

Renata Welc-Falęciak^{1,3*}, Małgorzata Bednarska^{1,3}, Magdalena Szatan³,
Agnieszka Pawełczyk^{2,3}

¹Department of Parasitology, Faculty of Biology, University of Warsaw

²Department of Immunopathology of Infectious and Parasitic Diseases, Medical University of Warsaw

³Diagnostic Laboratory of Parasitic Diseases and Zoonotic Infections, Biological and Chemical Research Centre

Submitted in February, accepted in May 2018

Abstract: The studies on the occurrence and diversity of tick-borne infections in HIV-infected individuals have been few, and the subject has been relatively neglected when compared with other infections associated with HIV. Non-specific symptoms of tick-borne diseases pose a challenge in clinical care and may lead to misdiagnosis, especially in HIV-positive patients, who often experience many non-specific clinical symptoms. Additionally, in immunocompromised patients, a significant delay of antibody production may occur, and the results of a serological test may be misinterpreted. This review focuses on the most common tick-borne infections in HIV-positive patients in Europe.

1. Introduction. 2. Ticks as vectors. 3. Babesiosis. 3.1. Diagnostics and treatment. 4. Lyme borreliosis. 4.1. Diagnostics and treatment. 5. Rickettsiosis. 5.1. Diagnostics and treatment. 6. Conclusions

Patogeny przenoszone przez kleszcze u osób zakażonych wirusem niedoboru odporności (HIV-1)

Streszczenie: Badania dotyczące występowania i różnorodności patogenów przenoszonych przez kleszcze u osób zakażonych wirusem HIV są nieliczne w porównaniu z innymi infekcjami towarzyszącymi zakażeniom HIV. Nieswoiste symptomy chorób odkleszczowych stanowią wyzwanie w opiece klinicznej i mogą prowadzić do błędnej diagnozy, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem HIV, u których często występuje jednocześnie wiele, mało specyficznych objawów klinicznych. Dodatkowo u pacjentów z obniżoną odpornością może wystąpić znaczne opóźnienie wytwarzania przeciwciał, przez co wyniki testów serologicznych mogą być błędnie interpretowane. Niniejszy przegląd koncentruje się na najczęstszych infekcjach przenoszonych przez kleszcze u pacjentów zakażonych wirusem HIV w Europie.

1. Wprowadzenie. 2. Kleszcze jako wektory. 3. Babesjoza. 3.1. Diagnostyka i leczenie. 4. Borelioza z Lyme. 4.1. Diagnostyka i leczenie. 5. Riketsjozy. 5.1. Diagnostyka i leczenie. 6. Podsumowanie

Keywords: *Babesia, Borrelia, HIV, Rickettsia*

Słowa kluczowe: *Babesia, Borrelia, HIV, Rickettsia*

1. Introduction

Since the implementation of antiretroviral drugs and highly active antiretroviral therapy scheme (HAART), the prognosis for people with HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) has significantly improved. Currently, the survival time since the moment of diagnosing AIDS has increased from several months at the beginning of the epidemic to several dozen years [60]. In spite of this, in 2016, around 1 million people infected with HIV died worldwide [92]. In Poland, since 1985, the infection has been confirmed in over 22 thousand of people, of which 1.4 thousand have died [72]. Most fatal cases in the world are recorded in sub-Saharan African countries, where the frequency of opportunistic infections associated with HIV/AIDS is significantly higher [20]. Disorders of the immune system, which are a consequence of the decreased level of CD4+ T cells, significantly increase the risk of diseases caused by pathogens, whose proliferation and pathogenicity is

usually controlled by the humoral and cellular immune response. One of the most common opportunistic diseases associated with HIV infection is tuberculosis, hepatitis B and C, oesophageal candidiasis, pneumocystis pneumonia, MAC infection (*Mycobacterium avium* Complex) and malaria and leishmaniasis in endemic regions [20]. The list of pathogenic organisms which are a significant threat to HIV-infected people is definitely longer and depends on the studied region, and is constantly modified with the progress of the science.

Emerging infectious diseases (EID) are an extremely important issue for public health [61]. The number of EID cases increased significantly in the 1980s, which was related to, among others, the HIV pandemic [80]. The majority of EID cases are zoonoses, of which wild animals constitute over 70% of infection sources. Almost 30% of EID cases are the transmission diseases (vector-borne diseases), whose etiological factors are microorganisms transmitted by blood-sucking arthropods

* Corresponding author: Renata Welc-Falęciak, Department of Parasitology, Faculty of Biology, University of Warsaw, 1 Miecznikowa Street, 02-096 Warsaw, Poland; tel. + 48 22 55 41 031; e-mail: rwelc@biol.uw.edu.pl

[45]. The most important vectors, in the medical and veterinary aspect, are, right after mosquitoes, ticks.

Ticks are competent vectors for many species of pathogenic viruses, bacteria and protozoa [84]. An important problem in the epidemiology of tick-borne diseases are co-infections, which are simultaneous, multi-species infections, especially difficult to diagnose in humans. Co-infections in ticks are the result of their feeding on animals which are hosts to several different species of pathogens. Rodents and birds are one of the most important groups of hosts, both for numerous pathogens (including the genera *Borrelia*, *Babesia*, *Anaplasma*, *Neoehrlichia*), and ticks (larvae and nymphs). Therefore, in tick females, which often attack people and livestock, there emerges accumulation of pathogens acquired during parasitisation of larvae and nymphs as a result of transstadial transmission (transmission of microorganisms between particular stages of progression) and transovarial (transmission of microorganisms down the path of female-egg-larva). The phenomenon of co-infection is of great importance for the diagnosis and treatment of tick-borne diseases. It is worth noting that in addition to the best known way of infection using blood-sucking arthropods, infections with vector-transmitted pathogens are also possible through direct contact with blood of infected animals (e.g. during hunting) and during blood transfusion and blood products from asymptomatic donors [68, 78].

In people with immunodeficiency (including those infected with HIV), clinical symptoms of vector-borne diseases are more frequently observed than in immunocompetent persons, in whom their progress is scanty or asymptomatic [4, 39]. This study will discuss the most common tick-borne infections in HIV-positive people in Europe.

2. Tick vectors

The main vector for tick-borne pathogens in Europe is the common tick *Ixodes ricinus*. This species is associated with deciduous and mixed forests, but the expansion of *I. ricinus* observed over the last decades allowed it to extend the range of its occurrence to northern areas of the continent and areas located at higher elevations [29, 44, 46]. The increase in the density of ticks, also in urbanized areas, and the prolonged period of activity of these arachnids are probably the result of changes occurring in the environment, among others in land use in agriculture, forest management, changes in abundance and distribution of free living animals and climate change [15, 53, 59, 67]. The observed changes directly translate into an increase of the risk of transmission of the pathogens transmitted by ticks, which can be a significant problem for people with dis-

orders of immune system whose participation in society is constantly increasing [48].

Over 300 species of vertebrates [84] may be hosts for ticks *I. ricinus*. The life cycle of common ticks includes three active developmental stages (larva, nymph, adult) which seek the host, feed on its blood, and then moult or lay eggs (females). The period of tick parasitism on the host is limited to a few or a dozen days (larvae 3–5 days, nymphs 4–7 days, females 7–11 days), while the lifetime of all developmental stages may last several years [84]. This extremely complex life cycle makes ticks susceptible to changes in habitat structure and host availability.

The percentage of infected ticks *I. ricinus* in Poland varies depending on the area of research. For spirochetes *Borrelia burgdorferi* the extensiveness of tick infection fluctuates from 4% to over 25% [22, 49, 79, 93, 98], the presence of the DNA of *Rickettsia* (*R. helvetica*, *R. monacensis*, *R. raoulti*) was confirmed even in 28% of the tested specimens *I. ricinus* [9, 21, 91]. Infection with protozoa of the genus *Babesia* (*B. microti*, *B. venatorum*) was found in 1–13% of ticks depending on the studied region [77, 79, 82, 83, 90].

3. Babesiosis

Babesiosis is a tick-borne disease caused in humans by protozoa of the genus *Babesia* mainly in the USA (*B. microti*) and Europe (*B. divergens*, isolated cases of infections involving *B. venatorum* and *B. microti*) [39]. In 2014, over 1,700 cases of babesiosis were reported in the USA [17]. In Europe, more than 50 cases have been described so far, but their course was much more severe than in the USA [39].

Babesiosis, also referred to as the “malaria of the north” because of the similarity of the morphology of *Babesia* and *Plasmodium* and disease symptoms caused by both species of protozoa, usually exhibits scanty or asymptomatic course in healthy people. Infection is especially dangerous for people with decreased immunity (HIV-infected, taking immunosuppressive medications, asplenic, after radiotherapy and chemotherapy). The increase in babesiosis appearance in recent years can be associated with increased exposure to ticks and an increase in the number of patients with immune disorders generated by, among others, congenital and acquired immunodeficiency as well as immunosuppressive treatment [39]. There are also documented reports about transmission of protozoa with transfused blood and its components. These cases are characterized by a more severe, often fatal, course [38, 54]. During the invasion of *Babesia*, a long-lasting chronic phase persists [51, 89], which in the absence of symptoms and very low parasitaemia, causes real threat of transfusion

infections for recipients, especially those with immune disorders [38, 54].

Cases of *Babesia* infection in HIV-infected people have been reported in the USA [8, 32, 34, 56, 63, 86] and one case appeared in Europe – in Spain [37]. Molecular studies confirmed infections with *B. microti* (USA [34, 86]) or *B. divergens* (Spain [37]). In individual cases, *Babesia* infections with a full array of symptoms appeared in positive asplenic HIV patients [56, 63] or symptoms appeared only after splenectomy [37].

The symptoms of *Babesia* infection appear about 5–30 days after being bitten by a tick, however many people do not remember contact with the arachnid [41]. The clinical picture of babesiosis is not highly specific; it is similar to malaria and includes typical flu-like symptoms, i.e. high fever (above 40°C), chills, fatigue, headaches and muscle pain, abdominal pain, along with hepatomegaly and splenomegaly. Some patients suffer from sore throat, photophobia, unusual urine colour and emotional instability. In people with decreased immunity, in addition to the above-mentioned symptoms, abundant sweating, severe anaemia associated with high parasitaemia, jaundice, neurological symptoms and circulatory-respiratory failure have also been also reported. In HIV-infected patients, a long-lasting chronic phase of protozoan infection was observed – lasting several months despite the applied treatment and relapses requiring blood transfusion due to high parasitaemia [86]. It seems that the reason for this phenomenon is the reduced production of interferon gamma (INF- γ) by NK cells (Natural Killer) in HIV positive people, one of the most important cytokines involved in the fight against early *Babesia* infection stage in mice [2, 43, 58], and reduced number of CD4+ T cells which play a key role in the immunological response directed against *Babesia*, as demonstrated in the research on the mouse model [23]. There is lack of data on the impact of HIV infection on the pathogenesis of babesiosis. Interactions in the course of coinfection have been proven in case of co-infections *Plasmodium*/HIV [3]. HIV infection increases the risk of malaria progression, which in turn facilitates the rate of its transmission. *Plasmodium* infection is also associated with strong activation of T CD4+ lymphocytes and an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines, which facilitates the spread of the virus among T CD4+ lymphocytes and its rapid replication [3].

3.1. Diagnostics and treatment

Currently, in Europe, the diagnosis of babesiosis is based on direct identification of protozoa in a patient's blood during microscopic observation of thin blood

smear or PCR [39]. Forms of protozoa in erythrocytes of blood smears stained with the Giemsa method are usually visible in symptomatic patients. In the case of low parasitaemia and during the initial phase of infection, it may be necessary to repeat the smear with 8–12 hour intervals [41]. The PCR method, in which the most commonly used marker is the gene *18S rRNA*, is characterized by high specificity and sensitivity [11], but, so far, no standardized molecular tests for a routine diagnosis of babesiosis are available on the European market [39]. It is believed that in people with decreased immunity, blood tests should be repeated after a few months from the end of the treatment – in order to exclude the chronic phase of infection [34].

Serological tests in the diagnosis of babesiosis are based on indirect immunofluorescence (IF) test. The IgM antibodies specific for *B. microti* can be detected already two weeks after infection [16]. An increased level of antibodies can last from several months to 6 years. In patients with immunodeficiency, including those infected with HIV, disturbances in the production of antibodies have been observed [39]. False-positive results of the IF test were observed in patients with diseases of the connective tissue and autoimmunity [42] and parasitic invasions involving *Toxoplasma* and *Plasmodium* [35, 42], which is explained by the occurrence of cross-reactions.

In order to treat symptomatic babesiosis, atovaquone, azithromycin, clindamycin and quinine are used. In patients affected by HIV, higher doses and longer duration of treatment may be necessary to completely remove protozoa [52]. In patients with severely compromised immunity, azithromycin-atovaquone resistance has been observed during the treatment of babesiosis [94]. In a few cases, the standard therapy of babesiosis in HIV affected people was ineffective. At that time, blood transfusions and atovaquone-proguanil, commonly used in both prophylaxis and treatment of malaria, were included in the plan of treatment [86]. In addition, in patients affected by HIV, effective treatment of babesiosis with antibiotics used in the parallel therapy of opportunistic infections, was observed (*Mycobacterium avium*) [32].

4. Lyme borreliosis

Borrelia burgdorferi s.l. species are the etiological agent of Lyme borreliosis, the most common tick-related disease in the USA and Europe. In recent years, about 65 000 cases of babesiosis have been reported in Europe each year; in Poland – approx. 20 000 [62]. The most common clinical symptom of early local infection is – *erythema migrans* (EM). In the disseminated phase of infection, bacteria penetrate into the body's tissues,

mainly into the skin, central nervous system, joints and heart [81]. In early neuroborreliosis, meningitis, neuritis of the facial nerve or other cranial nerves, and inflammation of the nerve roots are the most common [98]. At the stage of late Lyme disease, among others, encephalomyelitis (neuroborreliosis), cartilage and bone erosions (joint-related) or chronic atrophic dermatitis (ACA – *acrodermatitis chronica atrophicans*) are observed [81]. In the USA, the only species that is pathogenic for people is *B. burgdorferi* sensu stricto. In Europe, at least five species have been identified as pathogenic (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*), which results in a much greater (than in the United States) diversity of the clinical symptoms of Lyme disease [81].

So far, only a few cases of *Borelia* infections have been reported in patients with HIV [13, 85], despite high incidence of HIV infection in endemic areas of Lyme disease. In the majority of cases, these were early infections, but with symptoms from the nervous system; in one case (Holland), neuroborreliosis progressing with paraesthesia of the lower limbs but without skin symptoms was confirmed [13, 85]. The common symptoms of *Borrelia* infection among HIV-infected people are fever, headaches, chills, weight loss, bilateral facial palsy, diplopia, radiculitis and pain in the joints and muscles [13, 18, 28, 85]. In patients, slightly elevated liver enzyme levels at the early stage of the disease, increased erythrocyte sedimentation rate (rarely exceeding 80 mm/h), lymphocytic pleocytosis and increased protein level in the cerebrospinal fluid were also observed [95]. It seems that the infection in the case of HIV-infected people is more severe. They show non-specific neurological symptoms in comparison to patients with known neuroborreliosis but with a properly functioning immunological system [13].

Little is known about the course of the co-infection with HIV and *B. burgdorferi*, and immune mechanisms in the course of HIV infection, which could affect the spirochetes infection. Most likely, low T CD4+ lymphocytes level is the cause of severe bacteraemia and more severe course of Lyme disease, as observed among animals [6, 12]. Interestingly, in patients with neuroborreliosis a significantly higher level of HIV viral load in the cerebrospinal fluid in comparison to plasma has been observed [13]. This is explained by the activation of inflammation state by bacteria and the influx of HIV-infected lymphocytes to the central nervous system (“Trojan horse path”) [7]. More is known about co-existing HIV infections and *Treponema pallidum* spirochetes. In HIV-infected people an asymptomatic course of early stage of syphilis and faster relapse of the secondary syphilis is observed more frequently, the course of which is usually more aggressive with accompanying neurological symptoms [48, 71]. The

impact of the co-infection on the effectiveness of *T. pallidum* treatment has not been demonstrated. It was just as effective for HIV-infected people as for healthy population [48, 71].

Prophylactic antibiotic therapy in people infected with HIV or treatment used in the case of opportunistic infections may also affect the course of Lyme disease [85]. There are no data on the impact of antiretroviral medications on *Borrelia* spirochetes so far. However, taking into consideration the fact that neuroborreliosis was diagnosed in patients receiving HAART treatment, this relationship seems unlikely [85]. Despite numerous cases of HIV infection, co-infections involving *Borrelia* are not often recorded, which is difficult to explain. Some authors attach importance to fact that Lyme disease is most frequently diagnosed in residents of the suburbia and rural areas, due to more common contact with ticks, while HIV infections are more frequent for urban areas [18]. However, what should be taken into account is the recently observed increase in tick density in green urban areas, strongly urbanized, and the presence of the pathogenic species of microorganisms transmitted by these arachnids in these areas [50, 91].

4.1. Diagnostics and treatment

Erythema migrans, which may be accompanied by flu-like symptoms, is the only specific symptom of *B. burgdorferi* spirochetes infection and it is an indication to start treatment. In the early stage of the disease, specific antibodies are not yet present, which may be the cause of the false negative results from serological tests [1, 27]. Currently about 4–6 weeks after the infection, serological two-stage diagnostics including the ELISA screening test belonging to at least 2nd generation tests and the Western Blot confirmation test in the case of a positive or doubtful ELISA test from the same serum sample are recommended [1]. It should be taken into account that specific antibodies could also be detected in a healthy population and this percentage can be significant (from a few to even 50% in the groups of increased risk) [19].

The diagnosis of Lyme disease in HIV-infected people is considered to be complicated due to decreased PPV (Positive Predictive Value) for serological tests in this group of patients [27, 69]. Currently, most patients achieve satisfactory reconstruction of the immune system and the risk of reduced PPV for serological tests is much lower [27]. Both false negative and false positive cases were reported for HIV-infected patients [69]. In individual cases, the presence of specific antibodies in the cerebrospinal fluid in the course of neuroborreliosis was not confirmed [28]. However, false positive results

of serological tests in people infected with HIV and syphilis, and cross-reactions with other spirochetes (*T. pallidum*) have been demonstrated [10]. Therefore, in HIV-infected people, indirect diagnostic methods based on serological tests should be supplemented with methods of direct pathogen identification, among others, with the use of molecular biology techniques (PCR) [31]. While the sensitivity of the PCR method is very high (98–100%), its specificity depends on the material selected for testing. The recommended material is a section of the skin (*erythema migrans*, ACA; specificity 73–76%), cerebrospinal fluid (38%), synovial fluid or joint cartilage (78%) [1]. The specificity of the PCR method with the use of whole blood or serum is quite low (14%), therefore, the obtained results require confirmation (sequencing). The most common genetic markers in the identification of *B. burgdorferi* infections are 16S rRNA genes and OspA peripheral membrane proteins [31].

According to the recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases, doxycycline or amoxicillin is used in Lyme disease treatment and azithromycin or clarithromycin are used in the case of *erythema migrans* in people with hypersensitivity to β -lactam antibiotics [65]. In the case of neuroborreliosis, the medicine of choice is ceftriaxone or cefotaxime. HIV-infected people are successfully treated with the antibiotic therapy mentioned above [13]. Both among immunocompetent and people with decreased immunity, recurring fevers, leukopenia, thrombocytopenia and anaemia in the course of Lyme disease despite the treatment, require further diagnostics for tick-borne co-infections with the participation of *Babesia* and / or *Anaplasma phagocytophilum* accompanying the infection of *Borrelia* [96].

5. Rickettsiosis

Tick-borne rickettsioses are caused by the intracellular Gram-negative bacteria belonging to the genus *Rickettsia* causing spotted fevers (SFG – Spotted Fever Group). Currently, about 30 species are known, of which at least 13 are considered to be pathogenic for humans, among others, *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. slovaka*, *R. raoultii*, *R. monacensis*, *R. rioja* [64]. *Rickettsia*, after entering the host's organism, penetrates into the epithelial cells of small and medium blood vessels leading to inflammation due to the cytotoxic effect [87, 88]. In most cases, mottled skin changes, sometimes accompanied by necrotic papules, are observed. The cytotoxic effect results in the dissemination of multiorgan changes including vasculitis, petechiae and extravasations within small vessels of the skin, lungs, heart, kidneys and brain, as well as other internal organs.

Damage to the endothelium of the blood vessels leads to focal necrosis, the formation of infiltrations around these vessels and to the slow blood flow in the capillaries. Ischemia and hypoxia lead to the damage of organs and systems, including the central nervous system, kidneys, adrenal or cardiac muscle. *Rickettsia* infection can lead to recurring fevers of unknown aetiology, and, in the most severe cases, to myocarditis or intravascular coagulation syndrome [87, 88] among others. Without treatment, there occur low specificity symptoms, such as increased body temperature, fatigue, dizziness and headaches, sweating, muscle ache and loss of appetite, which may persist for up to 18 months after the infection [87, 88].

In Europe, papular fever (MSF – Mediterranean Spotted Fever) is mainly reported, mainly caused by *R. conorii*, less often by *R. monacensis* [64]. This fever is found in the Mediterranean basin, on the coasts of the Black and Caspian sea [64]. The incubation period is approx. 10 days (from 4 to 21 days), the first symptoms include fever, headache, muscle and joint pain and photophobia. In over 70% of infected people, a single change in the form of a black scab ('tache noir') appears on the skin at the tick bite site; in individual cases, mainly in children, these changes can be numerous [25]. After a few days, a papular rash appears. Severe forms of infection, sometimes leading to death (approximately 3% of cases), have been described among elderly people suffering from diabetes, circulatory failure, renal failure, alcoholism and in patients with liver transplantation, but also in immunocompetent persons [5, 14, 24, 25, 30, 36, 73, 75].

In the immunological response directed against *Rickettsia* CD4+ T and CD8 + T lymphocytes seem to play a key role [57]. T-lymphocytes produce interferon gamma (INF- γ), which plays a key role in controlling the infection caused by *Rickettsia*, through activating endothelial cells which are the site of the target bacterial location, which leads to the effective elimination of pathogens [5]. However, it was shown that the T CD4+ cell depletion in mice had no effect on the course of the *Rickettsia* infection [57], in contrast to T CD8 + lymphocytes whose depletion resulted in a long-lasting bacteraemia, acute infection and often death of animals [87].

Single cases of *Rickettsia* infections have been described so far in HIV-positive people [26]. Symptoms of infection include fever, headache, muscle and joint pain, hepatomegaly and a characteristic papular rash and a black scab at the tick bite site. There were also numerous ecchymoses and significant thrombocytopenia, which may indicate that HIV-infected patients tend to undergo faster and more severe course of the disease [26]. Patients with the first non-specific symptoms of HIV infection were also similar to acute mononucleosis

[74] and were initially diagnosed as MSF [76]. In these cases, HIV infection was diagnosed within an interval of several days or years from the onset of the first symptoms similar to MSF.

5.1. Diagnostics and treatment

In the initial phase of infection, diagnostics is based on molecular methods (PCR), and the material for testing is full blood, leukocytes from peripheral blood, biopsy material taken from skin lesions and/or lymph nodes [55]. The most commonly used genetic markers is the gene *16S rRNA*, *gltA* (citrate synthase), *ompA* and *ompB* (surface protein A and B). Due to the number of known pathogens and pathogenic sub-species of *Rickettsia* sequencing of the obtained PCR products is recommended [55].

Immunodiagnostic methods (IFA, ELISA) are the “gold standard” in the diagnosis of rickettsiosis [66]. Their sensitivity/specificity is estimated at 83–100%. The main limitations result from the low sensitivity of tests in the acute phase of the infection (IgM and IgG antibodies appear after 7–15 days from the occurrence of the first symptoms) and, in the case of IFA, cross reactions with *Legionella* sp. *Proteus* sp. and *Francisella tularensis* [55]. IgM antibodies can persist for several months, and IgG – even for several years, which justifies the comparison of the level of both antibody classes in the acute phase and in the recovery phase in order to confirm the diagnosis [70]. For patients infected with HIV, the diagnosis was based on DNA detection *Rickettsia* Real-Time PCR method from whole blood and IFA test carried out two weeks after first symptoms [26].

In the treatment of rickettsioses, both in immunocompetent and immunocompromised persons, doxycycline is used for a period of 7–10 days [26, 33].

6. Conclusions

Tick-borne diseases in people infected with HIV usually occur with distinct and/or more severe clinical symptoms than in immunocompetent individuals. Serological methods, widely used in routine diagnostics, may show false positive or false negative results in HIV-positive patients as well as cross-reactions with a higher frequency than in the case of healthy population. Therefore, in this group of patients, diagnostic methods based on the direct detection of pathogens (DNA/RNA, antigen) acquire considerable importance. Therefore, in the endemic areas, the history of tick bites should be especially taken into consideration as part of the interview in the clinical care of patients with HIV infection.

Research funded as part of the Iuventus Plus project no. IP2014050373 of the Ministry of Science and Higher Education.

Acknowledgements

The article was translated by EURO-ALPHABET from Polish into English under agreement 659/P-DUN/2018 and funded by the Ministry of Science and Higher Education.

References

1. Agüero-Rosenfeld M.E., Wang G., Schwartz I., Wormser G.P.: Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**, 484–509 (2005)
2. Aguilar-Delfin I., Wettstein P.J., Persing D.H.: Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12- and gamma interferon-mediated responses and requires macrophages and natural killer cells. *Infect. Immun.* **71**, 2002–2008 (2003)
3. Alemu A., Shiferaw Y., Addis Z., Mathewos B., Birhan W.: Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit. Vectors*, **6**, 18 (2013)
4. Bakken J.S., Dumler J.S.: Human granulocytic anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* **29**, 341–355 (2015)
5. Barrio J., de Diego A., Ripoll C., Perez-Calle J.L., Núñez O., Salcedo M., Clemente G.: Mediterranean spotted fever in liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* **34**, 1255–1256 (2002)
6. Barthold S.W., Sidman C.L., Smith A.L.: Lyme borreliosis in genetically resistant and susceptible mice with severe combined immunodeficiency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **47**, 605–613 (1992)
7. Bell J.E.: An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology*, **45**, 549–559 (2004)
8. Benezra D., Brown A.E., Polsky B., Gold J.W., Armstrong D.: Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. Intern. Med.* **107**, 944 (1987)
9. Biernat B., Stańczak J., Michalik J., Sikora B., Cieniuch S.: *Rickettsia helvetica* and *R. monacensis* infections in immature *Ixodes ricinus* ticks derived from sylvatic passerine birds in west-central Poland. *Parasitol. Res.* **115**, 3469–3477 (2016)
10. Blatz R., Kühn H.J., Hermann W., Rytter M., Rodloff A.C.: Neurosyphilis and neuroborreliosis. Retrospective evaluation of 22 cases. *Nervenarzt.* **76**, 724–732 (2005)
11. Bloch E.M., Lee T.H., Krause P.J., Telford S.R. 3rd, Montalvo L., Chafets D., Usmani-Brown S., Lepore T.J., Busch M.P.: Development of a real-time polymerase chain reaction assay for sensitive detection and quantitation of *Babesia microti* infection. *Transfusion*, **53**, 2299–2306 (2013)
12. Bockenstedt L.K., Kang I., Chang C., Persing D., Hayday A., Barthold S.W.: CD4+ T helper 1 cells facilitate regression of murine Lyme carditis. *Infect. Immun.* **69**, 5264–5269 (2001)
13. Bremell D., Säll C., Gisslén M., Hagberg L.: Lyme neuroborreliosis in HIV-1 positive men successfully treated with oral doxycycline: a case series and literature review. *J. Med. Case Rep.* **5**, 465 (2011)
14. 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)
15. Buczek A., Ciura D., Bartosik K., Zając Z., Kulisz J.: Threat of attacks of *Ixodes ricinus* ticks (Ixodida: Ixodidae) and Lyme borreliosis within urban heat islands in south-western Poland. *Parasit. Vectors*, **7**, 562 (2014)
16. Centers of Disease Control and Prevention, CDC, Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern, <https://www.cdc.gov/dpdx/babesiosis/dx.html> (styczeń 2018 r.)

17. Centers of Disease Control and Prevention, CDC, Surveillance for Babesiosis – United States, 2014, https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/resources/babesiosis_surveillance_summary_2016.pdf (styczeń 2018 r.)
18. Cerný R., Machala L., Bojar M., Rozsypal H., Pícha D.: Neuroborreliosis in an HIV-1 positive patient. *Infection*, **34**, 100–102 (2006)
19. Cetin E., Sotoudeh M., Auer H., Stanek G.: Paradigm Burgenland: risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection indicated by variable seroprevalence rates in hunters. *Wien. Klin. Wochenschr.* **118**, 677–681 (2006)
20. Chang C.C., Crane M., Zhou J., Mina M., Post J.J., Cameron B.A., Lloyd A.R., Jaworowski A., French M.A., Lewin S.R.: HIV and co-infections. *Immunol. Rev.* **254**, 114–142 (2013)
21. Chmielewski T., Podsiadły E., Karbowski G., Tylewska-Wierzbanowska S.: *Rickettsia* spp. in ticks, Poland. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 486–488 (2009)
22. Cisak E., Wójcik-Fatla A., Stojek N., Chmielewska-Badora J., Zwoliński J., Buczek A., Dutkiewicz J.: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks from Lublin region (eastern Poland). *Ann. Agric. Environ. Med.* **13**, 301–306 (2006)
23. Clawson M.L., Paciorkowski N., Rajan T.V., La Vake C., Pope C., La Vake M., Wikel S.K., Krause P.J., Radolf J.D.: Cellular immunity, but not gamma interferon, is essential for resolution of *Babesia microti* infection in BALB/c mice. *Infect. Immun.* **70**, 5304–5306 (2002)
24. Colomba C., Saporito L., Colletti P., Mazzola G., Rubino R., Pampinella D., Titone L.: Atrial fibrillation in Mediterranean spotted fever. *J. Med. Microbiol.* **57**, 1424–1426 (2008)
25. Colomba C., Saporito L., Siracusa L., Giammanco G., Bonura S., Titone L.: Mediterranean spotted fever in paediatric and adult patients: two clinical aspects of the same disease. *Infez. Med.* **19**, 248–253 (2011)
26. Colomba C., Siracusa L., Madonia S., Saporito L., Bonura C., De Grazia S., Giammanco G.M.: A case of spotted fever rickettsiosis in a human immunodeficiency virus-positive patient. *J. Med. Microbiol.* **62**, 1363–1364 (2013)
27. Cook M.J., Puri B.K.: Application of Bayesian decision-making to laboratory testing for Lyme disease and comparison with testing for HIV. *Int. J. Gen. Med.* **10**, 113–123 (2017)
28. Cordoliani F., Vignon-Pennamen M.D., Assous M.V., Vabres P., Dronne P., Rybojad M., Morel P.: Atypical Lyme borreliosis in an HIV-infected man. *Br. J. Dermatol.* **137**, 437–439 (1997)
29. Daniel M., Materna J., Honig V., Metelka L., Danielová V., Harcarik J., Kliegrová S., Grubhoffer L.: Vertical distribution of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne pathogens in the northern Moravian mountains correlated with climate warming (Jeseníky Mts., Czech Republic). *Cent. Eur. J. Public Health*, **17**, 139–145 (2009)
30. de Sousa R., Walker D.H. i wsp.: Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J. Infect. Dis.* **198**, 576–585 (2008)
31. Dunaj J., Moniuszko A., Zajkowska J., Pancewicz S.: The role of PCR in diagnostics of Lyme borreliosis. *Przegl. Epidemiol.* **67**, 35–39 (2013)
32. Falagas M.E., Klemptner M.S.: Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin. Infect. Dis.* **22**, 809–812 (1996)
33. Fang R., Blanton L.S., Walker D.H.: Rickettsiae as Emerging Infectious Agents. *Clin. Lab. Med.* **37**, 383–400 (2017)
34. Froberg M.K., Dannen D., Bakken J.S.: Babesiosis and HIV. *Lancet*, **363**, 704 (2004)
35. Gabrielli S., Galuppi R., Marcer F., Marini C., Tampieri M.P., Moretti A., Pietrobelli M., Cancrini G.: Development of culture-based serological assays to diagnose *Babesia divergens* infections. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **12**, 106–110 (2012)
36. Giammanco G.M., Vitale G., Mansueto S., Capra G., Caleca M.P., Ammatuna P.: Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, the causative agent of Israeli spotted fever, in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 6027–6031 (2005)
37. González L.M., Castro E., Lobo C.A., Richart A., Ramiro R., González-Camacho F., Luque D., Velasco A.C., Montero E.: First report of *Babesia divergens* infection in an HIV patient. *Int. J. Infect. Dis.* **33**, 202–204 (2015)
38. Gubernot D.M., Lucey C.T., Lee K.C., Conley G.B., Holness L.G., Wise R.P.: *Babesia* infection through blood transfusions: reports received by the US Food and Drug Administration, 1997–2007. *Clin. Infect. Dis.* **48**, 25–30 (2009)
39. Hildebrandt A., Gray J.S., Hunfeld K.P.: Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*, **41**, 1057–1072 (2013)
40. Hubálek Z.: Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr. Probl. Dermatol.* **37**, 31–50 (2009)
41. Hunfeld K.P., Hildebrandt A., Gray J.S.: Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int. J. Parasitol.* **38**, 1219–1237 (2008)
42. Hunfeld K.P., Lambert A., Kampen H., Albert S., Epe C., Brade V., Tenter A.M.: Seroprevalence of *Babesia* infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *J. Clin. Microbiol.* **40**, 2431–2436 (2002)
43. Igarashi I., Toyoda Y. i wsp.: Roles of CD4(+) T cells and gamma interferon in protective immunity against *Babesia microti* infection in mice. *Infect. Immun.* **67**, 4143–4148 (1999)
44. Jaenson T.G.1, Jaenson D.G., Eisen L., Petersson E., Lindgren E.: Changes in the geographical distribution and abundance of the tick *Ixodes ricinus* during the past 30 years in Sweden. *Parasit. Vectors*, **5**, 8 (2012)
45. Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L., Daszak P.: Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, **451**, 990–993 (2008)
46. Jore S., Viljugrein H., Hofshagen M., Brun-Hansen H., Kristoffersen A.B., Nygård K., Brun E., Ottesen P., Sævik B.K., Yttrup B.: Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasit. Vectors*, **4**, 84 (2011)
47. Karp C.L., Auwaerter P.G.: Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 1208–1213 (2007)
48. Karp G., Schlaeffer F., Jotkowitz A., Riesenberger K.: Syphilis and HIV co-infection. *Eur. J. Intern. Med.* **20**, 9–13 (2009)
49. Kiewra D., Stańczak J., Richter M.: *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland-preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis.* **5**, 892–897 (2014)
50. Kowalec M., Szewczyk T., Welc-Fałęciak R., Siński E., Karbowski G., Bajer A.: Ticks and the city – are there any differences between city parks and natural forests in terms of tick abundance and prevalence of spirochaetes? *Parasit. Vectors*, **10**, 573 (2017)
51. Krause P.J., Persing D.H. i wsp.: Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 160–165 (1998)
52. Krause P.J., Spielman A. i wsp.: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* **46**, 370–376 (2008)
53. Léger E., Vourc’h G., Vial L., Chevillon C., McCoy K.D.: Changing distributions of ticks: causes and consequences. *Exp. Appl. Acarol.* **59**, 219–244 (2013)
54. Levin A.E., Krause P.J.: Transfusion-transmitted babesiosis: is it time to screen the blood supply? *Curr. Opin. Hematol.* **23**, 573–580 (2016)

55. Luce-Fedrow A., Mullins K., Kostik A.P., St John H.K., Jiang J., Richards A.L.: Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases. *Future Microbiol.* **10**, 537–564 (2015)
56. Machtinger L., Telford S.R. 3rd, Inducil C., Klapper E., Pepkowitz S.H., Goldfinger D.: Treatment of babesiosis by red blood cell exchange in an HIV-positive, splenectomized patient. *J. Clin. Apher.* **8**, 78–81 (1993)
57. Mansueto P., Vitale G., Cascio A., Seidita A., Pepe I., Carroccio A., di Rosa S., Rini G.B., Cillari E., Walker D.H.: New insight into immunity and immunopathology of Rickettsial diseases. *Clin. Dev. Immunol.* **2012**, 967852 (2012)
58. Mavilio D, Fauci A.S. i wsp.: Characterization of CD56-/CD16+ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **102**, 2886–2891 (2005)
59. Medlock J.M., Van Bortel W. i wsp.: Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit. Vectors*, **6**, 1 (2013)
60. Ministerstwo Zdrowia, Program Zdrowotny 'Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z HIV w Polsce w latach 2017–2021', <http://www.mz.gov.pl/wpcontent/uploads/2017/11/nowy-program-arv-2017-2021-aktualizacja.pdf> (styczeń 2018 r.)
61. Morens D.M., Folkers G.K., Fauci A.S.: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, **430**, 242–249 (2004)
62. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny: Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2017 r. oraz w porównywalnym okresie 2016 r., http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/INF_17_12B.pdf (styczeń 2018 r.)
63. Ong K.R., Stavropoulos C., Inada Y.: Babesiosis, asplenia, and AIDS. *Lancet*, **336**, 112 (1990)
64. Oteo J.A., Portillo A.: Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* **3**, 271–278 (2012)
65. Pancewicz S.A., Garlicki A.M., Moniuszko-Malinowska A., Zajkowska J., Kondrusik M., Grygorczuk S., Czupryna P., Dunaj J.: Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze. Rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. *Przegl. Epidemiol.* **69**, 421–428 (2015)
66. Paris D.H., Dumler J.S.: State of the art of diagnosis of rickettsial diseases: the use of blood specimens for diagnosis of scrub typhus, spotted fever group rickettsiosis, and murine typhus. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **29**, 433–439 (2016)
67. Pfäffle M., Littwin N., Muders S.V., Petney T.N.: The ecology of tick-borne diseases. *Int. J. Parasitol.* **43**, 1059–1077 (2013)
68. Poglód R., Rosiek A., Siński E., Łętowska M.: Choroby odkleszczowe w aspekcie bezpiecznego krwiodawstwa. *J. Transf. Med.* **4**, 4–22 (2011)
69. Raoult D., Hechemy K.E., Baranton G.: Cross-reaction with *Borrelia burgdorferi* antigen of sera from patients with human immunodeficiency virus infection, syphilis, and leptospirosis. *J. Clin. Microbiol.* **27**, 2152–2155 (1989)
70. Richards A.L.: Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **64**, 107–110 (2012)
71. Rolfs R.T., Larsen S. i wsp.: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N. Engl. J. Med.* **33**, 307–314 (1997)
72. Sadkowska-Todys M., Paradowska-Stankiewicz I., Rosińska M., Czarkowski M.P.: Zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (w) Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania, red. B. Wojtyniak, P. Goryński, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa, 2016, s. 200–203.
73. Saporito L., Giammanco G.M., Rubino R., Ingrassia D., Spicola D., Titone L., Colomba C.: Severe Mediterranean spotted fever complicated by acute renal failure and herpetic oesophagitis. *J. Med. Microbiol.* **59**, 990–992 (2010)
74. Schacker T., Collier A.C., Hughes J., Shea T., Corey L.: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann. Intern. Med.* **125**, 257–264 (1996)
75. Schmulewitz L., Lecuit M. i wsp.: Splenic rupture and malignant Mediterranean spotted fever. *Emerg. Infect. Dis.* **14**, 995–997 (2008)
76. Segura F., Antón E., Font B., Sala M., Cervantes M.: Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **21**, 478–479 (2002)
77. Siński E., Bajer A., Welc R., Pawełczyk A., Ogrzewalska M., Behnke J.M.: *Babesia microti*: prevalence in wild rodents and *Ixodes ricinus* ticks from the Mazury Lakes District of North-Eastern Poland. *Int. J. Med. Microbiol.* **296** (S1), 137–143 (2006)
78. Siński E., Welc-Falęciak R., Poglód R.: *Babesia* spp. infections transmitted through blood transfusion. *Wiad. Parazytol.* **57**, 77–81 (2011)
79. Skotarczak B., Rymaszewska A., Wodecka B., Sawczuk M.: Molecular evidence of coinfection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, human granulocytic ehrlichiosis agent, and *Babesia microti* in ticks from northwestern Poland. *J. Parasitol.* **89**, 194–196 (2003)
80. Smolinski M. S., Hamburg M. A., Lederberg J.: Microbial threats to health: emergence, detection, and response. National Academies Press, Washington DC, 2003.
81. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F.: Lyme borreliosis. *Lancet*, **379**, 461–473 (2012)
82. Stańczak J., Cieniuch S., Lass A., Biernat B., Racewicz M.: Detection and quantification of *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in *Ixodes ricinus* ticks from urban and rural environment, northern Poland, by real-time polymerase chain reaction. *Exp. Appl. Acarol.* **66**, 63–81 (2015)
83. Stańczak J., Gabre R.M., Kruminis-Łozowska W., Racewicz M., Kubica-Biernat B.: *Ixodes ricinus* as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in urban and suburban forests. *Ann. Agric. Environ. Med.* **11**, 109–114 (2004)
84. Swanson S.J., Neitzel D., Reed K.D., Belongia E.A.: Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 708–727 (2006)
85. van Burgel N.D., Oosterloo M., Kroon F.P., van Dam A.P.: Severe course of Lyme neuroborreliosis in an HIV-1 positive patient; case report and review of the literature. *BMC Neurol.* **10**, 117 (2010)
86. Vyas J.M., Telford S.R., Robbins G.K.: Treatment of refractory *Babesia microti* infection with atovaquone-proguanil in an HIV-infected patient: case report. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 1588–1590 (2007)
87. Walker D.H., Olano J.P., Feng H.M.: Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. *Infect. Immun.* **69**, 1841–1846 (2001)
88. Walker D.H.: Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin. Infect. Dis.* **45** (S1), 39–44 (2007)
89. Welc-Falęciak R., Bajer A., Bednarska M., Paziewska A., Siński E.: Long term monitoring of *Babesia microti* infection in BALB/c mice using nested PCR. *Ann. Agric. Environ. Med.* **14**, 287–290 (2007)
90. Welc-Falęciak R., Bajer A., Paziewska-Harris A., Baumann-Popczyk A., Siński E.: Diversity of *Babesia* in *Ixodes ricinus* ticks in Poland. *Adv. Med. Sci.* **57**, 364–369 (2012)
91. Welc-Falęciak R., Kowalec M., Karbowski G., Bajer A., Behnke J.M., Siński E.: *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae*

- infections in *Ixodes ricinus* ticks from urban and natural forested areas of Poland. *Parasit. Vectors*, **7**; 121 (2014)
92. World Health Organizations, HIV/AIDS Global Health Observatory (GHO) data, http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/deaths/en/ (styczeń 2018 r.)
93. Wodecka B.: Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in North-western Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* **10**, 171–178 (2003)
94. Wormser G.P., Prasad A., Neuhaus E., Joshi S., Nowakowski J., Nelson J., Mittleman A., Aguero-Rosenfeld M., Topal J., Krause P.J.: Emergence of resistance to azithromycin-atovaquone in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin. Infect. Dis.* **50**, 381–386 (2010)
95. Wormser G.P., Ramanathan R., Nowakowski J., McKenna D., Holmgren D., Visintainer P., Dornbush R., Singh B., Nadelman R.B.: Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **138**, 697–704 (2003)
96. Wormser GP, Nadelman RB i wsp.: The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1089–1134 (2006)
97. Wójcik-Fatla A., Zając V., Sawczyn A., Sroka J., Cisak E., Dutkiewicz J.: Infections and mixed infections with the selected species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex in *Ixodes ricinus* ticks collected in eastern Poland: a significant increase in the course of 5 years. *Exp. Appl. Acarol.* **68**, 197–212 (2016)
98. Zajkowska J., Dunaj J.: Borelioza z Lyme. Diagnostyka laboratoryjna, trudności i wyzwania. *Forum Zakazeń*, **4**, 223–251 (2013)

PATOGENY PRZENOSZONE PRZEZ KLESZCZE U OSÓB ZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBRU ODPORNOŚCI (HIV-1)

Renata Welc-Falęciak^{1,3*}, Małgorzata Bednarska^{1,3}, Magdalena Szatan³,
Agnieszka Pawełczyk^{2,3}

¹Zakład Parazytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski,

²Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Laboratorium Diagnostyki Zarażeń Pasożytniczych i Odzwierzęcych AmerLab Sp. z o. o.

Wpłynęło w lutym, zaakceptowano w maju 2018 r.

Streszczenie: Badania dotyczące występowania i różnorodności patogenów przenoszonych przez kleszcze u osób zakażonych wirusem HIV są nieliczne w porównaniu z innymi infekcjami towarzyszącymi zakażeniu HIV. Nieswoiste symptomy chorób odkleszczowych stanowią wyzwanie w opiece klinicznej i mogą prowadzić do błędnej diagnozy, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem HIV, u których często występuje jednocześnie wiele, mało specyficznych objawów klinicznych. Dodatkowo u pacjentów z obniżoną odpornością może wystąpić znaczne opóźnienie wytwarzania przeciwciał, przez co wyniki testów serologicznych mogą być błędnie interpretowane. Niniejszy przegląd koncentruje się na najczęstszych infekcjach przenoszonych przez kleszcze u pacjentów zakażonych wirusem HIV w Europie.

1. Wprowadzenie. 2. Kleszcze jako wektory. 3. Babesjoza. 3.1. Diagnostyka i leczenie. 4. Borelioza z Lyme. 4.1. Diagnostyka i leczenie. 5. Riketsjozy. 5.1. Diagnostyka i leczenie. 6. Podsumowanie

Tick-Borne Pathogens in Individuals with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection

Abstract: The studies on the occurrence and diversity of tick-borne infections in HIV-infected individuals have been few, and the subject has been relatively neglected when compared with other infections associated with HIV. Non-specific symptoms of tick-borne diseases pose a challenge in clinical care and may lead to misdiagnosis, especially in HIV-positive patients, who often experience many non-specific clinical symptoms. Additionally, in immunocompromised patients, a significant delay of antibody production may occur, and the results of a serological test may be misinterpreted. This review focuses on the most common tick-borne infections in HIV-positive patients in Europe.

1. Introduction. 2. Ticks as vectors. 3. Babesiosis. 3.1. Diagnostics and treatment. 4. Lyme borreliosis. 4.1. Diagnostics and treatment. 5. Rickettsiosis. 5.1. Diagnostics and treatment. 6. Conclusions

Słowa kluczowe: *Babesia*, *Borrelia*, HIV, *Rickettsia*

Keywords: *Babesia*, *Borrelia*, HIV, *Rickettsia*

1. Wprowadzenie

Od czasu wprowadzenia leków antyretrowirusowych i skutecznych schematów terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy) rokowanie dla osób zakażonych HIV (Human Immunodeficiency Virus) uległo znacznej poprawie. Obecnie czas przeżycia od chwili zdiagnozowania AIDS wydłużył się z kilku miesięcy w początkach epidemii do kilkadziesiąt lat [60]. Pomimo tego w 2016 r. na świecie zmarło około 1 mln osób zakażonych HIV [92]. W Polsce od 1985 r. zakażenie potwierdzono u ponad 22 tys. osób, z czego 1.4 tys. zmarło [72]. Większość przypadków śmiertelnych na świecie jest odnotowywana w krajach Afryki Subsaharyjskiej, gdzie częstość zakażeń oportunistycznych towarzyszących zakażeniu HIV/AIDS jest znacznie wyższa [20]. Zaburzenia układu immunologicznego, będące konsekwencją obniżonego poziomu limfocytów T CD4+, istotnie podnosi ryzyko zachorowań wywołanych przez patogeny, których namna-

żanie i chorobotwórczość jest zwykle kontrolowana przez humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną. Do najczęstszych chorób oportunistycznych towarzyszących zakażeniu HIV zaliczana jest gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, kandydoza przełyku, pneumocystozowe zapalenie płuc, zakażenia MAC (*Mycobacterium avium* Complex) oraz malaria i leiszmanioza w regionach endemicznych [20]. Lista patogennych organizmów stanowiących istotne zagrożenie dla zakażonych HIV jest zdecydowanie dłuższa i zależy od badanego regionu, a wraz z postępem nauki ulega ciągłym modyfikacjom.

Szybko rozprzestrzeniające się choroby zakaźne (EID – Emerging Infectious Diseases) stanowią niezwykle istotny problem dla zdrowia publicznego [61]. Liczba przypadków EID znacząco wzrosła w latach 80. XX w., co było związane m.in. z pandemią HIV [80]. Zdecydowaną większość przypadków EID stanowią choroby odzwierzęce (zoonozy), spośród których w ponad 70% źródło zarażenia stanowią zwierzęta dziko żyjące.

* Autor korespondencyjny: Renata Welc-Falęciak, Zakład Parazytologii, Wydział Biologii Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; tel.: 22 554 10 31; e-mail: rwelc@biol.uw.edu.pl

Prawie 30% przypadków EID stanowią tzw. choroby transmisyjne (vector-borne diseases), których czynnikiem etiologicznym są mikroorganizmy przenoszone przez krwio pijne stawonogi [45]. Najważniejszymi wektorami w aspekcie medycznym i weterynaryjnym są, zaraz po komarach, kleszcze.

Kleszcze są kompetentnymi wektorami dla wielu gatunków patogennych wirusów, bakterii czy pierwotniaków [84]. Istotnym problemem w epidemiologii chorób odkleszczowych są koinfekcje, czyli jednocześnie, wielogatunkowe zakażenia, szczególnie trudne do diagnostyki u ludzi. Koinfekcje u kleszczy są wynikiem ich żerowania na zwierzętach, które są żywicielami dla kilku różnych gatunków patogenów. Gryzonie i ptaki stanowią jedną z najważniejszych grup żywicieli, zarówno dla licznych patogenów (m. in. z rodzaju *Borrelia*, *Babesia*, *Anaplasma*, *Neoehrlichia*), jak i samych kleszczy (larw i nimf). Dlatego też u samic kleszczy, które często atakują ludzi i zwierzęta hodowlane, dochodzi do kumulacji patogenów nabytych podczas pasożytowania larw i nimf w wyniku transmisji transstadialnej (przekaz mikroorganizmów pomiędzy poszczególnymi stadiami rozwojowymi) i transowarialnej (przekaz mikroorganizmów na drodze samica-jajo-larwa). Zjawisko koinfekcji ma istotne znaczenie dla diagnostyki i leczenia chorób odkleszczowych. Warto podkreślić, że oprócz najlepiej poznanej drogi zakażenia z wykorzystaniem krwio pijnych stawonogów, infekcje patogenami wektorowanymi możliwe są także poprzez bezpośredni kontakt z krwią zarażonych zwierząt (np. podczas polowań) oraz w trakcie transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych od bezobjawowych dawców [68, 78].

U osób z niedoborami odporności (w tym zakażonych HIV) częściej obserwuje się kliniczne symptomy chorób przenoszonych przez krwio pijne stawonogi niż u osób immunokompetentnych, u których często mają one przebieg skąpo- bądź bezobjawowy [4, 39]. W niniejszej pracy zostaną omówione najczęstsze infekcje odkleszczowe u osób HIV-pozytywnych w Europie.

2. Kleszcze jako wektory

Głównym wektorem dla patogenów odkleszczowych w Europie jest kleszcz pospolity *Ixodes ricinus*. Gatunek ten związany jest z lasami liściastymi i mieszanymi, jednak obserwowana przez ostatnie dekady ekspansja *I. ricinus* pozwoliła poszerzyć zasięg jego występowania o północne obszary kontynentu oraz tereny położone na wyższej wysokości [29, 44, 46]. Wzrost zagażenia kleszczy, także na obszarach zurbanizowanych, oraz wydłużenie okresu aktywności tych pajęczaków są prawdopodobnie wynikiem zmian zachodzących w środowisku m.in. w użytkowaniu gruntów w rolnic-

twie, zarządzaniu lasami, zmianami w liczebności i rozmieszczeniu wolno żyjących zwierząt oraz zmianami klimatu [15, 53, 59, 67]. Obserwowane zmiany przekładają się bezpośrednio na wzrost ryzyka transmisji patogenów przenoszonych przez kleszcze, co może stanowić istotny problem dla osób z zaburzeniami układu immunologicznego, których udział w społeczeństwie stale wzrasta [48].

Żywicielami dla kleszczy *I. ricinus* może być ponad 300 gatunków kręgowców [84]. Cykl życiowy kleszczy pospolitych obejmuje trzy aktywne stadia rozwojowe (larwa, nimfa, osobnik dorosły), które poszukują żywiciela, odżywiają się jego krwią, a następnie linieją lub składają jaja (samice). Okres pasożytowania kleszczy na żywicielu ogranicza się do kilku lub kilkunastu dni (larwy 3–5 dni, nimfy 4–7 dni, samice 7–11 dni), podczas gdy czas życia wszystkich stadiów rozwojowych może trwać kilka lat [84]. Ten niezwykle złożony cykl życia sprawia, że kleszcze są podatne na zmiany w strukturze siedlisk i dostępności żywicieli.

Odsetek zakażonych w Polsce kleszczy *I. ricinus* różni się w zależności od obszaru badań. Dla krętków *Borrelia burgdorferi* ekstensywność zakażenia kleszczy waha się w granicach od 4% do ponad 25% [22, 49, 79, 93, 98], obecność DNA *Rickettsia* (*R. helvetica*, *R. monacensis*, *R. raoulti*) potwierdzono nawet u 28% badanych osobników *I. ricinus* [9, 21, 91]. Zakażenie pierwotniakami z rodzaju *Babesia* (*B. microti*, *B. venatorum*) wykazano u 1–13% kleszczy w zależności od badanego regionu [77, 79, 82, 83, 90].

3. Babeszjoza

Babeszjoza jest chorobą odkleszczową, wywołaną u ludzi przez pierwotniaki z rodzaju *Babesia* głównie w USA (*B. microti*) i Europie (*B. divergens*, pojedyncze przypadki zarażeń z udziałem *B. venatorum* i *B. microti*) [39]. W USA w roku 2014 odnotowano ponad 1700 przypadków babeszjozy [17]. W Europie dotychczas opisano ponad 50 przypadków zachorowań, jednak ich przebieg był znacznie ostrzejszy niż w USA [39].

Babeszjoza, określana także jako ‘malaria północy’ ze względu na podobieństwo morfologii *Babesia* i *Plasmodium* oraz objawów chorobowych powodowanych przez oba gatunki pierwotniaków, u osób zdrowych zwykle ma przebieg skąpo- bądź bezobjawowy. Zarażenie jest szczególnie niebezpieczne dla osób z obniżoną odpornością (zakażonych HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, asplenicznych, po radio- i chemioterapii). Wzrost zachorowań na babeszjozę w ostatnich latach można wiązać zarówno ze zwiększoną ekspozycją na kleszcze, jak i wzrostem liczby pacjentów z zaburzeniami odporności generowanymi m.in. wrodzonymi

i nabytymi niedoborami odporności, jak również leczeniem immunosupresyjnym [39]. Pojawia się także coraz więcej udokumentowanych doniesień o transmisji pierwotniaków z przetaczaną krwią i jej składnikami. Przypadki te charakteryzuje cięższy, często zakończony zgonem przebieg [38, 54]. W inwazji *Babesia* utrzymuje się długotrwała faza przewlekła [51, 89], która często przy braku objawów i bardzo niskiej parazytemii stwarza realne zagrożenie zakażeniami potransfuzyjnymi dla biorców, szczególnie tych z zaburzeniami odporności [38, 54].

Przypadki zarażeń *Babesia* u osób zakażonych HIV odnotowano dotychczas w USA [8, 32, 34, 56, 63, 86] oraz jeden przypadek na terenie Europy, w Hiszpanii [37]. Badania molekularne potwierdziły zarażenia z udziałem *B. microti* (USA [34, 86]) lub *B. divergens* (Hiszpania [37]). W pojedynczych przypadkach pełnoobjawowe zarażenia *Babesia* obserwowano u asplenicznych pacjentów HIV pozytywnych [56, 63] lub objawy chorobowe pojawiły się dopiero po splenektomii [37].

Objawy zarażenia *Babesia* pojawiają się około 5–30 dni po ugryzieniu przez kleszcza, jednak wiele osób nie pamięta kontaktu z pajęczakiem [41]. Obraz kliniczny babeszjozy jest mało specyficzny, podobny do malarii i obejmuje typowe symptomy grypopodobne tj. wysoka gorączka (powyżej 40°C), dreszcze, zmęczenie, bóle głowy i mięśni, bóle brzucha, oraz hepatosplenomegalię. Niektórzy pacjenci skarżą się na ból gardła, światłowstręt, nietypowe zabarwienie moczu lub chwiejność emocjonalną. U osób z obniżoną odpornością, oprócz wyżej wymienionych objawów, odnotowywano również obfite pocenie się, silną anemię związaną z wysoką parazytemią, żółtaczkę, objawy neurologiczne oraz niewydolność krążeniowo-oddechową. U pacjentów zakażonych HIV obserwowano długotrwałą fazę przewlekłą zarażenia pierwotniakami, trwającą kilka miesięcy pomimo stosowanego leczenia oraz nawroty choroby wymagające transfuzji krwi ze względu na wysoką parazytemię [86]. Wydaje się, że przyczyną tego zjawiska jest obniżona produkcja interferonu gamma (INF- γ) przez komórki NK (Natural Killer) u osób HIV pozytywnych, jednej z najważniejszych cytokin biorących udział w zwalczaniu wczesnego stadium infekcji *Babesia* u myszy [2, 43, 58] oraz obniżona liczba limfocytów T CD4+, które odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko *Babesia*, co wykazano w badaniach na modelu mysim [23]. Brakuje danych dotyczących wpływu zakażenia HIV na patogenę babeszjozy. Wzajemne oddziaływanie w przebiegu koinfekcji zostały za to udowodnione w przypadku zakażeń *Plasmodium*/HIV [3]. Infekcja HIV zwiększa ryzyko nasilenia przebiegu malarii, co z kolei ułatwia tempo jej przenoszenia. Zakażenie *Plasmodium* wiąże się także z silną aktywacją limfocytów T CD4 +

i wzrostem stężenia cytokin prozapalnych, co ułatwia rozprzestrzenianie wirusa wśród limfocytów T CD4+ i jego szybką replikację [3].

3.1. Diagnostyka i leczenie

Obecnie w Europie diagnostyka babeszjozy opiera się na bezpośredniej identyfikacji pierwotniaków we krwi pacjenta na podstawie obserwacji mikroskopowych cienkiego rozmazu krwi lub PCR [39]. Formy pierwotniaka w erytrocytach rozmazów krwi barwionych metodą Giemsa są zwykle widoczne u pacjentów objawowych. W przypadku niskiej parazytemii oraz w początkowej fazie infekcji konieczne może być powtórzenie rozmazu w odstępach 8–12 godzinnych [41]. Metoda PCR, gdzie najczęściej stosowanym markerem jest gen *18S rRNA*, charakteryzuje się wysoką specyficznością i czułością [11], jednak dotychczas na rynku europejskim nie są dostępne standaryzowane testy molekularne przeznaczone do rutynowej diagnostyki babeszjozy [39]. Uważa się, że u osób z obniżoną odpornością należy powtórzyć badania krwi po okresie kilku miesięcy od zakończenia leczenia w celu wykluczenia fazy przewlekłej zarażenia [34].

Badania serologiczne w diagnostyce babeszjozy oparte są na teście immunofluorescencji pośredniej (IF). Specyficzne dla *B. microti* przeciwciała klasy IgM mogą być wykrywane już po upływie dwóch tygodni od zarażenia [16]. Podwyższony poziom przeciwciał może utrzymywać się od kilkunastu miesięcy do 6 lat. U osób z niedoborami odporności, w tym zakażonych HIV, zaobserwowano zaburzenia w produkcji przeciwciał, co wydłuża okres okienka serologicznego [39]. Wyniki fałszywie pozytywne testu IF obserwowano u pacjentów z chorobami tkanki łącznej i autoimmunologicznymi [42] oraz inwazjami pasożytniczymi z udziałem *Toxoplasma* i *Plasmodium* [35, 42], co tłumaczy się występowaniem reakcji krzyżowych.

W leczeniu objawowej babeszjozy stosuje się atowakwon, azytromycynę, klindamycynę i chininę. U pacjentów zakażonych HIV może być konieczne stosowanie wyższych dawek oraz dłuższego czasu leczenia w celu całkowitego usunięcia pierwotniaków [52]. U pacjentów ze znacznie obniżoną odpornością obserwowano oporność na azytromycynę-atowakwon w trakcie leczenia babeszjozy [94]. W nielicznych przypadkach standardowa terapia babeszjozy u osób zakażonych HIV była nieskuteczna. Wówczas w schemat terapii włączano transfuzje krwi oraz atowakwon-proguanil, powszechnie stosowany zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu malarii [86]. Dodatkowo u pacjentów z HIV obserwowano skuteczne leczenie babeszjozy antybiotykami stosowanymi w równoległej terapii infekcji oportunistycznych (*Mycobacterium avium*) [32].

4. Borelioza z Lyme

Krętki z gatunku *B. burgdorferi* są czynnikiem etiologicznym boreliozy z Lyme, najczęściej występującej w USA i Europie choroby odkleszczowej. W ostatnich latach w Europie odnotowuje się każdego roku około 65 tys. przypadków nowych zachorowań [40], w Polsce – ok. 20 tys. [62]. Najczęstszym symptomem klinicznym wczesnej fazy miejscowej zakażenia jest rumień wędrujący (EM – *erythema migrans*). W fazie rozsianej zakażenia bakterie penetrują do tkanek organizmu, głównie skóry, centralnego układu nerwowego, stawów i serca [81]. We wczesnej neuroborelioze najczęściej występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nerwu twarzowego lub innych nerwów czaszkowych, zapalenie korzeni nerwowych [98]. W borelioze późnej obserwuje się m.in. zapalenie mózgu i rdzenia (neuroborelioza), nadżerki chrząstek i kości (postać stawowa) czy przewlekłe zanikowe zapalenie skóry (ACA – *acrodermatitis chronica atrophicans*) [81]. W USA jedynym patogennym dla ludzi gatunkiem jest *B. burgdorferi* sensu stricto. W Europie, co najmniej pięć gatunków uznano za chorobotwórcze (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*), czego skutkiem jest znacznie większa niż w USA różnorodność objawów klinicznych boreliozy [81].

Dotychczas odnotowano jedynie kilka przypadków zakażeń *Borrelia* u osób HIV pozytywnych [13, 85], pomimo wysokiej częstości występowania zakażeń HIV na terenach endemicznych dla boreliozy. W większości były to wczesne infekcje, ale przebiegające z objawami ze strony układu nerwowego, w jednym przypadku (Holandia) potwierdzono neuroboreliozę przebiegającą m. in. z parastezją kończyn dolnych, bez objawów skórnych [13, 85]. Objawy towarzyszące zakażeniom *Borrelia* u osób HIV-pozytywnych to gorączka, bóle głowy, dreszcze, utrata wagi, obustronne porażenie twarzy, diplopia, zapalenie korzeni nerwowych oraz bóle stawów i mięśni [13, 18, 28, 85]. U chorych obserwowano także niewielkie podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych we wczesnej fazie choroby, podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (rzadko przekraczający 80 mm/h) oraz pleocytozę limfocytarną i podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym [95]. Wydaje się, że u osób zakażonych HIV przebieg infekcji jest cięższy, z nietypowymi objawami neurologicznymi w porównaniu do pacjentów ze stwierdzoną neuroboreliozą z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym [13].

Niewiele wiadomo na temat przebiegu koinfekcji z udziałem HIV i *B. burgdorferi* oraz mechanizmów immunologicznych w przebiegu zakażenia HIV, które mogłyby wpływać na infekcje krętkami. Najprawdopodobniej niski poziom limfocytów T CD4+ jest przyczyną silnej bakteriemii i ostrzejszego przebiegu bore-

liozy, co zaobserwowano na modelach zwierzęcych [6, 12]. Co ciekawe, u pacjentów z neuroboreliozą zaobserwowano istotnie wyższy poziom wirerii HIV w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do osocza [13]. Tłumaczy się to aktywacją stanu zapalnego przez bakterie i napływem limfocytów zakażonych HIV do centralnego układu nerwowego („ścieżka konia trojańskiego”) [7]. Więcej wiadomo na temat współistniejących zakażeń HIV i krętków *Treponema pallidum*. U osób HIV-pozytywnych częściej obserwuje się bezobjawowy przebieg wczesnej kiły oraz szybszy nawrót kiły II okresu, której przebieg jest zazwyczaj bardziej agresywny z towarzyszącymi objawami neurologicznymi [48, 71]. Nie wykazano wpływu koinfekcji na skuteczność leczenia *T. pallidum*, było ono tak samo skuteczne dla osób zakażonych HIV, jak i zdrowej populacji [48, 71].

Profilaktyczna antybiotykoterapia u osób zakażonych HIV lub leczenie stosowane w przypadku infekcji oportunistycznych mogą także mieć wpływ na przebieg boreliozy z Lyme [85]. Dotychczas brakuje danych dotyczących wpływu leków antyretrowirusowych na krętki *Borrelia*. Jednak biorąc pod uwagę, że neuroborelioza była diagnozowana u pacjentów przyjmujących terapię HAART, powyższy związek wydaje się być mało prawdopodobny [85]. Pomimo licznych przypadków zakażenia HIV, koinfekcje z udziałem *Borrelia* nie są często notowane, co jest trudne do wytłumaczenia. Niektórzy autorzy sugerują, że znaczenie może mieć także fakt, że borelioza z Lyme jest chorobą diagnozowaną najczęściej u mieszkańców terenów wiejskich i podmiejskich ze względu na ich częstszy kontakt z kleszczami, podczas gdy zakażenia HIV są charakterystyczne dla obszarów miejskich [18]. Należy jednak wziąć pod uwagę obserwowany ostatnio wzrost zagęszczenia kleszczy na zielonych terenach miejskich, silnie zurbanizowanych oraz występowanie na tych obszarach patogennych gatunków mikroorganizmów przenoszonych przez te pajęczaki [50, 91].

4.1. Diagnostyka i leczenie

Rumień wędrujący, któremu mogą towarzyszyć objawy grypopodobne, jest jedynym swoistym objawem zakażenia krętkami *B. burgdorferi* i jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. We wczesnym stadium choroby specyficzne przeciwciała nie są jeszcze obecne, co może być przyczyną wyników fałszywie negatywnych testów serologicznych [1, 27]. Obecnie, ok. 4–6 tygodni po zakażeniu, zalecana jest serologiczna diagnostyka dwustopniowa obejmująca przesiewowy test immunoenzymatyczny ELISA należący przynajmniej do testów II generacji oraz test potwierdzający Wetern Blot wykonywany w przypadku wyniku pozytywnego lub wątpliwego testu ELISA z tej samej próbki surowicy [1]. Należy wziąć pod uwagę, że swoiste przeciwciała

wykrywane są także wśród zdrowej populacji i odsetek ten może być znaczny (od kilku do nawet 50% w grupach zwiększonego ryzyka) [19].

Diagnostyka boreliozy z Lyme u osób zakażonych HIV jest uważana za skomplikowaną z powodu obniżonego PPV (Positive Predictive Value) dla badań serologicznych u tej grupy pacjentów [27, 69]. Obecnie większość pacjentów osiąga satysfakcjonującą odbudowę immunologiczną i ryzyko obniżonego PPV dla badań serologicznych jest znacznie niższe [27]. Zarówno przypadki wyników fałszywie negatywnych, jak i fałszywie pozytywnych były opisywane dla pacjentów zakażonych HIV [69]. W pojedynczych przypadkach nie potwierdzono obecności specyficznych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu neuroboreliozy [28]. Wykazano natomiast fałszywie pozytywne wyniki badań serologicznych u osób zakażonych HIV i kiłą oraz reakcje krzyżowe z innymi krętkami (*T. pallidum*) [10]. Dlatego u osób zakażonych HIV pośrednie metody diagnostyczne oparte na testach serologicznych powinny zostać uzupełnione o metody bezpośredniej identyfikacji patogenu m. in. z wykorzystaniem technik biologii molekularnej (PCR) [31]. O ile czułość metody PCR jest bardzo wysoka (98–100%), to jej specyficzność zależna jest od wybranego do badań materiału. Zalecany materiałem jest wycinek skóry (rumień wędrujący, ACA; specyficzność 73–76%), płyn mózgowo-rdzeniowy (38%), płyn stawowy lub chrząstka stawowa (78%) [1]. Specyficzność metody PCR z wykorzystaniem krwi pełnej lub surowicy jest dość niska (14%), dlatego uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia (sekwencjonowania). Najczęstszymi markerami genetycznymi w identyfikacji zakażeń *B. burgdorferi* są geny *16S rRNA* i białka powierzchniowego OspA [31].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w leczeniu boreliozy stosuje się doksycyklinę lub amoksycylinę, azytromycynę lub klarytromycynę w przypadku rumienia wędrującego u osób z nadwrażliwością na antybiotyki β -laktamowe [65]. W przypadku neuroboreliozy lekiem z wyboru jest ceftriakson lub cefotaksym. U osób zakażonych HIV z powodzeniem stosuje się powyższą antybiotykoterapię [13]. Zarówno wśród osób immunokompetentnych, jak i z obniżoną odpornością, nawracające gorączki, leukopenia, trombocytopenia i anemia w przebiegu boreliozy pomimo podanego leczenia wymagają dalszej diagnostyki pod kątem koinfekcji odkleszczowych z udziałem *Babesia* i/lub *Anaplasma phagocytophilum* towarzyszących zakażeniu *Borrelia* [96].

5. Riketsjozy

Riketsjozy odkleszczowe powodowane są przez wewnątrzkomórkowe, Gram-ujemne bakterie należące do rodzaju *Rickettsia* wywołujące gorączki pla-

miste (SFG – Spotted Fever Group). Obecnie znanych jest około 30 gatunków, z czego co najmniej 13 uważanych jest za patogenne dla człowieka m.in. *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. slovaka*, *R. raoultii*, *R. monacensis*, *R. rioja* [64]. Riketsje, po wnikięciu do organizmu żywiciela, wnikają do komórek nabłonka małych i średnich naczyń krwionośnych prowadząc do stanu zapalnego na skutek efektu cytotoksycznego [87, 88]. W większości przypadków obserwowane są plamiste wykwity skórne, którym czasami towarzyszy nekrotyczna grudka. Efekt cytotoksyczny skutkuje wytworzeniem rozsianych wielonarządowych zmian obejmujących zapalenie naczyń krwionośnych, wybroczyny i wylewy w obrębie drobnych naczyń skóry, płuc, serca, nerek i mózgu, a także innych narządów wewnętrznych. Uszkodzenie śródbłonka naczyń prowadzi do ogniskowej martwicy, tworzenia się nacieków wokół tych naczyń i do zwolnienia przepływu krwi w naczyniach włosowatych. Niedokrwienie i niedotlenienie prowadzi z kolei do uszkodzenia narządów i układów, m.in. ośrodkowego układu nerwowego, nerek, nadnerczy, czy mięśnia sercowego. Zakażenie riketsjami może prowadzić do nawracających gorączek o nieznannej etiologii, a w najcięższych przypadkach m.in. do zapalenia mięśnia sercowego czy zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [87, 88]. Bez leczenia, mało swoiste symptomy, takie jak podwyższona temperatura ciała, uczucie zmęczenia, zawroty i bóle głowy, poty, bóle mięśni i utrata apetytu, mogą utrzymywać się nawet przez 18 miesięcy od zakażenia [87, 88].

W Europie najczęściej notowana jest gorączka guzkowa (MSF – Mediterranean Spotted Fever) powodowana głównie przez *R. conorii*, rzadziej przez *R. monacensis* [64]. Gorączka ta występuje w basenie Morza Śródziemnego, na wybrzeżu Morza Czarnego i Kaspijskiego [64]. Okres inkubacji wynosi ok. 10 dni (od 4 do 21 dni), pierwsze symptomy obejmują gorączkę, bóle głowy, mięśni i stawów oraz światłowstręt. U ponad 70% zakażonych, na skórze pojawia się pojedyncza zmiana w postaci czarnego strupa ('tache noir') w miejscu ukąszenia przez kleszcza, w pojedynczych przypadkach, głównie u dzieci, zmiany te mogą być liczne [25]. Po kilku dniach pojawia się grudkowa wysypka. Ciężkie formy zakażenia, czasem prowadzące do śmierci (około 3% przypadków), opisano wśród osób starszych, chorujących na cukrzycę, niewydolność krążeniową, niewydolność nerek, chorobę alkoholową oraz u pacjenta po przeszczepie wątroby, ale także u osób immunokompetentnych [5, 14, 24, 25, 30, 36, 73, 75].

W odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko *Rickettsia* wydaje się, że kluczową rolę odgrywają limfocyty T CD4+ i T CD8+ [57]. Limfocyty T wytwarzają interferon gamma (INF- γ), który pełni kluczową rolę w kontrolowaniu zakażenia *Rickettsia*, poprzez aktywację komórek śródbłonka będących miejscem

docelowej lokalizacji bakterii, co prowadzi do efektywnej eliminacji patogenów [5]. Wykazano jednak, że deplecja limfocytów T CD4+ u myszy nie miała wpływu na przebieg infekcji *Rickettsia* [57], w przeciwieństwie do limfocytów T CD8+, których deplecja skutkowałą długotrwałą bakteremią, ostrą infekcją i często śmiercią zwierząt [87].

Dotychczas opisano pojedyncze przypadki zakażeń *Rickettsia* u osób HIV pozytywnych [26]. Symptomy infekcji obejmują gorączkę, bóle głowy, bóle mięśni i stawów, hepatomegalię oraz charakterystyczną wysypkę guzkowatą i czarny strup w miejscu ukąszenia przez kleszcza. Obserwowano także obecność licznych wybroczyn i znaczną trombocytopenię, co może wskazywać na skłonność pacjentów zakażonych HIV do szybszego rozwoju choroby oraz cięższego jej przebiegu [26]. Opisano także pacjentów, u których pierwsze, nieswoiste symptomy zakażenia HIV były podobne do ostrej mononukleozy [74] i zostały pierwotnie zdiagnozowane jako MSF [76]. W tych przypadkach zakażenie HIV rozpoznano w odstępie kilku dni lub lat od pojawienia się pierwszych objawów zbliżonych do MSF.

5.1. Diagnostyka i leczenie

W początkowej fazie zakażenia diagnostyka oparta jest o metody molekularne (PCR), a materiał do badań stanowi krew pełna, leukocyty z krwi obwodowej, materiał biopsyjny pobrany ze zmian skórnych i/lub węzłów chłonnych [55]. Najczęściej stosowane markery genetyczne to gen *16S rRNA*, *gltA* (syntaza cytrynianowa), *ompA* oraz *ompB* (białko powierzchniowe A i B). Ze względu na liczbę znanych gatunków i podgatunków chorobotwórczych *Rickettsia* zalecane jest sekwencjonowanie otrzymanych produktów PCR [55].

Metody immunodiagnostyczne (IFA, ELISA) stanowią 'złoty standard' w diagnostyce riketsjoz [66]. Ich czułość/specyficzność szacowana jest na poziomie 83–100%. Główne ograniczenia wynikają z niskiej czułości testów w fazie ostrej infekcji (przeciwciała klasy IgM i IgG pojawiają się po upływie 7–15 dni od wystąpienia pierwszych objawów) oraz, w przypadku IFA, reakcji krzyżowych z *Legionella* sp., *Proteus* sp. oraz *Francisella tularensis* [55]. Przeciwciała klasy IgM mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy, a IgG – nawet przez kilka lat, co uzasadnia porównanie poziomu obu klas przeciwciał w fazie ostrej i w fazie zdrowienia w celu potwierdzenia rozpoznania [70]. W przypadku pacjentów zakażonych HIV diagnostyka oparta była na detekcji DNA *Rickettsia* metodą Real-Time PCR z krwi pełnej oraz testie IFA przeprowadzonym dwa tygodnie po wystąpieniu pierwszych objawów [26].

W leczeniu riketsjoz, zarówno u osób immunokompetentnych, jak i z obniżoną odpornością, stosuje się doksycyklinę przez okres 7–10 dni [26, 33].

6. Podsumowanie

Choroby odkleszczowe u osób zakażonych HIV zazwyczaj przebiegają z odmiennymi i/lub ostrzejszymi niż u osób immunokompetentnych symptomami klinicznymi. Stosowane powszechnie w diagnostyce rutynowej metody serologiczne u pacjentów HIV pozytywnych mogą z wyższą częstością, niż w przypadku zdrowej populacji, wskazywać wyniki fałszywie pozytywne lub fałszywie negatywne oraz reakcje krzyżowe. Dlatego też w tej grupie pacjentów metody wykrywania zakażeń/zarażeń oparte na bezpośredniej detekcji patogenów (DNA/RNA, antygeny) nabierają istotnego znaczenia. Na terenach endemicznych należy zatem szczególnie rozważyć historię ukąszeń przez kleszcze jako część wywiadu w klinicznej opiece nad pacjentami zakażonymi wirusem HIV.

Badania finansowane w ramach projektu Iuventus Plus nr IP2014050373 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Piśmiennictwo

1. Agüero-Rosenfeld M.E., Wang G., Schwartz I., Wormser G.P.: Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**, 484–509 (2005)
2. Aguilar-Delfin I., Wettstein P.J., Persing D.H.: Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12- and gamma interferon-mediated responses and requires macrophages and natural killer cells. *Infect. Immun.* **71**, 2002–2008 (2003)
3. Alemu A., Shiferaw Y., Addis Z., Mathewos B., Birhan W.: Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit. Vectors*, **6**, 18 (2013)
4. Bakken J.S., Dumler J.S.: Human granulocytic anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* **29**, 341–355 (2015)
5. Barrio J., de Diego A., Ripoll C., Perez-Calle J.L., Núñez O., Salcedo M., Clemente G.: Mediterranean spotted fever in liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* **34**, 1255–1256 (2002)
6. Barthold S.W., Sidman C.L., Smith A.L.: Lyme borreliosis in genetically resistant and susceptible mice with severe combined immunodeficiency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **47**, 605–613 (1992)
7. Bell J.E.: An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology*, **45**, 549–559 (2004)
8. Benezra D., Brown A.E., Polsky B., Gold J.W., Armstrong D.: Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. Intern. Med.* **107**, 944 (1987)
9. Biernat B., Stańczak J., Michalik J., Sikora B., Cieniuch S.: *Rickettsia helvetica* and *R. monacensis* infections in immature *Ixodes ricinus* ticks derived from sylvatic passerine birds in west-central Poland. *Parasitol. Res.* **115**, 3469–3477 (2016)
10. Blatz R., Kühn H.J., Hermann W., Rytter M., Rodloff A.C.: Neurosyphilis and neuroborreliosis. Retrospective evaluation of 22 cases. *Nervenarzt.* **76**, 724–732 (2005)
11. Bloch E.M., Lee T.H., Krause P.J., Telford S.R. 3rd, Montalvo L., Chafets D., Usmani-Brown S., Lepore T.J., Busch M.P.: Development of a real-time polymerase chain reaction assay for sensitive detection and quantitation of *Babesia microti* infection. *Transfusion*, **53**, 2299–2306 (2013)

12. Bockenstedt L.K., Kang I., Chang C., Persing D., Hayday A., Barthold S.W.: CD4+ T helper 1 cells facilitate regression of murine Lyme carditis. *Infect. Immun.* **69**, 5264–5269 (2001)
13. Bremell D., Säll C., Gisslén M., Hagberg L.: Lyme neuroborreliosis in HIV-1 positive men successfully treated with oral doxycycline: a case series and literature review. *J. Med. Case Rep.* **5**, 465 (2011)
14. 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)
15. Buczek A., Ciura D., Bartosik K., Zając Z., Kulisz J.: Threat of attacks of *Ixodes ricinus* ticks (Ixodida: Ixodidae) and Lyme borreliosis within urban heat islands in south-western Poland. *Parasit. Vectors*, **7**, 562 (2014)
16. Centers of Disease Control and Prevention, CDC, Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern, <https://www.cdc.gov/dpdx/babesiosis/dx.html> (styczeń 2018 r.)
17. Centers of Disease Control and Prevention, CDC, Surveillance for Babesiosis - United States, 2014, https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/resources/babesiosis_surveillance_summary_2016.pdf (styczeń 2018 r.)
18. Cerný R., Machala L., Bojar M., Rozsypal H., Pícha D.: Neuroborreliosis in an HIV-1 positive patient. *Infection*, **34**, 100–102 (2006)
19. Cetin E., Sotoudeh M., Auer H., Stanek G.: Paradigm Burgenland: risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection indicated by variable seroprevalence rates in hunters. *Wien. Klin. Wochenschr.* **118**, 677–681 (2006)
20. Chang C.C., Crane M., Zhou J., Mina M., Post J.J., Cameron B.A., Lloyd A.R., Jaworowski A., French M.A., Lewin S.R.: HIV and co-infections. *Immunol. Rev.* **254**, 114–142 (2013)
21. Chmielewski T., Podsiadly E., Karbowski G., Tylewska-Wierzbanowska S.: *Rickettsia* spp. in ticks, Poland. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 486–488 (2009)
22. Cisak E., Wójcik-Fatla A., Stojek N., Chmielewska-Badora J., Zwoliński J., Buczek A., Dutkiewicz J.: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks from Lublin region (eastern Poland). *Ann. Agric. Environ. Med.* **13**, 301–306 (2006)
23. Clawson M.L., Paciorkowski N., Rajan T.V., La Vake C., Pope C., La Vake M., Wikel S.K., Krause P.J., Radolf J.D.: Cellular immunity, but not gamma interferon, is essential for resolution of *Babesia microti* infection in BALB/c mice. *Infect. Immun.* **70**, 5304–5306 (2002)
24. Colomba C., Saporito L., Colletti P., Mazzola G., Rubino R., Pampinella D., Titone L.: Atrial fibrillation in Mediterranean spotted fever. *J. Med. Microbiol.* **57**, 1424–1426 (2008)
25. Colomba C., Saporito L., Siracusa L., Giammanco G., Bonura S., Titone L.: Mediterranean spotted fever in paediatric and adult patients: two clinical aspects of the same disease. *Infez. Med.* **19**, 248–253 (2011)
26. Colomba C., Siracusa L., Madonia S., Saporito L., Bonura C., De Grazia S., Giammanco G.M.: A case of spotted fever rickettsiosis in a human immunodeficiency virus-positive patient. *J. Med. Microbiol.* **62**, 1363–1364 (2013)
27. Cook M.J., Puri B.K.: Application of Bayesian decision-making to laboratory testing for Lyme disease and comparison with testing for HIV. *Int. J. Gen. Med.* **10**, 113–123 (2017)
28. Cordoliani F., Vignon-Pennamen M.D., Assous M.V., Vabres P., Dronne P., Rybojad M., Morel P.: Atypical Lyme borreliosis in an HIV-infected man. *Br. J. Dermatol.* **137**, 437–439 (1997)
29. Daniel M., Materna J., Honig V., Metelka L., Danielová V., Harcarik J., Kliegrová S., Grubhoffer L.: Vertical distribution of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne pathogens in the northern Moravian mountains correlated with climate warming (Jeseníky Mts., Czech Republic). *Cent. Eur. J. Public Health*, **17**, 139–145 (2009)
30. de Sousa R., Walker D.H. i wsp.: Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J. Infect. Dis.* **198**, 576–585 (2008)
31. Dunaj J., Moniuszko A., Zajkowska J., Pancewicz S.: The role of PCR in diagnostics of Lyme borreliosis. *Przegl. Epidemiol.* **67**, 35–39 (2013)
32. Falagas M.E., Klemptner M.S.: Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin. Infect. Dis.* **22**, 809–812 (1996)
33. Fang R., Blanton L.S., Walker D.H.: Rickettsiae as Emerging Infectious Agents. *Clin. Lab. Med.* **37**, 383–400 (2017)
34. Froberg M.K., Dannen D., Bakken J.S.: Babesiosis and HIV. *Lancet*, **363**, 704 (2004)
35. Gabrielli S., Galuppi R., Marcer F., Marini C., Tampieri M.P., Moretti A., Pietrobelli M., Cancrini G.: Development of culture-based serological assays to diagnose *Babesia divergens* infections. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **12**, 106–110 (2012)
36. Giammanco G.M., Vitale G., Mansueto S., Capra G., Caleca M.P., Ammatuna P.: Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, the causative agent of Israeli spotted fever, in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 6027–6031 (2005)
37. González L.M., Castro E., Lobo C.A., Richart A., Ramiro R., González-Camacho F., Luque D., Velasco A.C., Montero E.: First report of *Babesia divergens* infection in an HIV patient. *Int. J. Infect. Dis.* **33**, 202–204 (2015)
38. Gubernot D.M., Lucey C.T., Lee K.C., Conley G.B., Holness L.G., Wise R.P.: *Babesia* infection through blood transfusions: reports received by the US Food and Drug Administration, 1997–2007. *Clin. Infect. Dis.* **48**, 25–30 (2009)
39. Hildebrandt A., Gray J.S., Hunfeld K.P.: Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*, **41**, 1057–1072 (2013)
40. Hubálek Z.: Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr. Probl. Dermatol.* **37**, 31–50 (2009)
41. Hunfeld K.P., Hildebrandt A., Gray J.S.: Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int. J. Parasitol.* **38**, 1219–1237 (2008)
42. Hunfeld K.P., Lambert A., Kampen H., Albert S., Epe C., Brade V., Tenter A.M.: Seroprevalence of *Babesia* infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *J. Clin. Microbiol.* **40**, 2431–2436 (2002)
43. Igarashi I., Toyoda Y. i wsp.: Roles of CD4(+) T cells and gamma interferon in protective immunity against *Babesia microti* infection in mice. *Infect. Immun.* **67**, 4143–4148 (1999)
44. Jaenson T.G.1, Jaenson D.G., Eisen L., Petersson E., Lindgren E.: Changes in the geographical distribution and abundance of the tick *Ixodes ricinus* during the past 30 years in Sweden. *Parasit. Vectors*, **5**, 8 (2012)
45. Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L., Daszak P.: Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, **451**, 990–993 (2008)
46. Jore S., Viljugrein H., Hofshagen M., Brun-Hansen H., Kristoffersen A.B., Nygård K., Brun E., Ottesen P., Sævik B.K., Ytrefhus B.: Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasit. Vectors*, **4**, 84 (2011)
47. Karp C.L., Auwaerter P.G.: Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 1208–1213 (2007)
48. Karp G., Schlaeffer F., Jotkowitz A., Riesenberk K.: Syphilis and HIV co-infection. *Eur. J. Intern. Med.* **20**, 9–13 (2009)

49. Kiewra D., Stańczak J., Richter M.: *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland-preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis.* **5**, 892–897 (2014)
50. Kowalec M., Szewczyk T., Welc-Falęciak R., Siński E., Karbowski G., Bajer A.: Ticks and the city – are there any differences between city parks and natural forests in terms of tick abundance and prevalence of spirochaetes? *Parasit. Vectors*, **10**, 573 (2017)
51. Krause P.J., Persing D.H. i wsp.: Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 160–165 (1998)
52. Krause P.J., Spielman A. i wsp.: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* **46**, 370–376 (2008)
53. Léger E., Vourc'h G., Vial L., Chevillon C., McCoy K.D.: Changing distributions of ticks: causes and consequences. *Exp. Appl. Acarol.* **59**, 219–244 (2013)
54. Levin A.E., Krause P.J.: Transfusion-transmitted babesiosis: is it time to screen the blood supply? *Curr. Opin. Hematol.* **23**, 573–580 (2016)
55. Luce-Fedrow A., Mullins K., Kostik A.P., St John H.K., Jiang J., Richards A.L.: Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases. *Future Microbiol.* **10**, 537–564 (2015)
56. Machtinger L., Telford S.R. 3rd, Inducil C., Klapper E., Pepkowitz S.H., Goldfinger D.: Treatment of babesiosis by red blood cell exchange in an HIV-positive, splenectomized patient. *J. Clin. Apher.* **8**, 78–81 (1993)
57. Mansueto P., Vitale G., Cascio A., Seidita A., Pepe I., Carrocio A., di Rosa S., Rini G.B., Cillari E., Walker D.H.: New insight into immunity and immunopathology of Rickettsial diseases. *Clin. Dev. Immunol.* **2012**, 967852 (2012)
58. Mavilio D, Fauci A.S. i wsp.: Characterization of CD56-/CD16+ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **102**, 2886–2891 (2005)
59. Medlock J.M., Van Bortel W. i wsp.: Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit. Vectors*, **6**, 1 (2013)
60. Ministerstwo Zdrowia, Program Zdrowotny 'Leczenie antyretrovirusowe osób żyjących z HIV w Polsce w latach 2017–2021', <http://www.mz.gov.pl/wpcontent/uploads/2017/11/nowy-program-arv-2017-2021-aktualizacja.pdf> (styczeń 2018 r.)
61. Morens D.M., Folkers G.K., Fauci A.S.: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, **430**, 242–294 (2004)
62. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny: Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2017 r. oraz w porównywalnym okresie 2016 r., http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/INF_17_12B.pdf (styczeń 2018 r.)
63. Ong K.R., Stavropoulos C., Inada Y.: Babesiosis, asplenia, and AIDS. *Lancet*, **336**, 112 (1990)
64. Oteo J.A., Portillo A.: Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* **3**, 271–278 (2012)
65. Pancewicz S.A., Garlicki A.M., Moniuszko-Malinowska A., Zająkowska J., Kondrusik M., Grygorczuk S., Czupryna P., Dunaj J.: Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze. Rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. *Przegl. Epidemiol.* **69**, 421–428 (2015)
66. Paris D.H., Dumler J.S.: State of the art of diagnosis of rickettsial diseases: the use of blood specimens for diagnosis of scrub typhus, spotted fever group rickettsiosis, and murine typhus. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **29**, 433–439 (2016)
67. Pfäffle M., Littwin N., Muders S.V., Petney T.N.: The ecology of tick-borne diseases. *Int. J. Parasitol.* **43**, 1059–1077 (2013)
68. Poglód R., Rosiek A., Siński E., Łętowska M.: Choroby odkleszczowe w aspekcie bezpiecznego krwiodawstwa. *J. Transf. Med.* **4**, 4–22 (2011)
69. Raoult D., Hechemy K.E., Baranton G.: Cross-reaction with *Borrelia burgdorferi* antigen of sera from patients with human immunodeficiency virus infection, syphilis, and leptospirosis. *J. Clin. Microbiol.* **27**, 2152–2155 (1989)
70. Richards A.L.: Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **64**, 107–110 (2012)
71. Rolfs R.T., Larsen S. i wsp.: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N. Engl. J. Med.* **33**, 307–314 (1997)
72. Sadowska-Todys M., Paradowska-Stankiewicz I., Rosińska M., Czarkowski M.P.: Zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (w) Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania, red. Wojtyniak B., Goryński P., Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa, 2016, s. 200–203.
73. Saporito L., Giammanco G.M., Rubino R., Ingrassia D., Spicola D., Titone L., Colomba C.: Severe Mediterranean spotted fever complicated by acute renal failure and herpetic oesophagitis. *J. Med. Microbiol.* **59**, 990–992 (2010)
74. Schacker T., Collier A.C., Hughes J., Shea T., Corey L.: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann. Intern. Med.* **125**, 257–264 (1996)
75. Schmulewitz L., Lecuit M. i wsp.: Splenic rupture and malignant Mediterranean spotted fever. *Emerg. Infect. Dis.* **14**, 995–997 (2008)
76. Segura F., Antón E., Font B., Sala M., Cervantes M.: Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **21**, 478–479 (2002)
77. Siński E., Bajer A., Welc R., Pawełczyk A., Ogrzewalska M., Behnke J.M.: *Babesia microti*: prevalence in wild rodents and *Ixodes ricinus* ticks from the Mazury Lakes District of North-Eastern Poland. *Int. J. Med. Microbiol.* **296** (S1), 137–143 (2006)
78. Siński E., Welc-Falęciak R., Poglód R.: *Babesia* spp. infections transmitted through blood transfusion. *Wiad. Parazytol.* **57**, 77–81 (2011)
79. Skotarczak B., Rymaszewska A., Wodecka B., Sawczuk M.: Molecular evidence of coinfection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, human granulocytic ehrlichiosis agent, and *Babesia microti* in ticks from northwestern Poland. *J. Parasitol.* **89**, 194–196 (2003)
80. Smolinski M. S., Hamburg M. A., Lederberg J.: Microbial threats to health: emergence, detection, and response. National Academies Press, Washington DC, 2003.
81. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F.: Lyme borreliosis. *Lancet*, **379**, 461–473 (2012)
82. Stańczak J., Cieniuch S., Lass A., Biernat B., Racewicz M.: Detection and quantification of *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in *Ixodes ricinus* ticks from urban and rural environment, northern Poland, by real-time polymerase chain reaction. *Exp. Appl. Acarol.* **66**, 63–81 (2015)
83. Stańczak J., Gabre R.M., Kruminis-Łozowska W., Racewicz M., Kubica-Biernat B.: *Ixodes ricinus* as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in urban and suburban forests. *Ann. Agric. Environ. Med.* **11**, 109–114 (2004)
84. Swanson S.J., Neitzel D., Reed K.D., Belongia E.A.: Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 708–727 (2006)
85. van Burgel N.D., Oosterloo M., Kroon F.P., van Dam A.P.: Severe course of Lyme neuroborreliosis in an HIV-1 positive

- patient; case report and review of the literature. *BMC Neurol.* **10**, 117 (2010)
86. Vyas J.M., Telford S.R., Robbins G.K.: Treatment of refractory *Babesia microti* infection with atovaquone-proguanil in an HIV-infected patient: case report. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 1588–1590 (2007)
 87. Walker D.H., Olano J.P., Feng H.M.: Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. *Infect. Immun.* **69**, 1841–1846 (2001)
 88. Walker D.H.: Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin. Infect. Dis.* **45** (S1), 39–44 (2007)
 89. Welc-Falęciak R., Bajer A., Bednarska M., Paziewska A., Siński E.: Long term monitoring of *Babesia microti* infection in BALB/c mice using nested PCR. *Ann. Agric. Environ. Med.* **14**, 287–290 (2007)
 90. Welc-Falęciak R., Bajer A., Paziewska-Harris A., Baumann-Popczyk A., Siński E.: Diversity of *Babesia* in *Ixodes ricinus* ticks in Poland. *Adv. Med. Sci.* **57**, 364–369 (2012)
 91. Welc-Falęciak R., Kowalec M., Karbowski G., Bajer A., Behnke J.M., Siński E.: Rickettsiaceae and Anaplasmataceae infections in *Ixodes ricinus* ticks from urban and natural forested areas of Poland. *Parasit. Vectors*, **7**; 121 (2014)
 92. World Health Organizations, HIV/AIDS Global Health Observatory (GHO) data, http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/deaths/en/ (styczeń 2018 r.)
 93. Wodecka B.: Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in North-western Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* **10**, 171–178 (2003)
 94. Wormser G.P., Prasad A., Neuhaus E., Joshi S., Nowakowski J., Nelson J., Mittleman A., Agüero-Rosenfeld M., Topal J., Krause P.J.: Emergence of resistance to azithromycin-atovaquone in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin. Infect. Dis.* **50**, 381–386 (2010)
 95. Wormser G.P., Ramanathan R., Nowakowski J., McKenna D., Holmgren D., Visintainer P., Dornbush R., Singh B., Nadelman R.B.: Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **138**, 697–704 (2003)
 96. Wormser GP, Nadelman RB i wsp.: The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1089–1134 (2006)
 97. Wójcik-Fatla A., Zając V., Sawczyn A., Sroka J., Cisak E., Dutkiewicz J.: Infections and mixed infections with the selected species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex in *Ixodes ricinus* ticks collected in eastern Poland: a significant increase in the course of 5 years. *Exp. Appl. Acarol.* **68**, 197–212 (2016)
 98. Zajkowska J., Dunaj J.: Borelioza z Lyme. Diagnostyka laboratoryjna, trudności i wyzwania. *Forum Zakażeń*, **4**, 223–251 (2013)