 presentaban diversas enfermedades bien definidas, no asociadas a la picadura de garrapata, y 28 experimentaron una enfermedad bien definida, asociada a la picadura de garrapata: 18 ETG, 13 borreliosis de Lyme, 3 ehrliquiosis monocítica, 1 anaplasmosis granulocítica; seis de estos casos presentaban más de un solo agente transmitido por garrapatas [59].

Fiebre recurrente

La fiebre recurrente transmitida por garrapatas está causada por *Borrelia duttoni*, mientras que la fiebre recurrente transmitida por piojos, no transmitida por garrapatas, se debe a *Borrelia recurrentis*. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas se localiza fundamentalmente en África, España, Arabia Saudí, Asia y ciertas zonas en el oeste de EE.UU. y Canadá. El agente es transmitido frecuentemente por la garrapata africana de cuerpo blando, *Ornithodoros moubata*.

La fiebre recurrente transmitida por garrapatas es una enfermedad multisistémica que aparece en Norteamérica, Europa y Asia. Tras un periodo de incubación de 5 a 15 días, los pacientes presentan fiebre súbita, escalofríos, cefaleas y dolores musculares o articulares, así como náusea; también puede aparecer erupción. Estos síntomas pueden mantenerse durante 2 a 9 días y repetirse durante varias semanas si no son tratados. La fiebre recurrente se trata con tetraciclina durante 1 a 2 semanas y la recuperación es rápida. El tratamiento puede inducir una reacción de Jarisch-Herxheimer, mediada probablemente por el factor α de necrosis tumoral, con diaforesis,

fiebre, taquipnea, taquicardia e hipotensión. Las complicaciones y la mortalidad causadas por la fiebre recurrente son raras.

Otras raras enfermedades bacterianas transmitidas por garrapatas

Fiebre Q

La fiebre Q está causada por *Coxiella burnetii*, una bacteria cocoide, gramnegativa, aerobia, de 0,4 μ m, que pertenece a la familia Coxiellaceae en el orden Legionellales. Habita el medio intracelular y fue descrita por vez primera en 1937 en Australia [60]. Aunque este microorganismo es poco común, puede hallarse en el ganado bovino, ovejas, cabras y otros mamíferos domésticos, incluyendo gatos y perros. La infección es consecuencia de la inhalación de partículas contaminadas en el aire, así como del contacto con la leche, la orina, las heces, el moco vaginal o el semen de animales infectados. La bacteria es extremadamente persistente en el medio ambiente. Puede considerarse la enfermedad más infecciosa del mundo, dado que un humano puede infectarse por una única bacteria. Aunque la transferencia de garrapatas es posible, es muy rara. La transferencia entre humanos ha sido descrita en muy pocos casos.

El periodo de incubación es de 9 a 40 días, habitualmente es de 2 a 3 semanas. Las manifestaciones más corrientes son síntomas de tipo gripal, con inicio brusco de fiebre, malestar, sudoración profusa, cefalea intensa, mialgia, dolor articular, anorexia, problemas en las vías respiratorias altas, tos seca, dolor pleurítico, escalofríos, confusión y síntomas gastrointestinales, como náusea, vómito y diarrea. La fiebre dura aproximadamente 7 a 14 días. Durante su curso, la enfermedad puede progresar hacia una neumonía atípica que puede dar lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda que amenaza la vida. Menos frecuentemente, la fiebre Q causa una hepatitis granulomatosa, con malestar, fiebre, dolor abdominal e ictericia. Como manifestación tardía de la fiebre Q, puede aparecer endocarditis [61] meses o años después, que incluso con tratamiento puede presentar una mortalidad alrededor del 10%.

Para el tratamiento, la doxiciclina es el antibiótico preferido; en caso de gestación se recurre a la administración de cotrimoxazol durante 5 semanas.

En Australia se dispone de una vacuna inactivada, de células enteras (intradérmica), de la cual una sola dosis es suficiente. Antes de la vacunación deben efectuarse pruebas cutáneas y sanguíneas para identificar la inmunidad

preexistente, dado que las personas ya inmunes puedan presentar una reacción local grave.

Tularemia

La tularemia se conoce también con el nombre de fiebre del conejo. *Francisella* corresponde a un género de bacterias cocoides o en forma de bastoncillo, gramnegativas, patógenas, que son parásitos intracelulares aerobios facultativos de los macrófagos; existen 2 tipos: A y B. En 1922 se identificó *Francisella tularensis* como agente causal de la tularemia [62]. Los reservorios principales son roedores, ratones campestres, ratas almizcleras y castores, así como aguas contaminadas y lodo. *Francisella* puede sobrevivir durante varias semanas en el medio ambiente. El conejo doméstico es la fuente primordial de la infección en humanos. La transmisión se produce a través de contacto directo, bacterias aerosolizadas, ingestión de tejido infectado o por medio de picaduras de garrapatas o pulgas colonizadas. Se ha convertido en una enfermedad rara desde que ya no se venden conejos en los mercados.

La forma clínica de la tularemia refleja el modo de transmisión. Pueden distinguirse 3 formas: enfermedad tifoide, con predominio de síntomas sistémicos; enfermedad neumónica con patología pulmonar; enfermedad úlcero-glandular con síntomas regionales (80%). Tras la inoculación por picadura de garrapata (11%) [63] puede desarrollarse una pápula o una úlcera, seguido de tumefacción de los ganglios linfáticos regionales y, en ocasiones, fiebre. En una encuesta reciente realizada en Missouri (190 casos entre los años 2000 y 2007), los niños tenían más probabilidad que los adultos de ser diagnosticados de tularemia glandular, mientras que los adultos tenían más probabilidad de ser diagnosticados de tularemia neumónica; de 78 casos con un origen de exposición documentado, el 72% se asociaban a una picadura de garrapata [64]. Sin tratamiento, la linfadenopatía puede persistir durante

meses. La mortalidad de todas las formas clínicas es del 8% aproximadamente sin tratamiento antibiótico y del 1% con tratamiento antibiótico.

Para el cultivo diagnóstico, el laboratorio debe ser informado de que *F. tularensis* puede estar presente en la muestra con objeto de evitar infecciones de laboratorio y utilizar un medio especial. Aunque la estreptomycinina se considera el fármaco de elección, también se han utilizado tetraciclina, aminoglicósidos o fluoroquinolonas.

Enfermedades protozoarias transmitidas por garrapatas

En Europa, las infecciones humanas (raras) están causadas corrientemente por *Babesia divergens*, mientras que en Estados Unidos se detecta habitualmente *Babesia microti*. La babesiosis [65] se identificó en el noreste de EE.UU. en la década de los 60. Entre los hospedadores naturales de *B. microti* destacan el ratón de patas blancas y el ratón campestre de las praderas. La picadura de garrapata por *Ixodes dammini* es la fuente habitual de la infección humana. Cuanto más tiempo esté acoplada la garrapata, tanto mayor es la probabilidad de transmisión de los esporozoitos. Además, la infección puede ser transmitida por transfusión sanguínea.

Los parásitos invaden los hematíes y se replican en su interior. Debido a su aspecto en forma de pera dentro de las células infectadas, reciben el nombre de 'piroplasmas'. Pueden causar hemólisis con todas sus consecuencias; la mortalidad en los casos diagnosticados puede ser muy elevada [66]. En humanos, la infección puede ser subclínica o presentarse 10 a 24 días después de una picadura de garrapata en forma de enfermedad febril con síntomas inespecíficos y anemia. Las manifestaciones son más graves en personas ancianas, inmunodeprimidas o asplénicas [67]. Para el tratamiento se utilizan acitromicina y atovacuona.

Bibliografía

- 1 Drutz JE: Arthropods; in Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, ed 5. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 2835–2836.
- 2 Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE (eds): Tick-Borne Diseases of Humans. Washington, ASM Press, 2005.
- 3 Gothe R, Kunze K, Hoogstraal H: The mechanisms of pathogenicity in the tick paralyses. J Med Entomol 1979;16:357–369.
- 4 Casals J: Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. Proc Soc Exp Biol Med 1969; 131:233–236.
- 5 Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, et al: Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 1997;121:839–846.

- 6 Burt FJ, Swanepol R: Crimean-Congo hemorrhagic fever; in Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE (eds): Tick-Borne Diseases of Humans. Washington, ASM Press, 2005, pp 164–175.
- 7 Tavakoli NP, Wang H, Dupuis M, et al: Fatal case of deer tick virus encephalitis. *N Engl J Med* 2009;360:2099–2107.
- 8 Pattnaik P: Kyasanur forest disease: an epidemiological view in India. *Rev Med Virol* 2006;16:151–165.
- 9 Adhikari Prabha MR, Prabhu MG, Raghuveer CV, et al: Clinical study of 100 cases of Kyasanur forest disease with clinicopathological correlation. *Indian J Med Sci* 1993;47:124–130.
- 10 Lin D, Li L, Dick D, et al: Analysis of the complete genome of the tick-borne flavivirus Omsk hemorrhagic fever virus. *Virology* 2003;313:81–90.
- 11 Schneider H: Über epidemische akute 'Meningitis serosa'. *Wien Klin Wochenschr* 1931;44:350–352.
- 12 Zoehrer B, Spork D, Zenz W: Frühsommermeningoenzephalitis – Klinik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003;151:1163–1169.
- 13 Mutz I, Kunz C, Holzmann H: Prävention der Frühsommermeningoenzephalitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003;151:1170–1177.
- 14 Kunz C: TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003;21:S1/S150–S1/S155.
- 15 Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al: Tickborne Rickettsial Diseases Working Group: Diagnosis and management of tick-borne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis – United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-4):1–27.
- 16 Bogdan C: Rickettsiaceae (Rickettsia, Orientia), Anaplasmataceae (Anaplasma, Ehrlichia, Neorickettsia) and Coxiellaceae; in Hahn H, Kaufmann SHE, Thomas F, Suerbaum S (eds): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, ed 6. Berlin, Springer, 2009.
- 17 Dumler JS, Barbet AF, Bekker CPJ, et al: Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia, and Ehrlichia with Neorickettsia, description of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophilum*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:2145–2165.
- 18 Yu X, Fan M, Xu G, et al: Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *J Clin Microbiol* 1993;31:83–88.
- 19 Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, et al: Simultaneous detection of '*Rickettsia monogolotimonae*' in a patient and a tick in Greece. *J Clin Microbiol* 2005;43:3558–3559.
- 20 Mahara F: Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature. *Emerg Infect Dis* 1997;3:105–111.
- 21 Mahara F: Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature. *Emerg Infect Dis* 1997;3:105–111.
- 22 Conor A, Bruch A: Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot Filial* 1910;8:492–496.
- 23 Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, et al: Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:845–850.
- 24 Plotz H, Smadel JE, Bennet BI: North Queensland tick typhus: studies of the aetiological agent and its relation to other rickettsial diseases. *Med J Aust* 1946;2:263–268.
- 25 Walker DH, Lane TW: Rocky Mountain spotted fever: clinical signs, symptoms, and pathophysiology; in Walker DH (ed): *Biology of Rickettsial Diseases*. Boca Raton, CRC Press, 1988, vol 1, pp 63–78.
- 26 Philip RN: Rocky Mountain Spotted Fever in Western Montana: Anatomy of a Pestilence. Hamilton, Bitter Root Valley Historical Society, 2000.
- 27 Regnery RL, Spruill CL, Plikatys BD: Genotypic identification of rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes. *J Bacteriol* 1991;173:1576–1589.
- 28 Raoult D, Berbis P, Roux V, et al: A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet* 1997;350:112–113.
- 29 Rehacek J, Kocianova E, Lukacova M, et al: Detection of spotted fever group (SFG) rickettsia in *Ixodes ricinus* ticks in Austria. *Acta Virol* 1997;41:355–356.
- 30 Lakos A: Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:647–653.
- 31 Raoult D, Lakos A, Fenollar F, et al: Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis* 2002;34:1331–1336.
- 32 Oteo JA, Ibarra V: DEBONEL (Dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy). A new tick-borne disease? *Enferm Infect Microbiol Clin* 2002;20:51–52.
- 33 Fournier PE, Grunnenberger F, Jaulhac B, et al: Evidence of infection in humans with *Rickettsia helvetica* in Eastern France. *Emerg Infect Dis* 2000;6:389–392.
- 34 Nillson K, Lindquist O, Liu AJ, et al: *Rickettsia helvetica* in *Ixodes ricinus* ticks in Sweden. *J Clin Microbiol* 1999;37:400–403.
- 35 Fournier PE, Allombert C, Supputamongkol Y, et al: Aneuruptive fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand. *J Clin Microbiol* 2004;42:816–818.
- 36 Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al: Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med* 1987;316:853–856.
- 37 Buller RS, Arens M, Hmiel SP, et al: *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1999;341:148–155.
- 38 Misao T, Kobayashi Y: Studies on infectious mononucleosis: isolation of an etiologic agent from blood, bone marrow, and lymph node of a patient with infectious mononucleosis by using mice. *Tokyo Iji Shinshi* 1954;71:683–686.
- 39 Perez M, Rikihisa Y, Wen B: *Ehrlichia canis*-like agent isolated from a man in Venezuela: antigenic and genetic characterization. *J Clin Microbiol* 1996;34:2133–2139.
- 40 Dumler JS, Choi K, Garcia-Garcia JC, et al: Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1828–1834.
- 41 Walder G, Falkensammer B, Aignes J, et al: First documented case of human granulocytic ehrlichiosis in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:263–266.
- 42 Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA, et al: Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol* 1997;35:1556–1559.
- 43 Centers for Disease Control: *Anaplasma phagocytophilum* transmitted through blood transfusion – Minnesota, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1145–1148.
- 44 Lotric-Furlan S, Rojko T, Petrovec M, et al: Epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of patients with human granulocytic anaplasmosis in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:708–713.
- 45 Haschke-Becher E, Bernauer R, Walleczek AM, et al: First detection of the *Anaplasma phagocytophilum* groEL-A genotype in man. *J Infect*, submitted.
- 46 Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al: Genomic sequence of a Lyme spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 1997;390:580–586.
- 47 Steere AC, Malwista SE, Snyderman DR, et al: Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7–17.
- 48 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al: Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317–1319.
- 49 Herxheimer K, Hartman K: Über Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol Syph* 1902;61:57–76.
- 50 Lipschütz B: Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). *Arch Dermatol Syph* 1913;118:349–356.
- 51 Bannwarth A: Chronische lymphozytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und 'Rheumatismus'. *Arch Psychiatr Nervenkrankh* 1941;113:284–376.
- 52 Bäfverstedt B: Über Lymphadenitis benigna cutis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1943;24(suppl 11):1–202.

- 53 Stanek G, Strle F: Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639–1647.
- 54 Steere AC: Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115–125.
- 55 Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, et al: A critical appraisal of 'chronic Lyme disease'. *N Engl J Med* 2007;357:1422–1430.
- 56 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al: Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31(suppl 1):S1–S14.
- 57 Stanek G: Borreliose update. *Antibiotika Monitor* 2007;XXIII:1/07.
- 58 Centers for Disease Control: Surveillance for Lyme disease – United States, 1992–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1–9.
- 59 Arnež M, Lužnik-Bufon T, Avšic-Zupanc T, et al: Causes of febrile illness after a tick bite in Slovenian children in 2001 within 6 weeks after tick bite. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1078–1083.
- 60 Derrick EH: Q fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 1937;11:281–299.
- 61 Karakousis PC, Trucksis M, Dumler JS: Chronic Q fever in the United States. *J Clin Microbiol* 2006;44:2283–2287.
- 62 Hornick R: Tularemia revisited. *N Engl J Med* 2001;345:1637–1639.
- 63 Gurycova D, Vyrostekova V, Khanakah G, et al: Importance of surveillance of tularaemia natural foci in the known epidemic area of Central Europe, 1991–1997. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:433–438.
- 64 Tularemia – Missouri, 2000–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:744–748.
- 65 Kjemtrup AM, Conrad PA: Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *Int J Parasitol* 2000;30:1323–1337.
- 66 Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, et al: Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:489–501.
- 67 Centers for Disease Control: Epidemiological notes and reports. Babesiosis – Connecticut. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:649–650.