

# Gastrointestinální a jaterní projevy nemocí přenášených klíšťaty

Mária Budzáková<sup>1</sup>, Jan Trna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní oddělení Nemocnice Boskovice

<sup>2</sup>Gastroenterologické oddělení MOÚ Brno

V rámci diferenciální diagnostiky gastrointestinálních (GIT) a jaterních potíží je pouze výjimečně zvažována jejich příčinná souvislost s chorobami přenášenými klíšťaty. Vzhledem k tomu, že Česká republika patří pro řadu těchto chorob mezi endemické oblasti, je nutné při GIT potížích nejasné etiologie zvažovat i tuto možnost. Tento článek popisuje GIT a jaterní projevy chorob v České republice častých (především lymeská borrelióza, méně ehrlichioza a tularémie) a dále zmiňuje i choroby typické spíše pro jiné geografické oblasti (horečka Skalistých hor, Koloradská klíšťová horečka, recidivující horečka přenášená klíšťaty, Q horečka a babesióza). Lymeská borrelióza vyvolává nespecifické GIT potíže relativně často, často též vede k elevaci funkčních jaterních testů (JT). Jak GIT, tak jaterní postižení může výjimečně probíhat dramaticky, obecně je však prognóza při antibiotické terapii dobrá. Lymeská borrelióza by tudíž měla být součástí diferenciální diagnózy u pacientů z endemických oblastí výskytu klíšťat, s elevací JT, nevysvětlitelných dyspeptických potíží, a to bez ohledu na přítomnost erythema migrans. Ehrlichioza by měla být zvažována především v rámci diferenciální diagnostiky akutního febrilního onemocnění s GIT symptomy (především průjmy), zejména pokud je přítomna leukopenie/trombocytopenie a/nebo elevace aminotransferáz. Na tularémii je potřeba pomýšlet jako vzácnou příčinu nejasné cholestatické hepatopatie, zvláště u pacientů s anamnézou přisátí klíštěte. Obecně lze poukázat na nutnost důkladného odběru anamnézy, včetně cíleného dotazu na přisátí klíštěte, i v případě tak zdánlivě nesouvisejících potíží, jako jsou GIT a jaterní symptomy.

**Klíčová slova:** babesióza, Koloradská klíšťová horečka, ehrlichioza, horečka Skalistých hor, jaterní choroby, lymeská borrelióza, příznaky, Q horečka, recidivující horečka přenášená klíšťaty, trávicí trubice, tularémie, symptomy.

## Gastrointestinal and hepatic symptoms of tickborne diseases

While investigating patients with gastrointestinal (GI) and/or hepatic symptoms, tickborne diseases are only rarely considered to be the cause. However, the Czech Republic is an endemic region for several of tickborne diseases and, therefore, they should be a part of differential diagnosis of GI symptoms of unknown origin. This article describes GI and hepatic symptoms of several tickborne diseases – Lyme disease, ehrlichiosis, Rocky mountain spotted fever, tularemia, Colorado tick fever, tickborne relapsing fever, Q fever and babesiosis. GI and hepatic symptoms are quite common in Lyme disease patients. The prognosis is generally favourable with antibiotics treatment, however, serious courses have been described. Lyme disease should be a part of differential diagnosis of liver tests elevation and GI symptoms in patients from endemic regions regardless erythema migrans presence. Ehrlichiosis should be a part of differential diagnosis of acute febrile illness with GI symptoms especially in the presence of leukopenia/thrombocytopenia and/or liver tests elevation. Tularemia should be considered as a rare etiology of cholestatic hepatopathy and a history of a tick bite. In general, the importance of careful patient interviewing, including the history of a tick bite, can be highlighted also as a part of investigation of patients with seemingly unrelated GI and/or hepatic symptoms.

**Key words:** babesiosis, Colorado tick fever, ehrlichiosis, gastrointestinal diseases, hepatic diseases, Lyme disease, Q fever, Rocky mountain spotted fever, tick-borne relapsing fever, tularemia, symptoms.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D., jan.trna@seznam.cz

Gastroenterologické oddělení MOÚ, Žlutý kopec 543/7, 602 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(4): 232–235

Článek přijat redakcí: 15. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2019

## Úvod

V rámci diferenciální diagnostiky gastrointestinálních (GIT) a jaterních potíží etiologicky obvykle zvažujeme běžná infekční agens, idiopatické střevní záněty, malabsorpční stavy, nádory, komplikace léčby antibiotiky či jinými léky a řadu dalších možností. Existují však infekční onemocnění, která primárně nejsou spojena s postižením gastrointestinálního traktu, ale přesto jej relativně často negativně ovlivňují. Mezi tyto choroby, které bývají při diferenciální diagnostice GIT potíží opomíjeny, patří i nemoci přenášené klíšťaty. Tímto přehledovým článkem bychom chtěli připomenout, že v případě nejasných GIT potíží u lidí žijících nebo procházejících endemickými oblastmi (zejména s anamnézou přísátí klíštěte), bychom měli zvažovat i možnost nemocí přenášených klíšťaty. Pokud jsou tyto potenciálně závažné nemoci zjištěny brzy, lze je účinně léčit a předejít chronickým potížím a případně i smrti.

Klíšťata prokazatelně přenáší celou řadu virových, protozoálních a bakteriálních chorob. V této publikaci se zmíníme o 8 z nich, které jsou v různé míře spojeny s GIT či jaterními projevy. Blíže tak budou popsány GIT a jaterní projevy lymeské borreliózy, ehrlichiozy, horečky Skalistých hor (Rocky mountain spotted fever – RMSF), tularémie, Koloradské klíšťové horečky (Colorado tick fever – CTF), recidivující horečky přenášené klíšťaty (tick-borne relapsing fever – TBRF), Q horečky a babesiozy. Souhrn četností GIT a jaterních symptomů u jednotlivých chorob je uveden v Tab. 1.

## Lymeská borrelióza

Jedná se o onemocnění, jehož původcem jsou bakterie rodu *Borrelia*. Vyskytuje se především v oblasti mírného pásma severní polokoule. Česká republika (ČR) je svým geografickým charakterem velmi vhodným biotopem pro výskyt nejčastějšího typu přenašeče – klíštěte *Ixodes ricinus*. Z onemocnění přenášených klíšťaty proto dominuje právě lymeská borrelióza (LB), jejíž výskyt navíc dle některých zdrojů stoupá (1).

Zastoupení gastrointestinálních příznaků u LB je variabilní, údaje z ČR nejsou k dispozici, jejich četnost a souvislost s LB je navíc v běžné klinické praxi pravděpodobně podceňována. Dle údajů získaných ve Spojených státech amerických (USA) (studie zahrnující 314 pacientů v časném stadiu borreliózy) jsou nespecifické GIT potíže časté – anorexie byla přítomna u 23 % pacientů, nauzea u 17 %, vomitus u 10 %, bolesti břicha u 8 %, hepatomegalie byla detekována u 5 % pacientů s časnou LB, splenomegalie pak u 6 % a průměrně trpěla 2 % pacientů

s LB (2). Kazuisticky jsou popsány i případy poruchy pasáže charakteru pseudoobstrukce refrakterní ke konzervativní léčbě, kdy po komplexním vyšetření byla diagnostikována lymeská neuroborrelióza a stav odezněl po cílené antibiotické terapii (3).

Relativně často nacházíme při LB laboratorní známky hepatopatie. Elevace JT bývá přítomna dle některých studií u 10–27 % pacientů (4). V další studii hodnotící 115 pacientů s LB mělo gastrointestinální symptomy 30 % pacientů, elevaci alespoň jednoho JT 40 % pacientů, s nejčastější elevací gamaglutamyltransferázy (GGT) (28 % pacientů) a alaninaminotransferázy (ALT) (27 % pacientů) (5). Podobně vysoké procento (43,2 %) pacientů s LB a elevovanými JT prokázala i studie publikovaná v roce 2014 (6). Abnormální nálezy JT jsou spojené spíše s diseminovanou formou LB než u lokalizované formy (66 % vs. 34 %) (5). Prognóza těchto pacientů je při správné antibiotické terapii dobrá. JT dle studií s follow-up pacientů klesají během 2–4 týdnů od zahájení léčby (5, 7). Nicméně byly popsány i případy těžkého fatálního poškození jater (8).

Použitelnost výše uvedeného v podmínkách ČR je komplikovaná nedostatkem recentních dat a především dat z Evropy. Zatímco v USA je původcem LB především *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, tak v Evropě jsou nejčastějšími původci *Borrelia garinii* a *Borrelia afzelii*. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* je ve studiích z Evropy uváděna většinou jako 3. nejčastější (9, 10). Řada studií prokazuje poněkud odlišný klinický obraz LB v závislosti na vyvolávajícím agens, nicméně klinické projevy se mezi jednotlivými podtypy výrazně překrývají (11, 12). Data zabývající se rozdíly v četnosti postižení GIT a jater mezi jednotlivými podtypy borrelií pak v moderní literatuře chybí úplně a tato oblast je tudíž potenciálně vhodnou oblastí výzkumu. Dalším teoreticky možným vysvětlením rozdílů v četnosti GIT a jaterních projevů mezi USA a Evropou by mohla být koinfekce borreliemi a ehrlichii. Nicméně množství klíšťat infikovaných ehrlichii a stejně tak množství klíšťat s duální a vícečetnou nákazou kolísá jak v Evropě, tak v USA v jednotlivých studiích ve velmi širokém rozmezí a nelze jednoznačně říci, že by tato situace byla zásadně častější v USA (13–15).

Patogeneze poškození jater u pacientů s LB představuje souhrn přímé jaterní invaze spirochetou a imunologických odpovědí. Bylo prokázáno, že *Borrelia burgdorferi* proniká cévními endotelovými buňkami in vitro (16), spirochety byly prokázány v jaterních sinusoidách a parenchymu jater (17). K pokračujícímu jaternímu poškození může vést zkřížená imunologická reakce mezi antigenními

**Tab. 1.** Souhrn četnosti GIT a jaterních symptomů u jednotlivých chorob, upraveno podle (20)

Manifestace	LB	Ehrlichioza	RMSF	Tularémie	CTF	TBRF	Q horečka	Babesioza
Nechutenství	+	++	+	+	+	+	+	+
Nauzea	+	++	++	++	++	+++	++	+
Zvracení	+	++	++	++	++	+++	++	+
Bolest břicha	+	++	++ až +++	++	+	++	+	+
Průjem	+	++	++	++ až +++	+	+	++	+
Hepatomegalie	vzácně	+	+	+	vzácně	+	+	+
Splenomegalie	+	+	+	+	vzácně	vzácně až +	+	+
Ikterus	+	+++	+	+	+	+	+	+
Zvýšený bilirubin	+	+++	+	+	+	+	+	+
Zvýšená ALT	++	++++	++ až +++	++	+	++	++	+

(LB – lymeská borrelióza, RMSF – horečka Skalistých hor, CTF – Koloradská horečka, TBRF – Recidivující horečka přenášená klíšťaty), upraveno podle (13, 20)

komponentami borrelií a hepatocytů (18). Vzácně může LB vyústit v granulomatózní hepatitidu (19). Popsaný případ dokumentuje rozvoj dyspepsií a histologicky verifikované granulomatózní hepatitidy s nálezem spirochet v jaterní tkáni u pacientky s dlouhodobě neléčenou LB. Podle některých autorů je zapříčiněno borreliovou infekcí asi 10 % všech hepatocelulárních lézí, považovaných za infekční hepatitidy sérologicky nezařaditelné.

Diagnóza LB by měla být součástí diferenciální diagnózy u pacientů z endemických oblastí výskytu klíšťat a s elevací JT, nevysvětlitelných dyspeptických potíží, a to bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost erythema migrans (20).

## Ehrlichioza

Do diferenciální diagnostiky nemocí přenášných klíšťaty přibyla v ČR v posledních letech ehrlichioza. Je způsobena dvěma typy bakterií – rickettsií. Jednou z nich je *Ehrlichia chaffeensis*, která vede k postižení monocytů, hovoříme pak o lidské monocytární ehrlichioze, a druhou je *Anaplasma* (dříve *Ehrlichia*) *phagocytophila* vyvolávající lidskou granulocytární ehrlichiozu. Jsou zaznamenány případy pacientů se souběžným nálezem borrelií a ehrlichii. Onemocnění se projevuje chřipkovými příznaky, artralgiemi, myalgiemi, někdy kožními projevy, případně průjemem či lymfadenopatií (21). Laboratorně bývají zvýšené sérové aminotransferázy (přítomno až u 80 % pacientů) a pancytopenie (22). GIT potíže jsou většinou nespecifické a zahrnují nauzeu, zvracení, průjmy (u asi 10 % pacientů, může být i primárním projevem) a bolesti břicha (20, 23). Potíže většinou odeznívají bez následků, nicméně byly popsány i případy s vážným GIT krvácením a úmrtím v souvislosti s trombocytopenií (24). Též byly popsány případy hepatopatie progredující až do stadia jaterního selhání, upravujícího se až po cílené antibiotické terapii (25).

Na patogenezi poškození jater se podílí proliferace bakterií v hepatocytech vedoucí k přímému poškození a sekundárně též další poškození stimulací imunologických a nespecifických zánětlivých mechanismů. Spektrum histologického poškození kolísá od fokální jaterní nekrózy až po tvorbu granulomů a cholestatickou hepatitidu (26).

V endemických oblastech by ehrlichioza měla být součástí diferenciální diagnostiky akutního febrilního onemocnění s GIT symptomy (především průjmy), zejména pokud je přítomna leukopenie/trombocytopenie a/nebo elevace aminotransferáz. Progresi k multiorgánovému selhání a smrti lze předejít včasným klinickým podezřením a včasnou léčbou doxycyklinem (20).

## Horečka Skalisticých hor (Rocky mountain spotted fever – RMSF)

RMSF je nejčastější rickettsiální onemocnění v Severní a Střední Americe (27). Původcem je bakterie *Rickettsia rickettsii* a přenašečem jsou klíšťata *Dermacentor variabilis* a *Dermacentor andersoni*. Bývá považována za rickettsiální chorobu s nejtěžším průběhem, která může končit fatálně (28). Choroba se v prvních dnech manifestuje dokonce častěji gastrointestinálními symptomy, než typickou vyrážkou (tmavá, někdy až krvavá, začínající na zápěstích a kolem kotníků a postupně se šířící po celém těle), která dala chorobě jméno. GIT obtíže jsou přítomny u asi 80 % pacientů a zahrnují

nevolnost, zvracení, průjem (asi u 1/3 případů, může se jednat o první příznak) a bolest břicha. Potíže bývají výrazné a náhlé, a jsou proto popsány i případy, kdy došlo k záměně za akutní apendicitidu či akutní cholecystitidu (29). U některých pacientů došlo k masivnímu krvácení do horního GIT (30). Laboratorně bývá přítomna elevace aminotransferáz a ojediněle ikterus, který lze považovat za prediktor nepříznivého průběhu choroby (31). Prokazatelné bývá i postižení pankreatu a projevy vaskulitidy (32).

Nejpravděpodobnějším patofyziologickým mechanismem, kterým RMSF vede k poškození GIT, je poškození nervových zakončení v GIT a vaskulitida vedoucí k ischemizaci tkání GIT (33). V játrech mohou rickettsie infikovat endoteliální výstelku, jaterní sinusoidy a portální systém, ale neinvadují do hepatocytů – histologický nález pak odpovídá mírné fokální hepatitidě a periportálnímu zánětu. V případech fulminantní RMSF může aktivně rostoucí rickettsie vést k rozsáhlé destrukci jaterního vaskulárního systému vedoucí až k jaternímu selhání (34).

Na RMSF nutno myslet u febrilních pacientů z endemické oblasti, s cefaleou a GIT potížemi a též u pacientů se symptomy náhlé příhody břicha, u kterých není nalezena její jasná příčina. Pacient si nemusí být vědom přisátí klíštětem a v prvních dnech nemusí být přítomna vyrážka. Podezření na tuto diagnózu může podpořit nález suspektů z vaskulitidy. Pro zlepšení prognózy pacientů je zásadní včasné zahájení antibiotické terapie v průběhu prvních dnů, kdy však není na tuto chorobu často pomýšleno (35). Úmrtnost je i při včasné terapii signifikantní – udávaná okolo 7 % (28).

## Tularémie

Tularémie je choroba způsobená bakterií *Francisella tularensis*. Nemoc je rozšířena po celé severní polokouli mezi 30. a 70. rovnoběžkou a cesty nákazy pro člověka představují jednak klíšťata a jednak kontakt se zvířaty – především zajíci (36). Z GIT příznaků této nemoci mohou být přítomny anorexie, nevolnost, zvracení, průjmy, vzácně krvavé s dokumentovaným fatálním průběhem na podkladě střevní nekrózy (37). Hepatopatie je vcelku častá – v 75 % jsou mírně až středně zvýšené hladiny aminotransferáz, v průběhu času se může rozvíjet hepatosplenomegalie (20). V těžších případech může být přítomen ikterus (38), vzácně ascites, cholangioitida a jaterní absces (39).

Histologicky bývají nalézány nekrotické změny s dilatací sinusoidů a smíšeným zánětlivým infiltrátem (38).

Na tularémii by se mělo pomýšlet jako na vzácnou příčinu nejasné cholestatické hepatopatie především u pacientů z endemických oblastí a s anamnézou přisátí klíštětem. Postižení jater při tularémii je obecně nejspíše poddiagnostikováno.

## Koloradská klíšťová horečka (Colorado Tick Fever – CTF)

Jedná se o febrilní onemocnění způsobené virem rodu Coltivirus. Endemická oblast je v západní části USA a přilehlých částech Kanady (40). Gastrointestinální projevy Koloradské klíšťové horečky nejsou výrazné. Pacienti si stěžují na nauzeu, zvracení, bolesti břicha. V sou-

boru 228 pacientů představovaly tyto dyspeptické potíže 20 % (41). V pozdním stadiu choroby se jako další komplikace může rozvinout jaterní poškození, nejspíše sekundárně ukládáním imunokomplexů (42). Celkově má většinou choroba benigní průběh s kompletní úpravou symptomů při podporné léčbě.

## Recidivující horečka přenášená klíšťaty (tick-borne relapsing fever – TBRF)

TBRF je způsobena spirochetami rodu *Borrelia*. Jedná se o odlišné druhy od těch, které způsobují lymeskou borreliózu. Endemickými oblastmi jsou Severní a Jižní Amerika, vzácně je však onemocnění hlášeno téměř celosvětově (20). Nespecifické gastrointestinální symptomy jsou časté – více než 70 % pacientů udávalo nauzeu a zvracení, v menší míře byly zastoupené průjemy, žloutenka, hepatosplenomegalie (43). Laboratorně je relativně častá trombocytopenie s krvácivými komplikacemi, které však nebývají život ohrožující (44). *Borrelie* se množí v játrech a způsobují fokální nekrózu, která může progredovat až do fatálního jaterního selhání. U těhotných žen může být tato choroba příčinou potratu (45). Je nutné mít na paměti, že kvůli zkřížené sérologické reaktivitě může být TBRF falešně diagnostikována jako lymeská borrelióza (46).

## LITERATURA

- Janovská D Epidemiologická situace v České republice. In: Bartůňek P (ed). Lymeská borrelióza. 4. vydání. Praha: Grada Publishing 2013, 25–43.
- Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE et al. The Early Clinical Manifestations of Lyme Disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 76–82.
- Scheftel DF, Nordentoft T Intestinal Pseudoobstruction Caused by Chronic Lyme Neuroborreliosis. A Case Report. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 440–442.
- Kazakoff MA, Sinusas K, Macchia C Liver function test abnormalities in early Lyme disease. *Arch Fam Med* 1993; 2: 409–413.
- Horowitz HW, Dworkin B, Forrester G et al. Liver function in early Lyme disease. *Hepatology* 1996; 23: 1412–1417.
- Soloski MJ, Crowder LA, Lahey LJ et al. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity. *PLoS One* 2014; 9: e93243.
- Massaroti EM, Luger SW, Rahn DW et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992; 92: 396–403.
- Zanchi AC, Gingold AR, Theise ND et al. Necrotizing granulomatous hepatitis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2629–2632.
- Stanek G, Strle F Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev* 2018; 42: 233–258.
- Derdáková M, Lencáková D Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi* sensu lato with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe. *Ann Agric Environ Med* 2005; 12: 165–172.
- Wang G, van Dam AP, Schwartz I et al. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 633–653.
- Stanek G, Reiter M The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 487–493.
- Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD et al. Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 708–727.
- Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E et al. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004539.
- Stuenkel S, Granquist EG, Silaghi C *Anaplasma phagocytophilum* – a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013; 3: 31.
- Comstock LE, Thomas DD Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 1989; 57: 1626–1628.
- Duray PH, Steere AC Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 65–79.
- Aberer E, Brunner C, Suchanek G et al. Molecular mimicry and Lyme borreliosis: a shared antigenic determinant between *Borrelia burgdorferi* and human tissue. *Ann Neurol* 1989; 26: 732–737.
- Middelweerd MJ, McClain SA, Bandoski C et al. Granulomatous hepatitis associated with chronic *Borrelia burgdorferi* infection: a case report. *Research* 2014; 1: 875.

## Q horečka

Toto onemocnění se nepřenáší přímo přísátím klíštěte, ale kontaktem s mlékem, močí nebo plodovou vodou infikovaných zvířat, požitím nebo vdechnutím aerosolů, které obsahují původce této choroby – kokobacil *Coxiella burnetii*.

Typickým gastrointestinálním projevem je jaterní poškození, často subklinické. Naopak leukopenie a trombocytopenie časté nejsou (47). Antibiotická terapie obvykle vede k normalizaci JT.

Histologicky je přítomna fokální hepatocelulární nekróza, v závažných případech i rozsáhlá nekróza a granulomy (48). Zvláštní histologický nález granulomů s fibrinovým kruhem a lipidovým centrem je relativně typický pro Q horečku, ačkoliv podobný obraz může být přítomen i u dalších chorob, jako např. infekční mononukleóza či Hodgkinův lymfom (49).

## Babesióza

Onemocnění s celosvětovým výskytem včetně České republiky je způsobené parazitem rodu *Babesia* (50). Projevuje se nespecifickými dyspeptickými potížemi jako nauzea, vomitus, anorexie, bolesti břicha, ojedinělý je výskyt hepatosplenomegalie či lehké hyperbilirubinémie při hemolýze. U pacientů po splenektomii nebo jinak imunokompromitovaných pacientů je průběh závažnější včetně rozvoje multiorgánového selhání (51).

- Zaidi SA, Singer C Gastrointestinal and hepatic manifestations of tickborne diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1206–1212.
- Olano JP, Hogrefe W, Seaton B et al. Clinical manifestations, epidemiology, and laboratory diagnosis of human monocytotropic ehrlichiosis in a commercial laboratory setting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 891–896.
- Nutt AK, Raufman J Gastrointestinal and hepatic manifestations of human ehrlichiosis: 8 cases and a review of the literature. *Dig Dis* 1999; 17: 37–43.
- Gershel JC Human granulocytic ehrlichiosis presenting as abdominal pain. *Pediatrics* 2000; 106: 602–604.
- Wallace BJ, Brady G, Ackman DM et al. Human Granulocytic Ehrlichiosis in New York. *Arch Intern Med* 1998; 158: 769–773.
- Schiffman J, Haq M, Procopio F et al. Ehrlichiosis infection in a 5-year-old boy with neutropenia, anemia, thrombocytopenia, and hepatosplenomegaly. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 324–327.
- Ismail N, McBride JW Tick-Borne Emerging Infections: Ehrlichiosis and Anaplasmosis. *Clin Lab Med* 2017; 37: 317–340.
- Parola P, Paddock CD, Socolovschi C et al. Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 657–702.
- Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD et al. Fatal Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 1999–2007. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86: 713–719.
- Walker DH, Henderson FW, Hutchins GM Rocky Mountain spotted fever: mimicry of appendicitis or acute surgical abdomen? *Am J Dis Child* 1986; 140: 742–744.
- Middleton DB Rocky Mountain spotted fever: gastrointestinal and laboratory manifestations. *South Med J* 1978; 71: 629–632.
- Regan JJ, Traeger MS, Humpherys D et al. Risk factors for fatal outcome from rocky mountain spotted fever in a highly endemic area-Arizona, 2002–2011. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1659–1666.
- Gottlieb M, Long B, Koyfman A The Evaluation and Management of Rocky Mountain Spotted Fever in the Emergency Department: a Review of the Literature. *J Emerg Med* 2018; 55: 42–50.
- Randall MB, Walker DH Rocky Mountain spotted fever: gastrointestinal and pancreatic lesions and rickettsial infection. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 963–967.
- Sahni A, Fang R, Sahni SK et al. Pathogenesis of Rickettsial Diseases: Pathogenic and Immune Mechanisms of an Endotheliotropic Infection. *Annu Rev Pathol* 2019; 14: 127–152.
- Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1118–1121.
- Zellner B, Huntley JF Ticks and Tularemia: Do We Know What We Don't Know? *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 146.
- Dienst FT Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J La State Med Soc* 1963; 115: 114–1127.

**Další literatura u autorů  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)**