

# Borelioza z Lyme — niedoceniany problem w praktyce kardiologa

Ewa Maroszyńska-Dmoch<sup>1</sup> i Beata Wozakowska-Kapłon<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

## Streszczenie

*Borelioza z Lyme jest wielonarządową, przewlekłą chorobą bakteryjną o bogatej symptomatologii, często naśladującą inne schorzenia, manifestującą się objawami klinicznymi, głównie skórными, stawowymi, neurologicznymi i kardiologicznymi. Czynnikiem etiologicznym są krętki *Borrelia burgdoferi* sensu lato. Zakażenia te przenoszą kleszcze (Ixodidae). Późno rozpoznana i niewłaściwie leczona borelioza może być groźna i powodować trwale uszkodzenia narządów. Ostatnio obserwuje się silną tendencję wzrostową zachorowań na boreliozę. Z zajęcie mięśnia sercowego (Lyme carditis) należy do stosunkowo rzadkich, ale poważnych postaci klinicznych boreliozy z Lyme, uznawanych według aktualnych poglądów za główną przyczynę zgonów w tej jednostce chorobowej. Ustalenie rozpoznania jest zazwyczaj trudne i opiera się na obrazie klinicznym, wywiadzie epidemiologicznym i badaniach serologicznych (testy: ELISA i Western Blot, interpretowane zgodnie z rekomendacjami instytucji koordynujących prewencję boreliozy w Europie i Stanach Zjednoczonych). W artykule omówiono aktualny stan wiedzy na temat boreliozy z Lyme na podstawie piśmiennictwa polskiego i zagranicznego, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów kardiologicznych choroby. Przedstawiono również obowiązujące wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 375–382)*

**Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, *Borrelia burgdoferi*, kleszcze, zapalenie mięśnia sercowego, antybiotykoterapia**

## Wstęp

Borelioza z Lyme — choroba z Lyme, krętkowica kleszczowa (LB, *Lyme borreliosis*) — stanowi narastający problem kliniczny, który wynika z danych epidemiologicznych o rozpowszechnieniu tej jednostki chorobowej, trudności diagnostycznych związanych z bogatą, lecz mało swoistą symptomatologią, polimorfizmem i potencjału patogenności samego krętka, co czyni go trudnym do zwalczania dla ludzkiego układu odpornościowego. Konsekwencje nieleczonej boreliozy są poważne, zwłaszcza dla układu mięśniowo-szkieletowego, nerwowego

i krążenia. Dodatkową trudność może stanowić fakt bagatelizowania przez wiele osób incydentu ukąszenia przez kleszcze.

Z kolei wiedza o tej chorobie zarówno wśród lekarzy pierwszego kontaktu, jak i lekarzy specjalistów jest niedostateczna, co powoduje częste nieuwzględnianie w procesie diagnostycznym zakażenia bakterią *Borrelia burgdoferi* (BB). Według piśmiennictwa prawdopodobnie tylko 1/7 przypadków LB na świecie jest właściwie rozpoznawana [1].

Borelioza stanowi przedmiot intensywnych badań naukowych, które zaowocowały poznaniem wielu mechanizmów patogenetycznych i reakcji

**Adres do korespondencji:** Dr med. Ewa Maroszyńska-Dmoch, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel./faks (0 41) 367 13 61, e-mail: ewamar@poczta.onet.pl

immunologicznych w zakażonym organizmie i znacznym postępowaniem w zakresie nowoczesnej diagnostyki schorzenia.

Niewątpliwie powstanie instytucji koordynujących prewencję boreliozy w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*; EUCALB, *European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis*) uporządkowało wiedzę na ten temat i przyczyniło się do sformułowania wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych. Obowiązujące algorytmy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego są rekomendowane przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*). Niemniej niektóre z zaleceń wzbudzają kontrowersje i prowokują do dyskusji, a nawet sporów.

### Epidemiologia

Choroba została rozpoznana po raz pierwszy w 1975 roku w małym miasteczku Lyme w stanie Connecticut (Stany Zjednoczone). Następnie pojawiły się przypadki zachorowań w 43 stanach USA, głównie wzdłuż północno-zachodniego wybrzeża. Borelioza jest obecnie dobrze znana w Europie (zwłaszcza środkowej). Notuje się również zachorowania na terenie Rosji, w Chinach, Japonii i Australii [2]. Jest najczęstszą chorobą zakaźną przenoszoną przez kleszcze. W ciągu kilku ostatnich lat obserwuje się stałą wzrostową tendencję zachorowalności na LB zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych [3, 4]. Dane epidemiologiczne pochodzące z Polski są szacunkowe i prawdopodobnie mocno zaniżone ze względu na częste nierozpoznanie choroby (np. zakażenie za pośrednictwem nimfy, postaci pośredniej kleszcza, jest trudne do zidentyfikowania), a także częste jej niezgłaszanie i nierejestrowanie. Według danych Głównego Inspektora Sanitarnego w 2004 roku zarejestrowano 3822 przypadki zachorowań na boreliozę w Polsce, w 2005 roku — 4409, a w 2006 roku — 6694 przypadki LB [3, 4]. Z danych Państwowego Zakładu Higieny wynika, że liczba zarejestrowanych zachorowań wynosiła w 2007 roku około 8000 [3]. Polska jest uznawana za teren endemiczny tej choroby, co oznacza, że nie ma w naszym kraju obszarów wolnych od zakażonych BB kleszczy, a województwa podlaskie, warmińsko-mazurskie i opolskie stanowią tereny szczególnego zagrożenia.

### Definicja i etiologia

W ujęciu klasycznym boreliozę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną wywołaną przez

krętką *Borrelia burgdoferi*, przenoszoną na człowieka w wyniku ukąszenia przez zarażonego kleszcza z rodzaju *Ixodes* i charakteryzującą się szerokim spektrum wielonarządowych objawów klinicznych, głównie skórnych, stawowych, neurologicznych i kardiologicznych. Czynnikiem etiologicznym boreliozy są bakterie Gram-ujemne z rzędu *Spirochaetales* (krętki), rodziny *Spirochaetaceae*, rodzaju *Borrelia*, który obejmuje 3 chorobotwórcze gatunki: *Borrelia burgdoferi sensu stricte* (s.s.), *Borrelia garinii* i *Borrelia afzelii*, nazywane wspólnie *Borrelia burgdoferi sensu lato* (s.l.) [5, 6]. W Ameryce Północnej występuje jedynie *Borrelia burgdoferi s.s.*, w Europie dominują 2 gatunki: *Borrelia afzelii* i *Borrelia garinii*, natomiast w Azji znaleziono wyłącznie *Borrelia afzelii* i *Borrelia garinii* [6]. Ważnymi nosicielami tych patogenetycznych krętków ludzkiej boreliozy są kleszcze rodzaju *Ixodes scapularis* i *Ixodes pacificus* w Stanach Zjednoczonych, *Ixodes ricinus* w Europie oraz *Ixodes persulcatus* w Azji [5]. Naturalnym rezerwuarem BB są małe gryzonie, ale także inne zwierzęta wolno żyjące (jelenie, sarny, wilki) oraz domowe (psy, konie, owce, krowy), na których żerują kleszcze. Warto zaznaczyć, że wszystkie 3 stadia rozwojowe pajęczaka — larwa, nimfa (postać pośrednia) i dorosły osobnik (imago) — mogą być nosicielami chorobotwórczych krętków i sprawcami zakażenia. Nimfy, uchodzące za szczególnie agresywne formy rozwojowe kleszczy, atakują wiosną i wczesnym latem. Są bardzo małe i trudne do zauważenia. Mija zwykle kilka godzin od ukąszenia, zanim pajęczak zacznie odżywiać się krwią żywiciela, a więc wykazywać zdolność do wywoływania choroby. Zazwyczaj transmisja krętka do organizmu ludzkiego następuje w ciągu 24–72 godzin obecności kleszcza w skórze, dlatego też częsta kontrola i usuwanie roztocza należą do działań profilaktycznych boreliozy [5, 6]. Prawdopodobieństwo przekazania patogenów przez kleszcza wzrasta do ponad 90% po upływie 24 godzin. Obecnie uważa się, że borelioza może stanowić zespół infekcji odkleszczowych, ponieważ kleszcze zakażone są zwykle również innymi patogenami, takimi jak bakterie, pierwotniaki, wirusy (np. *Babesia microti*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella*, *Ehrlichia*, wirus odkleszczowego zapalenia opon mózgowych) [5–7]. Koinfekcje, głównie *Anaplasma phagocytophilum* [odpowiedzialna za ludzką anaplazmozę granulocytarną (HGA, *human granulocytic anaplasmosis*)] i/lub *Babesia microti* (odpowiedzialna za babeszjozę), zmieniają obraz kliniczny LB (atypowa borelioza), utrudniają diagnostykę i leczenie [4, 5, 7]. W Polsce, według danych z badań Stanczaka i wsp. [8], około 5% kleszczy *Ixodes ricinus* jest zakażonych

zarówno *BB s.l.*, jak i *Anaplasma phagocytophilum* [4]. Z kolei Skotarczyk i wsp. [9] wykazali, że w Polsce 16,7% kleszczy zainfekowanych jest *BB s.l.*, 13,3% — *Borrelia microti*, 4,5% — *Anaplasma phagocytophilum*, zaś 3,8% tych roztoczy jest równocześnie zakażonych 2 lub 3 powyższymi patogenami [9]. Na obecność kopatogenów u chorego na LB wskazuje występowanie wysokiej gorączki przez ponad 48 godzin pomimo antybiotykoterapii, stwierdzenie anemii o niejasnej etiologii (babeszjoza), leukopenii (HGA) i/lub trombocytopenii (babeszjoza i HGA) [4].

### Patogeneza

Teorie dotyczące mechanizmów patogenetycznych boreliozy uwzględniają bezpośredni, toksyczny wpływ krętka, związany z migracją w głąb tkanek, adhezją do komórek gospodarza, unikalną strategią życiową bakterii oraz udział w złożonych reakcjach immunologicznych i autoimmunologicznych [4, 6, 10, 11]. *Borrelia burgdorferi*, aby podtrzymać swój właściwy cykl życiowy, dokonuje adaptacji do zmieniających się warunków środowiska (kleszcz, kręgowiec, różne tkanki ludzkie).

W odpowiedzi na zmienne czynniki środowiskowe *BB* może ulegać transformacji morfologicznej — od ruchliwych form spiralnych (krętek), poprzez nieruchliwe formy przetrwalnikowe: formy L (bez ściany komórkowej), cysty i blebs (spory-pęcherzyki pozakomórkowe). Niektóre z tych postaci ukrywają materiał genetyczny i stają się czasowo nierozpoznawalne przez układ immunologiczny człowieka, blebs natomiast zawierają lipoproteiny powierzchniowe błony zewnętrznej *OspA*, *OspB*, *OspD* i inne, które są silnymi induktorami reakcji zapalnej [6, 11]. Heterogenność, zmienność antygenowa *BB*, a także zanikanie wielu antygenów w różnych stadiach choroby i różnych stanach fizjologicznych krętków stanowią o ich zjadliwości, powodują unikanie odpowiedzi immunologicznej, a więc brak skuteczności obrony immunologicznej. Wpływa to na dynamikę procesu chorobowego (zmiany w natężeniu choroby, nawroty), oporność na antybiotyki i może utrudniać interpretację testów diagnostycznych.

### Obraz kliniczny

Po okresie wylegania trwającym 3–32 dni drobnooustroje wędrują w powierzchownych warstwach skóry, wywołując tak zwany rumień wędrujący. Mogą wnikać do okolicznych węzłów chłonnych, powodując miejscową limfadenopatię lub za pośred-

nictwem krwi rozsiewać się do różnych narządów i innych miejsc skóry. Ich obecność można także wykazać w zapalnie zmienionej błonie maziowej stawów, w mózgu, miokardium, siatkówce, mięśniach i innych tkankach [6]. Powszechnie zaakceptowano zaproponowany przez Asbrink i Hovmark [12] podział kliniczny choroby, który wyróżnia: boreliozę wczesną (stadium zakażenia ograniczonego i zakażenia rozsianego) oraz późną (stadium zakażenia przewlekłego) [13]. Wczesna borelioza z Lyme w stadium zakażenia ograniczonego cechuje się: rumieniem wędrującym, chłoniakiem limfocytarnym skóry, zaś w stadium zakażenia rozsianego: rumieniem wędrującym mnogim, wczesną neuroboreliozą, zapaleniem stawów, zapaleniem mięśnia sercowego oraz innymi zmianami narządowymi. Późna borelioza z Lyme w stadium zakażenia przewlekłego obejmuje: przewlekłe zapalenie zanikowe skóry kończyn, neurologiczne, reumatologiczne lub inne zmiany narządowe utrzymujące się ponad 12 miesięcy.

**Rumień wędrujący** (ECM, *erythema chronicum migrans*) jest jedynym, patognomicznym objawem boreliozy. Tworzy go początkowo mała czerwona plamka lub grudka, która rozszerza się (często z centralnym przejaśnieniem w środku) do średnicy nawet kilkudziesięciu centymetrów, z typową lokalizacją na kończynach i tułowiu u dorosłych, zaś u dzieci na głowie i szyi [2, 14]. Zmiana ta występuje według jednych autorów mniej niż 50% chorych [5], według innych — w 70–80% przypadków [6, 15]. Często towarzyszą jej objawy grypopodobne. Według zaleceń CDC średnica zmiany wynosząca ponad 5 cm jest cechą pozwalającą na odróżnienie ECM od skórniego odczynu hiperergicznego występującego bezpośrednio po ukłuciu przez kleszcza.

**Chłoniak limfocytarny skóry** (LBC, *lymphadenosis benigna cutis*) jest pojedynczym, małym, sinoczerwonym guzkiem, umiejscowionym typowo na płatkach usznych lub na gruczole piersiowym, występującym u około 1% chorych [14]. Postać rozsiana choroby, obejmująca najczęściej zapalenie stawów, zaburzenia neurologiczne i kardiologiczne, pojawia się od 2 tygodni do kilku miesięcy od zakażenia, najczęściej, gdy nie wdrożono wcześniej terapii lub w razie jej nieskuteczności.

**Zapalenie stawów** ma zwykle charakter nawrotowy, obejmuje duże stawy obwodowe, najczęściej kolanowe, z przemijającym obrzękiem i bólem, bogatobiałkowym wysiękiem oraz infiltracją granulocytami [1, 2, 6].

**Zaburzenia neurologiczne** w przebiegu boreliozy rozwijają się u około 15% pacjentów [2] jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie nerwów czaszkowych (charakterystyczne jest

porażenie nerwu twarzewego), a także pod postacią objawów korzeniowych, zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego lub obwodowej neuropatii. Zapalenie mózgu i rdzenia wywołane przez BB może klinicznie przebiegać podobnie jak pierwszy epizod stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) [13]. Wydaje się, że największym neurotropizmem cechuje się *Borrelia garinii*, gatunek ujawniony tylko w Europie i Azji [6].

### Kardiologiczne objawy boreliozy

Pierwszy opis 20-osobowej grupy chorych z zajęciem mięśnia sercowego (LC, *Lyme carditis*) w przebiegu boreliozy przedstawili Steere i wsp. w 1980 roku [16], dokonując wielu istotnych spostrzeżeń, potwierdzonych w dalszych badaniach. Zauważono, że najczęstszą manifestacją kardiologiczną choroby były zmienne stopnia zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (I–III°), z tendencją do progresji do bloku całkowitego, zwłaszcza przy odstępach PR wynoszącym ponad 0,3 s, wymagające czasowej stymulacji serca u około 30% pacjentów z objawami [10, 16]. Również piśmiennictwo polskie dotyczące LC dostarcza opisów przypadków boreliozy z zajęciem serca i zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego [15].

Zmiany w układzie krążenia wynikają z rozsięwu bakterii drogą krwionośną oraz chłoną i ujawniają się najczęściej w okresie wczesnej infekcji rozsianej, czyli po około 20–60 dniach, a nawet po kilku miesiącach od ukąszenia przez kleszcza. Autorzy donoszą o występowaniu również przewlekłych postaci kardiologicznych choroby z możliwością trwałego uszkodzenia mięśnia sercowego [10, 17]. Istnieje pogląd, że zajęcie serca w przebiegu boreliozy z Lyme przyczynia się do zwiększenia śmiertelności w tej jednostce chorobowej [4].

Objawy zajęcia mięśnia sercowego są stosunkowo rzadkim powikłaniem boreliozy, notowanym u około 4–10% nieleczonych chorych w Ameryce Północnej oraz u 0,3–4% zakażonych BB w Europie [4, 10, 15]. Zróznicowanie wskaźnika rozpoznania LC wiąże się z opisanym powyżej geograficznym rozmieszczeniem poszczególnych gatunków krętków na świecie i z ich różnym tropizmem narządowym. *Borrelia burgdorferi* s.s. wydaje się najbardziej artrogennym i kardiogennym spośród krętków boreliozy z Lyme [4, 6].

Rozwinięcie się procesu chorobowego w sercu jest następstwem bezpośredniej inwazji bakterii (wielokrotnie identyfikowano obecność żywych krętków w biopsjach mięśnia sercowego) oraz uruchomienia wielokierunkowej odpowiedzi immuno-

logicznej z udziałem makrofagów, limfocytów CD4, CD8, prozapalnych cytokin i układu dopełniacza, a także indukcji mechanizmów autoimmunologicznych [4, 6, 10, 15].

Dane z piśmiennictwa sugerują, że stan zapalny w mięśniu sercowym może trwać różnie długo, nawet po całkowitej eradykacji krętków z miokardium w wyniku standardowej antybiotykoterapii (przewlekła borelioza, zespół poboreliozowy) [6, 10]. Wyniki badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wskazują na dodatnią zależność między nasileniem narządowych zmian patologicznych a genotypem BB oraz liczbą krętków w tkankach docelowych. Nie obserwuje się natomiast korelacji dynamiki i przebiegu choroby ze stężeniem przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* [4, 10, 18]. Ocena histopatologiczna biopsji endomiokardialnych chorych na boreliozę ludzi i ssaków naczelnych wykazuje wielogniskowe nacieki złożone z komórek jednojądrzastych: limfocytów T, plazmacytów, makrofagów zlokalizowanych głównie w przestrzeniach międzykomórkowych z cechami uszkodzenia: martwicy miocytów, włóknienia i obrzęku [4, 10, 18]. Według Cadavidiego i wsp. [18], którzy podjęli próbę charakterystyki histopatologicznej zmian w sercu u 39 dorosłych małp z gatunku *Macaca mulatta* zakażonych *Borrelia burgdorferi* s.s., szczep N40, proces zapalny w sercu z mobilizacją komórek jednojądrzastych i wzrostem depozytów IgG i IgM jest zjawiskiem powszechnym i ma z reguły przebieg łagodny u osobników immunokompetentnych. W przypadku małp poddanych immunosupresji obserwowano mnogie, żywe krętki obecne przeważnie w tkance łącznej przedsionków, komór i aorty (nie zidentyfikowano bakterii wewnątrz makrofagów i kardiomiocytów) [18]. Przyjmuje się, że brak kompetencji immunologicznej, najczęściej w wyniku przewlekłej immunosupresji, zwiększa podatność na zakażenie, nasila stopień inwazji tkanek serca krętkami BB i wpływa negatywnie na dynamikę procesu chorobowego [4, 18, 19]. U pacjentów po transplantacji serca (oraz innych narządów) w przypadku LB zaleca się znacznie dłuższą antybiotykoterapię niż rekomendowana w aktualnych wytycznych [19].

Najczęstszą manifestacją kliniczną LC jest blok przedsionkowo-komorowy o zmiennym stopniu nasilenia, z tendencją do samoistnego ustępowania nawet bez zastosowania antybiotykoterapii [4, 6, 10, 15]. Opisano jednak objawowe bloki całkowite z towarzyszącymi zaburzeniami hemodynamicznymi, zespołami Morgagniego, Adamsa i Stokesa, w przypadku których stała stymulacja okazała się konieczna pomimo terapii antybiotykami zgodnie z obowiązującymi

standardami [15, 20]. Z kolei opóźnione rozpoznanie LC może być odpowiedzialne za zbyt pochopne decyzje o implantacji kardiostymulatorów na stałe przed wdrożeniem właściwego leczenia przyczynowego antybiotykami [15]. Znacznie rzadziej występują bloki odnóg i inne zaburzenia przewodzenia śródkomorowego, a także objawy przemijającej dysfunkcji węzła zatokowego. Infekcji boreliozowej mogą również towarzyszyć nietypowe zaburzenia rytmu serca: dodatkowe pobudzenia komorowe i nadkomorowe, epizody częstoskurczu napadowego oraz migotania przedsionków [4]. Następstwem inwazji krętków może być także zwykle łagodne zapalenie mięśnia sercowego (*myocarditis*, *pericarditis*), czasem z wysiękiem do worka osierdziowego. Sporadycznie opisywano również *pancarditis* o niekorzystnym rokowaniu [4, 10, 14, 16, 21]. Zajęcie przez proces chorobowy mięśnia sercowego objawia się niekiedy nietypowymi zmianami w EKG (nieswoiste zmiany zespołu ST-T, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu i przewodzenia), wzrostem stężenia biochemicznych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, uogólnionymi zaburzeniami kurczliwości w badaniu echokardiograficznym i innych badaniach obrazowych (rezonans magnetyczny, scyntygrafia z użyciem galu) [4, 10, 21]. W polskim piśmiennictwie zaprezentowano przypadek boreliozowego zapalenia serca imitującego swoją symptomatologią ostry zespół wieńcowy [4]. Istnieją opisy jednoczesnego zajęcia serca oraz wystąpienia zaburzeń psychicznych w przebiegu LB (deficyty neuropsychologiczne: zaburzenia pamięci i koncentracji) [22]. Problemy psychiatryczne o różnym nasileniu dotyczące najczęściej funkcji poznawczo-mnesticznych i emocjonalnych występują u większości chorych z LB [22].

Szacuje się, że w około 50% przypadków zachorowań na LC przebieg jest bezobjawowy, widoczna jest skłonność do samoograniczania procesu chorobowego, a całkowite ustąpienie zmian w sercu uzyskuje się u ponad 90% chorych [4, 10]. Jednak w pewnym odsetku zachorowań borelioza przechodzi w fazę przewlekłą, tylko częściowo poddającą się leczeniu, prowadząc do trwałego uszkodzenia mięśnia sercowego i jego niewydolności (kardiomiopatia rozstrzeniowa), czasem nakładając się na inne schorzenia, na przykład chorobę wieńcową [4, 10, 17, 23]. Niektórzy autorzy zagraniczni wykazali obecność przeciwciał przeciwko BB u 32,7% chorych z przewlekłą niewydolnością serca oraz u 11% osób oczekujących na przeszczep serca, co sugeruje możliwy związek przewlekłej infekcji *Borrelia burgdorferi* z rozwojem późnych następstw kardiologicznych [10, 17]. Ze względu na często nietypowe

objawy kardiologiczne, zmienność ich nasilenia, naśladowanie powszechnie występujących chorób miażdżycowopochodnych rozpoznanie LC stanowi wyzwanie dla klinicystów, tym bardziej że dysponujemy możliwością terapii przyczynowej, stosunkowo prostej, dającej poprawę stanu zdrowia i wpływającej korzystnie na rokowanie. Reasumując, podejrzenie LC opiera się na:

- obrazie klinicznym choroby (wytyczne EUCALB),
- wywiadzie epidemiologicznym (kontakt z kleszczem, grupy ryzyka, pobyt w rejonie endemicznym),
- określonym profilu serologicznym,
- identyfikacji obecności krętków: biopsja endomiokardialna, próbki płynu osierdziowego [preparat bezpośredni z zastosowaniem metody srebrzenia Warthina-Starry'ego, posiew, metoda amplifikacji kwasów nukleinowych krętka — reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*)] [4, 10, 22, 24].

### **Borelioza przewlekła — zespół po LB**

Według Burrascano rozpoznanie przewlekłej fazy boreliozy opiera się na następujących kryteriach [5,7]:

- choroba jest obecna przez przynajmniej rok;
- utrzymują się przewlekłe poważne objawy neurologiczne lub stawowe;
- infekcja BB jest aktywna pomimo zastosowanej antybiotykoterapii.

Oprócz objawów stawowych i neurologicznych ten etap choroby może się charakteryzować rozmaitymi symptomami ogólnymi i narządowymi, co utrudnia rozpoznanie czynnika etiologicznego. Metaanaliza Cairns i Godwina obejmująca 504 badanych i 530-osobową grupę kontrolną dowodzi, że niektórzy pacjenci (ok. 5%) po przebytej infekcji boreliozowej (3–6 lat od zakażenia) wykazują, pomimo zastosowania właściwej terapii antybiotykami, objawy choroby trwające latami, określane jako zespół poboreliozowy [25]. Wśród objawów dominujących w przewlekłej LB zarejestrowano: zmęczenie, bóle kostno-mięśniowe oraz zaburzenia funkcji poznawczych (problemy z pamięcią, koncentracją, formułowaniem myśli) [25].

### **Diagnostyka**

Borelioza z Lyme stanowi często poważny problem diagnostyczny, gdyż jest chorobą o fazowym przebiegu, różnorodnej lokalizacji układowej i charakterze objawów klinicznych sugerujących inne schorzenia. Według Burrascano każda borelioza jest

inna [7]. Generalnie chorobę definiuje się na podstawie obrazu klinicznego i badań serologicznych. Istotne mogą się okazać dane z wywiadu: incydent ukąszenia przez kleszcza, zawody wysokiego ryzyka (leśnicy, drwale, rolnicy), pobyt na obszarach endemicznego występowania LB, obecność rumienia wędrującego, patognomicznego objawu klinicznego. Należy zaznaczyć, że u około 1/3 chorych zmiany na skórze mogą w ogóle nie wystąpić, co utrudnia i opóźnia proces diagnostyczny [26]. Badania serologiczne opierają się na wykrywaniu wytworzonych przez chorego przeciwciał klasy IgM i IgG skierowanych przeciwko krętkom BB. Zalecona przez EUCALB dwustopniowa diagnostyka boreliozy z Lyme polega na wykonaniu w pierwszym etapie badań przesiewowego testu serologicznego ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* — metoda immunoenzymatyczna), a następnie przeprowadzeniu testu *Western Blot* [7, 10, 13, 26, 27]. Według firmy Biomedica wynik testu ELISA w surowicy uznaje się za ujemny, gdy wynosi poniżej 9 BBU/ml (Biomedica *Borrelia Unit/ml*), za wątpliwy, gdy mieści się w zakresie 9–11 BBU/ml, natomiast za dodatni, gdy przekracza 11 BBU/ml. W płynie mózgowo-rdzeniowym za wynik dodatni uznaje się wartość powyżej 5 BBU/ml [13]. Kwestionowana ze względu na niską czułość (55–70% wyników fałszywych) metoda ELISA funkcjonuje ze względu na szybkość analizy, niski koszt i być może brak wiedzy o jej małej przydatności; jest ona weryfikowana za pomocą metody *Western Blot* traktowanej jako test eliminowania wyników fałszywie dodatnich i z wartościami granicznymi [26, 28]. Podsumowując, trudności interpretacyjne testów serologicznych wynikają z późnego pojawiania się przeciwciał po zakażeniu (4–6 tygodni), cech biologicznych krętków (zmienność antygenowa, wewnątrzkomórkowe przebywanie bakterii, ukrywanie patogenu w obszarach immunologicznie uprzywilejowanych), wiązania przeciwciał w kompleksach immunologicznych, wcześniejszego zastosowania antybiotykoterapii, upośledzonej odporności czy wreszcie z niedoskonałości samych metod diagnostycznych [10, 11, 28, 29]. Odsetek osób zakażonych stale seronegatywnych ocenia się na 7–15% [29]. Nowoczesna diagnostyka boreliozy opiera się na testach wykrywających materiał genetyczny bakterii: PCR i *real time* PCR, które charakteryzują się wysoką czułością i swoistością (wynik pozytywny jest dowodem bezpośrednim na obecność bakterii we krwi) i zapewne w przyszłości staną się one standardem w diagnostyce LB [24]. Należy jednak podkreślić, że obecnie nie ma testu diagnostycznego, który potwierdziłby, że chory został wyleczony, co między innymi

stwarza kontrowersje w podejściu do postępowania w boreliozie. Poza standardową diagnostyką boreliozy użyteczne jest badanie preparatów bezpośrednich w mikroskopie (krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, bioptat skóry), ocena histopatologiczna materiału biopsyjnego (odpowiednie barwienie, impregnacja srebrem) czy rzadko stosowana i trudna hodowla krętków *Borrelia* z tkanek i płynów ustrojowych (metody inwazyjne, uruchamiane do rozstrzygnięcia wyjątkowo trudnych przypadków diagnostycznych).

## Leczenie

W Polsce obowiązują standardy leczenia boreliozy zgodne z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych, Europejskiego Centrum Nadzoru nad Boreliozą i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ). Decyzję o terapii i jej procedurze podejmuje lekarz, głównie na podstawie obrazu klinicznego, uwzględniając wywiad epidemiologiczny i wyniki badań dodatkowych. Rokowanie w boreliozy z Lyme zależy od szybkiego i poprawnego leczenia. Antybiotykoterapia, która jest jedyną skuteczną metodą leczenia przyczynowego, obejmuje następujące leki doustne: amoksycylina, doksycyklina, cefuroksym przez okres 14–21 dni oraz dożylnie: ceftriaksone, cefotaksym (cefalosporyny III generacji) i penicylina G do 28 dni podawania [5, 27, 30]. Szczegółowe rekomendacje PTEiLChZ dotyczące leczenia różnych postaci boreliozy przedstawiono w tabeli 1.

Według Steere'a w razie stwierdzenia w skórze kleszcza wypełnionego krwią albo pozostającego w niej powyżej 24 godzin zaleca się jednodniowe leczenie doksycykliną 2 razy 100 mg doustnie [6]. W opozycji do standardów diagnostyki i leczenia opracowanych przez IDSA w Stanach Zjednoczonych (zakwestionowanych zresztą w maju 2008 r. przez prokuratora generalnego USA) jest grupa badaczy reprezentujących *International Lyme and Associated Diseases Society* (ILADS), postulujących znacznie bardziej agresywną formę terapii zakażenia BB [5, 7, 28]. Podkreślają oni, że borelioza, podobnie jak inne choroby wywołane krętkami (np. kiła), wymaga długotrwałej terapii (czasem wielomiesięcznej, aż do ustąpienia wszystkich objawów), aby uchronić chorego przed nawrotami choroby i trwałymi uszkodzeniami narządów. Zawsze należy rozważać obecność koinfekcji, ponieważ ich nieleczenie skazuje terapię LB na niepowodzenie. Według Stowarzyszenia Chorych na Boreliozę (wpisane do rejestru w Polsce na początku 2007 r.)

**Tabela 1.** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczące antybiotykoterapii w leczeniu zakażenia bakterią *Borrelia burgdoferi* [30]

Obraz kliniczny	Lek	Dawkowanie	Droga podania	Czas terapii (dni)
Ukłucie przez kleszcza	Obserwacja i uświadomienie możliwych objawów*			
Liczne ukłucia kleszczy w rejonie endemicznym osoby spoza tego terenu	Doksycyklina	1 × 200 mg	<i>p.o.</i>	1
Rumień wędrujący	Amoksycylina	3 × 500 mg (dzieci: 50 mg/kg/dz.)	<i>p.o.</i>	14–21
<i>Borreli</i> lymphocytyma	Doksycyklina	2 × 100 mg lub 1 × 200 mg	<i>p.o.</i>	14–21
Porażenie nerwów czaszkowych	Aksetyl cefuroksymu	2 × 500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	<i>p.o.</i>	14–21
	Azytromycyna**	1 dz. 2 × 500 mg 2–5 dz. 1 × 500 mg (dzieci: 1 dz. 1 × 20 mg 2–5 dz. 1 × 10 mg)	<i>p.o.</i>	5
Zapalenie stawów (pierwszy rzut)	Penicylina V	3 × 1000 mg	<i>p.o.</i>	14–21
	Amoksycylina	3 × 500–1000 mg (dzieci: 50 mg/kg/dz.)	<i>p.o.</i>	14–28
	Doksycyklina	2 × 100 mg lub 1 × 200 mg	<i>p.o.</i>	14–28
	Aksetyl cefuroksymu	2 × 500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	<i>p.o.</i>	14–28
Neuroborelioza (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu, korzeni)	Ceftriaxone	1 × 2000 mg	<i>i.v.</i>	14–28
	Cefotaxime	3 × 2000 mg	<i>i.v.</i>	14–28
	Penicillin G	3–4 mln j. co 4 h	<i>i.v.</i>	14–28
Zapalenie stawów (nawrót)				
Zapalenie mięśnia sercowego***				
Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry	Amoksycylina	3 × 500–1000 mg	<i>p.o.</i>	14–28
	Doksycyklina	2 × 100 mg lub 1 × 200 mg	<i>p.o.</i>	14–28
	Ceftriaxone	1 × 2000 mg	<i>i.v.</i>	14–28
	Cefotaxime	3 × 2000 mg	<i>i.v.</i>	14–28
	Penicillin G	3–4 mln j. co 4 h	<i>i.v.</i>	14–28
Zapalenie stawów odporne na antybiotykoterapię	Niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inna terapia objawowa; należy poszukiwać innej przyczyny dolegliwości			

\*Ewentualne zastosowanie jednorazowej dawki doksycykliny (*p.o.* 200 mg) jest uzasadnione tylko w przypadku mnogiego pokłucia przez kleszcze podczas pobytu w rejonie endemicznym osoby pochodzącej spoza tego terenu; \*\*azytromycynę zaleca się wyłącznie w przypadku oporności na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe tylko w rumieniu wędrującym — potwierdzona skuteczność; \*\*\*zapalenie mięśnia sercowego można leczyć do 21 dni, przy czym w przypadku szybkiej poprawy dopuszczalne jest kontynuowanie leczenia antybiotykami doustnymi (jak rumień wędrujący)

chorzy powinni wiedzieć o istniejących kontrowersjach w środowisku medycznym na temat boreliozy i zgodnie z prawami pacjenta wybrać sposób leczenia [28]. Nie opracowano dotychczas skutecznej szczepionki przeciwko boreliozie.

### Podsumowanie

Borelioza z Lyme jest niebezpieczną chorobą, która z reguły nie bywa bezpośrednią przyczyną śmierci, ale istotnie pogarsza jakość życia, zaburza

funkcjonowanie zawodowe, społeczne i rodzinne, a niekiedy stanowi przyczynę poważnych powikłań wielonarządowych. Szczególnie niebezpieczne mogą się okazać późne powikłania boreliozy w zakresie układu sercowo-naczyniowego, w indywidualnych przypadkach prowadzące do zaawansowanej niewydolności serca i bezpośredniego zagrożenia życia. Ograniczony zakres wiedzy na temat boreliozy również przyczynia się do błędów diagnostycznych. Rozpoznanie LC pomimo pułapek diagnostycznych jest możliwe po uwzględnieniu kilku elementów:

- obrazu klinicznego choroby (typowy dla LC blok przedsionkowo-komorowy, mniej typowe: zaburzenia rytmu, objawy zapalenia czy niewydolności serca);
- wywiadu dotyczącego kontaktu z kleszczem, zmian skórnych o charakterze rumienia wędrującego, przebywania na terenach endemicznych, narażenia na ukąszenia z racji wykonywanego zawodu;
- badań serologicznych (ważna jest znajomość dynamiki odpowiedzi immunologicznej, weryfikacji wyników fałszywie dodatnich, możliwość opóźnienia serokonwersji);
- reakcji na terapię antybiotykową.

Jak wspomniano, cechy biologiczne krętka BB powodują trudności diagnostyczno-terapeutyczne, brak możliwości wiarygodnego monitorowania terapii, brak jednoznacznego potwierdzenia wyleczenia i problemy w stworzeniu skutecznej szczepionki. W dalszym ciągu, pomimo badań i nagłaśniania problemu, wiedza lekarzy na temat chorób odkleszczowych jest mała, a tylko wczesna eliminacja bakterii z ustroju gwarantuje wyleczenie. Z kolei potencjalne narażenie na infekcję BB jest ogromne. Oczekując na ujednoczenie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tej jednostce chorobowej, konieczne jest uwzględnianie zakażenia bakterią BB w procesie diagnostycznym i współpraca lekarzy wielu specjalności.

## Piśmiennictwo

1. Schnarr S., Franz J.K., Krause A. i wsp. Infection and musculoskeletal conditions: Lyme borreliosis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006; 20: 1099–1118.
2. Berkow R. red. Choroba z Lyme. Podręcznik diagnostyki i terapii. MSD Manual. Wydawnictwo Urban & Partner, Wrocław 1995: 171–174.
3. Państwowy Zakład Higieny. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku ([http://www.pzh.gov.pl/epimeld/2006/Ch\\_2006.pdf](http://www.pzh.gov.pl/epimeld/2006/Ch_2006.pdf)).
4. Rostoff P., Konduracka E., El Massri N. i wsp. Boreliozowe zapalenie serca manifestujące się jako ostry zespół wieńcowy. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 420–425.
5. Jurkiewicz-Sokalska M. Borelioza. *Służba Zdrowia* 2007; 80–83: 3681–3684.
6. Steere A.C., Coburn J., Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1093–1101.
7. Burrascano J.J. Jr. Advanced topics in Lyme disease. Diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. Wyd. 15. ILADS 2005.
8. Stanczak J., Racewicz M., Kruminis-Lozowska W. i wsp. Coinfection of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in northern Poland with the agents of Lyme borreliosis (LB) and human granulocytic

- ehrlichiosis (HGE). *Int. J. Med. Microbiol.* 2002; 291 (supl. 33): 198–201.
9. Skotarczyk B., Rymaszewska A., Wodecka B. i wsp. Molecular evidence of coinfection of *Borrelia burgdoferi* sensu lato, human granulocytic ehrlichiosis agent, and *Babesia microti* in ticks from northwestern Poland. *J. Parasitol.* 2003; 89: 194–196.
10. Grzesik P., Oczko-Grzesik B., Kępa L. Objawy kardiologiczne w przebiegu boreliozy z Lyme. *Przegl. Epidemiol.* 2004; 58: 589–596.
11. Witecka-Knysz E., Klimczak M., Lakwa K. i wsp. Borelioza: Dlaczego diagnostyka jest tak trudna? *Diagn. Labor.* 2007 (<http://www.kidl.org.pl>).
12. Asbrink E., Hovmark A. Comments on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1991; supl. 77: 41–47.
13. Biesiada G., Czapiel J., Sobczyk-Krupiarz I. i wsp. Neuroborelioza z objawami pozapiramidowymi: opis przypadku. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 314–317.
14. Tarasiuk J. Borelioza z Lyme (<http://www.sluzbazdrowia.com.pl/html/more2950d.html>).
15. Elikowski W., Małek M., Fliieger J. i wsp. Całkowity blok przedsionkowo-komorowy a borelioza z Lyme: Opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 565–570.
16. Steere A.C., Batsford W.P., Weiberg M. i wsp. Lyme carditis: Cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 8–16.
17. Stanek G., Klein J., Bitter R. i wsp. *Borrelia burgdoferi* as an etiologic agent in chronic heart failure? *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1991; 22: 85–87.
18. Cadavid D., Bai Y., Hodzic E. i wsp. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdoferi*. *Lab. Invest.* 2004; 84: 1439–1450.
19. Habedank D., Hummel M., Musci M. i wsp. Lyme carditis 11 years after heart transplantation: a case report. *Transplantation* 2003; 75: 2156–2167.
20. Bartunek P., Mrazek V., Varejka P. i wsp. *Borrelia burgdoferi* as a cause of Morgagni-Adams-Stokes syndrome. Long time follow up study. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1999; 111: 964–969.
21. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003; 362: 1639–1647.
22. Legatowicz-Koprowska M., Gziut A.I., Walczak E. i wsp. Borelioza — jednoczesne zajęcie serca oraz zaburzenia psychiczne. Opis przypadku. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 143: 433–435.
23. Legatowicz-Koprowska M., Gziut A.I., Jezierski J. i wsp. Borelioza serca — gorzka lekcja czy spóźniony sukces diagnostyczny? Opis przypadku. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 1228–1230.
24. Nowoczesna diagnostyka boreliozy (<http://www.zdrowie.wlkp.pl>).
25. Cairns V., Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: A meta-analysis of reported symptoms. *Intern. J. Epidemiol.* 2005; 34: 1340–1345.
26. Fliieger J. Borelioza z Lyme (krętkowica kleszczowa). *Przew. Lek.* 2001; 68: 86–89.
27. Flisiak R., Pancewicz S. Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych ([http://www.borelioza.org/projekt\\_rekomendacji.doc](http://www.borelioza.org/projekt_rekomendacji.doc)).
28. Gałęziowska E. Stowarzyszenie Chorych na Boreliozę ([www.borelioza.org](http://www.borelioza.org)).
29. Dybowska D. Borelioza — narastający problem kliniczny. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 23–26.
30. Flisiak R., Szechiński J. Choroby odkleszczowe. W: Szczeklik A. red. *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006: 2141–2150.