

## RYZIKO TRANSMISJI CHOROÓB ZAKAŻNYCH PRZENOSZONYCH PRZEZ KLESZCZE POPRZEZ TRANSFUZJĘ KRWI

Beata Fiecek, Marta Matławska, Elżbieta Gołąb, Tomasz Chmielewski\*

Zakład Parazytologii i Chorób Przenoszonych przez Wektory NIZP-PZH

Wpłynęło w listopadzie 2019 r., zaakceptowano w marcu 2020 r.

**Streszczenie:** Obawa przed zakażeniami przenoszonymi przez transfuzję krwi była problemem od początku ery krwiolecznictwa. Jedną z faz wszystkich chorób zakaźnych, w tym przenoszonych przez kleszcze, jest okres wylęgania, podczas której nie ma objawów klinicznych wynikających z obecności drobnoustrojów we krwi. Z tego powodu, krew pobrana od zakażonego dawcy może stanowić w tym momencie potencjalne źródło zakażenia dla biorcy. Z danych literaturowych wynika, że brak jest udokumentowanych doniesień o możliwości przeniesienia zakażenia krętkami *B. burgdorferi* (czynnika etiologicznego boreliozy z Lyme) na człowieka zdrowego poprzez transfuzję krwi. Opisywano jednak przypadki po przetoczeniach takich zakażeń jak babeszjoza, anaplazmoza, riketsjozy z grupy gorączek plamistych, bartonelozy. Zakażenia przenoszone przez kleszcze nie znajdują się w kryteriach dyskwalifikacji stałej (oprócz tularemii) lub czasowej dla kandydatów na dawców krwi oraz w przeciwwskazaniach do pobrania krwi. Nie stosuje się także testów do rutynowego wykrywania patogenów odkleszczowych w krwiolecznictwie. Dlatego znajomość dynamiki faz tych chorób, okresy zakaźności i ich występowania we krwi w połączeniu z wywiadem lekarskim, badaniem przedmiotowym i wynikami pomocniczych badań diagnostycznych, mają podstawowe znaczenie dla bezpieczeństwa biorców krwi.

1. Wprowadzenie. 2. Zakażenia wywołane przez krętki. 2.1. Borelioza z Lyme. 2.2. Zakażenia wywołane przez *Borrelia myiamotoi*. 3. Gorączki plamiste. 4. Ludzka granulocytarna anaplazmoza 5. Zakażenia *Bartonella* sp. 6. Babeszjoza. 7. Podsumowanie

### RISK OF TRANSMISSION OF TICK-BORNE DISEASES BY BLOOD TRANSFUSION

**Abstract:** The fear of blood transfusion-borne infections has been a problem since the beginning of the blood therapy era. One of the phases of all infectious diseases, including those transmitted by ticks, is the incubation period, during which there are no clinical symptoms due to the presence of microorganisms in the blood. For this reason, blood drawn from an infected donor can be a potential source of infection for the recipient at this time. Literature data show that there are no documented reports of the possibility of transmitting *B. burgdorferi* infection (Lyme etiological factor) to healthy man by blood transfusion. However, cases of transfusions of such infections as babesiosis, anaplasmosis, rickettsiosis, and fever, bartonellosis have been reported. Tick-borne infections are not included in the criteria for permanent (except tularemia) or temporary disqualification for blood donor candidates and for contraindications for blood sampling. Tests for routine detection of tick-borne pathogens in blood therapy are also not used. Therefore, knowledge of the dynamics of the phases of these diseases, periods of infectivity and occurring in the blood in conjunction with medical history, physical examination and the results of auxiliary diagnostic tests are of fundamental importance for the safety of blood recipients.

1. Introduction. 2. Spirochetes infections. 2.2. Lyme borreliosis. 2.2. *Borrelia myiamotoi* infections. 3. Spotted Fever Group rickettsioses. 4. Human granulocytic anaplasmosis 5. *Bartonella* sp. Infections. 6. Babesiosis. 7. Summary

**Słowa kluczowe:** Choroby przenoszone przez kleszcze, transfuzja krwi

**Key words:** Tick-borne diseases, blood transfusion

### 1. Wprowadzenie

Obawa przed zakażeniami przenoszonymi przez transfuzję krwi była problemem od początku ery banków krwi. Począwszy od dowodów na to, że kiła może być przenoszona przez transfuzję krwi, poprzez obawy dotyczące przenoszenia wirusowego zapalenia wątroby. Szczyt zainteresowania zakażeniami przenoszonymi przez transfuzję przypada na lata 80. XX wieku. Wtedy to największym problemem było rozprzestrzenianie się AIDS, a także wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Podstawowe informacje służące identyfikacji

ryzyka i decyzjom zabezpieczających biorców, powinny uwzględnić epidemiologię chorób przenoszonych przez kleszcze, biologię patogenów je wywołujących oraz określenie możliwości diagnostycznych, ze szczególnym uwzględnieniem nowych i bardzo czułych metod ograniczających ryzyko transmisji poprzez transfuzję [27].

Jedną z początkowych faz wszystkich chorób przenoszonych przez kleszcze, jest obecność we krwi żywiciela transmitowanego patogenu. Bakteriami czy parazytami nie towarzyszą objawy kliniczne. Z tego powodu, krew pobrana od zakażonego dawcy może stanowić potencjalne źródło zakażenia dla biorcy.

\* Autor korespondencyjny: Dr hab. n. med. Tomasz Chmielewski, Pracownia Chorób Przenoszonych przez Wektory, Zakład Parazytologii i Chorób Przenoszonych przez Wektory NIZP-PZH; ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa; e-mail: tchmielewski@pzh.gov.pl

Rutynowe postępowanie przy oddawaniu krwi polega na wypełnieniu kwestionariusza, a następnie na ocenie informacji w nim zawartych, wywiadzie lekarskim, badaniu przedmiotowym uwzględniającym wyniki pomocniczych badań diagnostycznych. Po tych procedurach następuje kwalifikacja do oddania krwi. Podczas zabiegu pobrania przeprowadzane są tylko niektóre testy w kierunku chorób zakaźnych, takie jak: test kiłowy, obecność przeciwciał anty-HCV, anty-HIV, antygeny HBs oraz kwasów nukleinowych HBV, HCV, HIV i parwowirus B19.

Choroby zakaźne przenoszone przez kleszcze nie znajdują się w kryteriach dyskwalifikacji stałej (oprócz tularemii i babeszjozy) lub czasowej dla kandydatów na dawców krwi oraz w przeciwwskazaniach do pobrania krwi.

Z danych literaturowych wynika, że brak jest udokumentowanych doniesień o możliwości przeniesienia zakażenia krętkami *B. burgdorferi*, czynnika etiologicznego boreliozy z Lyme, na człowieka zdrowego poprzez transfuzję krwi. Opisywano jednak po przetoczeniach przypadki takich zakażeń jak babeszjoza, anaplazmoza, riketsjozy z grupy gorączek plamistych. Obecnie nie ma jednoznacznych wyników badań, które uzasadniałyby konieczność wykonywania w krwiolecznictwie i transplantologii rutynowej diagnostyki w kierunku wykrywania patogenów odkleszczowych [39].

## 2. Zakażenia wywoływane przez krętki

### 2.1. Borelioza z Lyme

Borelioza z Lyme jest najczęściej występującym zakażeniem przenoszonym przez kleszcze na półkuli północnej. Co roku w Polsce rejestrowanych jest ponad 20 tys. przypadków. Przeniesienie krętków *Borrelia burgdorferi* w wyniku transfuzji krwi pozostaje dotychczas raczej teoretyczną niż rzeczywistą możliwością.

Krętki po wnikięciu w skórę rozprzestrzeniają się obwodowo tworząc rumień wędrujący (*erythema migrans* – EM). Uważa się, że przemieszczanie się bakterii *B. burgdorferi* ze skóry (z rumienia) do kolejnych narządów i układów następuje głównie poprzez krew, jednak tylko przez bardzo krótki czas. Obecność żywych krętków, udowodniono w krwi obwodowej dorosłych pacjentów z EM, którym nie włączono jeszcze leczenia antybiotykami [60, 61]. Około 30% pacjentów z EM nie ma poza zmianą skórą, żadnych innych objawów klinicznych. Ta grupa może stanowić potencjalne zagrożenie, zwłaszcza kiedy nie zauważą rumienia. Pozostali odczuwają miejscowe dolegliwości typu swędzenie, pieczenie, ból i/lub objawy ogólne, takie jak osłabienie, bóle głowy mięśni i stawów, zawroty głowy, gorączka [48, 49], co dyskwalifikuje ich jako dawców w danym momencie.

Krętki *B. burgdorferi* są bakteriami wolnorosnącymi na bardzo bogatym podłożu BSK-H w temperaturze 33–37°C w atmosferze 5% CO<sub>2</sub> [40]. W skład podłoża BSK\_H wchodzi ponad 60 składników, takich jak: aminokwasy, witaminy, elektrolity i surowica królicza (6%). Inokulum nie może być mniejsze niż 5 komórek bakteryjnych. Gęstość zawiesiny bakteryjnej w podłożu BSK-H po inkubacji 14 dni nie przekracza 10<sup>8</sup> komórek w 1 ml, bowiem czas generacji wynosi około 12 godzin [40]. Wyniki eksperymentów prowadzonych w latach 90. XX wieku, wykazały, że *B. burgdorferi* dodawana do próbek krwi, może przetrwać warunki jakim jest ona poddawana w procesach przygotowywania do bankowania. Potwierdzono zdolność krętków do przeżycia w ludzkiej krwi, przetwarzanej do transfuzji, przez 36 dni przechowywania w 4°C, jeśli wyjściowa ich gęstość wynosiła 0,2 żywych komórek/ml krwi, lub 48 dni jeśli ich gęstość wynosiła minimum 20 żywych komórek/ml [13, 31]. Biorąc pod uwagę niską spirochetemię u zakażonych ocenianą na 0,1 komórki/ml zakażenie tą drogą jest praktycznie niemożliwe. Już w latach 90. XX wieku możliwość wyhodowania krętków z krwi u chorych z EM oceniano na 44% i na 20% u pacjentów we wczesnej rozsianej fazie zakażenia (do kilku tygodni) [34, 59].

Badania częstości występowania przeciwciał dla *B. burgdorferi* u krwiodawców na Słowacji i w Niemczech wykazały ich obecność u 15% (ELISA) i 9,4% (ELISA i Line-blot) [58, 63]. Seroprewalencja była istotnie wyższa u mężczyzn (13,0%) niż u kobiet (5,8%) oraz zależna od wieku [58]. W Polsce dotychczasowe badania były wykonywane na małych kilkudziesięcioosobowych grupach, będących najczęściej grupami kontrolnymi. W badaniu z 2002 roku na 1000 krwiodawcach, przeciwciała stwierdzono u 11–13% osób (ELISA) [7].

### 2.2. Zakażenia wywoływane przez *Borrelia myiamotoi*

Gatunek *Borrelia miyamotoi* to nowo opisane krętki przenoszone przez kleszcze. Zakażenia u ludzi charakteryzują się objawami grypopodobnymi oraz możliwymi nawracającymi epizodami gorączki. Zakażenie krętkami *B. miyamotoi* może przybrać ostrą formę, w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, u pacjentów z obniżoną odpornością. Badania sprawdzające zdolność krętków *B. miyamotoi* do przeżywania w standardowych warunkach przechowywania składników krwi, w bankach krwi, przeprowadzono na modelu zwierzęcym. Badania te wykazywały, że w krwi mysiej mogą one przeżyć przez 7 dni przechowywania w 4°C. Taką krew przetaczano z kolei myszom z obniżoną odpornością CB17 SCID (SCID – severe combined immunodeficiency) oraz myszom z prawidłową odpornością. W obu grupach obserwowano spirochetemię, przy czym u myszy z prawidłową odpornością tylko przejściową. To

pokazało, że transmisja *B. miyamotoi* poprzez transfuzję krwi może występować u zwierząt doświadczalnych, co sugeruje, że może ona również wystąpić u ludzi [24].

Kolejnym badaniem było dodanie do świeżo pobranej ludzkiej krwi żywych krętków *B. miyamotoi* lub zakażonego *B. miyamotoi* osocza. Rozdzielone składniki: czerwone krwinki, osocze i płytki krwi wstrzykiwano myszom z obniżoną odpornością gatunku CB17 SCID lub myszom immunokompetentnym typu dzikiego *Peromyscus leucopus*, a także hodowano *in vitro*, bezpośrednio po rozdzieleniu i po przechowywaniu w odpowiednich warunkach. W dwóch niezależnych eksperymentach *B. miyamotoi* wykrywano w rozmazie krwi u wszystkich myszy CB17 SCID zainfekowanych zakażonymi czerwonymi krwinkami, przechowywanymi przez 21 i 42 dni. Zakażenie obserwowano także u zwierząt, którym podano świeże osocze i płytki otrzymane z pełnej krwi zakażonej *B. miyamotoi*. Żadna z myszy, które otrzymały osocze przechowywane 30 dni w  $-20^{\circ}\text{C}$ , nie miała jakichkolwiek oznak infekcji. U 9 z 10 myszy *P. leucopus* (dziki typ myszy) wykazano krążące krętki we krwi po podaniu świeżych oraz przechowywanych 21 dni w  $4^{\circ}\text{C}$  czerwonych krwinek. Krwinki czerwone przechowywane 42 dni w  $4^{\circ}\text{C}$  wywołały zakażenie u 5 z 10 myszy, którym je zaaplikowano. Próbkami osocza i płytek krwi zaszczepione przed przechowywaniem zainfekowały odpowiednio 5 z 10 i 6 z 10 *P. leucopus*. Żadna z myszy typu dzikiego nie została zainfekowana zamrożonymi próbkami osocza. Myszy CB17-SCID wykazały spirochetemię w zakresie od  $10^4$  do  $10^8/\text{ml}$ , a u myszy *P. leucopus* było znacznie niższe (najwyższe miano  $10^5/\text{ml}$ ). Badania te wskazały, że tylko część bakterii nie przeżywa dłuższego okresu przechowywania w krwinkach czerwonych. Ponadto, odpowiednia filtracja nie jest skuteczna i nie zapobiega obecności krętków w koncentratkach krwinek płytkowych. Jedynie zamrożone osocze nie stanowi zagrożenia. [51]. Obserwacje te są szczególnie istotne w świetle opisanych, związanych z przetoczeniami krwi lub preparatów krwiopochodnych przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z obniżoną odpornością.

Wzrost liczby zakażeń wywoływanych przez krętki przenoszone przez kleszcze u ludzi, wymaga monitorowania, a zakażenie *B. miyamotoi* należy umieścić na liście nowo pojawiających się patogenów (emerging pathogens), które mogą stanowić przyszłe zagrożenie dla bezpieczeństwa gromadzonych i przechowywanych rezerw składników krwi [51].

### 3. Gorączki plamiste

Ze względu na gatunek riketsji wywołujących zakażenie i miejsce występowania, grupa gorączek plamistych (Spotted Fever Group rickettsioses) to szereg cho-

rób, z których najczęściej występującymi są: gorączka plamista Gór Skalistych (Rocky Mountain spotted fever – RMSF) występująca na terenie Ameryki Północnej i Południowej wywoływana przez *Rickettsia rickettsii* oraz występujące na terenie Eurazji gorączka guzkowa wywoływana przez *R. conorii*, TIBOLA/DEBONEL wywoływana przez *R. slovaca*, *R. raoultii* i *R. rioja*, zakażenia wywoływane przez *R. helvetica* i północnoazjatycka gorączka kleszczowa wywoływana przez *R. sibirica*. Charakterystycznymi objawami tych chorób są wysoka gorączka i towarzyszące jej zmiany skórne. Najczęściej stwierdza się zmianę pierwotną w postaci strupa, w miejscu ukłucia przez zakażonego stawonoga oraz wysypkę plamistą, grudkową lub plamisto-grudkową. Rezerwuarem zakażeń są różne gatunki zwierząt, z których bakterie przenoszone są na człowieka przez stawonogi [4, 43].

Komórkami docelowymi dla riketsji są komórki śródbłonna naczyń, do których wnikają i w których następuje ich namnażanie. W ich wyniku dochodzi do nacieków leukocytnych w ścianach naczyń krwionośnych i w przestrzeniach okołonaczyńniowych. Prowadzi to do uszkodzenia naczyń włosowatych, tętniczek i małych tętnic, a w konsekwencji do wybroczyn i wylewów. Przeżywalność riketsji w pobranej próbce krwi jest bardzo ograniczona. Z badań laboratoryjnych wynika, że nie przekracza ona 24 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej czy w  $4^{\circ}\text{C}$ . Żywe bakterie izoluje się jedynie z próbek przechowywanych w  $-70^{\circ}\text{C}$  [4].

Dotychczas opisano jeden przypadek zakażenia riketsjami z grupy gorączek plamistych związany z transfuzją. Przetoczona krew pochodziła od bezobjawowego dawcy, u którego objawy wystąpiły dopiero 3 dni później. Dawca zmarł po sześciu dniach od pojawienia się objawów gorączki plamistej Gór Skalistych. U chorego na anemię biorcy, gorączka niewiadomego pochodzenia i ból głowy wystąpiły po 6 dniach od transfuzji. Po informacji ze szpitala o zachorowaniu dawcy krwi natychmiast rozpoczęto skuteczne leczenie RMSF u biorcy. Zakażenie *R. rickettsii* u biorcy potwierdzono laboratoryjnie metodami serologicznymi, próbą biologiczną i hodowlą komórkową [57].

### 4. Ludzka granulocytna anaplazmoza

Gram-ujemna bakteria *Anaplasma phagocytophilum*, to wewnątrzkomórkowy patogen występujący w granulocytach obojętnochłonnych i neutrofilach, wywołuje ludzką granulocytarną anaplazmozę (human granulocytic anaplasmosis – HGA). Objawy anaplazmozy zwykle pojawiają się w ciągu 1–2 tygodni po ukłuciu zakażonego kleszcza. Objawy to gorączka powyżej  $39^{\circ}\text{C}$ , dreszcze, bóle mięśni i silne bóle głowy, nudności

oraz wymioty, biegunka, a także utrata apetytu. Rzadko występuje powiększenie wątroby i śledziony, u ok. 33% chorych obserwuje się wysypkę. Anaplazmoza może mieć ciężki przebieg u pacjentów nieleczonych i z chorobami przewlekłymi. Około jedna trzecia do połowy przypadków objawowych w USA wymaga hospitalizacji, a 3% do 7% ma powikłania zagrażające życiu [8, 12, 32, 38].

W Polsce zgłaszane są pojedyncze przypadki anaplazmozy. Od stycznia 2009 roku do lipca 2019 roku odnotowano 31 przypadków zachorowań (zapadalność 0,01–0,02 na 100 tys. mieszkańców) podanych ogólnie jako występowanie gorączek plamistych i innych riketsjoz (Meldunki Epidemiologiczne Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, NIZP-PZH). Przypuszcza się, że zgłoszona liczba przypadków anaplazmozy jest wysoce zaniżona, ze względu na nietypowe objawy kliniczne oraz ograniczony dostęp do diagnostyki laboratoryjnej.

Patogen *A. phagocytophilum* po przeniknięciu do organizmu rozprzestrzenia się drogą naczyń krwionośnych oraz chłonnych. Atakuje krwinki białe, komórki układu krwiotwórczego oraz siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie namnaża się w wakuolach cytoplazmatycznych. W wątrobie, śledzionie, sercu, nerkach i płucach a czasem w oponach mózgowo-rdzeniowych, pojawiają się okołonaczyniowe nacieki limfocytarne. Rozpad zakażonych komórek prowadzi do uwolnienia drobnoustrojów do krwi i dalszego rozprzestrzeniania się zakażenia. Zgodnie z badaniami *A. phagocytophilum* pozostaje zdolna do życia w próbce krwi i zakażenia do 18 dni przechowywania w temperaturze 2–8°C [2, 32].

Rozpoznanie ludzkiej anaplazmozy granulocytarnej opiera się głównie na badaniach serologicznych, identyfikacji charakterystycznych moruli tj. wewnątrzcytoplazmatycznych agregatów komórek bakteryjnych, widocznych w granulocytach, w rozmazach krwi obwodowej (25% do 75% pacjentów) i wykrywaniu DNA metodą PCR (67% do 90% pacjentów). Czułość metod bezpośrednich jest najwyższa w pierwszym tygodniu zakażenia [8].

Dotychczas udokumentowano szereg przypadków zakażeń HGA poprzez transfuzję w USA, a badania 992 dawców krwi z Connecticut i Wisconsin wykazały obecność przeciwciał dla *A. phagocytophilum* u 0,4% do 0,9% osób. Brak procedur do kontroli produktów krwi w kierunku zakażenia *A. phagocytophilum*, stąd w latach 2007–2015 odnotowano co najmniej 9 przypadków występowania anaplazmozy nabytej poprzez transfuzję zakażonych produktów krwiopochodnych, zawierających zredukowaną liczbę leukocytów [2, 6].

W Wisconsin w 2012 roku hospitalizowany z powodu ciężkich urazów mężczyzna otrzymał 25 składników krwi. W rozmazach krwi obwodowej pacjenta 16 dni po transfuzji zaobserwowano charakterystyczne

morule. Rozpoznanie HGA potwierdzono również metodą PCR i wykryciem swoistych przeciwciał klasy IgM i IgG dla *A. phagocytophilum*. PCR dał wynik pozytywny w 22 dniu. Testy serologiczne były ujemne dla obydwu klas przeciwciał IgM i IgG od 14 do 23 dnia po transfuzji. Zbadano także próbki kontrolne wszystkich 12 dawców. Dostarczone sześć próbek kontrolnych od 52-letniej kobiety (dawcy koncentratów krwinek czerwonych i płytek krwi) dały wyniki wysoko dodatnie w klasie IgG; w jednej próbce wykryto DNA *A. phagocytophilum*. Kobieta pochodziła z Nowego Jorku, regionu endemicznego dla anaplazmozy. Zgłaszała ona ukąszenie kleszcza jesienią 2012 r. i deklarowała, że nie wyjeżdżała poza Nowy Jork w tym czasie. Zakażenie przeszła bezobjawowo i nie była leczona [53].

W 2015 opisano przypadek 34-letniej ciężarnej kobiety z Massachusetts z cechami  $\beta$ -talasemii. Kobieta otrzymała dziewięć transfuzji ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych. W 32 tygodniu ciąży zdiagnozowano u niej HGA związane z transfuzją krwi. Skutecznie leczona rifampicyną, urodziła zdrowe dziecko, które po porodzie miało ujemny wynik w kierunku HGA. Chory dawca krwi został zidentyfikowany i poddany odpowiednim procedurom [47]. W 2013 roku, opisano 64-letniego pacjenta z ostrym krwawieniem do przewodu pokarmowego. Był on hospitalizowany i otrzymał 5 jednostek ubogoleukocytarnych krwinek czerwonych. Jego stan ustabilizował się i został wypisany. Po 2 dniach został przyjęty ponownie z bólem głowy, gorączką i dreszczami. W 5 dniu od ponownego przyjęcia wykryto u niego w rozmazie krwi obwodowej, polimorfojądrowe leukocyty zawierające morule z *A. phagocytophilum* [1]. Źródłem zakażenia *A. phagocytophilum*, może być ubogoleukocytarny koncentrat płytek krwi. A pozytywny wynik badania PCR i bardzo wysoki poziom swoistych przeciwciał klasy IgG, nawet przy braku przeciwciał klasy IgM, może wskazywać na aktywne zakażenie dawcy [1, 53].

W 2015 roku pojawiła się praca wskazująca, że zastosowanie filtrów leukoredukcyjnych w przygotowaniu produktów z krwi do transfuzji, znacząco redukuje, jednak nie eliminuje ryzyka zakażenia *A. phagocytophilum* [41]. W tym samym roku, opisano przypadek zakażenia *A. phagocytophilum* poprzez transfuzję koncentratów krwinek płytkowych, otrzymywanych metodą aferezy. Zakażenie *A. phagocytophilum* było potwierdzone pozytywnym wynikiem badania PCR i dodatnimi wynikami badań serologicznych jednego z 16 dawców oraz pozytywnym wynikiem badania PCR i serokonwersją u biorcy [13].

U przewlekle chorych zakażenie *A. phagocytophilum* może doprowadzić do śmierci. Tak było w 2018 roku w przypadku 78 letniego pacjenta z Nowego Jorku z niedoborem czynnika XI, który cierpiał również na chorobę wieńcową, zastoinową niewydolność serca, cukrzycę

i przewlekłą chorobę nerek. Po resekcji pęcherza moczowego (nowotwór), ze względu na nawracający krwimocz i objawową niedokrwiłość podano mu dwanaście jednostek ubogoleukocytarnych czerwonych krwinek (napromieniowanych). Pacjent otrzymał także 14 transfuzji osocza, aby utrzymać odpowiedni poziom czynnika XI. W 20. dniu pobytu w szpitalu, niespodziewanie zaczął gorączkować, pojawił się u niego częstoskurcz i niedociśnienie. Pobrano posiewy, a pacjentowi podano leki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania (piperacylina / tazobaktam i wankomycyna). Pomimo leczenia i ujemnych posiewów krwi, moczu i gardła, pacjent nadal gorączkował, miał duszność, niedotlenienie i zwiększone stężenia troponiny. Rozwinęła się także małopłytkowość i leukopenia. W 4 dniu gorączki zaobserwowano skupiska bakterii w obrębie granulocytów obojętnochłonnych, odpowiadające obrazowi zakażenia *A. phagocytophilum*. Pacjentowi podano doksycyklinę (100 mg dożylnie co 12 godzin) i pobrano krew na badania w kierunku anaplazmozy. Pacjent doznał wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej i zmarł 24 godziny po rozpoczęciu podawania doksycykliny. Wyniki testu immunofluorescencyjnego przeciwiała dla *A. phagocytophilum* pozostały ujemne. W biopatach śledziony i próbkach szpiku kostnego wykryto metodą PCR fragmenty DNA *A. phagocytophilum*. Dawca został odsunięty od pobrań krwi na 90 dni [15].

Wszystkie powyższe przypadki wskazują, że ograniczenia w medycynie transfuzyjnej wynikające z braku odpowiednich badań przesiewowych w kierunku *A. phagocytophilum*, a także braku zaleceń tych badań przed podaniem krwi biorcy, stanowią poważny problem, a zarazem wyzwanie dla lekarzy. Ich wdrożenie nie jest rozważane, ponieważ przeniesienie zakażenia *A. phagocytophilum* w czasie transfuzji, uważa się za niezwykle rzadkie zdarzenie.

## 5. Zakażenia *Bartonella* sp.

Bakterie z rodzaju *Bartonella* to Gram-ujemne bakterie dobrze przystosowane do wewnątrzkomórkowego pasożytnictwa, zwykle wywołujące przewlekłe, bezobjawowe zakażenia. U ludzi *Bartonella* spp. mogą wywoływać u osób immunokompetentnych, takie choroby jak: choroba kociego pazura, gorączka okopowa, a u osób z obniżoną odpornością angiomatoza bakteryjna (*bacillary angiomatosis*), zapalenie wsierdza, zapalenie wielostawowe lub *peliosis hepatitis*. Bakterie te były wyizolowane od wielu gatunków zwierząt, takich jak koty, psowate, gryzonie, przeżuwacze. Są przenoszone głównie przez bezpośredni kontakt uszkodzonej skóry ze śliną (zadrapania i ugryzienia zwierząt) lub przez stawonogi, takie jak: muchy, pchły, wszy i kleszcze [9]. Scharakteryzowanych jest co najmniej 40 gatun-

ków lub podgatunków *Bartonella* spp. Wspólną cechą łączącą różne gatunki *Bartonella* spp. jest ich hemotropowy cykl życiowy związany ze zdolnością do przeżywania i namnażania się wewnątrz erytrocytów. W jego wyniku dochodzi do odtworzenia około 15 komórek potomnych. Do pobierania składników odżywczych wykorzystuje białka wiążące hem (Hbbs) i *locus* wykorzystania hemu [37, 46]. Bakterie wewnątrz erytrocytu są chronione zarówno przed humoralną, jak i komórkową odpowiedzią immunologiczną. To unikalne przystosowanie do kolonizacji także zwiększa szanse na przeniesienie do innych gospodarzy przez krew. Wiadomo, że *B. henselae* może przetrwać do 35 dni w krwinkach czerwonych przechowywanych w temperaturze 4°C [31]. *B. bacilliformis* może przeżyć nawet 24–30 miesięcy przechowywania w temperaturze 4°C w próbkach krwi obwodowej od pacjentów z kliniczną diagnozą choroby Carriona [45].

Dane dotyczące częstości występowania DNA *Bartonella* spp. u dawców krwi różnią się. Wśród przebadanych w Chile metodą PCR i sekwencjonowaniem 140 próbek krwi dawców, w 13,6% z nich stwierdzono obecność fragmentów DNA *B. henselae*. Tak dużą liczbę wyników dodatnich, autorzy tłumaczą bardzo wysokim odsetkiem zakażonych tymi drobnoustrojami kotów w tym kraju [35]. W innym badaniu materiał genetyczny *Bartonella* spp. wykryto u 16 spośród 500 dawców krwi (3,2%). Amplifikacja i sekwencjonowanie DNA pozwoliły zidentyfikować u 15 z nich (3%) zakażenie *B. henselae*, a u jednego dawcy (0,2%) zakażenie *B. clarridgeiae*. Równoczesne analizy zebranych ankiet pokazały, że zakażenie krwi *B. henselae* lub *B. clarridgeiae* wiązało się z kontaktem z kotem lub historią ukłucia przez kleszcza. Kontakt z kotem zwiększał ryzyko wystąpienia bartonelozy trzykrotnie. Podobnie dawcy krwi pracujący w zawodach związanych ze zwierzętami, byli siedmiokrotnie bardziej podatni na zakażenie tymi patogennymi bakteriami. U szwedzkich dawców krwi, kontakt z kotami był również czynnikiem ryzyka wystąpienia zakażenia *B. elizabethae*. Dlatego wszystkie te czynniki ryzyka należy wziąć pod uwagę w kwalifikowaniu dawców [10].

Identyfikacja czynnika zakaźnego, jakim jest bakteria *Bartonella* spp. jest trudna. W Brazylii opisano przypadek 49-letniego mężczyzny, który przez trzy lata cierpiał na zespół mielodysplastyczny. W związku z chorobą pacjent potrzebował częstych transfuzji krwi. Po transfuzji wystąpiły u niego gorączka i ból brzucha. Stan ulegał poprawie dzięki dwóm cyklom dożylniej ciprofloksacyny. Prawie 120 dni po rozpoczęciu drugiego cyklu leczenia, stwierdzono u niego utratę masy ciała o 16 kg i gorączkę. Przeprowadzone badania przesiewowe pod kątem gorączki niewiadomego pochodzenia, w tym zakażenia bartonellami, nie przyniosły rezultatu. U pacjenta nastąpiła poprawa po otrzymaniu

doustnej doksycykliny i dożylniej ciprofloksacyny. Po 15 dniach pacjent został wypisany z zaleceniem cztero-miesięcznej doustnej kuracji doksycykliną i ciprofloksacyną. Osiem miesięcy po antybiotykoterapii pacjent otrzymał allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. Pięć dni po przeszczepie pacjent znów zaczął gorączkować i zmarł. Z próbki krwi pobranej przed śmiercią, ponownie przeprowadzono badania mikrobiologiczne i molekularne. Badania molekularne z krwi były ujemne, ale w hodowli na podłożu stałym (agar Bordet-Gengou z 30% krwią barania) wykazano wzrost *B. henselae*. Identyfikację szczepu potwierdzono sekwencjonowaniem [11].

## 6. Babeszjoza

Babeszjoza, zaliczana do grupy tzw. nowo pojawiających się chorób infekcyjnych (emerging infectious diseases), jest wywoływana przez wewnątrzkrwinkowe pierwotniaki *Babesia*. Naturalnym rezerwuarem tych pierwotniaków są zwierzęta [60]. Zwykle zarażenie jest wynikiem ukłucia przez kleszcza z rodzaju *Ixodes*, który należy do kompetentnych wektorów tych pasożytów, ale może też być przeniesione z człowieka na człowieka drogą krwionośną [22]. Babeszjozę u ludzi powoduje kilka z ponad stu dotychczas opisanych gatunków tych pierwotniaków. Do najczęściej spotykanych należą zarażenia *Babesia microti*, które stanowią większość spośród około 2000 odnotowywanych rocznie przypadków babeszjozy, występującej endemicznie w niektórych regionach Stanach Zjednoczonych [25]. W innych częściach świata przypadki zarażeń tym gatunkiem stwierdzane są sporadycznie, przy czym tylko trzy, w tym dwa bezobjawowe, dotychczas opisano w Europie [20, 56]. W krajach europejskich czynnikiem etiologicznym objawowej babeszjozy jest głównie *Babesia divergens* – około 50 dotychczas rozpoznanych przypadków [16, 21, 64]. W badaniach retrospektywnych belgijskich pacjentów z historią ukłucia przez kleszcza i klinicznymi objawami chorób odkleszczowych, obecność przeciwciał przeciwko *B. divergens* wykryto u około 33% zbadanych. Więcej, bo około 40% osób w tej grupie posiadało przeciwciała przeciwko *B. venatorum* [18, 29]. Pojedyncze przypadki zarażeń *B. venatorum* stwierdzono w takich krajach jak: Włochy, Austria, Szwecja, Niemcy i Francja [19, 36]. Tereny endemiczne dla tego gatunku *Babesia* występują na terenie Azji, gdzie wykrywane są też zarażenia *B. microti* oraz przypadki inwazji nowymi dla człowieka szczepami/genogatunkami *Babesia*. *B. duncani* jest czynnikiem etiologicznym sporadycznych zachorowań w Stanach Zjednoczonych.

Okres inkubacji babeszjozy *B. microti* wynosi od 1 do 4 tygodni po ukłuciu przez kleszcza, a po transfuzji

od 1 do 9 tygodni i w rzadkich przypadkach może trwać nawet do 6 miesięcy [3, 19]. Zarażenie może przebiegać bezobjawowo lub z towarzyszeniem objawów grypopodobnych. Początkowo pojawia złe samopoczucie, następnie najczęściej: gorączka do 40°C, której towarzyszą dreszcze i poty, bóle głowy i bóle mięśniowe. U osób immunokompetentnych objawy chorobowe ustępują zwykle bez leczenia w okresie dwóch tygodni, jednak złe samopoczucie i znużenie mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy. W laboratoryjnych badaniach krwi u chorych na babeszjozę można stwierdzić niski hematokryt i poziom hemoglobiny, podwyższoną liczbę retikulocytów, obniżony poziom płytek krwi. U pacjentów z obniżoną odpornością spowodowaną: zaawansowanym wiekiem, wcześniactwem, asplenią, zakażeniem HIV/AIDS, stosowaniem środków immunosupresyjnych, przebieg babeszjozy jest ciężki, obarczony dużym ryzykiem powikłań, takich jak: niedokrwistość hemolityczna, wykrzepianie wewnątrz-naczyniowe, ostre zespoły niewydolności oddechowej i sercowo-naczyniowej. W badaniach laboratoryjnych u chorych z przebiegiem ciężkim we krwi stwierdzany jest podwyższony poziom enzymów wątrobowych, a w moczu: hematuria, hemoglobinuria i urobilinogen. Ponieważ większość biorców preparatów krwi stanowią osoby hospitalizowane ze współwystępującymi chorobami, w tej grupie odsetek przypadków śmiertelnych babeszjozy potransfuzyjnej osiąga niekiedy 20% [5, 23].

W celu potwierdzenia przypadku babeszjozy niezbędne jest wykonanie badania krwi obwodowej. Złoty standard diagnostyczny nadal stanowią badania mikroskopowe rozmazów krwi zabarwionych barwnikiem Giemsy, które przy niskiej parazytemii, 1–10% zarażonych krwinek, muszą być kilkukrotnie powtarzane w kolejnych dniach w odstępach 8–12 godzinnych. Zastosowanie metod molekularnych znacząco zwiększa swoistość i czułość badania, pozwalając wykryć parazytemię na poziomie 0,0001%. Jednak na rynku europejskim nadal niedostępne są wystandaryzowane testy komercyjne, pozwalające wykryć wszystkie chorobotwórcze dla człowieka *Babesia* [44, 50].

Stwierdzono, że spośród chorób pasożytniczych przenoszonych przez krew, babeszjoza stanowi największe zagrożenie dla bezpieczeństwa krwiodawstwa [28]. Dawka inwazyjna *Babesia* jest niska, dla osób z dysfunkcjami układu immunologicznego poddawanych transfuzji zagrożenie może stanowić nawet pojedynczy zarażony erytrocyt. Dotychczas nie opracowano metod inaktywacji piroplazm obecnych w krwinkach. Wewnątrz krwinek *Babesia* pozostają żywotne po zastosowaniu konwencjonalnych metod redukcji czynników chorobotwórczych, takich jak napromieniowywanie, kriokonserwacja czy leukoredukcja [17, 28].

Problem potransfuzyjnej babeszjozy jest najbardziej widoczny w Stanach Zjednoczonych, gdzie stały wzrost

rejestrowanych przypadków niejako wymusza podejmowanie działań prewencyjnych [26].

Podstawowym narzędziem oceny ryzyka przeniesienia patogenów przez donacje krwi zakażonych dawców nadal pozostaje kwestionariusz zawierający pytania dotyczące: pobytu na terenach endemicznego występowania choroby, zachorowania na babeszjozę, epizodów pokłucia przez kleszcze. Jednak częsty brak świadomości dawcy o przebyciu babeszjozy, spowodowany brakiem charakterystycznych objawów klinicznych i występowaniem zarażeń bezobjawowych, sprawia, że taki system weryfikacji dawców jest niewystarczający [30]. Swoje ograniczenia, nie tylko ekonomiczne, mają także przesiewowe badania dawców krwi. Wykrycie przeciwciał przeciwko *B. microti* nie jest równoznaczne z aktywnym zarażeniem, gdyż mogą się one utrzymywać długo po przechorowaniu lub próba mogła zostać pobrana w czasie trwania tzw. okna serologicznego. Badania za pomocą metod molekularnych są także obciążone błędem, ze względu na limit detekcji DNA pasożyta, określony przez niewielką ilość próbki przeznaczonej do badań przy występującej u bezobjawowych dawców niskiej parazytemii [30, 54]. Jednak wyniki badań przesiewowych donacji krwi, przeprowadzone w latach 2012–2018 przez Amerykański Czerwony Krzyż, z wykorzystaniem testów firmy IMUGEN, w ramach procedury kontrolnej FDA dla nowych produktów medycznych, wykazały skuteczność takich badań w ograniczaniu ryzyka występowania babeszjozy potransfuzyjnej na terenach endemicznych [52]. Między innymi na ich podstawie, w maju 2019 r. przedstawiono nowe rekomendacje dotyczące redukcji ryzyka występowania przypadków babeszjozy przenoszonej przez transfuzje w Stanach Zjednoczonych. Wśród nich, znalazł się zmodyfikowany kwestionariusz dla dawców oraz badania laboratoryjne każdej donacji z terenów endemicznych z wykorzystaniem testu mole-

kularnego do detekcji DNA *Babesia microti*, zaaprobowanego przez FDA (Imugen Babesia microti Nucleic Acid Test). Zarekomendowano także wykorzystanie licencjonowanych na terenie USA systemów redukcji *Babesia* w preparatach płytek krwi i plazmy [42, 55].

Pomimo występowania w środowisku *Babesia* chorobotwórczych dla ludzi, ze względu na niską liczbę występujących zarażeń na terenie Europy, nie podjęto szczególnych regulacji dotyczących bezpieczeństwa krwiodawstwa. Odnotowane w ankiecie przechorowanie babeszjozy jest podstawą do dyskwalifikacji stałej dla kandydatów na dawców krwi lub dawców krwi allogenicznej oraz przeciwwskazaniem do jej pobrania.

## 7. Podsumowanie

Przewiduje się, że zmiany klimatyczne na świecie, w tym też w Polsce spowodują rozszerzenie zasięgu występowania wektorów chorób zakaźnych, wydłużenie okresu ich aktywności oraz zwiększenie wielkości populacji. Zjawiska te, w połączeniu ze zwiększającą się mobilnością ludzi, ułatwiają szybsze wprowadzanie i rozprzestrzenianie się chorób wektorowych. Wskazuje to na zasadność rozważenia możliwości wprowadzenia do kwestionariusza dodatkowego pytania dotyczącego ekspozycji na kleszcze, szczególnie na obszarach geograficznych ich endemicznego występowania. W przypadkach uzasadnionych, właściwe jest zastosowanie zatwierdzonych metod diagnostycznych do monitorowania jałowości preparatów krwi w kierunku czynników chorób odkleszczowych. Dodatkowo niezbędne jest monitorowanie środowiska poprzez aktywny nadzór, pod kątem pojawienia się nowych rezerwuarów i wektorów czy zmian w sposobie transmisji drobnoustrojów, co docelowo także może przyczynić się do zminimalizowania zagrożenia u biorców krwi.

Tabela I

Okresy inkubacji i obecności we krwi oraz przeżywalności w preparatach krwiopochodnych chorobotwórczych drobnoustrojów przenoszonych przez kleszcze

Drobnoustrój	Okres		Żywotność w preparatach krwi (liczba dni/temperatura)
	Inkubacji choroby	Bakteriemii/parazytemii	
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	do kilku tygodni (średnio 10 dni)	od 10 dnia do kilku tygodni	36/4°C
<i>Borrelia myiamotoi</i>	od 4 do 20 dni	brak danych	42/4°C
<i>Rickettsia</i> spp. (Spotted Fever Group)	5–15 dni (średnio 7–10 dni)	do 2 tygodni od pojawienia się gorączki	14°C
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	10–14 dni	od kilku dni do 2–3 tygodni	18/2–8°C
<i>Bartonella</i> spp.	ok. 3 tygodnie (14–30 dni)	od 3–4 dnia zakażenia do kilku dni-tygodni	35/4°C
<i>Babesia microti</i>	1–9 tygodni, w rzadkich przypadkach do 6 miesięcy (potransfuzyjna) 1–6 tyg. po ukłuciu przez kleszcza	powyżej roku u pacjentów leczonych, powyżej dwóch lat u osób nieleczonych, możliwe nawroty choroby	3/~25°C i 21/4°C

## Piśmiennictwo

1. Alhumaidan H., Westley B., Esteva C., Berardi V., Young C., Sweeney J.: Transfusion-transmitted anaplasmosis from leukoreduced red blood cells. *Transfusion*, **53**, 181–186 (2013)
2. Bakken J.S., Dumler J.S.: Human granulocytic anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* **29**, 341–355 (2015)
3. Bloch E.M., Kumar S., Krause P.J.: Persistence of *Babesia microti* infection in Humans. *Pathogens*, **8**, 102 (2019)
4. Brouqui P., Parola P., Fournier P.E., Raoult D.: Spotted fever rickettsioses In southern and eastern Europe. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **49**, 2–12 (2007)
5. Bush M.P., Bloch E.M., Kleinman S.: Prevention of Transfusion Transmitted Infections. *Blood*, DOI 10.1182/blood-2018-11-833996 (2019)
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Anaplasma phagocytophilum* transmitted through blood transfusion-Minnesota, 2007. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* **57**, 1145–1148 (2008)
7. Chmielewski T., Tylewska-Wierzbanska S.: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in healthy population in Poland. *Przegl. Epidemiol.* **56**, 33–38 (2002)
8. Choi S., Cho Y.U., Kim S.H.: Morulae in neutrophils: A diagnostic clue for human granulocytic anaplasmosis. *IDCases*, **14**, 15:e00506 (2019)
9. Deng H., Le Rhun D., Buffet J.P., Cotté V., Read A., Birtles R.J., Vayssier-Taussat M.: Strategies of exploitation of mammalian reservoirs by *Bartonella* species. *Vet. Res.* **43**, 1–15 (2012)
10. Diniz P.P., Velho P.E., Pitassi L.H., Drummond M.R., Lania B.G., Barjas-Castro M.L., Sowya S., Breitschwerdt E.B., Scorpio D.G.: Risk Factors for *Bartonella* species infection in blood donors from Southeast Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **21**, 10(3), e0004509 (2016)
11. Drummond M.R., Visentainer L., Almeida A.R., Angerami R.N., Aoki F.H., Velho P.E.N.F.: *Bartonella henselae* bacteremia diagnosed post-mortem in a myelodysplastic syndrome patient. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, **61**, e50 (2019)
12. Edginton S., Guan T.H., Evans G., Srivastava S. Human granulocytic anaplasmosis acquired from a blacklegged tick in Ontario. *CMAJ*, **26**, E363–E366 (2018)
13. Fine A.B., Sweeney J.D., Nixon C.P., Knoll B.M.: Transfusion-transmitted anaplasmosis from a leukoreduced platelet pool. *Transfusion*, **56**, 699–704 (2016)
14. Ginzburg Y., Kessler D., Kang S., Shaz B., Wormser G.P.: Why has *Borrelia burgdorferi* not been transmitted by blood transfusion? *Transfusion*, **11**, 2822–2826 (2013)
15. Goel R., Cushing M.M. i wsp.: Death from Transfusion-Transmitted Anaplasmosis, New York, USA, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* **24**, 1548–1550 (2018)
16. Gray J., Zintl A., Hildebrandt A., Hunfeld K.P., Weiss L.: Zoonotic babesiosis: overview of the disease and novel aspects of pathogen identity, *Ticks Tick Borne Dis.* **1**, 3–10 (2010)
17. Gubernot D.M., Nakhasi H.L., Mied P.A., Asher D.M., Epstein J.S., Kumar S.: Transfusion-Transmitted babesiosis in the United States: summary of a workshop, *Transfusion*, **49**, 2759–2771 (2009)
18. Herwald B.L., Pieniżek N.J. i wsp.: Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis In Europe. *Emerg. Infect. Dis.* **9**, 942–948 (2003)
19. Herwaldt B.L., Linden J.V., Bosserman E., Young C., Olkowska D., Wilson M.: Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann. Intern. Med.* **155**, 509–519 (2011)
20. Hildebrandt A., Gray J.S., Hunfeld K.P.: Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*, **41**, 1057–1072 (2013)
21. Hunfeld K.P., Hildebrandt A., Gray J.S.: Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int. J. Parasitol.* **38**, 1219–1237 (2008)
22. Kjemtrup A.M., Conrad P.A.: Human babesiosis: an emerging tick-borne disease, *Int. J. Parasitol.* **30**, 1323–1337 (2000)
23. Krause P.J.: Human babesiosis. *Int. J. Parasitol.* **49**, 165–174 (2019)
24. Krause P.J., Hendrickson J.E., Steeves T.K., Fish D.: Blood transfusion transmission of the tick-borne relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in mice. *Transfusion*, **55**, 593–597 (2015)
25. Krause P.J., Spielman A. i wsp.: Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **68**, 431–436 (2003)
26. LeBel II D.P., Moritz E.D., O'Brien J.J., Lazarchick J., Toromos L.M., Duong A., Fontaine M.J., Squires J.E., Stramer S.L.: Cases of transfusion-transmitted babesiosis occurring in non endemic areas: a diagnostics dilemma. *Transfusion*, **57**, 2348–2354 (2017)
27. Leiby D.A., Gill J.E.: Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. *Transfus. Med. Rev.* **18**, 293–306 (2004)
28. Leiby A.D., O'Brien S.F., Wendel S., Nguyen L.M., Delage G., Devare G.S., Hardiman A., Nakhasi L.H., Saulea S., Bloch M.E.: International survey on the impact of parasitic infections: frequency of transmission and current mitigation strategies. *Vox Sanguinis*, **114**, 17–27 (2019)
29. Lempereur L., Shiels B., Heyman P., Moreau E., Saegerman C., Losson B., Malandrin L.: A retrospective serological survey on human babesiosis in Belgium. *Clin. Microbiol. Infect.* **21**, 96.e1–7 (2015)
30. Lobo C.A., Cursino-Santos J.R., Alhassan A., Rodrigues M.: *Babesia*: An emerging infectious threat in transfusion in medicine. *Plos Pathog.* **9**, 1–3 (2013)
31. Magalhães R.F., Pitassi L.H., Salvadego M., de Moraes A.M., Barjas-Castro M.L., Velho P.E.: *Bartonella henselae* survives after the storage period of red blood cell units: is it transmissible by transfusion? *Transfus. Med.* **18**, 287–291 (2008)
32. McFee R.B.: Tick borne illness – Anaplasmosis. *Dis. Mon.* **64**, 181–184 (2018)
33. Nadelman R.B., Sherer C., Mack L., Pavia C.S., Wormser G.P.: Survival of *Borrelia burgdorferi* in human blood stored under blood banking conditions. *Transfusion*, **30**, 298–301 (1990)
34. Nowakowski J., McKenna D., Nadelman R.B., Bittker S., Cooper D., Pavia C., Holmgren D., Visintainer P., Wormser G.P.: Blood cultures for patients with extracutaneous manifestations of Lyme disease in the United States. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 1733–1735 (2009)
35. Núñez M.A., Contreras K., Depix M.S., Geoffrey E., Villagra N., Mellado S., Salinas A.M.: Prevalence of *Bartonella henselae* in blood donors and risk of blood transmission in Chile. *Rev. Chilena Infectol.* **34**, 539–543 (2017)
36. Paleau A., Candolfi E., Souply L., De Briel D., Delarbre J.M., Lipsker D., Jouglin M., Malandrin L., Hansmann Y., Martinot M.: Human babesiosis in Alsace. *Med. Mal Infect.* doi: 10.1016/j.medmal.2019.08.007. (2019)
37. Parrow N.L., Abbott J., Lockwood A.R., Battisti J.M., Minnick M.F.: Function, regulation, and transcriptional organization of the hemin utilization locus of *Bartonella quintana*. *Infect. Immun.* **77**, 307–316 (2009)
38. Pascoe E.L., Stephenson N., Abigana A., Clifford D., Gabriel M., Wengert G., Brown R., Higley M., Bloch E.M., Foley J.E.: Human Seroprevalence of Tick-Borne *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, and *Rickettsia* Species in Northern California. *Vector Borne Zoonotic Dis.* doi: 10.1089/vbz.2019.2489 (2019)
39. Perkins H.A., Busch M.P.: Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*, **50**, 2080–2099 (2010)



40. Pollack R.J., Telford S.R. 3rd, Spielman A.: Standardization of medium for culturing Lyme disease spirochetes. *J. Clin. Microbiol.* **31**:1251–1255 (1993)
41. Proctor M.C., Leiby D.A. Do leukoreduction filters passively reduce the transmission risk of human granulocytic anaplasmosis? *Transfusion*, **55**, 1242–1248 (2015)
42. Recommendations for reducing the risk of transfusion-transmitted babesiosis guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Docket Number: FDA-2018-D-2478 (2019)
43. Richards A.L.: Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **64**, 107–110 (2012)
44. Rożej-Bielicka W., Masny A., Gołąb E.: High-resolution melting PCR assay, applicable for diagnostics and screening studies, allowing detection and differentiation of several *Babesia* spp. infecting humans and Animals. *Parasitol. Res.* **116**, 2671–2681 (2017)
45. Ruiz J., del Valle J. i wsp.: Long time survival of *Bartonella bacilliformis* in blood stored at 4°C. A risk for blood transfusions. *Blood Transfus.* **10**, 563–564 (2012)
46. Saenz H.L., Engel P., Stoeckli M.C., Lanz C., Raddatz G., Vayssier-Taussat M., Birtles R., Schuster S.C., Dehio C.: Genomic analysis of *Bartonella* identifies type IV secretion systems as host adaptability factors. *Nat. Genet.* **39**, 1469–1476 (2007)
47. Shields K., Cumming M., Rios J., Wong M.T., Zwicker J.I., Stramer S.L., Alonso C.D.: Transfusion-associated *Anaplasma phagocytophilum* infection in a pregnant patient with thalassemia trait: a case report. *Transfusion*, **55**, 719–725 (2015)
48. Stanek G., Strle F.: Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol. Rev.* **42**, 233–258 (2018)
49. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F.: Lyme borreliosis. *Lancet*, **9814**, 461–473 (2012)
50. Teal A.E., Habura A., Ennis J., Keithly J.S., Madison-Antenucci S.A.: New real-time PCR assay for improved detection of the parasite *Babesia microti*. *J. Clin. Microbiol.* **50**, 903–908 (2012)
51. Thorp A.M., Tonnetti L.: Distribution and survival of *Borrelia miyamotoi* in human blood components. *Transfusion*, **56**, 705–711 (2016)
52. Tonetti L., Townsend R.L., Deisting B.M., Haynes J.M., Dodd R.Y., Stramer L.S.: The impact of *Babesia microti* blood donation screening. *Transfusion*, **59**, 593–600 (2019)
53. Townsend R.L., Moritz E.D., Fialkow L.B., Berardi V., Stramer S.L.: Probable transfusion-transmission of *Anaplasma phagocytophilum* by leukoreduced platelets. *Transfusion*, **54**, 2828–2832 (2014)
54. Villatoro T., Karp Katz J.: Transfusion – Transmitted Babesiosis, *Arch. Pathol. Lab. Med.* **143**, 130–134 (2019)
55. Ward S.J., Stramer S.L., Szczepiorowski Z.M.: Assessing the risk of *Babesia* to the United States blood supply using a risk-based decision-making approach: Report of AABB's Ad Hoc Babesia Policy Working Group (original report). *Transfusion*, **58**, 1916–1923 (2018)
56. Welc-Fałęciak R., Pawelczyk A., Radkowski M., Panczewicz S.A., Zajkowska J., Siński E.: First report of two asymptomatic cases of human infection with *Babesia microti* (Franca 1910) in Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* **22**, 51–54 (2015)
57. Wells G.M., Woodward T.E., Fiset P., Hornick R.B.: Rocky mountain spotted fever caused by blood transfusion. *JAMA*, **239**, 2763–2765 (1978)
58. Wilking H., Fingerle V., Klier C., Thamm M., Stark K.: Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among adults, Germany, 2008–2011. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 107–110 (2015)
59. Wormser G.P., Bittker S., Cooper D., Nowakowski J., Nadelman R.B., Pavia C.: Yield of large-volume blood cultures in patients with early Lyme disease. *J. Infect. Dis.* **184**, 1070–1072 (2001)
60. Wormser G.P., Liveris D., Nowakowski J., Nadelman R.B., Cavaliere L.F., McKenna D., Holmgren D., Schwartz I.: Association of specific subtypes of *Borrelia burgdorferi* with hematogenous dissemination in early Lyme disease. *J. Infect. Dis.* **180**, 720–725 (1999)
61. Wormser G.P., McKenna D., Carlin J., Nadelman R.B., Cavaliere L.F., Holmgren D., Byrne D.W., Nowakowski J.: Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann. Intern. Med.* **142**, 751–755 (2005)
62. Yabsley M.J., Shock B.C.: Natural history of zoonotic *Babesia*: Role of wildlife reservoirs. *Int. J. Parasit. Parasites Wildl.* **2**, 18–31 (2013)
63. Zákutná L., Dorko E., Rimárová K., Kizeková M.: Pilot cross-sectional study of three zoonoses (Lyme disease, tularaemia, leptospirosis) among healthy blood donors in Eastern Slovakia. *Cent. Eur. J. Public. Health*, **23**, 100–106 (2015)
64. Zintl A., Mulcahy G., Skerrett H.E., Taylor S.M., Gray J.S.: *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 622–636 (2003)