

TIBOLA

TIBOLA

ALEXANDRU OANȚĂ*, MARIUS IRIMIE*, GABRIELA STOLERIU**, SMARANDA OANȚĂ***,
VERONICA ILIESCU***

Rezumat

TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy) este o rickettsioză transmisă la om printr-o căpușă din genul *Dermacentor*, agentul patogen cel mai frecvent incriminat fiind *Rickettsia slovaca*.

Pacientă în vârstă de 55 ani a fost consultată pentru o placă inflamatorie roșie violacee, infiltrată, rotundă având diametrul de 2 cm, localizată la nivelul vertexului și apărută în urmă cu 45 de zile, la aproximativ 10 zile după o înțepătură de căpușă survenită în luna februarie 2015, în timpul unei plimbări într-o pădure. Înțepătura a fost însoțită inițial de un eritem edematos pruriginos al regiunii cefalice. Placa inflamatorie era însoțită de adenopatie laterocervicală dreaptă dureroasă. Pacienta nu prezenta febră și nici alterarea stării generale. Investigațiile de laborator hematologice și biochimice uzuale au fost normale. Serologia pentru *Borrelia burgdorferi* a fost negativă. Tratamentul a fost efectuat cu doxiciclină 200 mg/zi timp de 3 săptămâni cu dispariția leziunii inflamatorii și a adenopatiei laterocervicale și persistența doar a unei zone alopecice reziduale. Diagnosticul de TIBOLA a fost stabilit pe baza criteriilor clinice, anamnestice și evoluției bune sub tratamentul cu Doxiciclină.

Caracteristicile epidemiologice de TIBOLA sunt: distribuția sezonieră în lunile reci ale anului (septembrie-mai) și localizarea geografică în țări mediteraneene și ale Europei de Est. Incubația medie este de 7 zile. Clinic, diagnosticul de TIBOLA se bazează pe următoarele criterii obligatorii specifice: înțepătura unei căpușe de mari dimensiuni pe partea superioară a corpului (90% pe pielea păroasă a capului), escară necrotică de inoculare înconjurată de un halou eritematos fix și adenopatie

Summary

TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy) is a rickettsiosis transmitted to humans through a tick of the *Dermacentor* genus, most commonly incriminated pathogen being *Rickettsia slovaca*.

A 55-year-old female patient was consulted for an inflammatory red purple plaque, infiltrated, round with a diameter of 2 cm, located in the upper part of the scalp and emerged after 45 days, about 10 days after a tick bite occurred in February 2015, during a walk in a forest. The sting was initially accompanied by an itchy edematous erythema of the cephalic region. The inflammatory plaque was accompanied by painful right laterocervical lymphadenopathy. The patient did not have fever or impaired general condition. Common blood and biochemical laboratory investigations were normal. Antibody testing for *Borrelia burgdorferi* was negative. She was treated with doxycycline 200 mg/day for 3 weeks with the disappearance of the inflammatory lesion and the laterocervical lymphadenopathy and the persistence of a residual alopecic area. TIBOLA diagnosis was established based on clinical, anamnestic criteria and improvement under treatment with doxycycline.

The epidemiological characteristics of TIBOLA are: seasonal distribution in the cold months of the year (September to May) and geographical location in the Mediterranean and Eastern Europe. The average incubation is 7 days. Clinical diagnosis of TIBOLA is based on the following binding specific criteria: the bite of a large tick on the upper body (90% on the hairy skin of the head), necrotic eschar at the site of the tick bite surrounded by fixed erythematous halo and painful regional lymphadenopathy (occipital, cervical) and nonspecific

* Universitatea Transilvania Brașov, Facultatea de Medicină, Brașov / Transilvania University of Brasov, Faculty of Medicine, Brasov.

** UMF Iași, Catedra de Dermatologie / UMF Iasi, Dermatology Department.

*** SC Dermamed SRL Brașov / SC Dermamed SRL Brasov.

regională dureroasă (occipitală, cervicală) și pe criterii minore nespecifice: cefalee, febră, artromialgii, astenie, erupție cutanată. Diagnosticul de certitudine se bazează pe examinările microbiologice dintre care cea mai utilizată este imunofluorescența indirectă. Evoluția afecțiunii este rapid favorabilă sub tratament cu dispariția febrei în câteva zile și a adenopatiei într-o săptămână cu persistența unei alopecii cicatriciale pe locul escarei. Tratamentul de elecție este doxiciclina la adulți și macrolidele de ultimă generație (azitromicina și claritromicina) la copii și femeile gravide.

TIBOLA este o rickettsioză cu o emergență în creștere în România, în parte cauzată răspândirii căpușelor din genul *Dermacentor*.

Cuvinte cheie: TIBOLA, DEBONEL, *Rickettsia slovacă*, înțepătură de căpușă, *Dermacentor*.

Intrat în redacție: 6.10.2015

Acceptat: 27.11.2015

minor criteria: headache, fever, arthromyalgia, asthenia, rash. A certainty diagnosis is based on microbiological examinations of which indirect immunofluorescence is the most widely used. The evolution of the disease is rapidly improving under treatment with the disappearance of the fever in a few days and the lymphadenopathy in a week with a persistent cicatricial alopecia on the eschar. The treatment of choice is doxycycline for adults and new-generation macrolides (azithromycin and clarithromycin) in children and pregnant women.

TIBOLA is a rickettsiosis with a growing emergence in Romania, in part because of the spread of ticks of the genus *Dermacentor*.

Key words: TIBOLA, DEBONEL, *Rickettsia slovacă*, tick bite, *Dermacentor*.

Received: 6.10.2015

Accepted: 27.11.2015

Introducere

TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy) este o rickettsioză transmisă la om printr-o căpușă din genul *Dermacentor*, agentul cauzal cel mai frecvent incriminat fiind *Rickettsia slovacă*. Tabloul clinic asociază prezența înțepăturii de căpușă, escarei inflamatorii la locul de inoculare și adenopatiei locoregionale. Au fost propuse și alte denumiri pentru acest sindrom precum DEBONEL (*DER*macentor - *BOR*ne Necrosis - *ERY*thema *LYM*phadenopathy)¹ și SENLAT (*SCALP* Eschar and *NECK* *LYM*phadenopathy after *TICK*-bite)².

Caz clinic

Pacientă în vârstă de 55 ani a fost consultată pentru o placă inflamatorie, pruriginoasă, localizată la nivelul vertexului afirmativ apărută în urmă cu aproximativ 45 de zile. Leziunea a debutat la aproximativ 10 zile după o înțepătură de căpușă în timpul unei plimbări într-o pădure din zona montană în luna februarie a anului 2015. Pacienta nu a prezentat febră și nici alterarea stării generale, iar tratamentul cu betalactamine nu a fost eficient. La examenul dermatologic a prezentat o placă inflamatorie roșie-vioacee, infiltrată, rotundă cu diametrul de 2 cm, localizată la nivelul vertexului însoțită de adenopatie laterocervicală dreaptă dureroasă, ganglionii având diametrul de până la 2 cm (Fig.1, Fig.2). Investigațiile de laborator

Introduction

TIBOLA (tick borne lymphadenopathy) is a rickettsiosis transmitted to humans through a tick of the *Dermacentor* genus, the most common causative agent being *Rickettsia slovacă*. The clinical presentation associate the presence of a tick bite, an inflammatory eschar at the inoculation site and regional lymphadenopathy. Other names have been proposed for this syndrome such as DEBONEL (*DER*macentor - *BOR*ne Necrosis - *ERY*thema *LYM*phadenopathy)¹ și SENLAT (*SCALP* Eschar and *NECK* *LYM*phadenopathy after *TICK*-bite)².

Clinical case

A 55-year-old female patient was consulted for an itchy inflammatory plaque, located in the upper part of the scalp and emerged 45 days ago. The lesion appeared about 10 days after a tick bite occurred in February 2015, during a walk in a mountain forest. The patient did not have fever or impaired general condition and the treatment with beta-lactam antibiotics was inefficient. The dermatological exam describes a red purple, inflammatory plaque, infiltrated and round with a diameter of 2 cm, located in the upper part of the scalp, accompanied by painful right laterocervical lymphadenopathy, with lymph nodes up to 2 cm in diameter (Fig.1, Fig.2). Common blood and biochemical laboratory investigations were normal. Antibody testing for *Borrelia burgdorferi*



Fig. 1. Aspect clinic al leziunii apărute în urma înțepăturii de căpușă

Fig. 1. Clinical aspect of the lesion after the tick bite

hematologice și biochimice uzuale au fost normale. Serologia pentru *Borrelia burgdorferi* a fost negativă. Pacienta a urmat tratament cu doxiciclină 200 mg/zi timp de 3 săptămâni cu dispariția atât a leziunii inflamatorii cât și a adenopatiei laterocervicale după două săptămâni de tratament, la finalul tratamentului persistând o zonă alopecică reziduală pe locul plăcii eritematoase inițiale. Diagnosticul de TIBOLA a fost stabilit pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a evoluției favorabile sub tratamentul cu Doxiciclină.

Discuții

Agentul patogen cel mai frecvent incriminat în TIBOLA este *R. slovaca*, izolată în 1968 în Republica Cehă și având ca vector o căpușă mare din genul *Dermacentor*. Raoult și colab. (1997) descriu cazul unui pacient care prezenta o leziune unică de inoculare pe pielea păroasă a capului însoțită de adenopatie cervicală³. Un tablou clinic similar este găsit în același an de Lakos la 27 pacienți descriindu-l sub numele de TIBOLA (Tick Borne LymphAdenopathy), un sindrom constând din asocierea unei escare inflamatorii de inoculare, adenită locoregională și înțepătură de insectă⁴. Alături de *R. slovaca*, în apariția TIBOLA sunt incriminate și alte rickettioze sau bacterii intracelulare precum *R. raoultii*⁵, *Bartonella henselae*⁶, *Francisella tularensis*⁷.



Fig. 2. Aspect clinic al adenopatiei laterocervicale drepte

Fig. 2. Clinical aspect of right laterocervical lymphadenopathy

was negative. The patient was treated with doxycycline 200 mg/day for 3 weeks with the disappearance of the inflammatory lesion and the laterocervical lymphadenopathy after 2 weeks of treatment and the persistence of a residual alopecic area at the end of the treatment. TIBOLA diagnosis was established based on clinical, anamnestic criteria and improvement under treatment with doxycycline.

Discutions

The most frequent incriminated pathogen in TIBOLA is *R. slovaca*, isolated in 1968 in the Czech Republic transmitted by large *Dermacentor* ticks. Raoult et al. (1997) describe a patient who shows a single inoculation lesion on hairy skin of the head accompanied by cervical lymphadenopathy³. A similar clinical picture is found in the same year by Lakos in 27 patients describing it as TIBOLA (Tick Borne LymphAdenopathy), a syndrome consisting of a combination of an inflammatory inoculation eschar, regional adenopathy and insect bite⁴. Other than *R. slovaca*, there are other rickettiosis or intracellular bacteria that can be etiologic agents for TIBOLA such as *R. raoultii*⁵, *Bartonella henselae*⁶, *Francisella tularensis*⁷.

The infection has two epidemiological characteristic features: seasonal distribution in the cold months of the year (September to May, with two peaks of incidence between September-

Infecția are două aspecte caracteristice epidemiologice: distribuția sezonieră pe perioadele reci ale anului (din septembrie în mai, având două vârfuri ale incidenței între septembrie-noiembrie și martie-mai) și localizarea geografică mediteraneană (Franța, Spania, Portugalia, Italia) și Europa de Est (Ungaria, Austria, România, Croația, Germania)⁵, aceste particularități fiind legate de distribuția Dermacentorului în Europa prin păduri și stepe, fiind atrași de animale cu păr și de temperatura cuprinsă între 4 și 16°C la care acesta este activ.

Incubația este în medie de 7 zile (variind între 1 și 55 zile). Clinic se disting criteriile clinice obligatorii specifice: înțepătura unei căpușe de talie mare pe partea superioară a corpului (90% pe pielea păroasă a capului), prezența la locul inoculării a unei escare necrotice înconjurată de un halou eritematos fix (15% mai mari de 5cm) și adenopatia regională dureroasă (occipitală, cervicală) precum și criteriile clinice minore nespecifice: cefalee, febră, artromialgie, astenie, și rar erupție cutanată⁸.

Sub tratament, evoluția este rapid favorabilă cu dispariția febrei în câteva zile și a adenopatiei într-o săptămână. În schimb, vindecarea escarei este lentă durând săptămâni sau luni. Sunt notate și sechele precum alopecia cicatricială locală tranzitorie sau definitivă la locul inoculării la 52,7% dintre pacienți, astenie persistentă timp de luni de zile la 36,8% dintre pacienți⁹.

Spre deosebire de boala Lyme și febra butonoasă mediteraneană, TIBOLA se diferențiază prin vârstă mai tânără de apariție, localizarea leziunii de inoculare îndeosebi pe cap, perioada de incubație mai scurtă și apariția în timpul lunilor reci ale anului¹⁰.

Diagnosticul de TIBOLA se bazează pe date epidemiologice și pe aspectul clinic. Prezentarea la consultație de multe ori târzie face ca semnele inflamatorii inițiale și locul înțepăturii de căpușă să fie căutate cu grijă. Se pot observa o serie de anomalii biologice precum leucopenie, trombocitopenie, citoliză hepatică moderată, prezente și în alte rickettsioze.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe examinarea microbiologică. Astfel, serologia prin IFI reprezintă modul de diagnostic ușor și rapid al unei infecții recente (până la 3 luni după inoculare), putând însă da reacții încrucișate cu

November and March-May) and geographical location in the Mediterranean (France, Spain, Portugal, Italy) and Eastern Europe (Hungary, Austria, Romania, Croatia, Germany)⁵, these features being related to Dermacentor's distribution in Europe through forests and steppes, being attracted to animals with hair and temperature between 4 and 16°C temperature at which it is active.

The average incubation is 7 days (range between 1 and 55 days). Clinical diagnosis of TIBOLA is based on the following binding specific criteria: the bite of a large tick on the upper body (90% on the hairy skin of the head), necrotic eschar at the site of the tick bite surrounded by fixed erythematous halo (15% larger than 5 cm) and painful regional lymphadenopathy (occipital, cervical) and nonspecific minor criteria: headache, fever, arthromyalgia, asthenia, rash⁸.

Under treatment, evolution is rapidly favorable with the disappearance of fever in a few days and adenopathy in a week. Instead, eschar healing is slow, lasting weeks or months. Sequelae are noted such as local transient or permanent cicatricial alopecia at the inoculation site in 52.7% of patients, persistent asthenia for months in 36.8% of patients⁹.

Unlike Lyme disease and *Mediterranean spotted fever*, TIBOLA distinguishes by the appearance at a younger age, the inoculation lesion found especially on the head, shorter incubation period and the emergence during the cold months of the year¹⁰.

TIBOLA diagnosis is based on epidemiological data and clinical aspect. The medical consultations are usually late, making the initial inflammatory signs and tick-bite site to be searched thoroughly. It can be observed a series of biological abnormalities such as leukopenia, thrombocytopenia, moderate hepatic cytolysis, also present in other rickettsiosis.

A certainty diagnosis is based on microbiological examination. Thus, serology by indirect immunofluorescence represents a quick and easy diagnosis of a recent infection (up to 3 months after inoculation), but may give cross-reactions with other rickettsial species. Instead, Western blot allows a diagnosis of species. It can be performed a culture or PCR from the biopsy of

alte specii de rickettsii. În schimb, Western blot permite diagnosticul de specie. Se pot efectua cultura sau PCR din biopsia zonei de inoculare, din crustele escarei, din prelevări recoltate pe tampon prin frecarea escarei, din sângele circulant al pacientului sau chiar din căpușa incriminată. Diagnosticul de certitudine rămâne totuși dificil, în acest sens venind și rezultatele obținute de Ibarra și colab. în 2006 care nu a obținut confirmarea serologică de rickettsioză recentă decât la 61% dintre pacienți având tablou clinic de TIBOLA⁸. PCR a fost pozitiv în 9 seruri testate din 31 (29%), din 10/10 căpușe prelevate, dar a fost negativ pe 31 de eșantioane de sânge și biopsii cutanate. O explicație a testelor serologice negative s-ar putea explica prin realizarea tardivă a acestora de multe ori după începerea antibioterapiei determinată de prezența simptomelor infecțioase (febră, edem inflamator al feței), difuzarea strict locoregională a bacteriei sau de multiplicitatea speciilor bacteriene implicate în apariția TIBOLA.

În privința tratamentului, literatura de specialitate admite necesitatea tratării tuturor speciilor de rickettsioză acută fără așteptarea confirmării diagnosticului datorită posibilității apariției manifestărilor clinice severe sau mortale (ex. febra pătată a Munților Stâncosi). Trebuie ținut cont că rickettsiile sunt bacterii intracelulare rezistente la betalactamine, aminoazide și cotrimazol¹¹. Ciclinele reprezintă tratamentul de elecție în TIBOLA, iar la copii și gravide macrolidele de ultimă generație (azitromicină 10mg/kgc/zi într-o singură doză pe zi și claritromicină 7.5 mg/kg de două ori pe zi). Durata tratamentului cu doxiciclină variază în funcție de autori: doză unică¹², adaptarea duratei în funcție de evoluția clinică și încă 72 de ore după obținerea apirexiei¹¹, 200 mg doxiciclină timp de 10,14 sau 21 zile sau încă 3 zile de azitromicină sau 5 zile de claritromicină¹³. Tratamentul aplicat rapid în faza inflamatorie a afecțiunii conduce la dispariția febrei în 48 ore, iar a adenopatiei în 7 zile la 88% dintre pacienți, fără a preveni apariția sechelelor (alopecia). În schimb, în faza tardivă de TIBOLA cu prezența alopeciei tratamentul nu este necesar.

În cazul prezentat, diagnosticul de TIBOLA s-a bazat pe: contextul de apariție al plăcii inflamatorii de inoculare localizate la nivelul

the inoculation area, from the eschar's crusts, from samples harvested on a swab by eschar rubbing, from the patient's bloodstream or even from the criminalized tick. The certainty diagnosis is still difficult, also in this regard came the results of Ibarra et al. in 2006 who has obtained serological confirmation of recent rickettsioses only in 61% of patients with clinical aspects of TIBOLA⁸. PCR was positive in 9 out of 31 serums tested (29%), 10 out of 10 collected ticks, but was negative in 31 blood samples and skin biopsies. An explanation of negative serological tests could be explained by the their delayed testing, often after starting the treatment with antibiotics determined by the presence of symptoms of infection (fever, inflammatory edema of the face), the strictly regional dissemination of bacteria or by the multiplicity of bacterial species involved in the etiology of TIBOLA .

When it comes to the treatment, the literature agrees the necessity of treating all the species of acute rickettsiosis without awaiting confirmation of clinical diagnosis due to the possibility of severe or fatal (ex. Rocky Mountain Spotted Fever) clinical manifestations. It should be remembered that Rickettsioses are intracellular bacteria resistant to beta-lactam antibiotics, aminozides and cotrimazole¹¹. Cyclins antibiotics are the treatment of choice in TIBOLA and in children and pregnant women the treatment is made with new-generation macrolides (azithromycin 10 mg/kg/day in a single dose per day and clarithromycin 7.5 mg/kg twice a day). The duration of treatment with doxycycline varies according to authors: single dose¹², adjusting the dose depending on clinical evolution and another 72 hours after the disappearance of fever¹¹, 200 mg of doxycycline for 10, 14, or 21 days, or an additional 3 days of azithromycin or 5 days of clarithromycin¹³. A fast treatment in the inflammatory phase of the disease quickly leads to disappearance of fever within 48 hours and the adenopathy in 7 days in 88% of patients, without the prevention of sequelae (alopecia). In contrast, in the late phase of TIBOLA with the presence of alopecia treatment it is not necessary.

In the present case, TIBOLA diagnosis was based on: the context of developing an

vertexului, la 10 zile după înțepătura de căpușă survenită în luna februarie în timpul unei plimbări în pădure; adenopatia latero-cervicală dureroasă, răspunsul la tratamentul cu doxiciclină cu dispariția plăcii inflamatorii de inoculare de la nivelul vertexului și adenopatiei laterocervicale.

Concluzii

TIBOLA este o afecțiune puțin frecventă și necunoscută, putând fi întâlnită și în România. Cunoașterea caracteristicilor clinice și epidemiologice face posibilă identificarea și tratarea corectă a afecțiunii.

inflammatory inoculation plaque located in the upper part of the scalp, 10 days after a tick bite occurred in February during a walk in the woods; painful lateralocervical lymphadenopathy, the response to the treatment with doxycycline with the disappearance of the inflammatory inoculation plaque from the upper part of the scalp and the laterocervical lymphadenopathy.

Conclusions

TIBOLA is a less common and unknown condition, which may be encountered in Romania. Knowledge of clinical and epidemiological characteristics make it possible to identify the condition and to treat it correctly.

Bibliografie/Bibliography

1. Lakos A. TIBOLA—a new tick-borne infection. *Oro Hetil.* 1997 Dec 21;138(51):3229-32.
2. Angelakis E, et al. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 15;50(4):549-51.
3. Raoult D, et al. A new tick-transmitted disease due to Rickettsia slovaca. *Lancet.* 1997 Jul 12;350(9071):112-3.
4. Lakos A. TIBOLA—a new tick-borne infection. *Oro Hetil.* 1997 Dec 21;138(51):3229-32.
5. Parola P, et al. Rickettsia slovaca and R. raoultii in tick-borne Rickettsioses. *Emerg Infect Dis.* 2009 Jul;15(7):1105-8.
6. Angelakis E, et al. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 15;50(4):549-51.
7. Edouard S, et al. Eschar and neck lymphadenopathy caused by Francisella tularensis after a tick bite: a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Mar 19;5:108.
8. Ibarra V, Oteo JA, Portillo A, et al. Rickettsia slovaca infection: DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:206-14.
9. Raoult D, Lakos A, Fenollar F et al. Spotless rickettsiosis caused by Rickettsia slovaca and associated with Dermacentor ticks. *Clin Infect Dis* 2002;34:1331-6.
10. Oteo J, Ibarra V. Epidemiological and clinical differences among Rickettsia slovaca rickettsiosis and other tick-borne diseases in Spain. *Ann N Y Acad Sci* 2003;990:355-6.
11. Renvoisé A, Raoult D. An update on rickettsiosis. *Med Mal Infect.* 2009 Feb;39(2):71-81.
12. Ibarra V, et al. Effect of antibiotic treatment in patients with DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Dec;1063:257-8.
13. Botelho-Nevers E, Socolovschi C. Treatment of Rickettsia spp. infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Dec;10(12):1425-37.

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Alexandru Oanță
E-mail: oanta_alexandru@yahoo.com
Str. Zizinului nr. 40, Brașov

Correspondance address: Alexandru Oanță
E-mail: oanta_alexandru@yahoo.com
Brasov no. 40, Zizin Street