

EDITORIAL

Tick-borne relapsing fever: another underdiagnosed etiology in tropical Latin America?

Fiebre recurrente transmitida por garrapatas: ¿otra etiología subdiagnosticada en Latinoamérica tropical?

Tick-borne relapsing fever (TBRF) is an infectious zoonotic disease caused by spirochetes of the genus *Borrelia*, transmitted to humans and animals through the bite of soft ticks (Argasidae) of the genus *Ornithodoros* (1,2). In nature, borreliae are maintained in an enzootic cycle that involves wild mammals (mainly rodents), where ticks acquire spirochetes after short periods of hematophagy (15-90 minutes), remaining chronically infected with the possibility of transmitting microorganisms to new vertebrate individuals, including man, who acts as an accidental host (2).

Around the world, different species of *Borrelia* are recognized as etiological agents of TBRF, and their epidemiology is directly related to the geographical distribution of their competent vectors (1). According to Cutler (1) the main pathogenic species present in Africa are *B. crociduræ* and *B. duttonii* (transmitted by *O. sonrai* and *O. moubata*, respectively); in the Mediterranean, *B. hispanica* (transmitted by the *O. erraticus* complex); in Asia and Eurasia, *B. latyschewii* and *B. persica* (transmitted by *O. tartakowskyi* and *O. tholozani*, respectively) and in North America, *B. hermsii*, *B. turicatae* and *B. parkeri* (transmitted by *O. hermsi*, *O. turicata* and *O. parkeri*, respectively).

In Latin America, although there are historical data published during the first half of the 20th century that confirm the presence of human cases of TBRF, its possible etiological agents (*B. venezuelensis*, *B. mazzottii* and *B. turicatae*) and possible related vectors (*O. rudis*, *O. talaje*, *O. furcosus* and *O. turicata*) in countries such as Panama, Colombia, Venezuela, Mexico and Guatemala (3-5), there are no recent publications regarding the current epidemiology of the disease.

In Colombia, the first descriptions of the disease date from 1911 and were carried out by Franco et al (6), who described a high fatality outbreak occurred between 1906 and 1907 in a group

La fiebre recurrente transmitida por garrapatas (FRTG) es una enfermedad infecciosa de carácter zoonótico causada por espiroquetas del género *Borrelia*, transmitidas al hombre y animales a través de la picadura de garrapatas "blandas" (familia Argasidae) del género *Ornithodoros* (1,2). En la naturaleza, las borrelias se mantienen en un ciclo enzoótico que involucra mamíferos silvestres (principalmente roedores), donde las garrapatas adquieren las espiroquetas después de cortos periodos de hematofagia (15-90 minutos), permaneciendo infectadas crónicamente con la posibilidad de transmitir los microorganismos a nuevos individuos vertebrados, incluyendo al hombre, quien actúa como un hospedero accidental (2).

Alrededor del mundo, diferentes especies de *Borrelia* son reconocidas como agentes etiológicos de FRTG, y su epidemiología se encuentra directamente relacionada con la distribución geográfica de sus vectores competentes (1). De acuerdo con Cutler (1) las principales especies patógenas presentes en África son *B. crociduræ* y *B. duttonii* (transmitidas por *O. sonrai* y *O. moubata*, respectivamente); en el mediterráneo, *B. hispanica* (transmitida por el complejo *O. erraticus*); en Asia y Eurasia, *B. latyschewii* y *B. persica* (transmitidas por *O. tartakowskyi* y *O. tholozani*, respectivamente) y en Norteamérica, *B. hermsii*, *B. turicatae* y *B. parkeri* (transmitidas por *O. hermsi*, *O. turicata* y *O. parkeri*, respectivamente).

En Latinoamérica, a pesar de que existen datos históricos publicados durante la primera mitad del siglo XX que confirman la presencia de casos humanos de FRTG, sus posibles agentes etiológicos (*B. venezuelensis*, *B. mazzottii* y *B. turicatae*) y posibles vectores relacionados (*O. rudis*, *O. talaje*, *O. furcosus* y *O. turicata*) en países como Panamá, Colombia, Venezuela, México y Guatemala (3-5), no existen publicaciones recientes respecto a la epidemiología actual de la enfermedad.

En Colombia las primeras descripciones de la enfermedad datan de 1911 y fueron realizadas por Franco et al (6), quienes describieron un brote

of workers in Muzo, Cundinamarca, where *O. turicata* was mistakenly considered (probably confused with *O. rudis*) as the vector involved (5). Subsequently, during the 20s, Dunn and Pampana (7,8) conducted important studies of ecoepidemiology and clinical aspects of the TBRF, highlighting *B. venezuelensis* as the probable etiological agent and *O. rudis* as the main related vector (Figure 1). These ticks predominated in the departments of the Colombian Pacific, where housing in precarious conditions allowed the proliferation of these arthropods and therefore parasitism in humans with the subsequent risk of suffering from the disease, which is characterized by recurrent and paroxysmal febrile episodes, associated with chills, sweating and other nonspecific symptoms, which could easily create confusion with Malaria (4,7,8).

After the bite of an infected tick, an incubation period of seven days happens, there are recurrent febrile episodes (five or more episodes in untreated patients), characterized by paroxysmal fever of 3 to 5 days per episode and a afebrile phase of seven days between episodes (1,2). Pathophysiologically recurrent febrile episodes are explained by the continuous antigenic change in the surface proteins of the borreliae, challenging control by the immune system (1,2). Other frequent and nonspecific symptoms such as headache, myalgias, chills, nausea, arthralgias, vomiting and abdominal pain are usually associated with febrile episodes (2). Complications are infrequent (acute respiratory distress syndrome, meningitis, acute

de alta letalidad ocurrido entre 1906 y 1907 en un grupo de trabajadores en Muzo, Cundinamarca, donde *O. turicata* fue considerado erróneamente (probablemente confundido con *O. rudis*) como el vector implicado (5). Posteriormente, durante los años 20, Dunn y Pampana (7,8) realizaron estudios importantes de ecoepidemiología y aspectos clínicos de la FRTG, destacando a *B. venezuelensis* como el probable agente etiológico y a *O. rudis* como el principal vector relacionado (Figura 1). Estas garrapatas predominaban en los departamentos del pacífico colombiano, donde las viviendas en condiciones precarias permitían la proliferación de estos artrópodos y por ende el parasitismo en humanos con el subsecuente riesgo de padecer la enfermedad, la cual se caracteriza por episodios febriles recurrentes y paroxísticos, asociados con escalofríos, sudoración y otros síntomas inespecíficos, lo que fácilmente podía crear confusión con la Malaria (4,7,8).

Después de un periodo de incubación de siete días, posteriores a la picadura de una garrapata infectada, se presentan episodios febriles recurrentes (cinco o más episodios en pacientes no tratados), caracterizados por fiebre paroxística de 3 a 5 días por episodio y por una fase afebril de siete días entre los episodios (1,2). Fisiopatológicamente los episodios febriles recurrentes son explicados por el continuo cambio antigénico en las proteínas de superficie de las borreliae, retando el control por parte del sistema inmunológico (1,2). Otros síntomas frecuentes e inespecíficos como cefalea, mialgias, escalofríos, náuseas, arthralgias, vómito y dolor abdominal, suelen estar asociados a los episodios febriles (2). Las complicaciones son

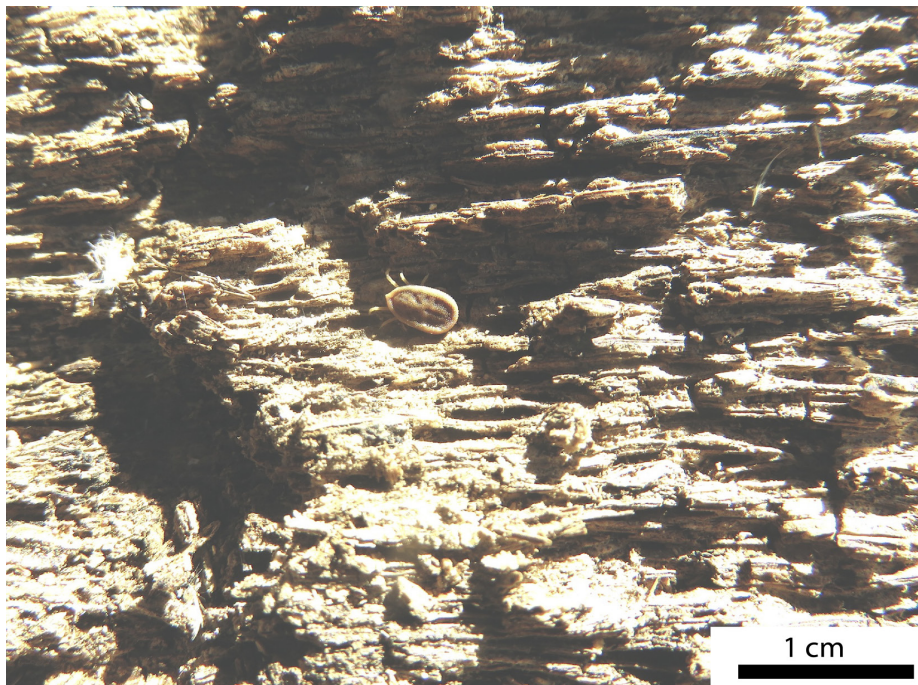


Figure 1. *Ornithodoros rudis* in the bark of a tree (Source: Sebastián Muñoz-Leal).

renal failure, hemorrhages) and mortality is less than 5% (1,2). The blood profiles does not present a characteristic pattern, moderate or severe thrombocytopenia is a frequent finding, as is mild elevation of transaminases (2).

From the diagnostic point of view, the borreliae causing relapsing fever (RF) present a greater bacteremia ($>10^8/\text{ml}$) with respect to the borreliae of *B. burgdorferi* sensu lato group ($<10^5/\text{ml}$) (1,2). Direct detection of the etiological agent can be carried out by molecular techniques (PCR) or by visualization of spirochetes under a dark field or light microscope in peripheral blood smears (performed during febrile episodes) stained with Giemsa or Wright stain (Figure 2). There are also specific antigens present only in borreliae of the RF group, such as GIpQ (glycerophosphodiester-phosphodiesterase), useful for serological diagnosis by ELISA tests (1). This aspect is important considering that the use of other antigens common in the genus *Borrelia* can trigger serological cross-reactions between borreliae of the RF group and those of the *B. burgdorferi* s.l group (cause of Lyme borreliosis) (1). The culture of borreliae is usually expensive because it is fastidious and slow-growing microorganisms in culture media BSKII (Barbour-Stoenner-Kelly) and MKP (Modified Kelly-Pettenkofer) (1).

infrecuentes (síndrome de dificultad respiratoria aguda, meningitis, falla renal aguda, hemorragias) y la mortalidad es inferior al 5% (1,2). El hemograma no presenta un patrón característico, la trombocitopenia moderada o severa es un hallazgo frecuente, al igual que la elevación leve en las transaminasas (2).

Desde el punto de vista diagnóstico, las borrelias causantes de fiebre recurrente (FR) presentan una mayor bacteriemia ($>10^8/\text{ml}$) respecto a las borrelias del grupo *B. burgdorferi* sensu lato ($<10^5/\text{ml}$) (1,2). La detección directa del agente etiológico puede llevarse a cabo mediante técnicas moleculares (PCR) o a través de la visualización de las espiroquetas al microscopio de campo oscuro o de luz en extendidos de sangre periférica (realizados durante los episodios febriles) teñidos con la coloración de Giemsa o Wright (Figura 2). También existen antígenos específicos presentes únicamente en las borrelias del grupo FR, tales como la GIpQ (glicerofosfodiester-fosfodiesterasa), útiles para el diagnóstico serológico mediante pruebas de ELISA (1). Este aspecto es importante teniendo en cuenta que el uso de otros antígenos comunes en el género *Borrelia* puede desencadenar reacciones cruzadas serológicas entre borrelias del grupo FR y las del grupo *B. burgdorferi* s.l (causantes de borreliosis de Lyme) (1). El cultivo de las borrelias suele ser dispendioso al ser microorganismos fastidiosos y de crecimiento lento en los medios de cultivo BSKII (Barbour-Stoenner-Kelly) y el MKP (Modified Kelly-Pettenkofer) (1).

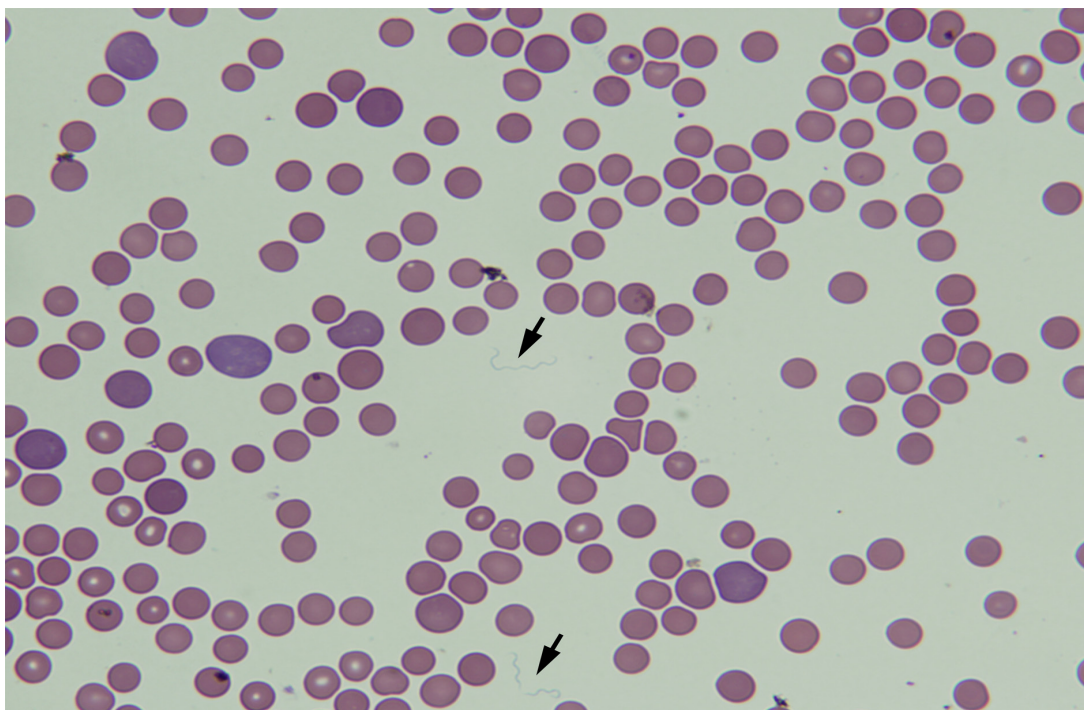


Figure 2. *Borrelia* sp. in peripheral blood smear (arrows), Giemsa stain, 1000X magnification (Source: Álvaro A. Faccini-Martínez, Sebastián Muñoz-Leal).

Borrelia of the RF group are susceptible to different antibiotics (doxycycline, erythromycin, penicillin, ceftriaxone, chloramphenicol) and no resistance have been reported (1,2). For the treatment of TBRF, it is recommended to keep the antibiotic therapy for 7 to 10 days. It is important to take into account the Jarisch-Herxheimer reaction (hypotension, tachycardia, chills, diaphoresis and marked elevation in temperature) as a relatively frequent adverse reaction that occurs in the first 4 hours after the first dose of antibiotic treatment (2).

Taking into account the historical reports of the presence of TBRF in Latin America (3,4), it is very likely that there are currently cases of this disease, predominantly in rural areas of Central and South America, masked by other causes of acute febrile syndrome, highlighting Malaria, given its similar clinical characteristics (4). Therefore, it is important to carry out research studies in order to identify possible circulating *Borrelia* species, their related vectors, wild hosts and the associated clinical-epidemiological context, which will contribute to the design of prevention strategies in public health.

Las borrelias del grupo FR son susceptibles a diferentes antibióticos (doxiciclina, eritromicina, penicilina, ceftriaxona, cloranfenicol) y no se han reportado casos de resistencia (1,2). Para el tratamiento de la FRTG se recomienda mantener la terapia antibiótica durante 7 a 10 días. Es importante tener en cuenta la reacción de Jarisch-Herxheimer (hipotensión, taquicardia, escalofríos, diaforesis y elevación marcada en la temperatura) como una reacción adversa relativamente frecuente que se presenta en las primeras 4 horas posteriores a la primera dosis del tratamiento antibiótico (2).

Teniendo en cuenta los reportes históricos de la presencia de FRTG en Latinoamérica (3,4), es muy probable que actualmente existan casos de esta enfermedad, de predominio en las zonas rurales de centro y Suramérica, enmascarados por otras causas de síndrome febril agudo, destacando la Malaria, dadas sus características clínicas similares (4). Por lo tanto, es importante adelantar estudios de investigación con el fin de identificar las posibles especies de *Borrelia* circulantes, sus vectores relacionados, hospederos silvestres y el contexto clínico-epidemiológico asociado, lo cual contribuirá con el diseño de estrategias de prevención en salud pública.

Álvaro A. Faccini-Martínez¹ M.D, M.Sc. Marco González T² M.Sc. Salim Mattar V³ Ph.D.

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Maruípe, Vitória, ES, Brasil. ²Editor Revista MVZ Córdoba, Universidad de Córdoba, Colombia. ³Coeditor Revista MVZ Córdoba, Universidad de Córdoba, Colombia.

REFERENCES

1. Cutler SJ. Relapsing Fever *Borrelia*: A Global Review. *Clin Lab Med* 2015; 35(4):847-865.
2. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE Jr, Borchardt SM. Tick-borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3):449-468.
3. Lopez JE, Krishnavahjala A, Garcia MN, Bermudez S. Tick-Borne Relapsing Fever Spirochetes in the Americas. *Vet Sci* 2016; 3(3):1-18.
4. Faccini-Martínez ÁA, Botero-García CA. Regarding Tick-Borne Relapsing Fever in the Americas; Some Historical Aspects of a Forgotten Disease in Colombia. *Vet Sci* 2016; 3(4):1-4.
5. Renjifo-Salcedo S, Osorno-Mesa E. Presencia de *Ornithodoros furcosus* Neumann en Imués, Nariño, y notas sobre el género *Ornithodoros* en Colombia. *Anal Soc Biol Bogota* 1948; 3(3):112-123.
6. Franco R, Toro G, Martinez J. Fiebre amarilla y fiebre espiroquetal. Sesiones Científicas del Centenario. *Acad Nac Med Bogota* 1911; 1:169-227.
7. Dunn LH. Studies on the South American tick, *Ornithodoros venezuelensis* Brumpt, in Colombia. Its Prevalence, distribution, and importance as an intermediate host of relapsing fever. *J Parasitol* 1927; 13:249-255.
8. Pampana EJ. Notes on colombian relapsing fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1928; 21:315-328.