

EHRlichiosis EN ANIMALES Y HUMANOS EN VENEZUELA

Tamí, Irene (1); Garcia, Francisco (2); Tamí, Manuel (2); Arcía, Reny (2)

(1) Centro de Quimioterapia Oncológica y Hematología. MSAS - UCV (C.Q.O.M.)

(2) Facultad de Ciencias Veterinarias. U.C.V. Maracay, Estado Aragua.

RESUMEN

La ehrlichiosis es una enfermedad sistémica aguda, transmitida por garrapatas y producida por microorganismos del género *Ehrlichia*, familia Rickettsiaceae; infecta a una amplia variedad de animales domésticos, salvajes y al hombre. Fué descubierto inicialmente en perros, habiéndose identificado el primer caso humano en los Estados Unidos en el año de 1986. Se han descrito diferentes especies, de acuerdo al hospedador que parasita, tropismo celular y vector. El propósito de este trabajo preliminar ha sido la identificación morfológica del germen en extendidos sanguíneos de perros y humanos. Otra intención, fue dar a conocer, al equipo de salud, la existencia en el país de esta enfermedad y alertar a los dueños de animales sobre la posible zoonosis. Hasta el momento se ha estudiado un total de 103 muestras de sangre, distribuidas así: 50 perros infestados por garrapatas provenientes de distintas clínicas veterinarias de Caracas y Maracay, 25 muestras de personas que tuvieron contacto con perros infectados y 20 sujetos sin contacto aparente con animales (controles). Se realizaron los siguientes exámenes: hematocrito, conteo de glóbulos blancos, estudio de frotis de sangre periférica y de concentrado de capa blanca, y detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta, en sueros humanos. Resultado: se identificó el parásito en el 32% de los perros estudiados hasta el momento y en los humanos en el 45%. Conclusión: debido a los datos arrojados, la investigación de este microorganismo puede aclarar muchos casos de neutropenias y trombocitopenias idiopáticas, así como de síndromes febriles sin explicación.

PALABRAS CLAVES: *Ehrlichiosis canina*, *Ehrlichiosis humana*, *Ehrlichia platys*, *Ehrlichia canis*, diagnóstico de laboratorio.

ABSTRACT

Ehrlichiosis in animals and humans in Venezuela

Ehrlichiosis is an acute systemic disease transmitted by tickbite and produced by microorganisms of the genus *Ehrlichia* of the family Rickettsiaceae. It infects a wide variety of domestic and wild animals as well as men. It was found initially in dogs and detected in humans, for the first time in U.S.A. in 1986. There are been described different species according to the host, the cellular tropism and vector. The purpose of this preliminary work has been: a) the morphological identification of the parasite in blood samples taken from dogs and humans. b) to make this illness known in the country and c) to alert animals owners about it. Up to the present a total of 103 blood samples have been studied: 50 samples from dogs infested by tick and attended in different veterinarian clinics of Caracas and Maracay; 25 samples from people who have been in contact with infected dogs, and 20 samples of people who apparently haven't been in contact with infected animals. At this moment, hematocrit, white-cell counts, morphology of peripheral blood, platelets concentration, smears studies and fluorescent antibodies techniques, are being made.

Findings: the parasite has been found in 32% of the studied dogs and in 45% of humans.

Conclusion: According to the findings the investigation of this microorganism in humans may help to clarify many cases of neutropenia, idiopathic thrombocytopenia as well as febrile syndromes of unexplained etiology.

KEY WORDS: *Canine ehrlichiosis*, *human ehrlichiosis*, *Ehrlichia platys*, *Ehrlichia canis*, laboratory diagnostic.

INTRODUCCION

Datos recientes indican que la *Ehrlichia canis* y/u otra especie estrechamente relacionada, provocan en humanos una enfermedad febril aguda. La ehrlichiosis fué observada inicialmente en perros (Donatien y col., 1935) habiéndose detectado el primer caso en humano,

Este trabajo compartió el premio al mejor trabajo libre ORTHO DIAGNOSTIC otorgado durante la celebración de las VII Jornadas Científicas de la S.V.B.E. y II Jornadas Colegio Bioanalistas Edo. Mérida.

en los Estados Unidos, en el año 1986 (Maeda y cols., 1987) a partir de entonces más de doscientos casos humanos han sido identificados en ese país. Se han descrito diferentes especies, de acuerdo al hospedador que parasita, tropismo celular y vector: *E. canis* (Walker y cols., 1970, Maeda y cols. 1987), *E. risticii* (Robl 1985, Holland y cols., 1985), *E. equi* (Stannard y cols., 1969, Madigan y col., 1987), *E. phagocytophila*, (Aronson y cols., 1990), *E. sennetsu* (Misao y col., 1955, Fukuda y cols., 1954, Ristic y col., 1984), *E. platys* (Harvey y cols., 1978, Simpson y cols., 1991) y *E. chaffeensis* (Dawson y cols., 1991).

Donatien y col., 1935, describen el microorganismo por primera vez en Argelia en perros y lo llaman *Rickettsia canis*. En 1945, fué renombrada como *Ehrlichia canis*, en honor al famoso bacteriólogo alemán Paul Ehrlich. Posteriormente en Japón, en el año 1954, se aísla *E. sennetsu* en una persona con síndrome parecido a mononucleosis infecciosa (Misao y col., 1955). En 1957, es reconocida la enfermedad en perros de Aruba, por Bool y Suttmoller, luego, en 1969, es detectada también en Oklahoma por Ewing. En ese mismo año, Huxsoll y cols., identifican al microorganismo como causante de enfermedad hemorrágica fatal en perros militares norteamericanos, en Vietnam. En 1973, Clawson, reporta en perros, su presencia dentro de plaquetas, y posteriormente Fajardo (1974) publica similares hallazgos.

En 1973, Kallick y cols., describen un agente parecido a *Rickettsia*, la cual podía haber sido una *ehrlichia*, en un paciente humano con defecto en médula ósea.

En 1978, Harvey y cols., la aíslan de la sangre de un perro, en Florida, encontrándose localizada en el interior de plaquetas, produciendo en el animal trombocitopenia cíclica.

En 1980, Hemelt y cols., realizan propagación seriada de *E. canis*.

En 1986, en U.S.A. Maeda y cols., (1987) hacen la primera y mejor descripción de infección por *Ehrlichia canis* en humanos.

En 1988, Pearce y cols., reportan un caso de hipoplasia de médula ósea, en un paciente con estudio positivo para *E. canis*, mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta, siendo negativo para leptospira, brucella, tularemia, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, hepatitis tipo A y B, y otras infecciones rickettsiales (*R. rickettsii*, *R. typhi*, y *Coxiella burnetti*). Ese mismo año, el Centro de Control de Enfermedades, Universidad de Oklahoma, U.S.A., reporta que la enfermedad es similar a la fiebre moteada de las Montañas

Rocosas, excepto que solamente el veinte por ciento de los pacientes con ehrlichiosis humana, presenta un salpullido (C.D.C. 1988).

Posteriormente, Dawson y cols. (1991), aíslan y caracterizan la *E. chaffeensis*.

En 1992, se reporta el primer caso de ehrlichiosis humana adquirido fuera de los Estados Unidos, presumiblemente en Mali, país situado al noroeste de Africa, fronterizo con Argelia; el diagnóstico fué realizada cuando la paciente de 24 años retornó a Norteamérica y se cree fué causada por *E. chaffeensis* (Uhaa y cols.).

La *Ehrlichia* es una bacteria intracelular obligatoria, gramnegativa, de forma cocoide o elipsoide, pero frecuentemente pleomórfica que mide entre 0,2 y 0,8 μ m de diámetro, localizándose en el interior de leucocitos y plaquetas circulantes. Es el agente causal de la ehrlichiosis. Pertenece al orden Rickettsiales, familia Rickettsiaceae, género *Ehrlichia*. Las diferencias antigénicas que se han detectado y el tropismo para cierto tipo celular, son características fenotípicas que han permitido distinguir varias especies (*E. canis*, *E. sennetsu*, *E. risticii*, *E. phagocytophila*, *E. equi*, *E. platys*, y recientemente, *E. chaffeensis*). Las especies patógenas para el hombre, son:

- La *E. sennetsu*, aislada en Japón en 1954, en un paciente con síndrome parecido a mononucleosis infecciosa (Misao y col., 1955).

- La *E. canis*, primer caso en humano reportado en U.S.A., con diagnóstico confirmado por estudios morfológicos de leucocitos y por pruebas serológicas (Maeda y cols., 1987). El paciente presentó síntomas parecidos a la fiebre moteada de las Montañas Rocosas.

- La *E. chaffeensis*, recientemente aislada y caracterizada (Dawson y col. 1991) e identificada en una paciente de 24 años, en los Estados Unidos, siendo el primer caso importado de una nueva forma de ehrlichiosis, adquirida probablemente en Mali.

La ehrlichiosis humana presenta un período de incubación entre 7 y 21 días. Los síntomas característicos son: fiebre, dolor de cabeza, náusea, pérdida de peso, escalofrío, falta de apetito, anemia, leucopenia y trombocitopenia; se puede confundir con una enfermedad gripal o con mononucleosis infecciosa, también pueden presentarse complicaciones gastrointestinales, bradicardia, erupciones en la piel, linfadenopatías, encefalopatía, epistaxis, hepatitis, esplenomegalia, neumonitis, vasculitis, flebitis, glomerulonefritis. La química sanguínea es normal excepto por elevación de las transaminasas séricas, fosfatasa alcalina, creatinina,

dehidrogenasa láctica y bilirrubina. Simultáneamente con la trombocitopenia se produce un incremento del diámetro de las plaquetas (megatrombocitos). (Smith y cols. 1975).

La partícula infectante, de aproximadamente 0,5 micras de diámetro, cuando permanece solitaria es denominada "CUERPO ELEMENTAL" localizándose en el interior de leucocitos y plaquetas incluida dentro de una vacuola, siendo posible pero difícil de identificar en frotis sanguíneos coloreados con Wright. Estos cuerpos elementales se multiplican dentro de la vacuola, formando inclusiones inmaduras denominadas "CUERPOS INICIALES", que luego dan origen a una "MORULA" o inclusión madura, que mide entre 2 y 5 micras de diámetro y son más fácilmente visualizadas al microscopio de luz, pudiendo estar constituida por un número variado de microorganismos (de 5 a 20 ó más). (Fig. 1 y 2).

FIGURA 1



Representación esquemática del ciclo de desarrollo de la *Ehrlichia canis* en una célula infectada (McDade 1990, modificado por Tami 1994)

La infección ocurre cuando la garrapata (probablemente *Rhipicephalus sanguineus*) ingiere sangre de su hospedero y libera en el sitio de alimentación secreciones salivales que contienen el agente infeccioso. Una vez introducida la ehrlichia al organismo, comienza un período de incubación que dura entre 7 y 21 días, el cual es seguido por una fase aguda que se prolonga por 2 a 4 semanas. Durante este lapso ocurre multiplicación secuencial del microorganismo, dentro de las células mononucleares sanguíneas, para luego diseminarse a las fagocíticas del bazo, hígado, ganglios linfáticos y pulmones. Las células mononucleares infectadas se adhieren a los endotelios vasculares produciendo vasculitis, o migran hacia otros tejidos induciendo una

FIGURA 2

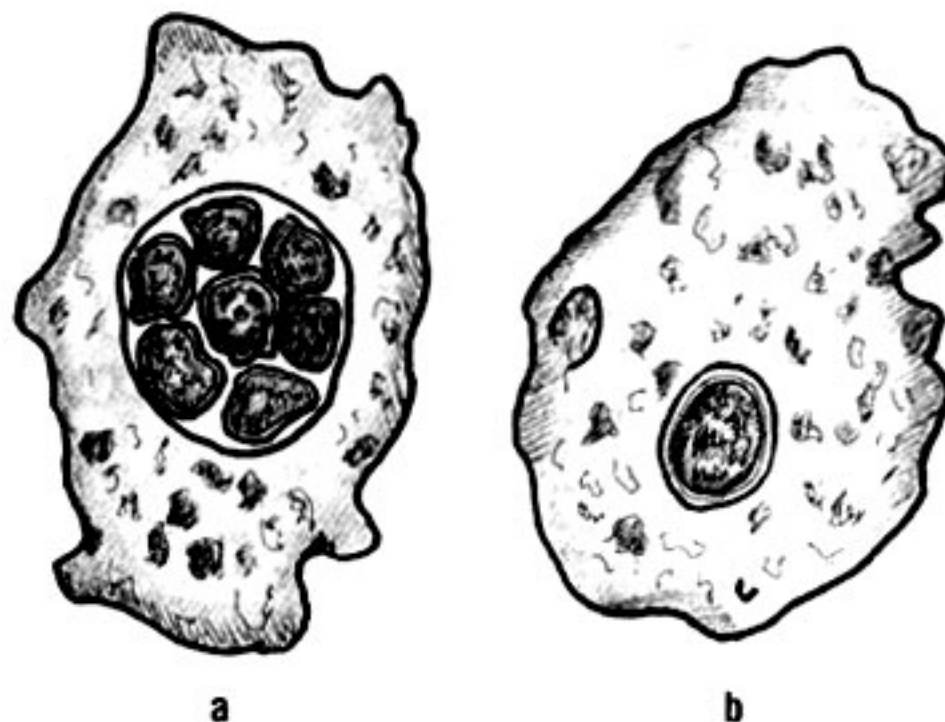


FIG 2- a) Representación esquemática de una plaqueta conteniendo un microorganismo (una subunidad) b) Representación esquemática de una plaqueta conteniendo un microorganismo (siete subunidades) (Harvey y col. 1978, modificado por Tami 1994) (Aumento x 20.000)

respuesta inflamatoria. Después de esta fase aguda de la enfermedad, se pasa a una subclínica, la mayoría de las veces, la cual se caracteriza por una persistente estimulación antigénica, rara vez se observan signos clínicos, para luego pasar a una fase crónica de la enfermedad la cual puede ser leve o severa, dependiendo del sistema inmunológico del individuo (McDade. 1990).

El objetivo de este trabajo preliminar ha sido, en primer lugar, la identificación morfológica del parásito en frotis de sangre de perros y humanos. Otra intención fue dar a conocer al equipo de salud la existencia en el país de esta enfermedad y en tercer lugar, alertar a los dueños de animales sobre la posible zoonosis.

MATERIAL Y METODOS:

MUESTRAS:

Hasta el momento se ha estudiado un total de 103 muestras de sangre, distribuidas por grupos:

- I) 50 perros parasitados por garrapatas, provenientes de distintas clínicas veterinarias de Caracas y Maracay.
- II) 33 personas que tuvieron contacto con perros parasitados.
- III) 20 individuos sin contacto aparente con animales (grupo control).

MÉTODOS:

Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: Recuento y fórmula leucocitaria, hematocrito, concentración de capa blanca, investigación del parásito en frotis, inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos en suero humano.

La investigación del parásito se llevó a cabo examinando extendidos finos de sangre periférica y concentrado de capa blanca obtenida del hematocrito y coloreados con Wright.

La técnica de Fluorescencia Indirecta se realizó en tubo, usando como antígeno una suspensión, preparada en solución salina balanceada (PBS) pH 7.2, de elementos formes de la capa blanca de sangre, tomada con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sedimentada, proveniente de un perro pastor alemán infectado con *Ehrlichia platys*. Como primer anticuerpo se utilizó el suero humano problema diluído 1:10, incubándolo por 30 minutos a 37°C, y como segundo anticuerpo, el conjugado fluoresceinado de gammaglobulina anti-humana, tratado en igual forma y lavándolo con PBS. Finalmente se montó entre lámina y laminilla y se observó en microscopio Zeiss, equipado con fuente de luz ultravioleta (epiiluminación, con aumento X1000).

RESULTADOS:

Los resultados obtenidos demostraron que: en el grupo I, se identificó el parásito en 16 de los 50 perros estudiados (32%).

En este grupo, 7 de los que resultaron positivo, presentaron valores bajos de hematocrito, y 2 valores bajos de glóbulos blancos. En el grupo II, de las 33 personas evaluadas 15 resultaron positivas (45%), de las cuales dos presentaron anemia y leucopenia. Mientras que en el grupo III, formado por sujetos que reportaron no tener contacto con animales (con cifras de hematocrito y glóbulos blancos normales), no se observó el parásito. (0%).

RESULTADOS DE LA IDENTIFICACION DEL MICROORGANISMO

Grupo	N° Muestras	N° Casos Positivos	% Positividad
I	50	16	32
II	33	15	45
III	20	0	0

En el presente estudio, se identificó morfológicamente el microorganismo en frotis finos de capa blanca sanguínea, concentrada y coloreada con Wright. Se observaron inclusiones principalmente en plaquetas (Fig. 3 y 4) y también en algunos linfocitos y monocitos. Además, pudimos apreciar un sistema fagocitario activo, que ingiere plaquetas infectadas por ehrlichias, reconocidas como extrañas por el sistema inmunológico, con formación de vesícula fagocítica (fagosoma). (Fig. 5 y Fig. 6).

En la investigación observamos presencia de cariorhexis, tanto de granulocitos como de linfocitos, en los extendidos sanguíneos de los perros y humanos infectados con ehrlichia.

La prueba tentativa de inmunofluorescencia indirecta, realizada en suspensión celular, detectó inclusiones dentro de plaquetas, y en algunos linfocitos.

DISCUSION

En este trabajo "preliminar", el microorganismo que reportamos parece tener preferencia por las plaquetas, más que por otro tipo de célula sanguínea. Los reportes en humanos citados en la bibliografía, mencionan que los pacientes con ehrlichiosis, presentaron anemia, leucopenia y trombocitopenia, y en el frotis de sangre periférica observaron inclusiones en el citoplasma de los leucocitos, sugestivo del microorganismo, pero no indicaron haber detectado inclusiones en plaquetas, a pesar de que presentaron cifras bajas en circulación. La infección aguda en perros, tanto por *E. platys* como por *E. canis*, también se ha descrito que provoca anemia, leucopenia y trombocitopenia (Harvey y cols., 1978; Baker y cols., 1988).

El método de concentración de la capa blanca sanguínea y la coloración empleada, así como la realización de frotis finos en laminilla, y el uso de un microscopio de excelente óptica, nos permitió detectar con mayor facilidad y rapidez el parásito.

Con respecto al vector de la ehrlichiosis humana, no ha sido identificado. Todas las evidencias sugieren que la infección no se transmite directamente de perros a humanos. Se sabe que el vector biológico de la *Ehrlichia canis* es una garrapata (*Rhipicephalus sanguineus*), y el de la *E. platys*, parece no ser el mismo, según lo afirman estudios realizados por Simpson y cols. 1991, por lo que se requiere realizar más estudios.

Smith y cols. 1975, demostraron una incrementada destrucción plaquetaria, causante de trombocitopenia, en los caninos infectados; dicha destrucción ocurre principalmente en el bazo y es similar a la que se produce en la púrpura trombocitopénica idiopática mediada inmunológicamente, en el hombre.

El diagnóstico de ehrlichiosis se establece por los signos y síntomas compatibles con la enfermedad y por una historia de picada de garrapata. Esto es confirmado por pruebas de inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos, contra alguna de las diferentes especies aisladas.

Con mucha frecuencia observamos, en los perros estudiados, inclusiones en los eritrocitos, semejantes a

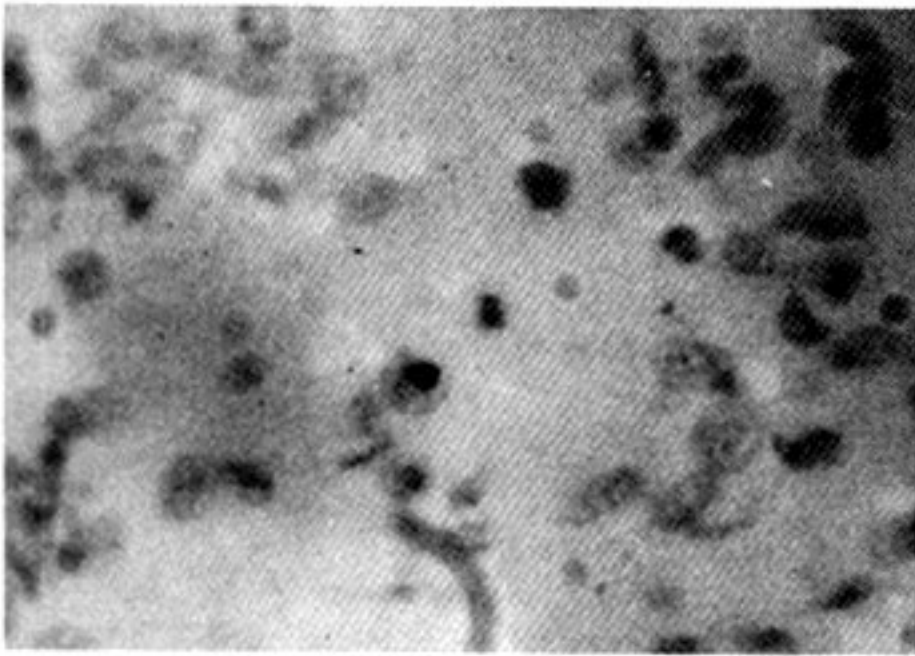


FIG. 3-
Plaqueta canina infectada con *Ehrlichia platys*. Frotis de capa blanca concentrada, coloreado con Wright (Microscopía óptica x 1000)

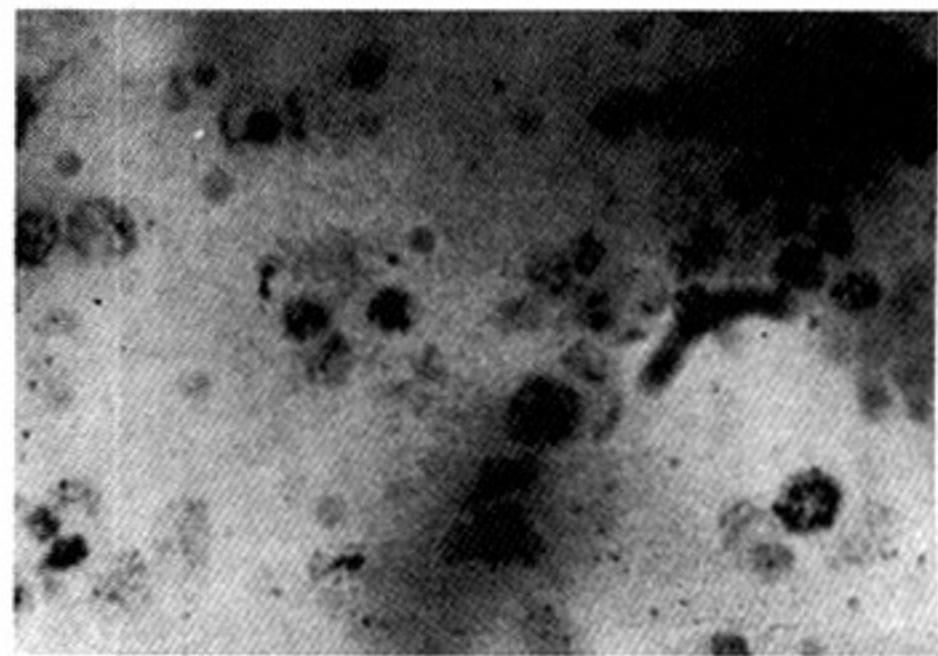


FIG. 4-
Plaqueta humana infectada con *Ehrlichia*. Frotis de capa blanca concentrada, coloreado con Wright (Microscopía óptica x 1000)

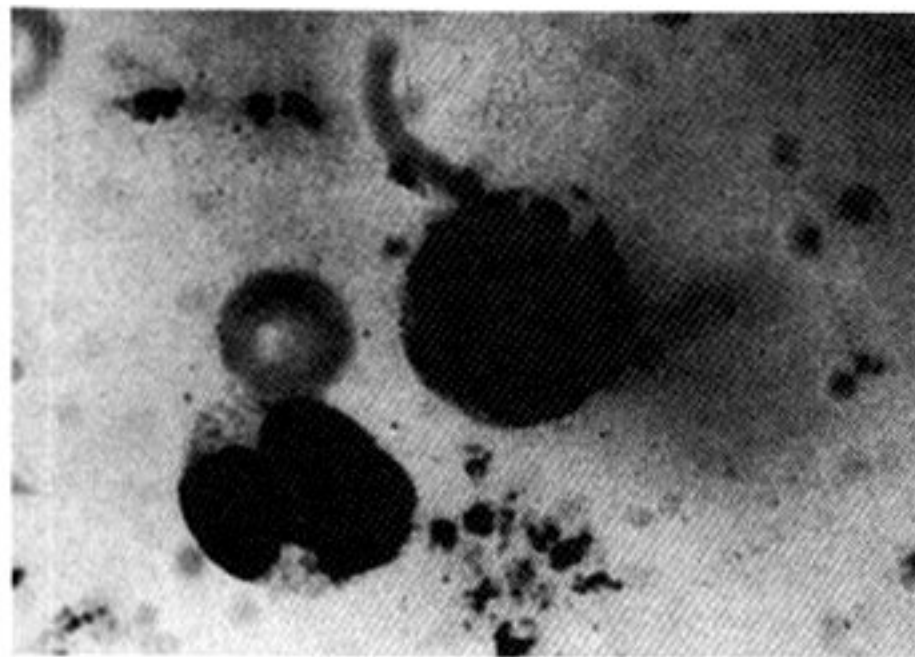


FIG. 5-
Monocito humano fagocitando una plaqueta. Colaración de Wriqth. (x 1000)

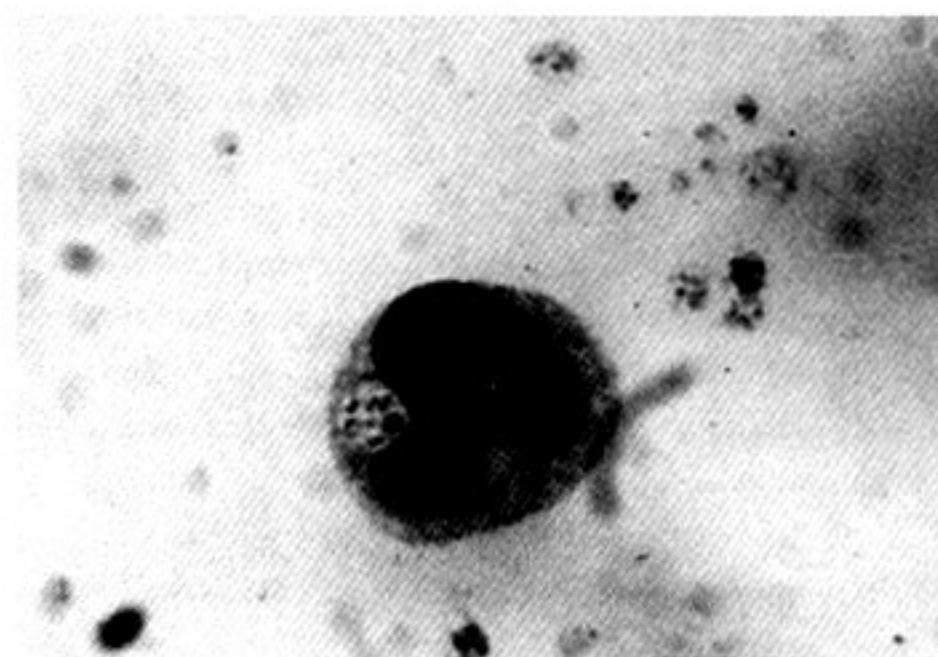


FIG. 6- Monocito, del mismo paciente de la figura anterior, presentando en su citoplasma una plaqueta infectada incluida dentro de una vesícula fagocítica (fagosoma)

los cuerpos de Howell Jolly (representan resto de núcleo). Revisando la literatura, vemos que se reportan inclusiones en glóbulos rojos, parecidos a *E. canis*, en infección rickettsial de ganado vacuno por *Anaplasma marginale*.

En el presente estudio, observamos monocitos fagocitando plaquetas que contenían cuerpos de inclusiones. Se reporta que en la fagocitosis de ehrlichias no ocurre la fusión entre lisosoma y fagosoma, con la subsiguiente descarga del contenido lisosomal de hidrolasas ácidas y otros agentes microbicidas, por lo que ellas aprovechan para multiplicarse y al final destruir la célula infectada, quedando en libertad para infectar rápidamente otras células, evitando así la exposición al medioambiente extracelular. La replicación se realiza por fisión binaria. (McDade 1990).

CONCLUSIONES

La identificación, en nuestro país, del género *Ehrlichia* en humanos, nos lleva a la necesidad de

realizar estudios adicionales, tanto clínicos como epidemiológicos, para determinar distribución, prevalencia y enfermedad, además de la demostración del vector transmisor y estudio de diferentes animales reservorios del parásito.

Por otro lado, perfeccionar los métodos diagnósticos para su aislamiento y educar a la población acerca de medidas preventivas para la eliminación del transmisor. Desde el punto de vista clínico, la identificación del microorganismo en humanos, podría aclarar muchos casos de neutropenias, trombocitopenias idiopáticas, así como de síndromes febriles sin explicación. Debido a que la parasitemia es, con frecuencia, baja en las plaquetas y leucocitos circulantes, la identificación del mismo resulta difícil y consume mucho tiempo. Las mórulas, que son las más fáciles de visualizar, por lo general, se pueden presentar en forma transitoria y en una baja concentración. Por todo lo expuesto se recomienda el empleo de inmunodiagnóstico: mediante inmunofluorescencia indirecta, especialmente para por-

tadores asintomáticos (crónicos). Además, recientemente han sido utilizadas técnicas de inmunoensayo enzimático (ELISA) y de amplificación genética, (reacción en cadena de la polimerasa - PCR), para detectar el agente humano de la ehrlichiosis, en muestras de sangre provenientes de pacientes seropositivos. Este procedimiento puede presumiblemente identificar y diferenciar las ehrlichiosis humanas.

AGRADECIMIENTOS

A los médicos veterinarios doctores: María Fernanda De Agreda, Amalio Espinoza, José Gorrín, Yadira Chirinos y Carmen Ana Salazar, por proporcionarnos las muestras de sangre canina.

Al Dr. José Tamí Maury, por su apoyo, observaciones y sugerencias.

Los hermanos Atilio y Urupagua Villegas por auxiliarnos y aumentar nuestros conocimientos en computación.

A Irene María Tamí Maury, quien haciendo su pasantía odontológica en el IVIC sacó tiempo para realizar la búsqueda bibliográfica.

Prof. Zasuquia de Moncada por su colaboración en la traducción.

Al personal del C.Q.O.H.: bioanalistas, biólogos, médicos, químico, enfermeras, secretarías y vigilantes, por servir como controles normales.

A Dolly Yazmín Carriedo, por su valiosa ayuda y colaboración desinteresada.

Y al Dr. Manuel Tamí Luzardo... ..

(aceptado para publicación el 03-05-94)

BIBLIOGRAFIA

Aronson, J., Scimeca, J., Harris, D., Walker, DH.: Immunohistologic demonstration of Ehrlichia canis. Ann. N.Y. Acad Sci 590: 143 - 156, 1990.

Baker, DC., Gaunt, SD., Bobin, SS.: Anemia of inflammation in dogs infected with Ehrlichia platys. Am J Vet Res 49 (7): 1014 - 1016, 1988.

Boel, PH., Suttmoller, P.: Ehrlichia canis infections in dogs on Aruba. J Am Vet Med Assoc. 130: 418 - 420, 1957.

Centers for Disease Control. Human ehrlichiosis - United States. MMWR 37: 270, 275 - 277, 1988.

Clawson, CC.: Platelet interaction with bacteria. III. Ultrastructure. Am J Pathol. 70: 449 - 464, 1973.

Dawson, JE., Anderson, B., Fishbein, DB., Sánchez, J. Goldsmith, C., Wilson, K., Duntly, C.: Isolation and characterization of an Ehrlichia from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. J. Clin. Microbiol. 29 (12): 2741 - 2745, 1991.

Donatien, A., Lestoquard, F.: Existence en Algerie d'une Rickettsia du chien. Bull Soc Pathol Exot Filiales. 28: 418 - 419, 1935.

Ewing, SA.: Canine ehrlichiosis. Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 13: 331 - 353, 1969.

Fajardo, LF.: Malaria parasites within platelets (abstract). Lab. Invest. 30: 373, 1974.

Fukuda, T., Kitao, T., Keita, Y.: Study on the etiologic agent of Hyuga fever. I. Isolation of agent and experimental infection. Med Biol 32: 200 - 204, 1954.

Harvey, JW., Simpson, CF., Gaskin, JM.: Cyclic thrombocytopenia induced by a Rickettsia - like agent in dogs. J Infect Dis. 137 (2): 182 - 183, 1978.

Hemelt, IE., Lewis, GE Jr., Huxsoll, DL., Stephenson, EH.: Serial propagation of Ehrlichia canis in primary canine peripheral blood monocyte cultures. Cornell Vet 70: 36 - 32, 1980.

Holland, CJ., Ristic, M., Huxsoll, DL., Cole, AL., Rapmund, G.: Adaptation of Ehrlichia sennetsu to canine blood monocytes: preliminary structural and serological studies with cell culture - derived Ehrlichia sennetsu. Infect Immun. 48: 366 - 371, 1985.

Huxsoll DL., Hildebrandt PK., et al.: Ehrlichia canis the causative agent of a haemorrhagic disease of dogs? Vet. Rec. 85: 587, 1969.

Kallick, CA., Levin, S., Reddi, KT.: Association of a rickettsia - like agent identified in human bone marrow failure with Ehrlichia canis and tropical canine pancytopenia. In "Program and Abstracts of the Thirteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy." Washington, DC: American Society for Microbiology, p 1, 1973.

Madigan, JE., Gribble, D.: Equine ehrlichiosis in northern California: 49 cases (1968 - 1971). J Am Vet Med Assoc. 190: 445 - 448, 1987.

Maeda, K., Markowitz, N., Hawley, R., Ristic, M., Cox, D., McDade, J.: Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic Rickettsia. New Engl J Med. 316 (14): 853 - 855, 1987.

McDade, J.: Ehrlichiosis. A disease of animals and humans. J Infect Dis. 161: 609 - 617, 1990.

Misao T., Kobayashi Y.: Studies on infectious mononucleosis (glandular fever). I. Isolation of etiologic agent from blood, bone marrow, and lymph node of a patient with infectious mononucleosis by using mice. Kyushu J. Med. Sci. 6: 145 - 152, 1955.

Pearce, C., Conrad, P., Nolan, P., Fishbein, D., Dawson, J.: Ehrlichiosis: A cause of Bone Marrow Hypoplasia in Humans. Am. J. of Hematology 28: 53 - 55, 1988.

Ristic, M., Huxsoll, DL.: Ehrlichiae. In: Holt, JG., Krieg, NR., eds. Bergey's manual of systematic bacteriology. Vol. 1. Baltimore, Md.: Williams & Wilkins, 704 - 709, 1984.

Robl, MG.: Potomac horse fever closing in on an unknown killer. Vet Med 80: 49 - 58, 1985.

Stannard AA., Gribble DH., Smith RS. Equine ehrlichiosis, a disease with similarities to tick - borne fever and bovine petchial fever. Vet Rec 84: 149 - 150, 1969.

Simpson, RM., Gaunt, SD., Hair, JA., Kocan, KM., Henk, WG., Casey, HW.: Evaluation of Rhipicephalus sanguineus as a potential biologic vector of Ehrlichia platys. Am J Vet Res 52 (9): 1537 - 1541, 1991.

Smith, R., Ristic, M., Huxsoll, D., Baylor, R.: Platelet kinetics in canine ehrlichiosis: Evidence for increased platelet destruction as the cause of thrombocytopenia. Infect Immun. 11 (6): 1216 - 1221, 1975.

Uhaa, I., Maclean, D., Greene, C., Fishbein, D.: A case of human ehrlichiosis acquired in Mali: Clinical and laboratory findings. Am J. Trop. Med. Hyg. 46 (2): 161 - 164, 1992.

Walker, JS., Rundquist, JD., Taylor, R., et. al.: Clinical and clinicopathologic findings in tropical canine pancytopenia. J Am Vet Med Assoc. 157: 43 - 55, 1970.