



Borelioza z Lyme – choroba wieloukładowa

The Lyme disease (borreliosis) – a multisystem disease

TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ

Z Kliniki Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

STRESZCZENIE. Przedstawiono boreliozę z Lyme – chorobę wywołaną przez Gram-ujemną bakterię krętek *Borrelia burgdorferi*, która dzięki dostępności swoistych metod serologicznych i stale zwiększającej się wiedzy, jest coraz częściej rozpoznawana w Polsce. Rezerwuarem krętka w środowisku naturalnym są gryzonie, zwierzęta dzikie i domowe oraz ptaki, a wektorem kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Choroba dotyczy przede wszystkim osób z grupy wysokiego ryzyka: leśników, rolników i myśliwych. W patogeniezie boreliozy z Lyme należy uwzględnić rolę immunomodulacyjną i immunostymulującą składników komórki bakteryjnej, a szczególnie jej antygenów powierzchniowych, wywołujących reakcje krzyżowe z innymi bakteriami. W przebiegu choroby wyróżnia się: (1) stadium zakażenia ograniczonego (postać wczesna) i (2) stadium zakażenia rozsianego (rumień wędrujący mnogi, wczesna neuroborelioza, zapalenie skóry, objawy neurologiczne, objawy stawowe, inne zmiany narządowe). Omówiono patogenię, obraz kliniczny i leczenie, ze szczególnym podkreśleniem skuteczności stosowanych cefalosporyn w poszczególnych postaciach choroby. W profilaktyce choroby zwrócono uwagę na wstępną ocenę wprowadzanej szczepionki w Stanach Zjednoczonych.

SUMMARY. The paper presents the Lyme borreliosis – a disease induced by Gram-negative bacteria *Borrelia burgdorferi*. The disease is more and more often recognized in Poland due both to availability of specific serologic methods and to a growing body of knowledge. The *Borrelia* reservoir in the natural environment includes rodents, domestic and wild animals, as well as birds, while the bacteria vector are ticks of the *Ixodes* family. Above all, the disease affects foresters, farmers and hunters as high-risk groups. In the pathogenesis of borreliosis immunomodulatory and immunostimulating role of the bacteria cell components should be taken into account. This pertains especially to its surface antigens evoking cross-reactions with other bacteria. Two stages can be distinguished in the course of the disease: (1) limited infection (an early form), and (2) disseminated infection (multiple erythema migrans, early neuroborreliosis, dermatitis, neurological symptoms, arthral symptoms, and pathological changes in other organs). Pathogenesis, clinical picture and treatment of the disease are discussed, with an emphasis on efficacy of cephalosporins administered in various forms of borreliosis. As regards prevention, a preliminary evaluation is presented of a vaccine introduced in the United States.

Słowa kluczowe: borelioza / erythema migrans / neuroborelioza / Lyme arthritis / Lyme carditis

Key words: borreliosis / erythema migrans / neuroborreliosis / Lyme arthritis / Lyme carditis

Borelioza z Lyme, zwana też chorobą z Lyme, jest zakażeniem bakteryjnym o fazowym przebiegu, obejmującym zmianami chorobowymi wiele układów i narządów, a przenoszona przez zakażone kleszcze. Czynnikiem etiologicznym jest wyizolowany w 1982 r. przez W. Burgdorfera, należący do

rzędu *Spirochaetales*, krętek *Borrelia burgdorferi*. Są to bakterie beztlenowe, Gram ujemne, spiralne, o długości 10–30 μm , szerokości od 0,25 do 0,30 μm i nie produkujące toksyn.

Komórka bakteryjna zbudowana jest z protoplazmatycznego cylindra zawierającego co najmniej 40 antygenów różnych

białek, otoczonego błoną cytoplazmatyczną i liposacharydową ścianą komórkową. Zewnętrzna warstwę komórki stanowi błona komórkowa zbudowana z trzech białek o zmiennej masie cząsteczkowej, tzw. antygeny powierzchniowe (*outer surface proteins*): OspA (31–32 kDa), OspB (34–36 kDa) i OspC (21–22 kDa), kodowane przez jeden z liniowych plazmidów pozachromosomalnych. Są to białka charakteryzujące się dużą specyficznością. W odróżnieniu od OspA i OspB, które są słabo immunogenne, białko pC jest głównym białkiem wywołującym wczesną odpowiedź immunologiczną. Do antygenów immunogennych o stałej masie cząsteczkowej należy zaliczyć polipeptyd 41 kDa charakterystyczny dla wici, uważany za białko swoiste dla rodzaju *Borrelia* i białko o masie 60 kDa, będące wspólnym antygenem dla szeregu innych bakterii, m.in. *Treponema*, *Legionella*, *Pseudomonas*, wywołujące reakcje krzyżowe. Wykazano też znaczne różnice we wzorach DNA poszczególnych szczepów *Borrelia*, jak i zmienność DNA plazmidów, co może mieć wpływ na zjadliwość tych bakterii [8, 9, 46].

W oparciu o badania genetyczne wykazano wielkie zróżnicowanie gatunku *B. burgdorferi sensu lato* (w szerokim pojęciu) wyodrębniając w nim jako niższe taksony następujące genogatunki: *B. burgdorferi sensu stricto* – występujący głównie w Stanach Zjednoczonych, *B. afzeli*, *B. garini* – rozpowszechnione przede wszystkim w Europie oraz *B. japonica*, *B. andersoni*, *B. lonestari* i *B. miyamoti* [25]. Uważa się, że genogatunek *B. garini* jest odpowiedzialny głównie za rozwój neuroboreliozy człowieka, zakażenie *B. afzeli* rozwija znikome przewlekłe zapalenie skóry, natomiast *B. burgdorferi sensu stricto* jest odpowiedzialna za *Lyme arthritis* [25, 40].

Głównym rezerwuarem *B. burgdorferi* w środowisku naturalnym są gryzonie. Ponadto stwierdzono zakażenie ptaków oraz licznych gatunków ssaków z rodziny jeleniowatych. Ptaki mogą przenosić kleszcze na znaczne odległości powodując rozprzestrzenienie choroby. Zwierzęta domowe mo-

gą również stanowić rezerwuaria *B. burgdorferi*. Udowodniono, że niektóre rodzaje owadów, jak muchy i komary, mogą być dodatkowymi wektorami rozprzestrzeniania się choroby z Lyme [7, 11, 23].

Wektorem przenoszącym zakażenie są kleszcze z rodzaju *Ixodes*, w Europie – *I. ricinus*, w Ameryce Północnej – *I. pacificus*, *I. dammini* i *I. scapularis*, a w Azji – *I. persulcatus*. Ilość kleszczy zakażonych krętkiem *B. burgdorferi* każdego roku narasta. Przeprowadzone przez Sińskiego i wsp. badania wykazały ich zakażenie w zależności od regionu Polski sięgające od 3,5% zakażonych larw do 33% samic i 58,3% samic i samców [34, 36]. Wg Wegner i wsp. odsetek zakażonej populacji kleszczy wynosił od 4% do 15,6%. Wg tychże autorów odsetek zakażonych kleszczy na obszarach rekreacyjnych Trójmiasta z średnio 7,2% w roku 1994 wzrósł do 12,8% w roku 1995 [40]. Zarażenie kleszczy w Stanach Zjednoczonych ocenia się na ok. 68%, natomiast w Europie sięga ono 31% [29, 34, 35].

Uważa się, że największe ryzyko zakażenia człowieka krętkiem *B. burgdorferi* związane jest ze stadium nimfy kleszcza, ponieważ postaci dorosłe są duże, łatwiej zauważalne i szybciej usuwane. Zakażenie człowieka krętkiem *B. burgdorferi* następuje w wyniku pokłucia przez zakażonego kleszcza, przez wtarcie znajdującego się na skórze kału w zranione miejsca oraz rozgniecenie kleszcza i wtarcie jego zawartości w zranioną skórę. Do zakażenia dochodzi również przez wtarcie wymiocin lub śliny kleszcza w czasie jego żerowania. Teoretycznie istnieje możliwość przeniesienia krętka *B. burgdorferi* z krwią w czasie transfuzji. Odsetek osób z dodatnimi odczynami serologicznymi w kierunku zakażenia *B. burgdorferi* w grupach wysokiego ryzyka – leśników i rolników – sięga od 3,2% do 34%. Wg Pancewicza i wsp. dla mieszkańców północno-wschodniej Polski wynosi on 23,68% [27].

Wskaźnik zapadalności na boreliozę na 100 000 mieszkańców w Europie waha się od 0,6 w Irlandii do 350 w Austrii, podczas

gdy w Stanach Zjednoczonych w niektórych stanach, szczególnie wybrzeża wschodniego, sięga 1 000/100 000 mieszkańców [29]. Brak natomiast danych z terenu Polski. Do osób najbardziej narażonych na zakażenie krętkiem należą pracownicy służby leśnej, weterynarii, rolnicy, a także myśliwi [28].

W patogenezie boreliozy z Lyme należy wymienić immunomodulujące składniki śliny kleszcza, zdolność krętków do poruszania się w macierzy pozakomórkowej, uszkodzenia przez krętka śródbłonna naczyniowego i jego stymulację do produkcji molekuł adhezyjnych, chemokin i białek ostrej fazy. Ponadto przebieg zakażenia zależy również od absorpcji i penetracji antybiotyku do tkanek objętych procesem zapalnym [32, 33].

Limfocyty T rozpoznające determinanty antygenowe OspA i OspB pobudzają produkcję cytokin: interferonu gamma (INF γ), czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interleukiny 1 (IL-1) i 2 (IL-2), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Cytokiny wchodzą w skład sieci informacyjnej współdziałając zarówno w inicjowaniu reakcji odpornościowych jak i nasilaniu procesu zapalnego. Makrofagi aktywowane interferonem gamma zdolne są do zwiększonej produkcji alfa tryptofanu z następowym wzrostem serotoniny, kwasu cholinowego (QUIN) oraz pochodnych metabolitów: kwasu kinureninowego i L-kinureniny. Podwyższony poziom kwasu cholinowego w PMR może powodować zmiany w mózgu niszcząc neurony i sprzyjając rozwojowi encefalopatii. Lokalnie uwalnianie cytokin przyczynia się, m.in., do nasilenia ekspresji molekuł adhezyjnych do śródbłonna, sprzyjając napływowi komórek fagocytujących do miejsca zakażenia, zwiększając ich aktywność bakterioobójczą. Ich obecnością tłumaczy się dolegliwości odczuwane przez chorego: bóle kostno-stawowe, temperaturę, zmęczenie, brak apetytu, chudnięcie [10, 13, 21, 32, 33].

Monocyty krwi obwodowej i makrofagi tkankowe obok granulocytów mają zdol-

ność rozpoznawania, wychwytywania i niszczenia czynników patogennych. Obdarzone zdolnością ruchu odnajdują patogeny na drodze chemotaksji, wędrując w kierunku wzrastającego stężenia czynników chemotaktycznych. Mogą też prowadzić do uwolnienia cytokin, głównie IL-1, IL-6 i TNF- α [22, 24].

B. burgdorferi u większości pacjentów wzbudza humoralną odporność immunologiczną. U niektórych z nich obecność przeciwciał można wykryć nie tylko w surowicy ale i w miejscu zapalenia, a więc w skórze, płynie mózgowo-rdzeniowym i maziówkowym. Krętek *B. burgdorferi* może aktywować dopełniacz zarówno drogą klasyczną jak i alternatywną. Wydaje się, że u niektórych pacjentów wcześniej włączona terapia antybiotykiem zakłóca typowy rozwój odporności humoralnej.

O odpowiedzi komórkowej w zakażeniu *B. burgdorferi* świadczą prace Dresslera i wsp. dokonane na grupie osób z klinicznymi objawami ostrej i przewlekłej boreliozy z i bez obecności przeciwciał p. *B. burgdorferi*. Wszyscy badani wykazywali dodatnie odczyny komórkowe na obecność antygenu *B. burgdorferi*. Autorzy uważają, że przewlekła borelioza nie może być wykluczona tylko w oparciu o brak przeciwciał p. *B. burgdorferi* w surowicy, a swoista odpowiedź limfocytów T uwarunkowana obecnością antygenu *B. burgdorferi* jest ewidentnym dowodem trwającego zakażenia [10].

Przedostanie się bakterii do skóry może powodować ich utrzymywanie się tylko w miejscu wokół ukłucia albo może ulec szybkiemu rozprzestrzenieniu się do wielu układów: nerwowego, mięśniowo-szkieletowego, siateczkowo-śródbłonkowego, naczyniowego, sercowego, narządu wzroku. Może jednak zatrzymać się na etapie lokalnej infekcji, by ulec samowyleczeniu, a odpowiedzią będzie tylko ślad pamięci immunologicznej.

We wczesnej rozsianej chorobie z Lyme wieloogniskowy charakter choroby ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeń przewodnictwa sercowego, zależne są od szybkiego

rozprzestrzeniania się krętka w czasie bakteriemii [9, 15, 17, 19, 26].

Skuteczność antybiotykoterapii w radikulopatiach może sugerować miejscową obecność krętków w obrębie nerwów obwodowych. Potwierdzone *vasculitis* nerwów obwodowych, mózgu i maziówki stawów w przebiegu choroby z Lyme, również może świadczyć o obecności bakterii w tych tkankach [13, 24, 37].

Badania nawracających zapaleń stawów, prowadzące do łączenia tego zjawiska z antygenami zgodności tkankowej HLA DR2 i DR4, świadczą o udziale czynnika genetycznego w chorobie z Lyme. Chorzy z nawracającym zapaleniem stawów rozwijają produkcję przeciwciał p. OspA, które korelują z utrzymywaniem się *arthritis*. Sugeruje to, iż OspA może rozwijać procesy autoimmunologiczne [15, 17, 19, 36].

Molekularny mechanizm inwazji tkanek przez krętka nie został jeszcze w pełni poznany. Przypuszcza się, że *B. burgdorferi* nie pobudza aktywności hydrolitycznej, niezbędnej do degradacji pozakomórkowej zakażonej *matrix*. Zwraca uwagę szczególnie tropizm bakterii do układu nerwowego i *synovium*. Wydaje się, że pewną rolę odgrywa tu czynnik wzrostu znajdujący w naczyniach mózgu [18].

Dystrybucja krętków może następować drogą krwionośną. Choroba może przebiegać etapami z okresami remisji i zaostrzeń. W patogenezie szczególnie opornych na leczenie postaci przewlekłych boreliozy z Lyme i nawracających, istotne znaczenie ma przetrwanie nieaktywnych metabolicznie krętków w tkankach – antygenów *B. burgdorferi* – w postaci tzw. przetrwalników lub w postaci nierozpuszczalnych kompleksów antygen – przeciwciała, które w pewnych okolicznościach, np. zakażeń współistniejących, mogą ulec uczynnieniu. Poznanie immunopatogenezy choroby z Lyme ma istotne znaczenie w ocenie klinicznej, interpretacji badań laboratoryjnych, rokowaniu i wyborze leczenia.

Wg Asbrinka wyróżnia się wczesną i późną postać boreliozy z Lyme [2].

Do postaci wczesnej zalicza się:

- 1) stadium zapalenia ograniczonego, a w nim:
 - a) rumień wędrujący,
 - b) chłoniak limfatyczny skóry,
- 2) stadium zakażenia rozsianego z:
 - a) rumieniem wędrującym mnogim (wtórnym),
 - b) zapaleniem mięśnia sercowego,
 - c) innymi zmianami narządowymi.

W postaci późnej, tj. w stadium zakażenia przewlekłego, należy wyróżnić:

- a) przewlekłe zanikowe zapalenie skóry,
 - b) objawy neurologiczne,
 - c) objawy stawowe,
 - d) inne zmiany narządowe utrzymujące się co najmniej 12 miesięcy.
-

Rumień wędrujący (*erythema migrans – EM*) występuje u ok. 60% chorych w ciągu 1–3 tygodni w miejscu ukłucia kleszcza. Początkowo ma wygląd grudki lub plamki, rozszerzającej się obwodowo niekiedy nawet do 20–30 cm o zabarwieniu jasnoczerwonym na obwodzie i z centralnym przejaśnieniem. Obrączka rumieniowa jest ostro odgraniczona od skóry zdrowej, lokalizuje się na kończynach dolnych, tułowiu, kończynach górnych i głowie. Może utrzymywać się 6 do 8 tygodni nieleczona, a leczona 3 do 4 tygodni.

EM może pojawiać się ponownie do roku, najczęściej w miejscu zmiany pierwotnej lub bliskim jej sąsiedztwie. Uważa się, że rumień nawrotowy jest uogólnieniem infekcji *B. burgdorferi*. Większość pacjentów skarży się na ogólne zmęczenie (54%), bóle mięśniowe (44%), bóle stawowe (44%), bóle głowy (42%) stany podgorączkowe i gorączkowe (39%). W tym okresie obecność przeciwciał p. *B. burgdorferi* wykrywa się u 50% osób. We wczesnym okresie EM niekiedy można już stwierdzić obecność krętka *B. burgdorferi* we krwi. Zastosowanie w tym stadium antybiotykoterapii może zapobiec, aczkolwiek nie w pełni, pozaskórnym powikłaniom zakażenia [7, 17, 26, 42].

Chłoniak limfatyczny skóry (*lymphadenitis benigna cutis* – B.L.) – guzek najczęściej średnicy 1–5 cm, jest łagodną zmianą skórną lub tkanki podskórnej, utworzony głównie z limfocytów B. Może manifestować się jako postać pojedyncza ze szczególną predylekcją do płatka uszu, nosa, brodawki sutka i moszny lub postać rozsiana nie mająca powinowactwa do konkretnych miejsc. Chłoniak limfatyczny może być poprzedzony EM lub obie te formy wczesnej boreliozy mogą pojawić się jednocześnie. Obecności chłoniaka może towarzyszyć złe samopoczucie, stany podgorączkowe, bóle kostnowstawowe oraz objawy neurologiczne, np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Nieleczony chłoniak ustępuje samoistnie po okresie kilku miesięcy, zastosowana antybiotykoterapia likwiduje zmianę nie pozostawiając śladów [39, 43].

NEUROBORELIOZA – *NEUROBORRELIOSIS*, *LYME NEUROBORRELIOSIS*

Neuroboreliozą zwykło określać się zmiany dotyczące ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w zakażeniu krętkiem *B. burgdorferi*. Bezpośrednia interakcja krętków z komórką nerwową może powodować jej uszkodzenie, jak i pobudzenie odpowiedzi immunologicznej. Wstępne badania Sigala i wsp. wykazały, że istnieje reakcja krzyżowa między antygenami neuronowymi a flagelliną *B. burgdorferi*. Zapalenie i angiopatyczne zmiany nerwów obwodowych mogą prowadzić do uszkodzenia aksonów, dając w efekcie obwodową neuropatię. Niewyjaśniony pozostaje udział komórek mikrogleju w boreliozie. Z jednej strony uważa się go za rodzaj makrofagów specyficznych dla mózgu, czasami jednak przyczynia się on do dalszych uszkodzeń neuronów poprzez wytwarzanie w zetknięciu z czynnikiem bakteryjnym reaktywnych form tlenu: anionu nadtlenkowego, rodników hydroksylowych i nadtlenu wodoru [16, 21, 32].

Garcia-Monco uważa, że tlenek azotu, jako jeden z uwalnianych rodników, wykazuje działanie cytotoksyczne, wazodilacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym i może być przyczyną zaburzeń metabolizmu komórki nerwowej bez wzbudzania odpowiedzi zapalnej [13].

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych często z porażeniem n. czaszkowego VII jest najwcześniejszym objawem inwazji krętka do przestrzeni podpajęczynówkowej. Może pojawić się już w czasie EM, a częstość występowania tych zmian określa się na 5–15%. Limfocytarnemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych towarzyszą objawy ogólne w postaci podwyższonej temperatury, senności, męczliwości i bólów głowy, kostnowstawowych, sztywności karku. We wstępnym okresie choroby badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazuje jeszcze zmian. Pleocytoza z przewagą komórek jednojądrzastych i podwyższenie stężenia białka pojawiają się zwykle ok. 3 tygodnia choroby, a w osadzie płynu można wykryć obecność krętków [1, 3, 43].

Zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego należy do najcięższych postaci neuroboreliozy. Występuje u ok. 0,1% zakażonych *B. burgdorferi* i może pojawić się w każdym okresie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W zależności od zajętych struktur obserwuje się objawy zaburzenia świadomości, otępienie, stany depresyjne, zaburzenia oddychania, niedowłady spastyczne i upośledzenie czynności zwieraczy. Niekiedy następstwem zapalenia jest rozwój wodogłowa [1, 2, 3, 4, 13, 18, 43].

Zapalenie rdzenia kręgowego może dotyczyć każdej jego wysokości, kształtując obraz objawów klinicznych. Zespołom tym mogą towarzyszyć porażenia i niedowłady nerwów czaszkowych, najczęściej n. VII, ale opisywane też są inne czaszkowe neuropatie dające objawy: двоjenia obrazu (nn. III, IV, VI), ból, parestezje, drętwienie twarzy (n. V), objaw Bella (n. VII), uszkodzenie słuchu, zawroty głowy (n. VIII), dysfagię lub chrypkę (nn. IX, X), osłabienie mięśni szyi (n. XI), uszkodzenie języka (n. XII).

W płynie mózgowo-rdzeniowym, oprócz pleocytozy z przewagą limfocytów i podwyższonego białka, można obserwować wzrost IgG i wskaźnika IgG/albuminy, co świadczy o wewnątrzoponowej syntezie przeciwciał. W badaniu elektroforetycznym płynu mózgowo-rdzeniowego można wykazać obecność pasm oligoklonalnych, reprezentujących specyficzną odpowiedź na czynnik zakaźny. Wg Halperina podwyższone stężenie nieswoistej IgM płynu mózgowo-rdzeniowego jest charakterystyczne dla tej choroby [16]. Badanie MRI może czasami uwidocznić ogniska demielinizacyjne w istocie białej mózgu.

Zapalenie naczyń mózgu (vasculitis) jest inną postacią neuroboreliozy. Prowadzi ono do powstania ognisk niedokrwiennych lub krwotocznych, a w efekcie do udaru mózgu. Następstwem *vasculitis* może być padaczka [16].

Radikulopatie częściej występują w Europie niż w Stanach Zjednoczonych. *Radiculitis* zwykle spowodowane jest bezpośrednią inwazją krętków do korzeni nerwowych, a objawy poddają się leczeniu antybiotykami. Neuropatie pierwotnie aksonalne, których pojawienie wiąże się z zaburzeniami immunologicznymi, słabiej reagują na antybiotyki.

Objawy neuropatii ze strony kończyn mogą objawiać się zespołami Garin, Bujadoux i Bannwartha. Mogą też naśladować mechaniczne radikulopatie, występujące np. w dyskopatiach. Częste ich występowanie na kończynach ukłutej przez kleszcza może sugerować, że krętki wędrują nerwami obwodowymi zajętej kończyny. Objawy neuropatii mogą naśladować zespół Guillan-Barre. Biopsje obwodowych neuronów czuciowych wykazywały w tych stanach utratę dystalnego aksonu i obecność nacieków okołonauczyniowych, natomiast nie stwierdzono obecności kompleksów immunologicznych ani depozytów utworzonych z dopełniacza. Nieleczona neuroborelioza może trwać bardzo długo z okresami remisji i zaostrzeń. Obserwowano kilkuletnie utrzymywanie się objawów choroby oraz zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym [24].

INNE POSTACI

Boreliozowe zapalenie stawów (Lyme arthritis) jest częstym powikłaniem zakażenia *B. burgdorferi*. Wg Zajkowskiej i wsp. częstość występowania zmian w narządzie ruchu w grupie 418 chorych z obecnością przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* została oceniona na 20,8% [44].

Obecność krętków w stawach wg niektórych autorów można wykazać już w pierwszych dniach lub tygodniach EM. Nieleczona EM u 60–80% osób powoduje rozwój zapalenia stawów, które w 10% przechodzi w postać przewlekłą. Zapalenie stawów w przebiegu boreliozy wg klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 1983 r. jest zaszeregowane do: IV grupy zespołów „reumatycznych”, towarzyszących zakażeniu bezpośredniemu – A, bakteryjnemu – 1, wywołanemu przez krętki – e (IV, A, 1, e).

Rozwój *Lyme arthritis* związany jest z bezpośrednim wpływem *B. burgdorferi* na komórki błony maziowej stawów oraz wpływem krętka na makrofagi i limfocyty prowadzącym do produkcji interleukiny 1 (IL-1), która pobudza wytwarzanie kolagenazy uszkadzającej chrząstki. Pod wpływem IL-1 dochodzi również do wzrostu PEG-2, odpowiedzialnej za proces resorpcji kości i ból [15, 19, 31, 36, 45]. Morfologicznie jest to proliferacja błony maziowej, przerost kosmków, nacieków złożonych z limfocytów, komórek plazmatycznych, a niekiedy złogi włóknika. Stan ten z reguły prowadzi do zniszczenia struktury chrząstki stawowej i powstania nadżerek kostnych [45].

Zapalenie dotyczy jednego lub kilku stawów, najczęściej kolanowych (95%), rzadziej barkowych i skokowych. Proces chorobowy może objąć wszystkie struktury układu ruchu, a więc mięśnie, ścięgna, kości, torebki stawowe, łąkotki, a nawet tkankę tłuszczową okolicy stawu. Wysiłek w stawie może być duży, niekiedy obserwuje się powstawanie cyst Baeckera. Objawy chorobowe mogą utrzymywać się kilka tygodni lub miesięcy z okresami remisji. W 2–3 roku nieleczonej

choroby, zaostrzenia są coraz częstsze i dłuższe. Mogą one doprowadzać do usztywnienia stawów. W obrazie radiologicznym zajętego procesem zapalnym stawu, w późnym okresie choroby, można stwierdzić zaniki kostne, zwężenie szpar stawowych, nadżerki w obrębie kości, kostnienie przyczepów ścięgien i odokostnowe [17, 19, 31, 36]. We własnym materiale niemal 50% badanych zmiany w obrębie stawów miały charakter przewlekły, a napady bólowe występowały ze zmiennym natężeniem. Rzadkie rozpoznawanie przewlekłych zapaleń stawów, wywołanych krętkiem *B. burgdorferi*, wynika z faktu, iż możliwości diagnozy boreliozy w Polsce istnieją zaledwie od kilku lat [44, 45].

Objawy sercowe (Lyme carditis), najczęściej pod postacią zaburzenia przewodnictwa o typie bloku przedsionkowo-komorowego I, II, lub III stopnia, występują od 0,5% do 10% chorych zakażonych krętkiem *B. burgdorferi*. Znane są również przypadki zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego, jak i napadowe migotanie przedsionków. Zapalenie osierdzia często kojarzy się z zapaleniem m. sercowego. W 50% przypadków można stwierdzić obecność wysięku w worku osierdziowym. *Endo-myo-pericarditis* może doprowadzać do niewydolności krążenia. W patogeniezie *Lyme carditis* rozważa się odkładanie kompleksów immunologicznych w sercu lub uwalnianie związków liposacharydowych z zewnętrznej ściany *B. burgdorferi*, stymulujących produkcję IL-1 mediatora procesu zapalnego [31, 32].

Objawy oczne w przebiegu boreliozy z Lyme występują u ok. 1–3% zakażonych krętkiem *B. burgdorferi*, zaś zapalenie spojówek pojawiające się w EM może dotyczyć 11% badanych manifestując się pęcherzykowym zapaleniem, obrzękiem okołogałkowym, fotofobią, wylewami podspojówkowymi [6]. Opisano zapalenie ciała szklistego, rogówki i tęczówki. Część objawów może dotyczyć równocześnie zapalenia narządu wzroku i układu nerwowego, np. zaniku nerwu wzrokowego, zapalenia nerwów czaszkowych mających związek z ruchami gałki

ocznej (III, V, VI i VII), obrzęku tarczy n. wzrokowego [20]. W przebiegu boreliozy z Lyme może dojść do uogólnionej limfadenopatii. Obserwowano też objawy zapalenia wątroby o przebiegu zwykle łagodnym pod postacią odczynowego zapalenia wątroby, jednak z możliwymi nawrotami [29, 31].

Wśród objawów ze strony przewodu pokarmowego po zakażeniu krętkiem *B. burgdorferi* można obserwować: bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, krwawienia oraz zapalenie jelit [31].

Zakażenie *B. burgdorferi* może dotyczyć również układu endokrynnego, np. pod postacią zapalenia tarczycy, podwzgórza, jąder, być powodem zaburzeń miesiączkowania.

Krętek *B. burgdorferi* może też być czynnikiem etiologicznym zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego kłębuszkowego zapalenia nerek [31, 32].

Nie udowodniono z całą pewnością *przełożyskowego przeniesienia B. burgdorferi* z matki na płód. Wg niektórych autorów, w każdym okresie ciąży krętki mogą przenikać przez łożysko i być przyczyną poronień, śmierci wewnątrzmacicznej płodu i porodów przedwczesnych. Przebycie boreliozy z Lyme w pierwszym tryestrze ciąży powodowało wystąpienie wad rozwojowych serca oraz zapalenie mózgu u noworodków [37, 42].

Zanikowe zapalenie skóry (acrodermatitis chronica atrophicans – ACA) należy do późnej przewlekłej postaci choroby skóry po zakażeniu *B. burgdorferi*. Początek choroby zwykle bywa powolny i charakteryzuje się pojawieniem sinoczerwonych rumieni na odsiebnych częściach kończyn. Zmiana najczęściej występuje asymetrycznie i zajmuje dłoń, łokieć, stopy i pięty. Naciek zapalny, najczęściej limfocytarny, bogaty bywa również w komórki plazmatyczne. Zmiany zapalne z czasem ustępują miejsca zmianom zanikowym. Nieleczona skóra po latach staje się cienka i atroficzna; stwierdza się w niej degenerację włókien kolagenowych i zanik włókien sprężystych [7, 23].

Zaburzenia psychiczne w boreliozie z Lyme zaobserwowano u pacjentów we wczesnych

i późnych postaciach choroby. Najczęściej jest to łagodna przewlekła encefalopatia, przejawiająca się rozdrażnieniem, zmianą osobowości, sennością, ubytkami pamięci (od 50% do 80%), zaburzeniami artykulacji, trudnościami w skupieniu uwagi i zwolnieniem toku myślenia. Encefalopatia może rozwinąć się po długim okresie od przebycia nieleczonej infekcji. Opisano przypadek ujawnienia się objawów po 33 latach od ostrej postaci choroby z Lyme.

Obrazem boreliozy z Lyme mogą być także zaburzenia depresyjne i napady paniki, przejawiające się uczuciem smutku, przygnębienia, zniechęcenia i braku zdolności do przeżywania emocjonalnego. Depresja może mieć charakter nawracający, przechodzić w panikę lub manię. Napady paniki charakteryzują się nagłym kołataniem serca, bólem w klatce piersiowej, dusznością, zawrotami głowy, depersonalizacją i derealizacją. Zwykle są to napady krótkotrwałe.

Może rozwinąć się zespół przewlekłego zmęczenia, którego wiodącym objawem są wielomiesięczne lub kilkuletnie zmęczenie fizyczne jak i psychiczne. Najczęstszymi objawami towarzyszącymi są trudności w koncentracji uwagi, bóle głowy, gardła, mięśni, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenie funkcji poznawczych. Kohler opisał 3 stadia choroby z Lyme w połączeniu objawów neurologicznych i psychicznych:

-
-
- I stadium – fibromyalgia i łagodna depresja,
 - II stadium – limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wielonerwowe i organiczne zaburzenia psychiczne
 - III stadium – przewlekłe zapalenie mózgu i/lub rdzenia połączone z ośpieniem, psychozami organicznymi i anorexia nervosa [4, 5, 12, 14, 18, 21].
-
-

Zaburzenia psychiczne wynikłe w związku z zakażeniem *B. burgdorferi* dobrze rea-

gują na antybiotykoterapię, szczególnie we wczesnym stadium choroby, gorsze efekty uzyskuje się w stadium późnym.

LECZENIE

Wystąpienie wczesnych postaci boreliozy z Lyme wymaga podania antybiotyku, niezależnie od wyniku testu serologicznego. Rumień wędrujący jest bezwzględny wskazaniami do podania preparatów przede wszystkim z grupy półsyntetycznych penicylin, a czas podawania powinien być nie krótszy niż 21 dni, mimo nawet wcześniejszego ustąpienia zmian skórnych. Krótkie stosowanie antybiotyku nie zawsze eliminuje zakażenie, może być powodem nawrotów, jak i przechodzenia choroby w postaci przewlekłe. Najczęściej stosowana jest amoksycylina – w dawce 2–3 g/dobę. Alternatywą w leczeniu może być podanie doksykyliny 100–200 mg/dobę. W terapii tego okresu choroby może być wykorzystana minocyklina 200 mg/dobę. Podnosi się też skuteczność azitromycyny z grupy makrolidów w dawce 500 mg/dobę [17, 26].

W neuroborelioze antybiotykiem z wyboru są cefalosporyny III generacji, głównie ceftriaxon 2 g/dobę lub cefotaksym, w zależności od ciężkości obrazu podawany 4–6 g/dobę we wlewach dożylnych przez okres 30–42 dni. Wysoka wrażliwość krętka *B. burgdorferi* oraz dobra penetracja do o.u.n. przez barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy uzasadnia ich stosowanie. W leczeniu można również wykorzystać penicylinę krystaliczną podając ją powyżej 20 mln. j. na dobę przez okres 30–40 dni. Skuteczność leczenia wczesnych postaci boreliozy sięga ok. 90% leczonych, zaś w późnych okresach efekt pełnego wyleczenia uzyskuje się u ok. 50% leczonych [26, 43].

Szczególnością trudność w leczeniu boreliozy stanowią jej postaci stawowe, zwykle rozpoznawane późno, w daleko zaawansowanym okresie choroby, w którym nie wyklucza się już podłoża immunologicznego tych zmian. Zalecana dotychczas doksykylina

200 mg/dobę przez okres 28–30 dni, z uwagi na coraz mniejszy jej efekt terapeutyczny, wymagający zmiany postępowania, a przez to wydłużenia i podrażnienia leczenia, zarówno z własnych obserwacji jak i doniesień światowych, zostaje zastąpiona cefotaksymem lub ceftriaksonem w dawkach uprzednio podanych. Wg różnych autorów, efekt terapeutyczny osiąga się u 70–80% leczonych. Uzupełnienie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jak i sterydami nie wpływa na większą skuteczność leczenia, poza przejściową poprawą. W późnych postaciach *Lyme arthritis* skuteczność leczenia ocenia się poniżej 50%, a terapia sprowadza się do leczenia objawowego [15, 23, 44].

Również w leczeniu *Lyme carditis* wykorzystuje się skuteczność podawania cefotaksymu w dawce 6 g/dobę przez okres 21–30 dni. Wskazane jest też podawanie sterydów, np. enkortonu, w wyjściowej dawce 0,5 mg/kg masy ciała/dobę oraz leków nasekowych uwarunkowanych potrzebą, wg ogólnie przyjętych zasad.

PROFILAKTYKA CHOROBY Z LYME

Wartość stosowania antybiotykoterapii bezpośrednio po pokłuciu przez kleszcze była oceniana w kilku programach, jednak skuteczność takiego postępowania pozostaje dyskusyjna i nie jest standardowo zalecana [30, 41].

W zaleceniach *European Union Concentrated Action on Lyme Borreliosis* stosowanie antybiotyków po pokłuciu przez kleszcze jest zalecane przede wszystkim u kobiet w ciąży. Podobnie stosowanie antybiotyku po pokłuciu przez *I. persulcatus* może mieć znaczenie w ograniczeniu zachorowalności na chorobę z Lyme. Uważa się bowiem, że obecność krętków głównie w gruczołach ślinowych kleszcza, naraża na pewne zakażenie podczas żerowania, jest więc wskazaniem do antybiotykoterapii.

Do roku 1998 jedyną dostępną szczepionką przeciwko chorobie z Lyme na rynku amerykańskim była szczepionka dla psów,

składająca się z całych komórek krętka inaktywowanych chemicznie.

Prace nad szczepionką dla ludzi wiążą się z trudnościami z uwagi na dużą różnorodność polipeptydów poszczególnych genogatunków *B. burgdorferi*. W roku 1998 została zaakceptowana szczepionka LYMErix firmy Smith Kline Beecham. Szczepionkę stanowi białko OspA z adjuwantem, uzyskane drogą rekombinacji DNA w formie lipidowej. Skuteczność tej szczepionki, tj. obecność odpowiednio wysokiego poziomu specyficznych przeciwciał w surowicy, poddawanych szczepieniu po roku od pierwszego szczepienia, oceniono na 49%, a po 2 latach na 76%. Schemat szczepienia obejmował podanie kolejnych dawek w 0, 2 i 12 miesięcy. Oceniając bezpieczeństwo badanej szczepionki wykazano wystąpienie objawów ubocznych u 0,1% szczepionych w postaci obrzęków stawów, przejściowych bólów głowy, zmęczenia i krótkotrwałych miejscowych odczynów skórnych.

Problemem pozostaje fakt, iż krętki będące przyczyną boreliozy z Lyme występują w Europie w trzech genogatunkach: *Borrelia sensu stricto*, *afzeli* i *garini* różniących się między sobą budową białek strukturalnych, a szczególnie OspA. A zatem koniecznym staje się użycie w Europie multiwalentnej szczepionki, uzyskanej z trzech europejskich szczepów *B. burgdorferi* [31].

Jak dotąd, najefektywniejszym sposobem niespecyficznej profilaktyki pozostaje unikanie pokłucia przez kleszcze poprzez odpowiednie ubranie w okolicach, gdzie panuje endemia, jak też używanie repelentów.

PIŚMIENICTWO

1. Aladzhemowa Z., Stamenow B., Mavlov L. i wsp.: Lyme disease-clinical patterns of neurological manifestations. *Acta Med. Bulgarica* 1995, 2, 3.
2. Asbrink E., Hovmark A.: Comments on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1991, suppl. 77, 41.
3. Basiak W., Kajfasz P.: Układ nerwowy w krętkowicy kleszczowej (boreliozy z Lyme). *Nowa Medycyna* 1995, 2, 14.

4. Benke T., Gasse T., Hitmair-Delazer M. i wsp.: Lyme encephalopathy: long term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurol. Scand.* 1995, 91, 5, 353.
5. Białyszewski A.: Zespół przewlekłego zmęczenia. *Psychiatr. Pol.* 1993, 27, 6, 601.
6. Biziorek B., Zagórski Z., Jędrzejewski D., Haszcz D.: Obraz kliniczny i diagnostyka boreliozy układu wzrokowego. *Klinika Oczna* 1997, 99, 2, 129.
7. Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F. i wsp.: Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? *Science* 1985, 216, 1317.
8. Coyle P.K., Schutzer S.E., Deng Z. i wsp.: Detection of *Borrelia burgdorferi* specific antigen in antibody negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995, 45, 2010.
9. Coyle P.K.: Advances and pitfalls in the diagnosis of Lyme diagnosis. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol.* 1997, 19, 103.
10. Dressler F., Whalen J.A., Reinhard B.N., Steere A.C.: Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J. Infect. Dis.* 1993, 167, 392.
11. Dziubek Z.: Zakażenia przenoszone przez kleszcze. *Ped. Pol.* 1995, 70, 5, 383.
12. Fallon B.A., Das S., Plutchock J.J. i wsp.: Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 1997, 25, suppl. 1, 57.
13. Garcia-Monco J.C.: Patomechanisms of neuroborreliosis. *Wien. Med. Wochenschr.* 1995, 145, 174.
14. Gaudino E.A., Coyle P.K., Krupp L.B.: Post Lyme syndrom and chronic fatigue syndrom. *Arch. Neurol.* 1997, 54, 11, 127.
15. Gondolf K., Jalkanen S., Toivanen P. i wsp.: Induction of experimental allergic arthritis with outer surface proteins of *Borrelia burgdorferi*. *Arthr. Rheum.* 1994, 37, 1070.
16. Halperin J.J.: Neuroborreliosis: Central nervous system involvement. *Sem. Neurology* 1997, 17, 1, 19.
17. Illowite N.T.: Muscle, reticuloendothelial and late skin manifestations of Lyme disease. *Am. J. Med.* 1995, 98, suppl. 4a, 63.
18. Kaplan R.F., Jones-Woodward L.J.: Lyme encephalopathy: A neuropsychological perspective. *Sem. Neurology* 1997, 17, 1, 31.
19. Karch H., Huppertz H.J.: Repeated detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial fluid of a child with Lyme arthritis. *Rheumatol. Int.* 1993, 12, 227.
20. Karma A., Seppälä I., Mikkilä H. i wsp.: Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1995, 119, 127.
21. Kohler J.: Die Lyme – Borreliosis in neurologie und psychiatrie. *Forsch. Med.* 1990, 108, 10, 191.
22. Kondrusik M., Iżycka A., Pancewicz S. i wsp.: Wybrane aspekty odpowiedzi immunologicznej oraz zachowania się niektórych cytokin w boreliozie. *Problemy Higieny* 1997, 54, 95.
23. Lach J.: Epidemiologia, objawy kliniczne i postępowanie terapeutyczne w boreliozie z Lyme. *Terapia i Leki* 1998, 24, 48, 3–4, 69.
24. Logogian E.L.: Peripheral nervous system Lyme borreliosis. *Sem. Neurology* 1997, 17, 1, 25.
25. Marconi R.T., Garon C.F.: Polydenetic analysis of the genus *Borrelia*: a comparison of American and European isolates of *Borrelia burgdorferi*. *J. Bact.* 1992, 174, 24.
26. Pachner A.R.: Early disseminated Lyme meningitis. *Am. J. Med.* 1995, 98, 4A, 30S.
27. Pancewicz S.A., Januszkiewicz A., Hermanowska-Szpakowicz T.: Obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* wśród mieszkańców północno-wschodniej Polski. *Przegl. Epid.* 1996, 50, 4, 375.
28. Pancewicz S.A., Zajkowska J., Kondrusik M. i wsp.: Wykrywalność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* wśród pracowników leśnictwa w północno-wschodnim regionie Polski. *Med. Pracy* 1998, 49, 3, 325.
29. Report of WHO Workshop on Lyme Borreliosis and surveillance. Warsaw, Poland 1995.
30. Sigal L.H., Zahradnik J.M., Lavin Ph. i wsp.: A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein a to prevent Lyme disease. *N. Eng. J. Med.* 1998, 339, 4, 216.
31. Sigal L.H.: Immunologic mechanisms role autoimmunity and molecular mimicry. *Sem. Neurology* 1997, 17, 1, 63.
32. Sigal L.H.: Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Ann. Rev. Immunol.* 1997, 15, 63.
33. Siński E., Karbowski G., Siuda K. i wsp.: Zachowanie kleszczy *Borrelia burgdorferi* w wybranych regionach Polski. *Przegl. Epid.* 1994, 4, 385.
34. Siński E., Rijpkema S.G.: Występowanie zakażeń *Borrelia burgdorferi* S.L. u kleszczy *Ixodes ricinus* w miejskim i wiejskim biotopie leśnym. *Przegl. Epid.* 1997, 51, 4, 431.

35. Siuda K.: Kleszcze Polski (Acari Ixodidia). Cz. II. Systematyka i rozmieszczenie. Pol. Tow. Parazytologiczne. Warszawa 1993.
36. Sobieszńska B.H.: Rola arytrógennych pałeczek z rodziny Enterobacteraceae oraz *Borrelia burgdorferi* w patomechanizmie reaktywnego zapalenia stawów (REA). Post. Mikrobiol. 1997, 36, 1, 101.
37. Strobino B.A., Williams C.L., Abid S.: Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993, 169, 367.
38. Tylewska-Wierzbanowska S.: Nowe spojrzenie na diagnostykę boreliozy z Lyme. Mikrobiol. Med. 1996, 3, 8, 43.
39. Tylewska-Wierzbanowska S.: Borelioza z Lyme – wzrastający problem zdrowotny. Przegl. Epid. 1997, 51, 4, 425.
40. Wegner Z., Stańczak J., Racewicz M. i wsp.: Międzynarodowe Sympozjum: Borelioza z Lyme i inne choroby przenoszone przez kleszcze. Białystok 1995.
41. Wormser G.P.: Treatment and prevention of Lyme disease with emphasis on antimicrobial therapy for neuroborreliosis and vaccination. Sem. Neurology 1997, 17, 1, 45.
42. Wyględowska I.: Lyme borreliosis – również choroba wieku dziecięcego. Wiad. Lek. 1992, 45, 13–14, 514.
43. Zajkowska J.M., Pancewicz S.A., Hermanowska-Szpakowicz T.: Neuroborelioza. Neurol. Neurochir. Pol. 1998, 32, 1, 111.
44. Zajkowska J.M., Pancewicz S.A., Iżycka A. i wsp.: Zmiany w narządzie ruchu u osób z obecnością przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* – obserwacje własne. Reumatologia 1997, 35, 2, 129.
45. Zimmerman-Górska I.: Zapalenie stawów w przebiegu choroby z Lyme. W: Kocięcka W., Szkaradkiewicz A. (red.): Borelioza. Choroba z Lyme. Mat. Polsko-Litewskiej Konf. Nauk., Poznań 1993, 46.
46. Żarnowska-Prymek H.: Morfologia i biologia *Borrelia burgdorferi*. Nowa Medycyna 1995, 2, 1, 6.

Adres: Prof. Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Klinika Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji AM, ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok