



COINFECCIÓN DE BABESIOSIS Y EHRLICHIOSIS: UN CASO EN CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA*

CO-INFECTION OF BABESIOSIS AND EHRLICHIOSIS: A CASE IN CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA

Montes-Farah Juan¹
De la Vega-del Risco Fernando¹
Bello-Espinosa Ariel¹
Fortich-Salvador Adriana Sofía²

Correspondencia: juanmontesfarah@gmail.com

Recibido para evaluación: mayo – 30 – 2012. Aceptado para publicación: septiembre – 9 – 2012.

RESUMEN

Introducción: múltiples son las entidades transmitidas por garrapatas, una de ellas es la babesiosis, entidad producida por especies de hemoparásitos que producen en el huésped humano hemolisis secundaria a la invasión parasitaria. Otra de las entidades es la ehrlichiosis, caracterizada por la infección de microorganismos intracelulares cuyos síntomas hacen parte del espectro de un cuadro febril.

Caso clínico: paciente procedente de área rural, con historia de exposición a ixodoideos (garrapatas) de forma permanente. Ingresa cursando signos de respuesta inflamatoria sistémica, síntomas constitucionales y fiebre de predominio vespertino. Hepatomegalia y adenomegalias en región supraclavicular. Con impresión clínica de cuadro febril prolongado y anemia hemolítica, se solicita extendido de sangre periférica para hemoparásitos. Reporte positivo para dos especies: *Babesia spp.* y *Ehrlichia spp.*, fueron visualizadas por tinción de Giemsa-Whright. Se realizó tratamiento con doxiciclina, clindamicina y quinina, con buena evolución clínica. No se presentaron complicaciones.

Conclusiones: este es el primer caso de coinfección conocido de la región Caribe colombiana. El diagnóstico se sospechó debido a la importancia dada a los antecedentes epidemiológicos, a la historia de exposición a ixódidos y a la clínica de síndrome febril persistente. Este, se realizó bajo técnica de microscopía por tinción de Wrihgt-Giemsa y el resultado, tras el tratamiento antibiótico conjugado, fue exitoso. **Rev.Cienc. Biomed. 2012;3(2): 339-345**

PALABRAS CLAVES

Hemoparásitos; Coinfección; *Babesia spp.*; *Ehrlichia spp.*; Fiebre.

SUMMARY

Introduction: there are multiple entities that are transmitted by ticks; one of them is the babesiosis, an entity that is produced by species of hemoparasites that produce, in the human host, hemolysis due to the parasitic invasion. Other of the entities is

* Presentado en calidad de póster en el Congreso Mundial de Medicina Interna. Santiago. Chile. 2012.

¹ Médico. Especialista en Medicina Interna. Profesor. Departamento Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

² Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

the ehrlichiosis, which is characterized by the infection of intracellular microorganisms whose symptoms are part of the spectrum of a fever pattern.

Clinical case: patient from rural area, with history of exposure to ixodoidea (ticks) in a permanent way. Who is admitted with signs of systemic inflammatory response, constitutional symptoms and fever of evening predominance. Hepatomegaly and adenomegalies in supraclavicular area were found. With clinical impression of prolonged fever pattern and hemolytic anemia; it was asked for spread of peripheral blood for hemoparasites. Positive report for two species: *Babesia* spp. and *Ehrlichia* spp which were visualized by Wright-Giemsa stain. It is carried out treatment with doxycycline, clindamycin and quinine, with good clinical aspects. Without any complications.

Conclusions: this is the first case of co-infection that is known in the Colombian Caribbean region, the diagnosis was suspected due to the importance that was given to the epidemiological antecedents, to the history of exposure to ixodoidea and to the clinical symptoms of persistent fever syndrome. It was done under microscopy technique by Wright-Giemsa stain and the result after the conjugated antibiotic treatment was successful. **Rev.Cienc.Biomed. 2012;3(2):339-345.**

KEYWORDS

Hemoparasites; coinfection; *Babesia* spp.; *Ehrlichia* spp.; Fever

INTRODUCCIÓN

La babesiosis es una entidad transmitida por artrópodos (garrapatas) y producida por parásitos del filum Apicomplexa. Inicialmente fue denominada Pyroplasmosis por su asociación con cuadros febriles inespecíficos (1).

El primer caso reportado en la literatura fue en 1908, en un paciente con un cuadro febril fulminante a quien se le aisló un protozoo, cuya denominación inicial fue *Pyroplasma hominis*. Sin embargo, el primer caso completamente documentado fue en 1957 en Yugoslavia en un agricultor (2). En Colombia, el primer caso de babesiosis humana fue reportado en el año 2003 (3).

La babesia es un protozoo intracelular, de la familia Babesiidae, del orden Piroplasmorida y cuyo filum corresponde al Apicomplexa. Filogenéticamente se clasifican en babesias grandes y pequeñas. Las grandes son: *B. divergens*, *B. odocoilei*, *B. canis* y *B. bovis*. Las pequeñas son: *B. gibsoni*, *B. equi*, *B. rodhaini* y *B. microti* (4).

Los ixoideos (garrapatas) son el vector del hemoparásito, los cuales pueden transmitir simultáneamente varios microorganismos. En regiones endémicas de garrapatas, la presencia de coinfección en humanos suele ser del 13% de las babesiosis (5). La infección por *B. microti* suele estar asociada a infección simultánea por *Borrelia burgdorferi*, agente de la enfermedad de Lyme (6).

Existen otras especies que pueden estar presentes en los casos de coinfección: *Anaplasma phagocytophilum*, causante de la ehrlichiosis granulocítica humana, *Bartonella* sp., *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia phagocytophila* y *Ehrlichia ewingii*. Las tres últimas son bacterias pleomórficas, gram negativas, de crecimiento intracelular obligado y pertenecen a la familia Anaplasmataceae, del orden de las Rickettsiales (7).

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 55 años de edad, ama de casa, residente en la zona rural del municipio de Arjona, cercano a la ciudad de Cartagena de Indias, en el departamento de Bolívar, Colombia. Relación permanente con ixoideos (Garrapatas) a través de la exposición a roedores miomorfos. Convivencia en condiciones higiénicas deficitarias con canes de diferentes razas.

Consultó por presentar deposiciones melénicas, astenia permanente, adinamia y pérdida de quince kilogramos de peso, aproximadamente en dos meses. Además fiebre prolongada de predominio vespertino, que fue documentada en una oportunidad en 39.0°C. Regular estado general y musculonutricional, hipotensión arterial, taquipnea e ingurgitación yugular a 45°. Adenomegalia supraclavicular izquierda, no dolorosa, de consistencia cauchosa, no fija a plano posteriores y de aproximadamente tres centímetros de diámetro. Ruidos cardíacos taquicár-

dicos y sin soplos. Se auscultaron sibilancias de baja tonalidad, de predominio inspiratorio con roncus ocasionales en el hemitórax izquierdo. Dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho. Hígado de consistencia dura, superficie lisa, borde romo hasta aproximadamente cinco centímetros por debajo del reborde costal derecho. Edema Grado II en miembros inferiores sin formación de fóvea a la digito presión. Pulsos distales presentes. Examen neurológico sin déficits. Glasgow 15/15. Fuerza muscular conservada en las cuatro extremidades. Llenado capilar de dos segundos. Se realiza impresión clínica de síndrome febril prolongado más anemia de tipo hemolítico. Se ordenaron estudios y hospitalización.

El extendido para hemoparásitos fue positivo para *Babesia spp.* (Figura N° 1) y para *Ehrlichia spp.* (Figura N° 2).

La Tabla N° 1 presenta los resultados de las distintas pruebas realizadas al ingreso y durante el seguimiento. Se destaca la presencia de anemia macrocítica y trombocitopenia. Prueba de VIH negativo. Durante la estancia hospitalaria se colocaron doce unidades de glóbulos rojos.

Se realizó tratamiento con clindamicina 600 mg IV cada 8 horas, doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas. Posteriormente se inició quinina a dosis de 648 mg vía oral por catorce días. Se realizó biopsia excisional del ganglio supraclavicular con informe de tuberculosis ganglionar, por lo cual se inició esquema RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol). La paciente presentó evolución clínica favorable, sin nuevos eventos de hemolisis,

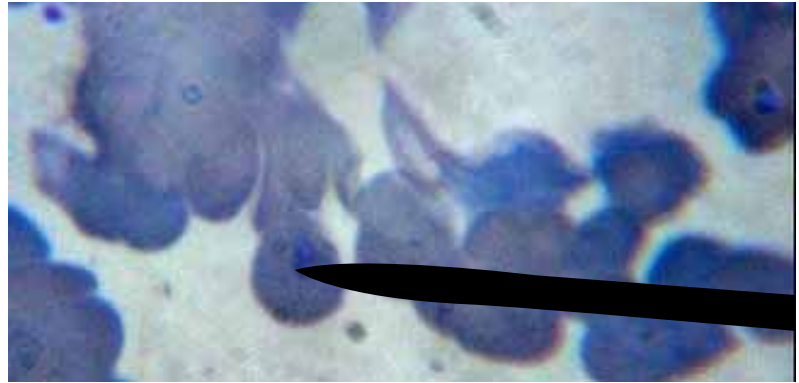


Figura N° 1. Extendido para hemoparásitos. Presencia de Babesia spp.

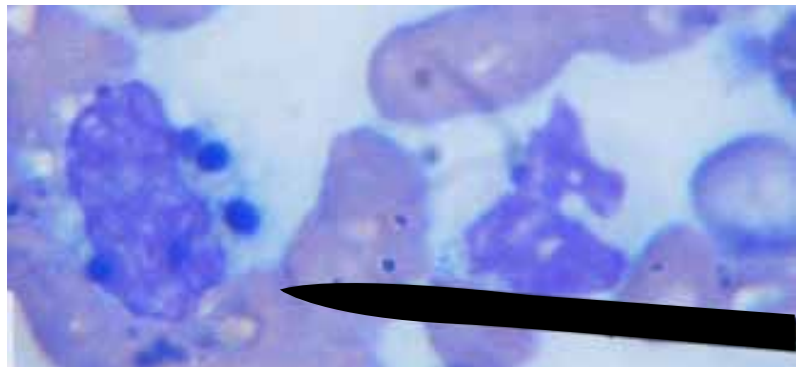


Figura N° 2. Extendido para hemoparásitos. Presencia de Ehrlichia spp.

TABLA N° 1. ESTUDIOS PARACLÍNICOS						
	Ingreso	2° día	6° día	9° día	15° día	18° día
Hemoglobina (g/dl)	4.6	2.6	6.9	2.9	3.6	
Hematocrito (%)	14.0	6.0	20.0	4.9	7.7	
Leucocitos (cel/ul)	4600	7210	5210	12870	12870	
Linfocitos (cel/ul)	1656	2360	1710	2570	3960	
Neutrofilos (cel/ul)	2622	4210	3040	8010	8005	
Monocitos (cel/ul)	230	470	120	120	720	
Eosinofilos (cel/ul)	92	60	5210	30	100	
Plaquetas (cel/mm3)	185.000	460.000	144.000	158.000	94.000	
Bilirrubina Total (mg/dl)	3.86			8.57	7.48	4.55
Bilirrubina Directa (mg/dl)	1.58			4.55	6.04	3.10
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	2.28			4.02	1.44	1.45
ALT (u/L)	51		126		725	429
AST (u/L)	69		78		147	68
Fosfatasa Alcalina (u/L)	101					
LDH (u/L)	2098		2084		2307	1941
Reticulocitos (%)	5.6					
Proteínas Totales (g/dl)			7.1			
Albumina (g/dl)			2.83			
Globulinas (g/dl)			4.35			
Real A/G			0.65			
Ferritina (ng/ml)				714		
Ácido Fólico (ng/ml)				8.82		
Vitamina B12 (pg/ml)				490		
Hierro Sérico (ug/dl)				143		
Transferrina (mg/dl)				189		
BUN (mg/ml)					71.4	49.0
Creatinina (mg/ml)					4.13	2.85

sin fiebre, aunque con elevación leve en los valores de bilirrubinas y sin repercusiones sistémicas.

DISCUSIÓN

Está definido el ciclo de vida de la *Babesia* spp. (8). Se cumple en dos fases, la primera en los ixódidos, esencialmente en las especies de los géneros *Rhipicephalus* spp. e *Ixodes* spp., que son los principales vectores en mamíferos. En el artrópodo de género femenino se produce el ciclo sexual, que inicia con la mordedura del vector al huésped vertebrado; entre los cuales encontramos de forma predominante a cánidos, ganado bovino y ovino. Los gametos son incorporados a las células intestinales, que posteriormente formaran unas estructuras conocidas como los cuerpos de Ray, los cuales dan lugar al cigoto y finalmente al Ooquinete. Posteriormente ocurre un proceso de diferenciación para la formación de los esporozoitos, de forma asexual en diferentes órganos dentro del vector. Finalmente se produce la diferenciación a Quinetos, los cuales corresponden a la forma asexual infectante (9).

El vector transmite por la inoculación de las formas asexuadas de los parásitos presentes en sus glándulas salivares, para iniciarse la replicación asexual en los huéspedes vertebrados. El esporozoito infectante ingresa al torrente circulatorio e invade los glóbulos rojos. Inicialmente se forman trofozoitos, estructuras piriformes que se dividen por fisión binaria hasta la formación de tétradas, denominadas "cruz de malta". Se produce lisis celular del hematíe con salida masiva de estos organismos, los cuales pueden infectar nuevas células. El ser humano es un reservorio incidental, se comprometen monocitos, macrófagos y distintas células del sistema endotelial. Se inhibe la fusión del complejo fagosoma-lisosoma y se retrasa la apoptosis celular (10). La fase final del ciclo en mamíferos corresponde a la formación de pregametocitos, estructuras anulares que ingresarían a los vectores después de una picadura, para realizar un nuevo ciclo reproductivo (3).

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Babesia* spp., son producto de la lisis de los eritrocitos. Los episodios hemolíticos

tendrán tendencia a la severidad y la lisis estará relacionada con el grado de parasitemia de las formas asexuadas (11). El tiempo que ocurre desde la picadura del artrópodo hasta la aparición de la primera manifestación clínica es entre una y seis semanas, con un lapso máximo de tres meses para que se establezca el cuadro clínico (12).

Fiebre, astenia, cefalea, pérdida de peso, síntomas gastrointestinales como melenas y episodios diarreicos, además de síntomas respiratorios son los más frecuentes (13). Otros síntomas importantes son las artralgias, la hepatomegalia y la esplenomegalia. Son síntomas de mal pronóstico: coluria, hematuria, anemia hemolítica, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal y shock (14). Otras manifestaciones menos frecuentes como mialgias, artralgias, náuseas y rash generalizado tenía la paciente (15).

El diagnóstico se puede establecer a través de distintos métodos (16,17,18). La coloración de Wriigh-Giemsa en aceite de inmersión permite observar en un extendido de sangre periférica, los trofozoitos o los merozoitos intra-eritrocitarios, sin que se pueda establecer la especie. Es un método útil, principalmente en estados de gran parasitemia como la que suele generar la *B. divergens*, especie que produce los cuadros con mayores complicaciones. La *B. microti* genera bajas parasitemias y está relacionada con infección a huéspedes inmunocompetentes (19).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene mayor sensibilidad y permite identificar la especie del protozoario infectante (17). Sin embargo el Gold Standard es el Test con Anticuerpos fluorescentes indirecto (*por sus siglas en ingles* IFAT), con sensibilidad del 96%, especificidad entre 90 - 100% y valores predictivos positivos y negativos cercanos al cien por ciento (18).

El tratamiento está centrado en dos focos que se abordan simultáneamente. Reponer el volumen eritrocitario por medio de transfusión de glóbulos rojos e interrumpir la multiplicación de los microorganismos por medio de antibióticos (20). Se sugiere administrar quinina a 650 mg vía oral cada

ocho horas por siete días más clindamicina 1200 mg vía oral cada 8 horas por siete días (20-22). Otro esquema propuesto es administrar atovacona 750 mg vía oral cada 12 horas por siete a diez días más azitromicina 500 a 1000 mg vía oral inicialmente y luego continuar con 250 a 500 mg vía oral diariamente hasta completar siete días (20,22).

En casos severos se ha empleado la aferesis con buenos resultados (21), la cual no fue considerada en el caso presentado por la mejoría progresiva con el esquema antibiótico utilizado. La babesiosis es un protozooario de elevada morbilidad, alta mortalidad, con altos índices de resistencia a tratamiento y a las medidas empleadas para su erradicación (22).

Varias especies de la familia Anaplasmataceae pueden producir infección en humanos (7). La Tabla N° 2 los presenta y señala los vectores involucrados y la distribución geográfica.

TABLA N° 2. FAMILIA ANAPLASMATACEAE IMPLICADOS EN INFECCIONES EN HUMANOS		
Especies de Ehrlichia sp. Anaplasma sp.	Vector Garrapatas	Distribución Geográfica
<i>E. canis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Mundial
<i>E. chaffensis</i>	<i>Amblyomma americanum</i> <i>Dermacentor variabilis</i>	Norteamérica Centroamérica
<i>A. phagocytophilum</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Norteamérica Centroamérica
<i>E. ewingii</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Europa, Norteamérica, Norte de África
<i>E. sennetsu</i>	Desconocido	Japón, Malasia

La Ehrlichiosis Humana es producida por bacterias intracelulares de la familia Anaplasmataceae: *Neorickettsia spp.*, *Anaplasma spp.* y *Ehrlichia spp* (23,24). La Ehrlichiosis se caracteriza por presentar una variedad de manifestaciones clínicas, que van desde un espectro asintomático

hasta colocar en riesgo de muerte. Las más frecuentes son: fiebre, cefalea, polimialgias, náuseas, diarrea, tos, rash y alteración del estado mental. Es frecuente la trombocitopenia, leucopenia y elevación de las enzimas hepáticas (25,26,27). La edad media de presentación es a los cincuenta años de edad y se observa mayor presencia en varones (28).

Los casos severos están relacionados con el nivel de inmunocompromiso del huésped, de este modo, algunos pacientes con Ehrlichiosis Monocítica Humana (EMH) podrían llegar a desarrollar síndrome tóxico fulminante o shock séptico (29). Cerca del 20% de los pacientes pueden llegar a presentar compromiso del sistema nervioso central, con meningitis o meningoencefalitis. En la anaplasmosis granulocítica humana (AGH) se puede llegar a compromiso radicular con neuropatía periférica o polineuropatía desmielinizante con parálisis (30).

El diagnóstico debe establecerse a través de una alta sospecha clínica, y debe ser considerado en pacientes que vivan o hayan viajado a áreas endémicas, o que cursen con cuadros pseudo gripales con historia de exposición a garrapatas. El extendido de sangre periférica con evaluación microscópica es el método más rápido y costo efectivo para detección de las estructuras intracitoplasmáticas conocidas como mórulas (31). Las muestras de sangre deben ser tomadas antes de la administración de los antibióticos ya que las mórulas desaparecen en 24 a 72 horas tras la administración del mismo (32-35).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es importante herramienta diagnóstica, sensibilidad entre 60 a 85% para *E. chaffensis* y 67 a 90% para *A. phagocytophilum* (36,37). La serología por inmunofluorescencia indirecta, tiene buena sensibilidad a partir de la segunda a la cuarta semana de infección, cuando se presenta incremento en los títulos de anticuerpos. Se realiza diagnóstico cuando el incremento es superior a cuatro veces el título en fase aguda o con títulos mayores o iguales a 128 (38). Para *E. chaffensis* los títulos de Ig G tienen sensibilidad entre 88 - 90% y de Ig M de aproximadamente 44% (39). El cultivo es el *Gold Standard* para la

confirmación del diagnóstico, sin embargo, en pacientes que no han recibido antibiótico, el cultivo puede tardar en ser concluyente entre dos o 36 días (28).

El tratamiento se realiza con doxiciclina 100 mg vía oral o endovenoso cada doce horas por siete días o tetraciclina 500 mg vía oral cada seis horas por siete días. En caso de mujeres en gestación se indica rifampicina 300 mg vía oral cada doce horas por siete días (31,32).

Se desconoce si existen en la literatura médica del Caribe, casos reportados en humanos de coinfección por *Babesia spp.* y *Ehrlichia spp.* A nivel mundial estas asociaciones han sido documentadas en caninos, en donde más de dos agentes infectantes pueden cohabitar en el mismo huésped (40). La infección por dos gérmenes simultáneamente o cada uno por separado, puede llevar a falla renal, coagulopatía, síndrome de distrés respiratorio o neumonía y causar la muerte en casos severos o en pacientes en inmunosupresión (41).

CONCLUSIÓN

La babesiosis y la ehrlichiosis son zoonosis emergentes que se relacionan con deficientes medidas de higiene, mala salubridad ambiental, incorrecta eliminación de basuras, carencia educacional y bajos niveles socioeconómicos, además de la convivencia en hacinamiento de humanos con animales domesticados. La *Babesia* y la *Ehrlichia* son microorganismos intracelulares altamente infectantes y de elevada tasa de morbimortalidad.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores. Estudios de laboratorio, material quirúrgico, insumos hospitalarios, medicamentos y honorarios profesionales aportados dentro de la atención asistencial.

AGRADECIMIENTOS: a la doctora Luz Stella Jiménez y demás profesionales del laboratorio clínico donde se realizaron los estudios, Cartagena, Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vannier E, Krause P. Human babesiosis. *N Engl J Med.* 2012;366:2397-407.
2. Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmosis in man: report of a case. *Doc Med Geogr Trop.* 1957;9(1):11-16.
3. Rios L, Alvarez G, Blair S. Serological and parasitological study and report of the first case of human babesiosis in Colombia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(4):493-498.
4. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(3):469-488.
5. Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(4):708-727.
6. Grunwaldt E, Barbour AG, Benach JL. Simultaneous occurrence of babesiosis and Lyme disease. *N Engl J Med.* 1983;308:1166-1168.
7. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis- United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-4):1-27.
8. Foppa IM, Krause PJ, Spielman A, et al. Entomologic and serologic evidence of zoonotic transmission of *Babesia microti*, eastern Switzerland. *Emerg Infect Dis.* 2008;8(7):722-726.
9. Chauvin A, Moureau E. *Babesia* and its hosts: adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Vet. Res.* 2009;40(2):37.
10. Hunfeld KP, Hildebrandt A, Gray JS. Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int J Parasitol.* 2008;38(11):1219-1237.
11. Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med.* 1998;339:160-165.
12. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jiménez-Lucho VE. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis.* 2001;32(8):1117-1125.
13. Martinot M, Zadeh MM, Hansmann Y, et al. Babesiosis in Immunocompetent Patients, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(1):114-116.
14. Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habicht GS. Babesiosis in splenectomized adults: review of 22 reported cases. *Am J Med.* 1984;76(4):696-701.

15. Shih CM, Liu LP, Chung WC, et al. Human babesiosis in Taiwan: asymptomatic infection with a *Babesia microti*-like organism in a Taiwanese woman. *J Clin Microbiol.* 1997;35(2):450-454.
16. Healy GR, Ruebush TK. Morphology of *Babesia microti* in human blood smears. *Am J Clin Pathol.* 1980;73(1):107-109.
17. Krause PJ, Telford SR, Spielman A, et al. Comparison of PCR with blood smear and inoculation of small animals for diagnosis of *Babesia microti* parasitemia. *J Clin Microbiol.* 1996;34(11):2791-2794.
18. Krause PJ, Ryan R, Telford SR, et al. Efficacy of immunoglobulin M serodiagnostic test for rapid diagnosis of acute babesiosis. *J Clin Microbiol.* 1996;34(8):2014-2016.
19. Krause PJ, Telford SR, Ryan R, et al. Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. *J Infect Dis.* 1994;169(4):923-926.
20. Horowitz RI. Chronic Persistent Babesiosis After Acute Treatment with Cleocin and Quinine, and Atovaquone and Azithromycin, Abstract, Presented at: 12th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal Disorders. NYC. 1999.
21. Tonnetti L, Proctor MC, Reddy HL, Goodrich RP, Leiby DA. Evaluation of the Mirasol pathogen [corrected] reduction technology system against *Babesia microti* in apheresis platelets and plasma. *Transfusion.* 2010;50(5):1019-1027.
22. Wormser GP, Prasad A, Neuhaus E, et al. Emergence of resistance to Azithromycin-Atovaquone in immunocompromised patients with babesia microti Infection. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):381-386.
23. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: Unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(Pt 6):2145-65.
24. Dedonder SE, Cheng C, Willard LH, Boyle DL, Ganta RR. Transmission Electron Microscopy Reveals Distinct Macrophage- and Tick Cell-Specific Morphological Stages of Ehrlichia chaffeensis. *PLoS One.* 2012;7(5):e36749.
25. Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, et al. Human granulocytic anaplasmosis and Anaplasma phagocytophilum. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1828-1834.
26. Stone JH, Dierberg K, Aram G, Dumler JS. Human monocytic Ehrlichiosis. *JAMA.* 2004;292(18):2263-2270.
27. Olano JP, Masters E, Hogrefe W, Walker DH. Human monocytotropic ehrlichiosis, Missouri. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(12):1579-1586.
28. Demma LJ, Holman RC, McQuiston JH, et al. Epidemiology of human ehrlichiosis and anaplasmosis in the United States, 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(2):400-409.
29. Paddock CD, Folk SM, Shore GM, et al. Infections with Ehrlichia chaffeensis and Ehrlichia ewingii in persons coinfecting with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1586-1594.
30. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic Ehrlichiosis. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):554-560.
31. Dumbler JS, Madigan JE, Pusterla N, Bakken JS. Ehrlichioses in humans: epidemiology clinical presentation, diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis.* 2007;45 (supl 2):s45-s51.
32. Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1078:236-247.
33. Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, McKenna DF, et al. Clinical and laboratory spectrum of culture-proven human granulocytic ehrlichiosis: comparison with culture-negative cases. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1314-1317.
34. Goodman JL. Human granulocytic anaplasmosis. In: Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE (eds), *Tick-Borne Diseases of Humans*, Washington, DC: ASM Press, 2005: 218-238.
35. Dawson JE, Ewing SA, Davidson WR. Human monocytotropic Ehrlichiosis. In: Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE (eds), *Tick-Borne Diseases of Humans*, Washington, DC: ASM Press, 2005: 239-257.
36. Standaert SM, Yu T, Scott MA, et al. Primary isolation of Ehrlichia chaffeensis from patients with febrile illnesses: clinical and molecular characteristics. *J Infect Dis.* 2000;181(3):1082-1088.
37. Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S, et al. Perinatal transmission of the agent of human granulocytic Ehrlichiosis. *N Engl J Med.* 1998;339(6):375-378.
38. Bakken JS, Haller I, Riddell D, et al. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic Ehrlichiosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):22-27.
39. Thomas RJ, Dumbler JS, Carlyon JA. Nulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and Ehrlichia ewingii ehrlichiosis. Current management of human granulocytic Ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(6):709-722.
40. Skotarczak B, Adamska M, Rymaszewska A, Suproń M, Sawczuk M, Maciejewska A. Anaplasma phagocytophila and protozoans of Babesia genus in dogs from endemic areas of Lyme disease in north-western Poland. *Wiad Parazytol.* 2004;50(3):555-561.
41. Krause P, Telford S, Spielman A, et al., Concurrent Lyme disease and babesiosis: evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA.* 1996;275:1657-1660.