

BORELIOZA I INNE CHOROBY ODKLESZCZOWE

Tworzenie zindywidualizowanych planów leczenia w oparciu o symptomatologię i diagnostykę

lek. Richard I. Horowitz

Hudson Valley Healing Arts Center

Hyde Park, NY, USA

845-229-8977

[od tłum.: jest to tłumaczenie prezentacji autora która zawiera liczne skrótowce i żargon, jak również elementy graficzne. Najlepiej przeglądać w odniesieniu do oryginału.

Uwagi i wątpliwości tłumacza w nawiasach [].

W większości pozostawiłem nazwy leków jak w oryginale aby uniknąć błędów.

Termin „borelioza” w większości przypadków w znaczeniu: borelioza z Lyme (Lyme disease).

Tłum. raf.99]

Borelioza i współinfekcje: Tworzenie indywidualnych planów leczenia

- przewlekła borelioza (choroba z Lyme) musi być postrzegana w kontekście innych chorób odkleszczowych, takich jak: *HME*, *HGE* [ehrlichioza/anaplazmoza -tłum.], babeszjoza, bartonelloza, mycoplazmy, chlamydia, gorączka plamista Gór Skalistych, gorączka Q, tularemia oraz infekcje wirusowe (HHV6, HHV8, wirus Zachodniego Nilu).
- objawy tych chorób nakładają się na siebie; wielu pacjentów z przewlekłą, trwającą symptomatologią u których klasyczna terapia boreliozy zawiodła, może się poprawiać kiedy wszystkie współinfekcje zostaną zdiagnozowane i będą właściwie leczone.

Slajd 3.

Badawcze protokoły lecznicze w boreliozie i innych współinfekcjach

Investigative Treatment Protocols for Lyme Disease and Multiple Co-infections

Immune dysregulation: ANA+, HLA DR4 + Plaquenil ?Herbs / CAM tx	Borrelia burgdorferi	Cell Wall: Penicillin / Cephalosporins
Tetracyclines	Ehrlichia/ Anapl.	Cyst: Flagyl/ Plaquenil
Cleocin & Quinine Mepron & Zithromax Lariam Artemesia Malarone	Babesia	Macrolides / Ketolides
Candida: Nystatin, Diflucan, Acidophilus ?Leaky Gut ?Food Allergies ?EI syndrome, Heavy metal toxicities ?Multiple chemical sensitivities Hormonal d/f	Bartonella	Rifampin
	Viruses	Septra/ Bactrim
	? Mycoplasma ? Chlamydia	Quinolones
		?Neurotoxins ?HBOT ?Heat Therapy ?IV Glutathione
		Anti-Virals

Therefore, drug regimens which are effective against multiple organisms simultaneously and penetrate intracellularly and into the CNS may be necessary to achieve significant clinical improvement.

Slajd 3.

Badawcze protokoły lecznicze w boreliozie i innych współinfekcjach

Badawcze protokoły lecznicze w boreliozie i innych współinfekcjach

Rozregulowanie immunologiczne: ANA+, HLA DR4 + Plaquenil ? zioła / CAM tx [terapia med. alt. ?- tłum.]	Borrelia burgdorferi ehrlichia/anaplazma	ściana komórkowa: penicyliny / cefalosporyny <hr/> cysta: Flagyl / Plaquenil <hr/> makrolidy / ketolidy
Tetracykliny	babesia	rifampicyna
Cleocin i chinina Mepron i Zithromax Lariam Artemesia Malarone	bartonella wirusy	Septra/Bactrim <hr/> chinolony
kandydoza: nystatyna, Diflucan, Acidophilus ? syndrom jelita nadwrażliwego ? alergie pokarmowe ? syndrom choroby środowiskowej, toksyczność metali ciężkich ? nadwrażliwość na substancje chemiczne dysfunkcja hormonalna	? mykoplazma ? chlamydia	? neurotoksyny ? terapia hiperbarycznym tlenem ?terapia ciepłem ?dożylny glutation <hr/> leki antywirusowe

Dlatego zestawy leków które są skuteczne przeciwko wielu organizmom jednocześnie oraz penetrują wewnątrzkomórkowo oraz do centralnego układu nerwowego, mogą być konieczne aby uzyskać znaczącą poprawę kliniczną.

Syndrom przewlekłej boreliozy z Lyme

- Bb może przetrwać w organizmie pomimo intensywnej antybiotykoterapii
- pojedyncze ugryzienie kleszcza może przenieść kilka różnych współinfekcji (bartonella, babesia, ehrlichia, mykoplazmy), które mogą nie zostać wykryte za pomocą standardowych testów serologicznych
- wiele współinfekcji ma charakter wewnątrzkomórkowy, co chroni je przed krótkotrwałą antybiotykoterapią i czyni je trudnymi do wyplenienia
- dysfunkcja immunologiczna / nakładanie się autoimmunologii może być powszechne, jako wtórne wobec [zjawiska-tłum.] mimikry molekularnej, lipoprotein bakteryjnych, cyst, *HLA status* [stanu/statusu HLA, human leukocyte antigen ??-tłum.]
- *Neurotoxins (QUIN) / Bacterial toxins (Bb Tox1)* [neurotoksyny (QUIN) / toksyny bakteryjne (Bb Tox1) ?-tłum.] mogą być odpowiedzialne za trwające objawy.

Syndrom przewlekłej boreliozy z Lyme: kłopoty z diagnostyką i leczeniem

1) Wewnątrz- i międzylaboratoryjna rozbieżność w diagnostyce boreliozy z Lyme

- Bakken et al. JAMA 1992;268:891-895
- Magnarelli, LA. Laboratory diagnosis of Lyme Disease. Rheum.Dis.Clin. North America 1989; 156;735-745
- podobne ograniczenia odnoszą się do serologicznej diagnostyki bartonelli, z fałszywie negatywnymi wynikami testów IFA [opierających się na metodzie immunofluorescencji ?-tłum.]
 - Bergmans et al. J Clin Microbiol 1997
 - LaScala et al. J Clin Microbiol 1999
- podobnie, diagnostyka babesji często wykazuje negatywne wyniki metodą fluorescencji, przy pozytywnych wynikach metodą FISH [Fluorescent in situ hybridization-tłum.] i/lub PCR

2) Czas/okres powstawania przeciwciał

- synteza przeciwciał IgM zwykle jest niewykrywalna przez 2-5 tygodni oraz zanika po 2-3 miesiącach, czasowo pojawiając się na powrót później w trakcie choroby
- zdarzają się wyniki fałszywie negatywne jeżeli test zrobiono zbyt wcześnie po pierwotnym zakażeniu

(Craft JE, et al. Journal of Clin Investigation 1986; 78:934-939)

(Grodzuck, RI, Steere, AC. Comparison of immunoblotting and indirect ELISA using different antigen preparations for diagnosing early Lyme disease. Journal of Inf Disease 1988;157;796-797)

3) Fałszywie negatywne wyniki:

- antybiotykoterapia wcześnie w chorobie powstrzymuje humoralną odpowiedź immunologiczną

(Shrestha, M. Grodzuck, RI, Steere, AC: Diagnosing Early Lyme disease. Amer JNL of Medicine, 1985; 78:235-240)

- taki sam problem może dotyczyć koinfekcji, co tłumaczy niski wskaźnik pozytywnych wyników IFA
- niektóre koinfekcje, tj. *Mycoplasma fermentans* mogą być wykryte tylko metodą PCR i mogą wymagać wielu podejść zanim otrzyma się wynik pozytywny

4) Niewykrycie przeciwciał

- przeciwciała Bb mogą zostać związane w krążących kompleksach immunologicznych, co tłumaczy wysoką ilość fałszywie negatywnych testów przeciwciał w płynie mózgowo rdzeniowym u chorych na boreliozę z Lyme z istotną diagnozą centralnego układu nerwowego
- *The immune complex dissociation assay* [analiza dysocjacji kompleksów immunologicznych ?-tłum.] może wykazać przeciwciała specyficzne Bb - u pacjentów z z encefalopatią, u których inne badania płynu mózgowo rdzeniowego wychodzą normalnie. Rutynowe użycie tej próby nie jest praktykowane.

(Coyle, et al. Detection of Bb antigens in CSF. Neurology 1993;43:1093-1097)

5) Biologia organizmu

A) długi czas replikacji

B) plazmidy

C) cysty → wiążą krążące wolno przeciwciała Bb, *have potent mitogenic activity that ↑ immune activation* [wykazują silną aktywność mitogenną która zwiększa aktywację immunologiczną ?-tłum.]

D) maskowanie się → Bb również otacza się białkami limfocytowymi pacjenta, zmniejszając identyfikację immunologiczną

(Coyle, PK et al. Detection of Bb antigens in CSF. Neurology 1993;43:1093-1097

Dorward, et al. Journal of Clin Microbiol 1991;29:1162-1170

Barbour, A. Univ of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas. Borrelia's strategies for survival: Implications for Chronic Disease.)

6) Stłumiona odpowiedź immunologiczna

A) in vitro, odpowiedzi proliferacyjne limfocytów na mitogeny i antygeny były stłumione *in the presence of Bb Ag preparations* [wobec przygotowań antygenów Bb ??-tłum.], oraz produkcja IL-2 była hamowana przez krętki

(Dr J.W. Chiao, Prof of Medicine and Immunol at NY Med Coll. Abstract, 7th Intl Conf on Lyme Borreliosis, 1994)

B) niszczenie komórek B i T:

David Dorward, PhD, Rocky Mtn Labs. 9th Intl. Conf on Lyme Borreliosis.

- *lack of lysosomal fusion* [brak fuzji/syntezy lizosomalnej ?-tłum.], niszczenie limfocytów w ciągu 1-3 godzin po inkubacji

C) współistniejące koinfekcje mogą również tłumić funkcje immunologiczne

Krause, PJ. Et al. Concurrent Lyme Disease and Babesiosis. Evidence for Increased Severity and Duration of Illness JAMA, June 5,1996; Vol 275, No 21, 1657-1660

Sekwestracja w miejscach antybiotykowo i immunologicznie uprzywilejowanych

- skóra / fibroblasty (Klempner)
- oko (Preac-Mursic, Meier)
- *Ligamentous tissue* [tkanka więzadłowa ?-tłum] (Haupl)
- stawy (Priem, Bradley, Fitzpatrick)
- centralny układ nerwowy (Coyle, Leigner)
- komórki śródbłonna i makrofagi (Ma et al, Infect Immun 1991 Feb;59(2):671-8; Malawista SE et al, J Immunol 1993 Feb 1;150(3):909-15)

Przewlekła uporczywa infekcja Bb pomimo intensywnej antybiotykoterapii

- Asch ES, et al, Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome, JNL of Rheum 1994;21:454-461
- Bradley JF, et al, The Persistence of Spirochetal Nucleic Acids in Active Lyme Arthritis. Ann Int Med 1994;487-9
- Diringer MN, et al, Lyme meningoencephalitis- report of a severe, penicillin resistant case. Arthritis & Rheum, 1987;30:705-708
- Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. Borrelia burgdorferi DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme Disease symptoms. A PCR study of 97 cases. Infection 1996 Sept-Oct;24(5):347-53

Przetrawanie boreliozy z Lyme

- Donta, ST, Tetracycline therapy in chronic Lyme disease. Chronic Infectious Diseases, 1997; 25 (Suppl 1): 552-56
- Dorward DW, et al. Virulent Bb specifically attach to, activate, and kill TIB-215 Human B lymphocytes (Abstract) VIII Annual Lyme Disease International Scientific Conference. Vancouver, BC. April 28,29, 1995
- Phillips SE; Mattman LH, et al. A proposal for the reliable culture of Borrelia burgdorferi from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. Infection 1998 Nov-Dec;26(6):364-7
- Fallon BA, et al. Late-Stage Neuropsychiatric Lyme Borreliosis. Case Reports. Psychosomatics 1995;36:295-300

Uporczywa infekcja Bb pomimo intensywnej antybiotykoterapii

- Fallon BA, et al. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease, *Journal of Spirochetal and Tick-borne Diseases*, 1999; 6 (Fall/Winter):94-101
 - Fraser DD, et al. Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clinical and Exper Rheum*. 1992;10:387-390
 - Fried MD et al, *Borrelia burgdorferi* persists in the gastrointestinal tract of children and adolescents with Lyme Disease, *JNL of Spirochetal and Tick-borne Diseases*, Spring/Summer 2002; 9:11-15
 - Fitzpatrick JE, et al. Chronic septic arthritis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Ortho* 1993 Dec;(297):238-41
 - Georgilis K, Peacocke M, & Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from ceftriaxone in vitro. *J Infect Dis* 1992;166: 440-444
 - Girschick HJ, et al. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol Int* 1996;16(3):125-132
 - Hassler D, et al. Pulsed high-dose cefotaxime therapy in refractory Lyme Borreliosis (letter). *Lancet* 1991;338:193
-
- Haupl T, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1621-1626
 - Horowitz RI. Chronic Persistent Lyme Borreliosis: PCR evidence of chronic infection despite extended antibiotic therapy: A Retrospective Review. Abstract XIII Intl Sci Conf on Lyme Disease. March 24-26, 2000.
 - Karma A, et al. Long term follow-up of chronic Lyme neuroretinitis. *Retina* 1996;16:505-509
 - Keller TL, et al. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid fo Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology* 1992;43:32-42
-
- Keszler K, and Tilton RC. Persistent PCR Positivity in a Patient Being Treated for Lyme Disease. *Jnl of Spirochetal and Tick-Borne Diseases*. 1995;2(3):57-58
 - Krupp, LB et al, Study and treatment of post Lyme disease: a randomized double masked clinical trial, *Neurology*, 2003: June 24;60 (12:1923-30)
 - Lawrence C, Lipton RB, Lowy RD, and Coyle PK. Seronegative Chronic Relapsing Neuroborreliosis. *Eur Neurol*. 1995;35:113-117
 - Liegner KB. Lyme disease: The Sensible Pursuit of Answers. *J Clin Microbiol* 1993;31:1961-1963

Przetrawianie boreliozy z Lyme

- Liegner KB, et al. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J Am Acad Dermatol* 1993;2:312-314
- Liegner KB, et al. Culture-confirmed treatment failure of cefotaxime and minocycline in a case of Lyme meningoencephalomyelitis in the United States. Abstract, V Intl Conference on Lyme Borreliosis, Arlington, Va, May 30-June 2, 1992.
- Liegner KB et al, Lyme disease and the clinical spectrum of antibiotic responsive chronic meningoencephalomyelitides. *Journal of Spirochetal and Tick-Borne Dis.* 1997, pp61-73
- Luft BJ, et al. Invasion of the CNS by Bb in acute disseminated infection. *JAMA* 192;267:1364-1367.

- Masters EJ, et al. Spirochetemia after continuous high-dose oral amoxicillin therapy. *Infect Dis Clin Practice* 1994;3:207-208
- Ma Y, et al. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect Immun* 1991;59:671-678
- Montgomery RR, Malawista SE, et al. The fate of *Borrelia burgdorferi* within endothelial cells. *Infect Immun* 1991;59:671-678
- Meier P, et al. Pars plana vitrectomy in *Borrelia burgdorferi* endophthalmitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998 Dec;213(6):351-4

- Nanagara R, Duray PH, et al. Ultrastructural Demonstration of Spirochetal Antigens in Synovial Fluid and Synovial Membrane in Chronic Lyme Disease: Possible Factors Contributing to Persistence of Organisms. *Human Pathology* 1996;27: 1025-1034
- Nocton JJ, Dressler F, et al., Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *NEJM*, Jan 27, 1994;330(4):229-234.
- Oksi J, et al. Antibodies against whole sonicated *Borrelia burgdorferi* spirochetes, 41 kd flagellin, and P39 protein in patients with PCR- or culture proven late Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1995;33:2260-2264
- Oksi J, et al. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Annals of Medicine*, 1999; 31:225-32

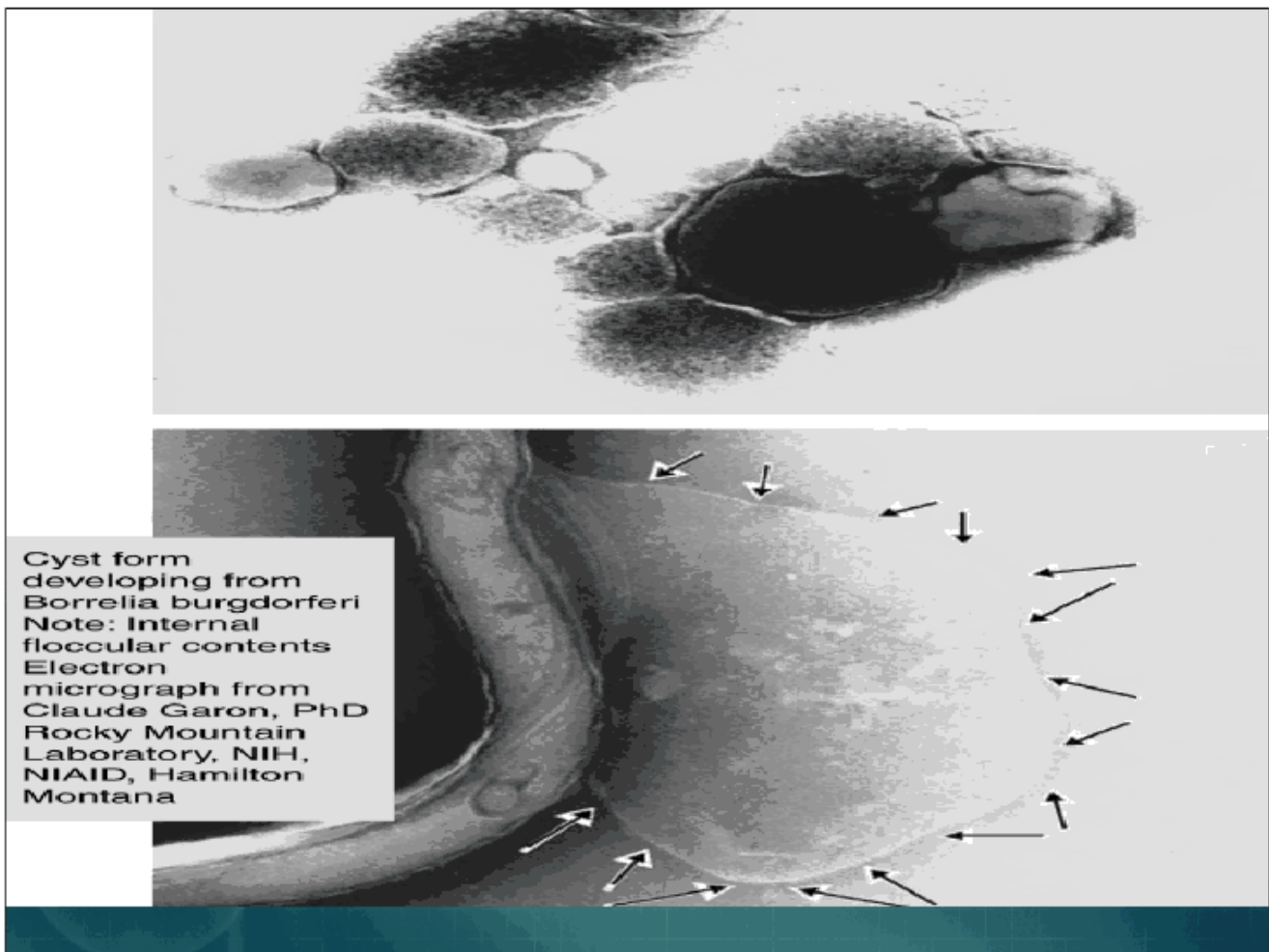
- Preac-Mursic V, et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibiotic-treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 1989;17:355-359.
- Preac-Mursic V, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* and histopathological alterations in experimentally infected animals. A comparison with histopathological findings in human Lyme disease. *Infection* 1990;18(6):332-341
- Schmidli J, et al. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1988;158:905-906

- Straubinger RK, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Experimentally Infected Dogs after Antibiotic Treatment. *J Clin Microbiol* 1997;35(1):111-116
- Strle F, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* Sensus Lato in Resolved Erythema Migrans Lesions. *Clin Inf Dis* 1995;23:380-389
- Weber K. Treatment failure in erythema migrans- A review. *Infection* 1996;24:73-75
- Wolbart K, Priem S. et al. Detection of *Borrelia Burgdorferi* by PCR in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persistent Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann Rheum Dis* 1998 Feb;57(2):118-21

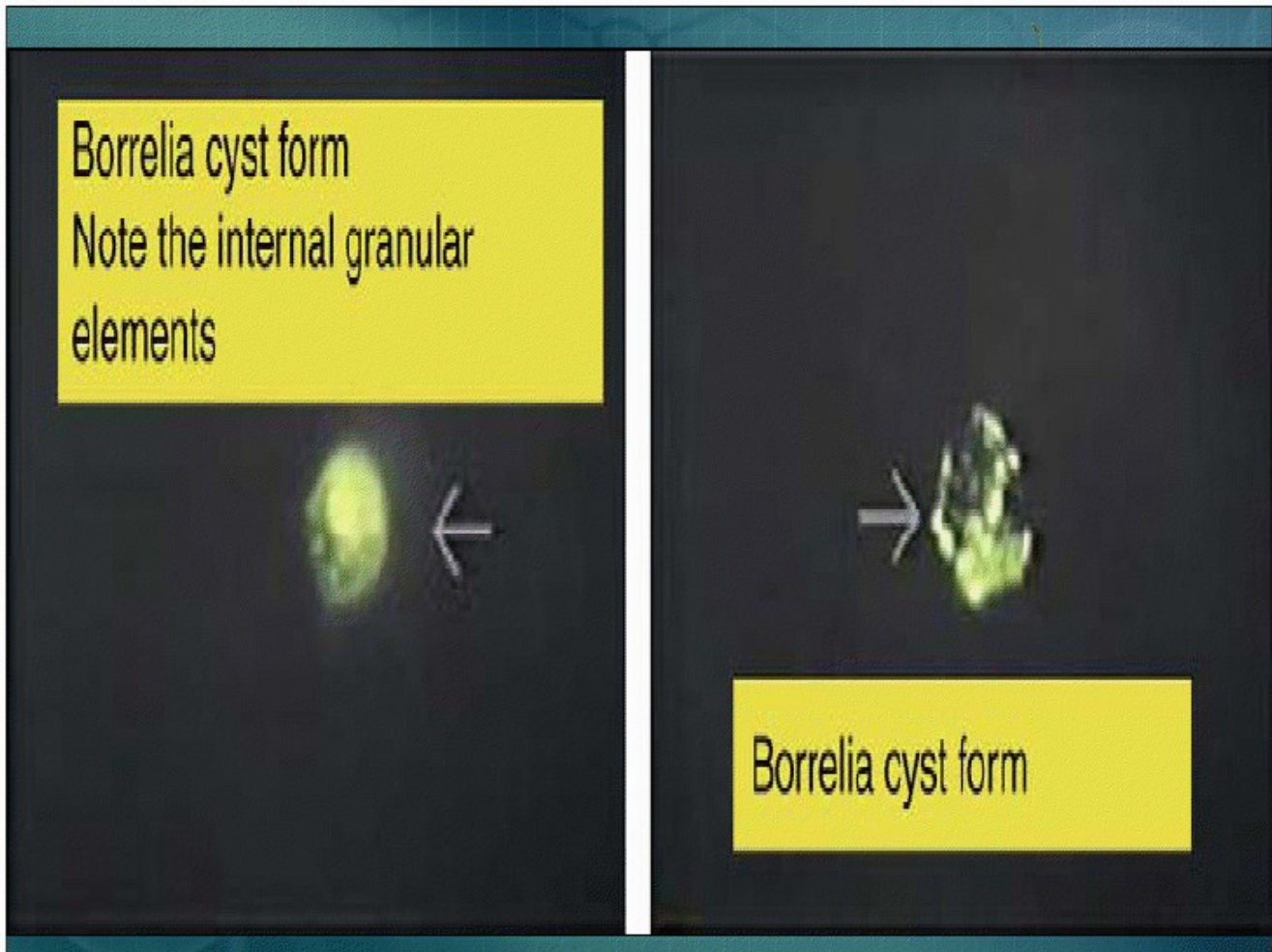
Przetrawianie boreliozy z Lyme: formy atypowe / formy cysty

- Preac-Mursic, V et al, Formation and Cultivation of *Borrelia burgdorferi* Spheroplast-L-form Variants, *Infection* 24 (1996);No 3:218-26
- Brorson, O et al, Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes, *Infection* 25 (1997); No 4:240-45.
- Alban PS et al, Serum-starvation induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*, *Microbiology* (2000), 146:119-27
- Brorson, O et al, A rapid method for generating cystic forms of *Borrelia burgdorferi*, and their reversal to mobile spirochetes, *APMIS*, 106 (1998):1131-41
- Schaller, M et al, Ultrastructure *Borrelia burgdorferi* after exposure to benzylpenicillin, *Infection* 22 (1994): No. 6:401-06
- Kersten, A et al, Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39 (1995); Vol. 5:1127-33
- MacDonald, A. Concurrent Neocortical Borreliosis and Alzheimer's Disease: Demonstration of a Spirochetal Cyst Form. *Ann NY Acad Sci.* 1988. 468-470
- MacDonald A. Spirochetal cyst forms in neurodegenerative disorders,...hiding in plain sight. *Med Hypotheses* (2006), article in press

Slajd 25.



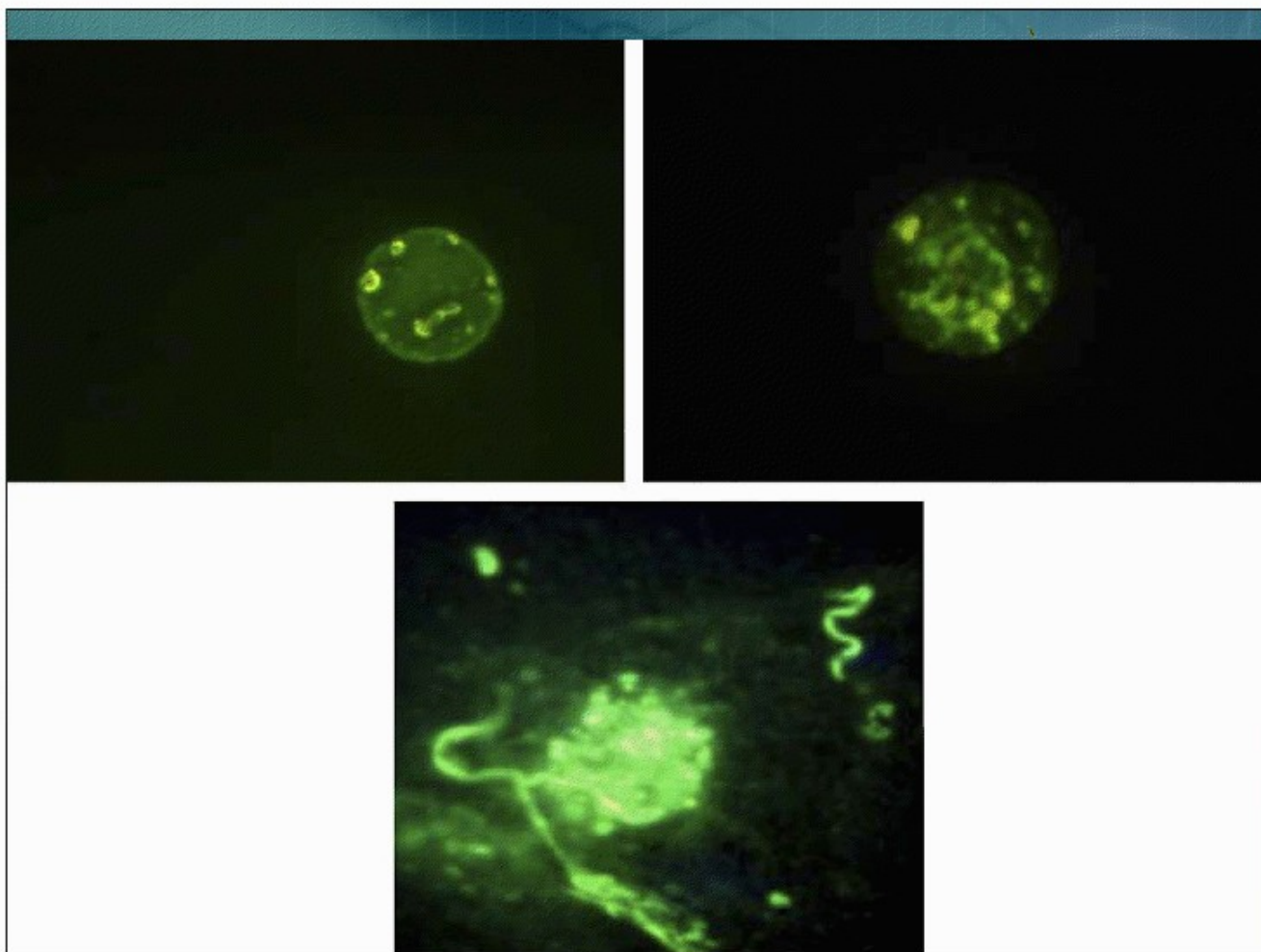
Cysta rozwijająca się z *B. burgdorferi*.
Zauważ: *internal floccular contents*
[wewnętrzną kłaczkowatą zawartość ?-tłum.].
Obraz z mikroskopu elektronowego dzięki uprzejmości:
Claude Garon, PhD, Rocky Mountain Laboratory,
NIH, NIAID, Hamilton, Montana

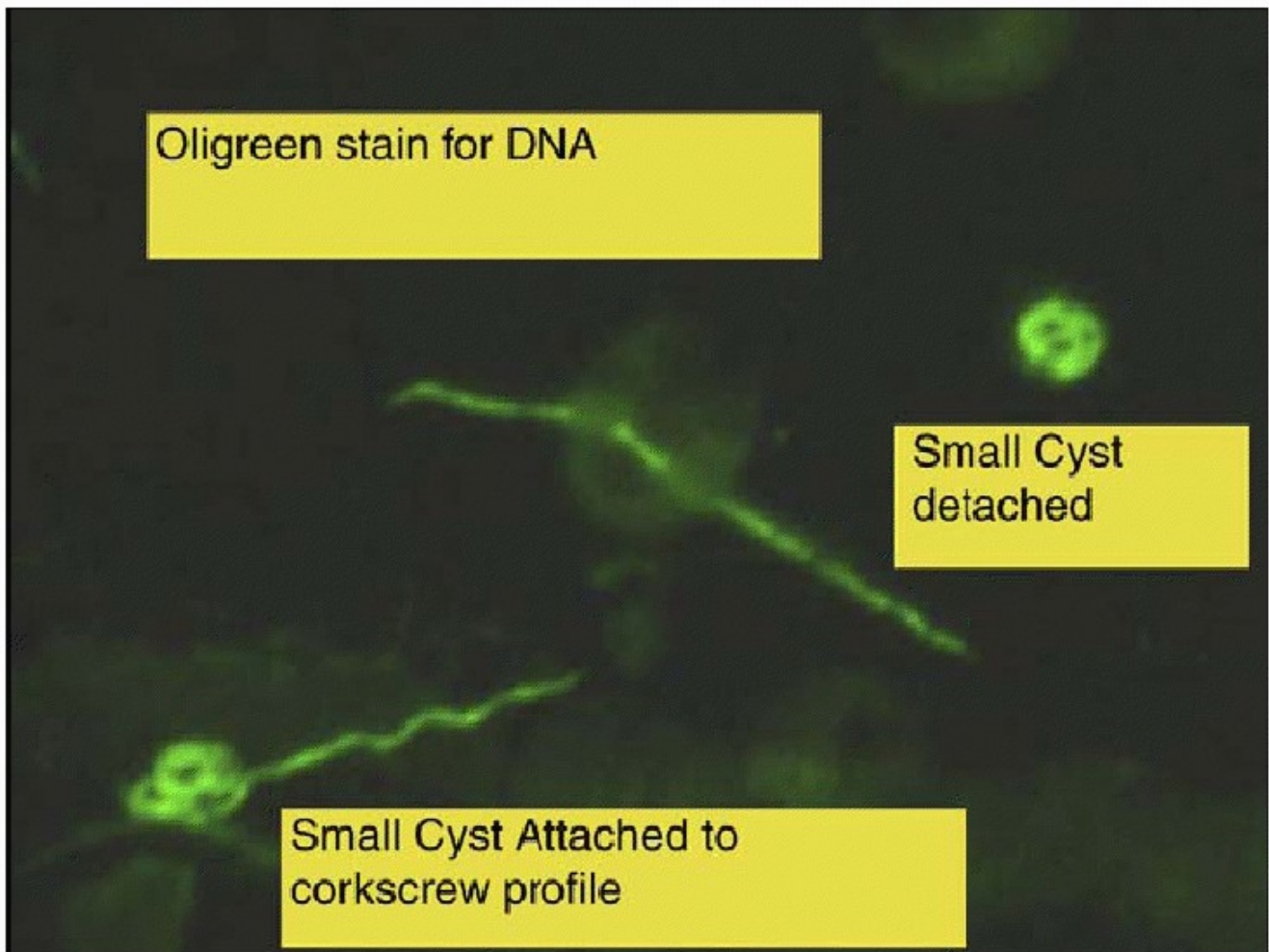


Cysta Borrelii. Zauważ wewnętrzne elementy [ziarniste/granulacyjne ?-tłum.]

cysta Borrelii

Slajd 27.

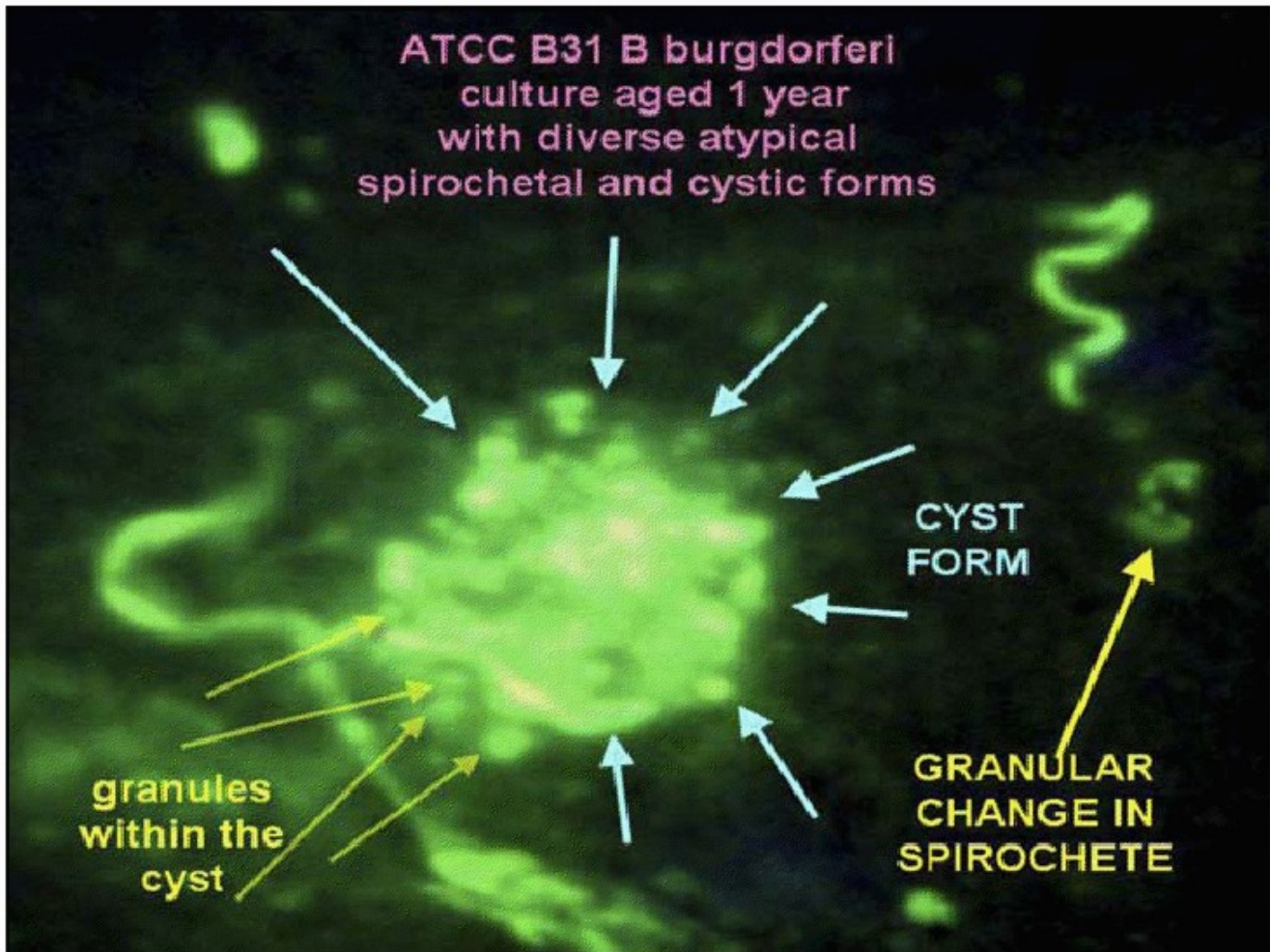




Oligreen stain for DNA [barwienie w celu wykrycia DNA ??-tłum.]

Odłączona mała cysta

Mała cysta przyczepiona do *corkscrew profile* [czegoś w kształcie korkociągu ?-tłum.]



kultura ATCC B31 B burgdorferi, wiek: 1 rok, z różnorodnymi atypowymi formami krętkowymi i [pęcherzykowymi/cystalnymi ?-tłum.]

<- cysta

ganulowata zmiana w krętku

[granulki/ziarna ?-tłum.] w obrębie cysty

Nawroty choroby oraz niepowodzenia w leczeniu terapią krótkookresową

- Logigian (1990) : po 6 miesiącach leczenia u 10/27 chorych leczonych dożylnymi antybiotykami, nastąpił nawrót lub niepowodzenie w leczeniu.
- Pfister (1991) : 33 pacjentów z neuroboreliozą leczono dożylnymi antybiotykami. Po średnio 8.1 miesiącach 10/27 wykazywało objawy, a u 1 pacjenta *Borrelia* utrzymała się w płynie mózgowo rdzeniowym
- Shadick (1994) : 10/38 pacjentów miało nawrót (5 przy leczeniu dożylnym) w ciągu 1 roku od leczenia *and had repeated AB treatment* [i było powtórnie leczonych antybiotykoterapią ?-tłum.]
- Asch (1994) : 28% miało nawrót z zajęciem najważniejszych organów po 3,2 latach od pierwotnego leczenia
- Valesova (1996) : 10/26 miało nawrót lub choroba u nich postąpiła po upływie 36 miesięcy
- Trieb (1998) : >50% pacjentów miało objawy po 4,2 +/- 1,2 roku
- Shadick (1999) : 69/184 (37%) zgłaszało uprzedni nawrót

Korzyści z dłuższych planów leczenia w rozsianej chorobie z Lyme

1. Wahlberg, P. et al, Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect, 1994. 29(3): p255-61 → 31% poprawiło się przy 14-dniowej terapii Rocephinem, 89% poprawiło się przy *Rocephin* + 100 dni *Amox and Probenecid*, 83% poprawiło się przy: *Rocephin*, później 100 dni *cephadroxil*
2. Donta, ST., Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis, 1997. 25 Suppl 1: p.S52-6. → 277 pacjentów z przewlekłą chorobą z Lyme leczonych od 1 - 11 miesięcy: 20% wyleczonych, 70% poprawiło się, 10% niepowodzenie leczenia
3. Oksi, J et al., Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998. 17(10) :p 715-9 → 30 pacjentów z przewlekłą chorobą z Lyme leczonych przez 100 dni, 90% z dobrą lub doskonałą odpowiedzią
4. Oksi, J., et al. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med, 1999. 31(3):p.225-32 → u 32/165 pacjentów z rozsianą chorobą z Lyme leczonych 1 miesiąc i dłużej antybiotykami, wykazano że nawet ponad 3-miesięczne leczenie może nie wytępić krętka, konieczna może być dłuższa terapia

Pozytywna odpowiedź na ponowne leczenie przewlekłej boreliozy

- Fallon, BA., et al, Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. J Spirochet Tick Borne Dis, 1999. 6(Fall/Winter):p 94-101 → 18 pacjentów leczonych ponownie dożylnie, domięśniowo czy doustnie antybiotykami wypadło lepiej w ocenie zdolności poznawczych. Pacjenci ponownie leczeni dożylnie wykazywali największą poprawę.
- Donta, ST., Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis, 1997 → w grupie 98 pacjentów leczonych ponownie: zarówno *tetracycline*, *hydroxychloroquine* z makrolidem, jak i dożylnym ceftriaksonem - odsetek wyleczenia lub znaczącej poprawy wyniósł odpowiednio: 98%, 74% oraz 85%.
- Oksi, J., et al., *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med, 1999. 31(3):p.255-32 → 13 pacjentów z klinicznym nawrotem oraz pozytywnym wynikiem hodowli bakteryjnej lub PCR, było ponownie leczonych przez dodatkowe 4-6 tygodni antybiotykami dożylnymi, z dobrą odpowiedzią u 69%
- Krupp, L.B., et al., Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neurology, 2003. 60(12):p1923-30. → 55 pacjentów z przewlekłą boreliozą z Lyme leczono przez dodatkowe 28 dni dożylnym ceftriaksonem, 64% wykazało poprawę wobec pierwotnego pomiaru zmęczenia
- Cameron, D.J., Lyme Disease Clinical Trial- Effectiveness of Retreatment on Health-Related Quality of Life. Abstract, Lyme & Other TBD's: Emerging Tick Borne Diseases, Fri Oct 28th, 2005, Philadelphia,PA.

Studium Uniwersytetu Columbia na temat encefalopatii powodowanej przez przewlekłą chorobę z Lyme

- Do studium uporczywej encefalopatii powodowanej przez chorobę z Lyme włączono 37 chorych na boreliozę oraz *20 age-, sex-, and education matched controls* [oraz 20-osobową, dobraną pod względem wieku, płci i wykształcenia grupę kontrolną ?-tłum.]
 - Inclusion Criteria [kryteria włączenia ?-tłum.]: wiek 18-65, dodatni WB w klasie IgG według standardów CDC [amer. centrum kontroli chorób - tłum.], *Prior tx w/ min 3wks IV abx* [uprzednio prowadzone leczenie, z min. 3-tyg. terapią dożylnymi antybiotykami ?-tłum.], uporczywe problemy z pamięcią
- każdy pacjent miał sporządzone 3 główne oceny: w punkcie wyjścia, po 12 tygodniach i po 24 tyg.

- własna ocena przez pacjenta jego stanu funkcjonalnego, stopnia występowania lęków, depresji, bólu, oraz zmęczenia
 - w punkcie wyjścia: porównanie wyników MRI i PET pacjentów z chorobą z Lyme i zdrowych z grupy kontrolnej.
 - o Studium było 10-tygodniową podwójnie ślepą i kontrolowaną placebo próbą przy użyciu dożylnego *Rocephin* po którym następowało 14 tygodni bez antybiotykoterapii.
 - o Wyniki:
 - pacjenci z ch. z Lyme byli równie chorzy co pacjenci *with CHF* [congestive heart failure, zastoinowa niewydolność serca ??-tłum.]
 - tylko 1 pacjent miał fibromialgię
 - niewielkie zajęcie neurologiczne było częste
 - po 12 tygodniach (w grupie leczonych):

wybrane leczenie kontra placebo: zmniejszyło objawy zmęczenia, bólu stawów, depresji, polepszyło funkcjonowanie fizyczne

PET wykazał *increased metab. of tx group* [zwiększony metabolizm w grupie leczonych ?-tłum.]

Bez znaczących efektów w MRI
 - o pierwsze kontrolowane placebo studium wykazujące znaczną poprawę przy użyciu długookresowego powtórnego leczenia dożylnymi antybiotykami (ceftriakson).
 - o do 24. tygodnia wycofała się poprawa w funkcjach poznawczych oraz zwiększyło zmęczenie
- * 60% miało dodatnie testy IFA na Bartonelle i kilkoro pozytywny PCR

Ehrlichioza/anaplazmoza

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<p>odkleszczowa <i>febrile illness</i> [ch. objawiająca się gorączką ?-tłum.], najczęściej charakteryzująca się ostrym początkiem, z:</p> <ul style="list-style-type: none">- bólami głowy- bólami mięśni- <i>Malaise</i> [uczuciem rozbicia ?-tłum.]	<ul style="list-style-type: none">- miana <i>HGE</i> i <i>HME</i> [przeciwciał p/ehrlichii -tłum.] i PCRy- cytopenie: leukopenia, trombocytopenia- ↑ <i>LFT's</i> [wzrost poz. enzymów wątrobowych ?-tłum.]- <i>morulae</i> (kolonie wewnątrzcytoplazmatyczne) w krwinkach białych, płynie mózgowo-rdzeniowym, aspiratach lub bioptatach kości	<ul style="list-style-type: none">- tetracykliny (doxy, itp.)- rifampicyna

Babesjoza

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<p>Znacznie zwiększona ciężkość objawów w boreliozie z Lyme</p> <ul style="list-style-type: none"> - gorączki, dreszcze, oblewające poty w dzień lub w nocy - zmęczenie - bóle stawów - parestezje - zaburzenia poznawcze - bóle głowy - zwiększona niestabilność emocjonalna 	<ul style="list-style-type: none"> • B. microti <ul style="list-style-type: none"> - rozmaz - IFA [immunofluorescencja ?-tłum.] - PCR (wielokrotne badania) - FISH • WA-1 • ? inne gatunki • rzadkie: <ul style="list-style-type: none"> - anemia hemolityczna - trombocytopenia - wzrost <i>BUN</i> [blood urea nitrogen, poziomu mocznika we krwi ?-tłum.] / kreatyniny • <i>Subclinical presentations more common</i> [bardziej powszechne są prezentacje przedkliniczne ?-tłum.] 	<ul style="list-style-type: none"> - Mepron + Zithro (lub inny makrolid) - Malarone 100/250mg 4x dziennie/ 3dni, potem 1x dziennie +/- makrolid - Cleocin + chinina (? ½ dawki jeżeli cała nie jest tolerowana) - Lariam - Artemesia - przetoczenie wymienne/ transfuzja wymienna [?-tłum.]

Problemy w diagnostyce i leczeniu babesjozy

- rodzaj Babesia zawiera ponad 100 gatunków przenoszonych przez kleszcze patogenów pierwotniakowych zwanych piroplazmami. Większość odzwierzęcych przypadków jest podowana przez B. microti i B. divergens. (B. caballi, B. equi, B. canis, Cytauxzoon felis)
- infekcja WA-1 przeważa zwłaszcza w Kalifornii. *Serologic surveys* [przeglądy/badania serologiczne ?-tłum.] wykonywane w Płn. Kalifornii wykazały *a high seroprevalence* [wysoki wskaźnik seropozytywności ?-tłum.] wobec antygenów WA-1. ? Prawdopodobieństwo babesjozy związanej z transfuzją ?-tłum.]

- WA-1 jest bliżej spokrewniony z bydlęcymi pasożytami z gat. Theileria niż z gatunkami Babesia
- Pasożyty Theileria odróżniane są od pasożytów Babesia poprzez obecność *an exoerythrocytic schizont stage* [stadium schizonta egzoerytrocytowego ?-tłum.]. *They cause lymphoproliferative dx* [powodują one limfoproliferatywną chorobę ??-tłum.] z gorączką, ↑ *LN's* [powiększeniem węzłów chłonnych ??-tłum.], panleukopenią i ↓ *platelets* [spadkiem liczby płytek krwi ?-tłum.]

Telford, S. et al. Cultivation and Phylogenetic Characterization of a Newly Recognized Human Pathogenic Protozoan. *Journal of Inf Dis.* 1994;169:1050-6

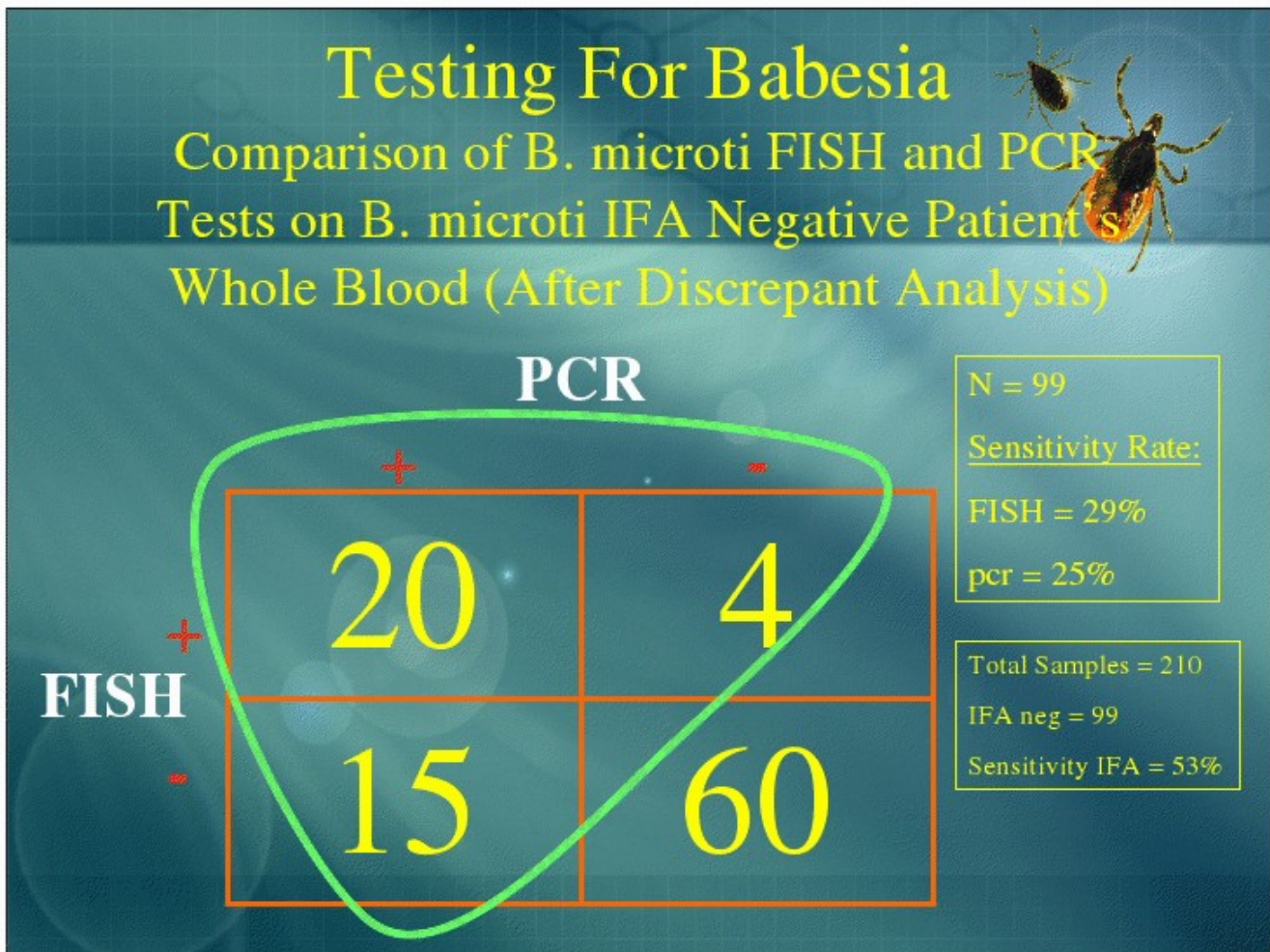
- pacjenci z koinfekcją boreliozy z Lyme i Babesii wykazują dowody cięższego przebiegu i dłuższego czasu trwania choroby.

Krause, P.J. *JAMA*, June 5, 1996; Vol 275, No. 21, Iacopino V. et al. Life-Threatening babesiosis in a woman from Wisconsin. *Arch Int Med.* 1990 Jul; 150(7): 1527-8

- u pacjentów z boreliozą z Lyme i koinfekcją, pasożyty Babesia mogą się utrzymać po krótko- i długookresowym leczeniu

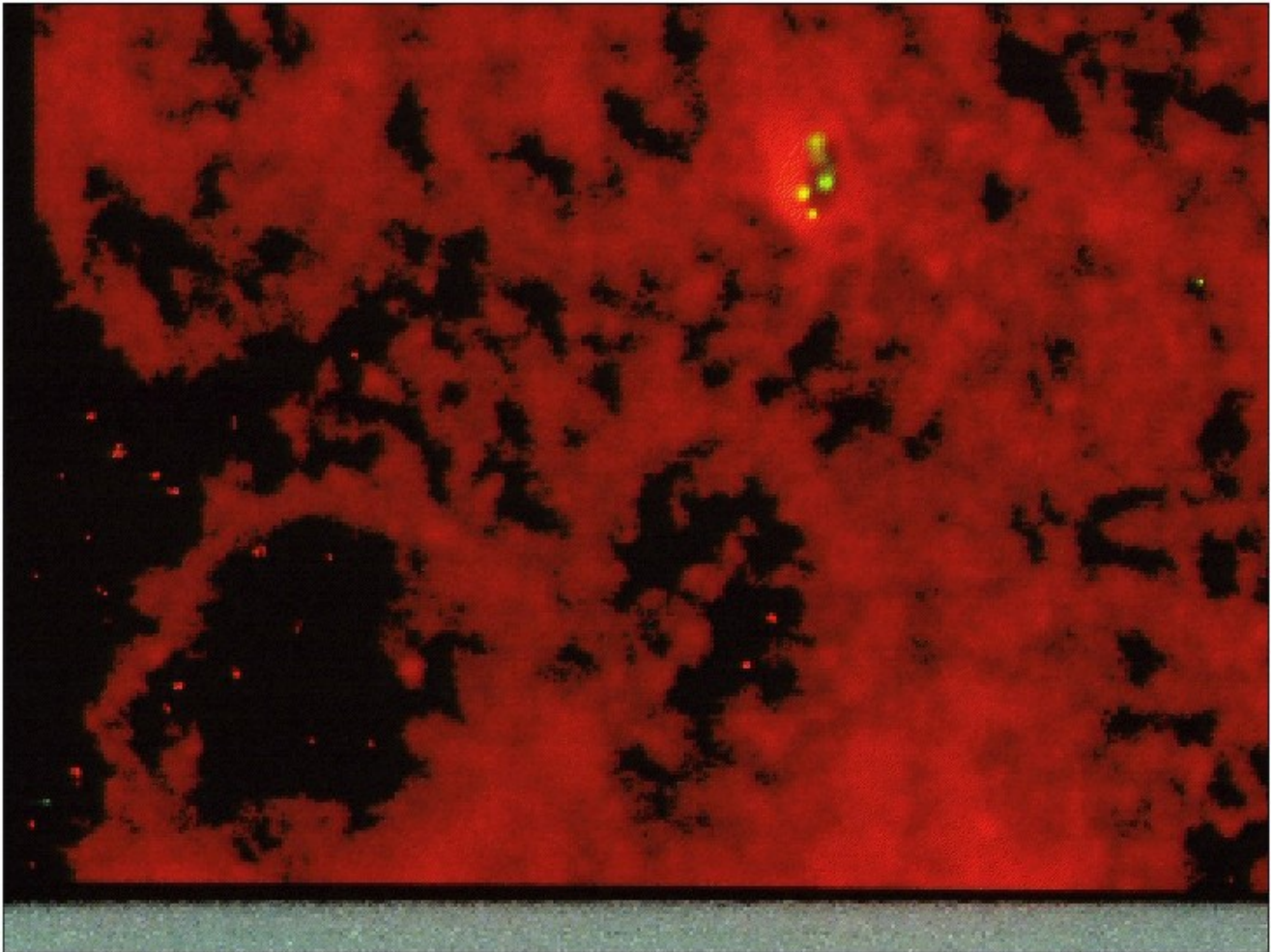
Krause, P.J. et al. Persistent Parasitemia After Acute Babesiosis. *NEJM* 1998;339:160-5

Horowitz, R.I. Chronic Persistent Babesiosis after Acute Treatment with Cleocin and Quinine, and Atovaquone and Azithromycin. Abstract, 12th Intl Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal & Tick-Borne Disorders. April, 1999. New York City.



Diagnostyka Babesii. Porównanie testów FISH i PCR w kierunku *B. microti*, przeprowadzonych u pacjentów z negatywnymi testami IFA, z krwi pełnej (*after discrepant analysis*) [po rozbieżnej/sprzecznej analizie ?-tłum.]

N = 99
Stopień czułości:
FISH = 29%
PCR = 25%
Wszystkich próbek = 210
IFA neg. = 99
Czułość IFA = 53%



- rozmazy krwi i testy IFA są niewiarygodne w podejmowaniu diagnozy babesjozy. Należy używać PCR i diagnostyki FISH w ujęciu łącznym w celu zwiększenia czułości

Comparison of PCR with Blood Smear and Inoculation of Small Animals for Diagnosis of *Babesia microti* Parasitemia. Krause, P.J. et al. *Journal of Clin Microbiol*, Nov 1996, p. 2791-2794

Fluorescent, Ribosomal RNA Probes for Clinical Application: A Research Review. Shah, J. et al. *Diagnosics and Clinical Testing*, May 1990, Vol 28 p. 41-44

Gorączka plamista Gór Skalistych

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<ul style="list-style-type: none"> • <u>wczesna prezentacja kliniczna jest niespecyficzna</u> [wyróżnione przez autora kolorem - tłum.] • początkowe objawy: gorączka, nudności, wymioty, silny ból głowy, bóle mięśniowe • późne objawy: <i>rash</i> [wysypka/wykwity-tłum.], bóle brzucha, bóle stawów, biegunka • wykwity to czerwone <i>petechial rash</i> [punkcikowate wybroczyny-tłum.], > 6th day [od 7. Dnia-tłum.], tylko u 35-60%, <i>palms & soles</i> 50-80%, [na dłoniach i podszwach stóp 50-80% ??-tłum.] 	<ul style="list-style-type: none"> • trombocytopenia • hyponatremia • ↑ <i>LFTs</i> [wzrost poz. enzymów wątrobowych ?-tłum.] • <i>abnl WBC</i> [anomalie białych krwinek ?-tłum.] • test <i>IFA</i> w klasie IgM i IgG, IgM ↑ przed końcem pierwszego tygodnia, IgG ↑ po upływie tygodnia • PCR – najszybszy i najbardziej specyficzny • Immunostaining [barwienie immunologiczne ??-tłum.] bioptatów skóry – tylko 70% czułości 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>rozpocząć natychmiast w oparciu o ustalenia kliniczne</u> [wyr. aut.-tłum.] • doksycyklina – kontynuować przez co najmniej 3 dni aż gorączka opadnie, <i>for minimum of days total tx</i> [?jako najkrótszy okres trwania terapii ??-tłum.] • alternatywą w terapii jest Chloramphenicol

Kleszczowe zapalenie mózgu typu Powassan

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie mózgu: • zakażenie może nastąpić już w ciągu 15 min od ugryzienia kleszcza • gorączka, drgawki, <i>focal neuro findings</i> [ogniskowe?/centralne? Ustalenia neurologiczne ?-tłum.], ↓ <i>consc.</i> [consciousness, zaburzenia/utrata świadomości ??-tłum.], porażenie połowicze • w następstwie: <i>motor diff</i> [difficulties, trudności/zaburzenia motoryczne ?-tłum.], <i>global neuro def</i> [deficits, globalne deficyty/zaburzenia neurologiczne ?-tłum.], <i>mental status Δ</i> [zmiany stanów/ zaburzenia psychiczne ?-tłum.], zaburzenia wzroku, upośledzenie słuchu 	<ul style="list-style-type: none"> • <u><i>Serum & CSF POW virus-specific IgM</i></u> [w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym: <u>przeciwciała IgM specyficzne dla wirusa Powassan ?-tłum.</u>, <u><i>neutralizing ab</i></u> [?przeciwciała <u>neutralizujące/ neutralizacja przeciwciał ??-tłum.</u>, <u>↑ <i>WBC in CSF (1°lymphocytes)</i></u> [wzrost liczby białych krwinek w <u>pmr (po pierwsze limfocytów) ?-tłum.</u>] [wyr. autora -tłum.] • PCR • EEG – <i>diffuse encephalitis</i> [rozlane/rozproszone zapalenie mózgu ?-tłum.] • MRI – <i>microvasc ischemia</i> [niedokrwienie mikronaczyniowe ?-tłum.] lub demielinizacja 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Supportive</i> [podtrzymujące ?-tłum.] • ? leki przeciw HIV • śmiertelność 10-15% • większość infekcji nie prowadzi do rozwoju choroby

Wirus zachodniego Nilu

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<ul style="list-style-type: none"> • bóle głowy, bóle mięśni, bóle pleców, brak łaknienia/jadłowstręt, w 1 na 5 przypadków z gorączką • różyczkowa lub <i>maculopapular</i> [liszajowata ?-tłum.] wysypka/wykwit [?-tłum.] na twarzy i tułowiu u 50% pacjentów • <i>Gen. Lymphaden.</i> [ogólna limfadenopatia ?-tłum.] • 1/150 przypadków z poważnym zajęciem centralnego układu nerwowego: meningoencefalopatia, ostre porażenie wiotkie, <i>movement d/o</i> [zaburzenia ruchowe/motoryczne ?-tłum.], ataksja, zajęcie nerwów czaskowych, poliradikulopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • lekka leukocytoza lub leukopenia • <i>Occas hypoNa</i> [sporadyczna/przejęciowa hyponatremia ?-tłum.] • płyn mózgowo-rdzeniowy: wzrost liczby limfocytów, lekka pleocytoza • w osoczu lub pmr specyficzne dla wirusa zach. Nilu przeciwciała IgM metodą ELISA; PCR • IgG > 7th day [od 8. dnia-tłum.] • wyniki fałszywie pozytywne z żółtą febrą lub JE vacc. [Japanese Encephalitis? po szczepieniu przeciw japońskiemu zapal. mózgu ?-tłum.] lub przebyta infekcja flawiirusowa (gorączka Dengue) 	<ul style="list-style-type: none"> • nie ustalono sposobu leczenia • terapia podtrzymująca • ? dożylnie immunoglobuliny • w następstwie: do 10% śmiertelności jeżeli zajęty centralny układ nerwowy, zmęczenie, przewlekłe bóle głowy, zaburzenia pamięci, trudności z chodzeniem, słabość mięśni, depresja

Tularemia

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<ul style="list-style-type: none"> • różna ciężkość przebiegu i prezentacja w zależności od wirulencji, ilości patogenu, miejsca wysiewu zakażenia • gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle całego ciała, katar, ból gardła, <i>pulse-T° disassociation</i> [dysocjacja impulsu T ?-tłum.] • objawy oddechowe (płucne), gastryczno-jelitowe (mdłości/wymioty/biegunka) , sporadycznie posocznica • ze strony gardła środkowego • <i>Ulceroglandular</i> [wrzodzenia węzłów chłonnych ?-tłum.] – może być wynikiem ukąszenia 	<ul style="list-style-type: none"> • <u><i>Direct fluorescent antibody</i></u> [przeciwciała fluorescencją bezpośrednią ?-tłum.] [wyr. aut. -tłum.] • immunohistochemiczne barwienie wydzielin, wysięków, bioptatów • hodowla • PCR, ELISA, Immunoblotting • wykrywanie antygenów 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>dożylnie/doustnie doksycyklina</u> [wyr. aut. -tłum.] • dożylnie/doustnie ciprofloksacyna • dożylnie streptomycyna (DOC) • dożylnie gentamycyna • chloramfenikol • zgłaszano niepowodzenie leczenia β-laktamami oraz antybiotykami makrolidowymi

<p>kleszcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Oculoglandular</i> [ze strony gruczołów łzowych ??-tłum.], itp. 		
--	--	--

Gorączka Q (*Coxiella burnetii*)

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<ul style="list-style-type: none"> • tylko 50% [zakażonych-tłum.] wykazuje oznaki klinicznej choroby • faza ostra: wysoka gorączka (40 st.), dreszcze i poty, bóle mięśniowe, silne bóle głowy, uczucie rozbicia, bóle brzucha z mdłościami, wymiotami, biegunką, zapalenie wątroby, zapalenie płuc, bezproduktywny kaszel, <i>CP</i> [chest pain/cerebral palsy? ból w klatce piersiowej/porażenie mózgowie ??-tłum.], <i>confusion w/ meningoenceph</i> [splątanie: przy zapaleniu mózgu i opon mózgowych ?-tłum.], <i>PNP</i> [polineuropatia ?-tłum.], syndrom Guillain-Barré, zapalenie rdzenia kręgowego, utrata wagi • faza przewlekła: zapalenie wsierdza, może wystąpić 1-20 lat po zakażeniu 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>testy IFA: przeciwciała IgG/IgA/IgM</u> [wyr. aut.- tłum.] • immunohistochemiczne barwienie • PCR • przejściowy spadek ilości płytek krwi 	<ul style="list-style-type: none"> • doksycyklina (najbardziej skuteczna w ciągu pierwszych 3 dni choroby) • chinolony • przy przewlekłym zapaleniu wsierdza powodowanym przez gorączkę Q: doxy + chinolon przez 4 lata lub doxy + Plaquenil przez 1.5-3 lat.

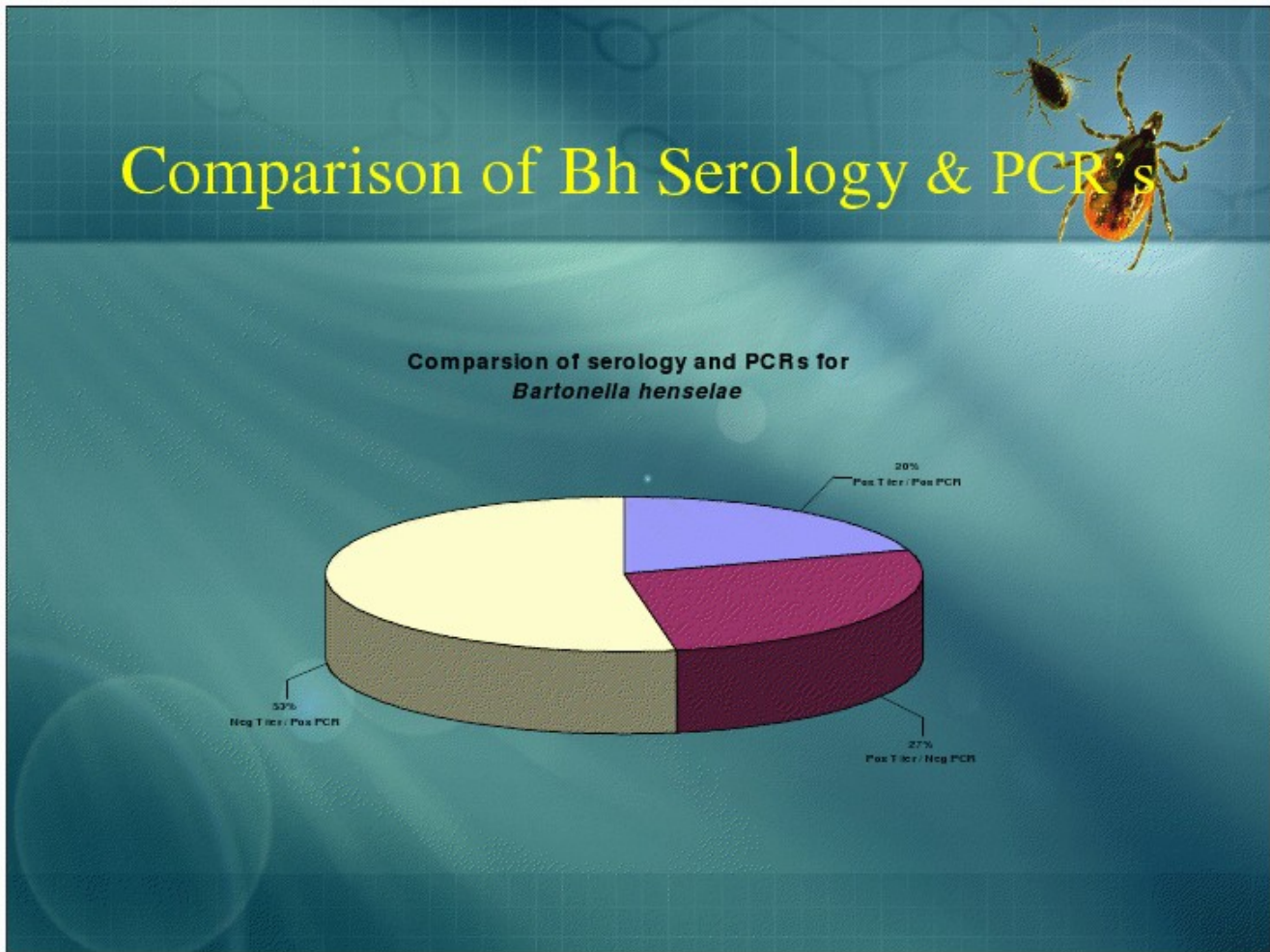
Bartonella

B. henselae: choroba kociego pazura (kleszcze)

B. quintana: gorączka okopowa (wszy)

B. bacilliformis: choroba Carriona, bartoneloza (moskity)

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<p><u>Typowe objawy:</u> Papule (rash) / regional lymphadenopathy [grudkowata wysypka / miejscowa limfadenopatia ?-tłum.]</p> <p><u>Atypowe objawy:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- encefalopatia / przewlekła demielinizacyjna polineuropatia- zapalenie korzeni nerwowych / zapalenie rdzenia kręgowego / zapalenie naczyń- objawy okulistyczne- <i>Sarcoid like presentations</i> [prezentacje podobne do mięsaka ?-tłum.] w/ <i>enodosum</i> [Erythema nodosum, z rumieniem guzowatym ?-tłum.], zapaleniem stawów, zmianami osteolitycznymi	<p>B. henselae IFA (zawodne) PCR</p>	<ul style="list-style-type: none">• doxy (doustnie/dożylnie) + rifampicyna (+ CQ12) [?? -tłum.]• chinolony + tetracykliny lub makrolidy• Septra/Bactrim + makrolidy <p>* powyższe zestawy zwykle zawierają Plaquenil 200mg 2xdz.</p>



Porównanie badań serologicznych i PCR w kierunku *Bartonella henselae*.

53% - negatywne miano / pozytywny PCR

20% - pozytywne miano /pozytywny PCR

27% - pozytywne miano / negatywny PCR

Mycoplasma fermentans

Objawy	Diagnostyka	Leczenie
<ul style="list-style-type: none">• ? znaczenie/rola przy współistnieniu z boreliozą i innymi ch. odkleczszczowymi• ? <i>exacerbating underlying sx</i> [pogarszanie zasadniczych objawów?-tłum.]• ? odpowiedzialność za część przewlekłych nawracających objawów	<ul style="list-style-type: none">• IFA• PCR	<ul style="list-style-type: none">• tetracykliny• makrolidy• chinolony

Infekcje Mycoplasma w przewlekłej boreliozie z Lyme:

A Retrospective Analysis of Co-Infection and Persistence demonstrated by PCR Analysis Despite Long Term Antibiotic Treatment.

[Retrospektywna analiza współinfekcji oraz uporczywości demonstrowanej przy pomocy badań PCR, pomimo długotrwałej antybiotykoterapii. –tłum.]

16th International Scientific Conference on Lyme Disease, Hartford, CT 2003

Richard I. Horowitz, MD, Dylan J. Rodner, MPAS, RPA-C

- Tło: pacjenci z przewlekłą boreliozą z Lyme często wykazują wielokrotne współinfekcje (HME, HGE [ehrlichioza -tłum.], Babesia, Bartonella), które mogą być odpowiedzialne za chroniczne, trwające objawy, w tym: zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz trudności poznawcze. Objawy te nakładają się na inne procesy chorobowe, takie jak syndrom przewlekłego zmęczenia, fibromialgia i syndrom wojny w Zatoce Perskiej (Nicolson et.al. J. Occup. Environ. Med. 1996;38:14-16) gdzie wielokrotne infekcje mykoplazmami były wskazywane jako czynnik sprawczy albo kofaktor, lub/i czynnik oportunistyczny w tych przewlekłych chorobach (Nicolson et.al. Mycoplasmal Infections in Chronic Illnesses. Medical Sentinel, V4, N5, Sept/Oct 1999, 172-75, 191).

Pacjenci z diagnozą przewlekłej boreliozy i nakładających się koinfekcji, z przewlekłymi uporczywymi objawami, zostali z tego względu przebadani pod kątem obecności i/lub uporczywości infekcji mykoplazmami po długoterminowej antybiotykoterapii.

- Wyniki: u wszystkich spośród analizowanych 27 pacjentów wykazano uporczywą infekcję Mycoplasma fermentans, przy użyciu analizy PCR po średnio 10³/₄ miesiącach trwania antybiotykoterapii. Przeciętnie u pacjenta stosowano 6¹/₂ miesiąca terapii makrolidem, 1¹/₄

miesiąca chinolonem i 4 miesiące terapii doksycykliną. Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy różnymi zestawami antybiotyków (azitromycyna, klaritromycyna, *dirithromycin*, ciprofloksacyna, *moxafloxacin* i doksycyklina). *Ongoing symptoms* [trwające/przetrwałym.] objawy na końcu studium zawierały zmęczenie (96%), bóle stawów (93%), trudności poznawcze (78%) oraz bóle głowy (33%).

- Omówienie: wykazano że infekcje mykoplazmami skutecznie unikają systemu immunologicznego oraz że występują efekty synergii z innymi czynnikami zakaźnymi (Baseman et.al. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3:32-32.). Rekomendowane leczenie w infekcjach krwi mykoplazmami wymaga długoterminowej antybiotykoterapii która zwykle zawiera 6-tyg. cykle doksycykliny 200-300mg dziennie (Nicolson et.al. *JAMA* 1995; 273:618-619.) lub ciprofloksacyny 1500 mg dziennie, azitromycyny 500 mg dziennie lub klaritromycyny 750-1000 mg dziennie (Nicolson GL. *Intern. J. Med.* 1998;1:115-117 and 123-128). Jednakowoż, pomimo zastosowania rekomendowanych zestawów leczenia, uporczywe infekcje mykoplazmami zostały wykazane w tej grupie pacjentów z przewlekłą boreliozą. Potrzebne są wielokrotne cykle antybiotyków z uwagi na ich [patogenów-tłum.] wewnątrzkomórkowe bytowanie, powolny cykl rozwojowy oraz inherent insensitivity [pierwotną/swoistą niewrażliwość ?-tłum.] na większość antybiotyków (Nicolson 1999). Wykazano że mykoplazmy niespecyficznie oddziałują wzajemnie z limfocytami B, co skutkuje modulacją odporności sprzyjając reakcjom autoimmunologicznym i chorobom reumatoidalnym (Simecka et.al. *Clin. Infect. Dis.* 1993;17(Suppl 1):5176-5182). Infekcje mykoplazmami także zwiększają [poziom-tłum.] cytokin prozapalnych, włączając IL-1, 2 i 6 (Möhlradt et.al. *Infect. Immunol.* 1991;58:1273-1280), jak również były stwierdzane w tkankach stawowych pacjentów z chorobami reumatologicznymi, wskazując na ich zajęcie patogenne (Furr et.al. *Ann. Rheumatol. Dis.* 1994;53;183-184). Stąd konieczność prowadzenia dalszych badań w celu wyjaśnienia roli jaką ogrywiają infekcje mykoplazmami u pacjentów z boreliozą z przewlekłą uporczywą symptomatologią.

Diagnoza różnicowa

Kiedy podejrzewać koinfekcje następującymi patogenami

- A. borelioza: zmęczenie, bóle głowy, bóle stawów, kłopoty poznawcze. Wskazówka - bóle stawów wędrujące, objawy mają tendencję do pojawiania się i znikania, włączając okresowe parestezje. *Women flare* [u kobiet następuje reaktywacja objawów ?-tłum.] przed/podczas/po menstruacji.
- B. Babesia: choroba podobna do malarii: gorączka, dreszcze, poty w ciągu dnia, w nocy, nie ustępujące pomimo leczenia boreliozy. Ciężkość choroby: pacjenci z koinfekcjami są najczęściej chorzy.

(JAMA 1996 Krause et.al.: Pacjenci ze współinfekcją boreliozą i babeszjozą wykazywali oznaki zwiększonej ciężkości i dłuższego czasu trwania choroby. Krętkowe DNA w krwiobiegu było wykrywane ponad 3-krotnie częściej u pacjentów z koinfekcją niż u tych z samą boreliozą.)

- C) Ehrlichia: wysokie gorączki, niska ilość leukocytów i płytek krwi, zwiększona czynność wątroby.
- D) Bartonella: trwające objawy pomimo uprzednich serii antybiotyków (zmęczenie, bóle głowy, oporny artretyzm) zwłaszcza: oporna encefalopatia i trudności poznawcze, pojawienie się napadów padaczkowych lub historia padaczki. *Objawy okulistyczne* [wyróżn. autora –tłum.]: utrata widzenia, zapalenie siatkówki neurologiczne; znaczna limfadenopatia, ? objawy gastrologiczne.
- E) Mykoplazmy / Chlamydia / wirusy: ? zasadnicza/sprawcza [?-tłum.] rola przy opornych objawach.

Pierwotna diagnostyka laboratoryjna i późniejsza kontrola pacjenta

- choroby odkleszczowe: borelioza: badanie C6 Elisa, Western Blot IgM i IgG, HME, HGE titers [miana przeciwciał przeciw Ehrlichii HME i HGE -tłum.],
- Babesia: *IFA*, rozmaz, PCR, analiza Fish, Bartonella: *IFA*, PCR, Mykoplazmy: *IFA* + PCR, panel przewlekłego zmęczenia -> *MDL* [?-tłum.] (Mycoplasma, Chlamydia, HHV-6, HHV-8)
- rutynowe badania krwi: morfologia, *CMP* [comprehensive metabolic panel, kompletny panel metaboliczny?, bad. biochemiczne krwi? -tłum.], badanie funkcji tarczycy + antyciała przeciwciężkowce, *B12-folate* [poziom B12 i kwasu foliowego ?-tłum.], *Methylmalonic acid-homocysteine levels* [poziomy: kwasu metylomalonowego? i homocysteiny -tłum.]. Jeżeli próby wątrobowe wysokie -> ? gorączka Q
- panel autoimmunologiczny: ANA, RF, ESR, C3, C4, CH50, kompleksy immunologiczne C1Q, HLA DR-2, 4
(? ssDNA + dsDNA, Sm Ag [antygen Sm ?-tłum.], zespół Sjogrena typu A i B)
poziomy: CPK [fosfokinazy kreatyny? -tłum.], ACE [Angiotensin I-converting enzyme -tłum.], stosunek DHEA / kortyzol, inne testy hormonalne (tj. IGF1)
- panel immunologiczny: IgA, IgM, IgG i podklasy, *Phytohemagglutinin studies* [badania fitohemaglutyniny (PHA) ??-tłum.], panel Strickera (CD 57, komórki naturalnych zabójców)

- medycyna funkcjonalna: metale ciężkie -> Doctor's Data [?-tłum.]; 90 Food Allergy Profile [profil alergii pokarmowych -tłum.], Organix (kwasy organiczne w moczu) -> Metamatrix; ? 6-godz. test tolerancji glukozy aby wykluczyć reaktywną hipoglikemię;
- przypadki ciężkie diagnostycznie:
 - wielokrotne PCR-y w kierunku ch. odkleszczowych +/- panel mykologiczny -> MDL, *Lyme urine/blood multiplex PCRs* [wielokrotne PCR-y z krwi i moczu na Borrelię -tłum.], DOT Blot borelioza, RWB [Reverse Western Blot -tłum.] -> Igenex
 - ? gorączka Gór Skalistych, Brucella, gorączka Q, tularemia, wirus Zachodniego Nilu

Projektowanie terapii/leczenia kombinowanego

Leczenie powinno opierać się na wywiadzie lekarskim, diagnostyce laboratoryjnej chrób odkleszczowych oraz na zasadniczej/przyczynowej symptomatologii

Diagnozy różnicowe i leczenie:

1) Borelioza:

- leki działające na ścianę komórkową: amoksycylina, augmentin, *Omnicef, Ceftin, Cedax, Suprax*, domięśniowo *Bicillin*, dożylnie *Rocephin*, dożylnie *Claforan*, dożylnie wankomycyna, dożylnie *Primaxin*
- formy cysty: *Flagyl, Tindamax, Plaquenil*
- formy wewnątrzkomórkowe: makrolidy/ketolidy: *Zithromax, Biaxin (XL), Ketek* oraz doksycyklina, minocyklina

2) Babeszjoza:

- Mepron i *Zithro* (lub inny makrolid/ketolid) +/- *Sepra, Cleocin* i chinina, Malarone, Lariam, Artemesia

3) Ehrlichioza/anaplazmoza:

- doksycyklina, *Minocin*, rifampicyna

4) Bartonelloza:

- *Tetra* + chinolon (Levaquin), *Tetra* + rifampicyna, makrolid + *SepraDS*

5) Mycoplasma/Chlamydia:

2 antybiotyki wewnątrzkomórkowe (tetracykliny + macrolid/ketolid, tetracykliny + chinolon, tetracykliny + rifampicyna...)

6) Inne choroby odkleszczowe:

gorączka płamista Gór Skalistych, gorączka Q, tularemia

7) Wirusy:

EBV, CMV, HIV, Zachodniego Nilu, HHV6 i HHV8, zapalenia wątroby A, B, C

8) Dysfunkcja immunologiczna:

- ANA, RF, CCP [Cyclic citrullinated peptide ?-tłum.], ssDNA, dsDNA, SmAg, zespół Sjogrena typu A i B, *Immunoglob's & subclasses* [immunoglobuliny i podklasy? -tłum.], HLA DR2, 4, B27, IL-6, TNF- α , T4/T8, NK57
 - rozważyć wspomaganie układu immunologicznego (modulator/wzmacniacz)
- 9) Systemowa kandydoza/ zespół jelita nadwrażliwego/ zaburzenia gastrologiczne:
- *stoll for CDSA* [bad. kału w kierunku zak. *Clostridium difficile*? -tłum.], drożdżaki, profile alergii pokarmowych (IgE i IgG)
 - celiakia: TTG [tTG, transglutaminaza tkankowa ?-tłum.], przeciwciała antygliadynowe, *upper endo* [endoskopia górnego odcinka ukł. pok.? -tłum.]
 - wykluczyć zapalenie okrężnicy: konsultacja gastrologiczna, kolonoskopia
- 10) *Multiple Chemical Sensitivity* [nadwrażliwość na substancje chemiczne ?-tłum.] / *Mold?* [pleśń/grzyb -tłum.], ekspozycja na toksyny środowiskowe / toksyczność metali ciężkich
- *Metamatrix: AA/FA profiles* [?Arachidonic acid/Fatty acids?, omega6/kwasy tłuszczowe?, proporcja kw. tłuszczowych? -tłum.], *Organix test*, *lipid peroxide* [nadtlenki lipidów ?-tłum.], sulfaty, nitraty
 - *Doctor's Data: 6hr urine DMSA challenge* [6-cio godzinny test DMSA z moczu, ? Dimercaptosuccinic acid? -tłum.]
 - Neuroscience Labs
 - *Mold plates* [zarodniki?? pleśni ?-tłum.] / *Stachybotris titers* [miana *Stachybotrys* -tłum.]
 - *AccuChem Laboratory*: biopsja tłuszczu, badanie krwi
- 11) alergie pokarmowe:
- sprawdzić [reakcję na ?-tłum.] lokalne jedzenie badaniem RAST [radioalergosorpcja-tłum.], profil alergii pokarmowych *Metamatrix 90*
- 12) Infekcje pasożytnicze:
- stolec pod kątem jaj i pasożytów
- 13) Neurotoksyny / "mgła" umysłowa:
- próbnie: dożylnie glutation (doustnie, donosowo, doodbytniczo, zewnętrznie)
 - *Questran* kontra *Wellchol* i *Actos*
 - *Provigil*, *Namenda*, *Aricept*, *PC* [Phosphatidylcholine, lecytyna-tłum.], *PS* [Phosphatidylserine-tłum.], *Gingko*
- 14) Zaburzenia snu z nadmierną sennością w ciągu dnia:
- etiologia: obturacyjny bezdech senny, leki, ból, wzmożone parcie na mocz w nocy, depresja/lęki, RLS [Restless legs syndrome, zespół Wittmaack-Ekboma -tłum.] → *Requip*, *Gabril*, *Trazadone*, *Lyrca*, *Xyrem*, *Remeron*, *Elavil*, *Ambien*, *Roserem*, *Sonata*, *Lunesta*, *L-Theonine*, korzeń *Valeriany*, *Herbsom*...
- 15) Hipoglikemia reaktywna/reagująca [?-tłum.]:
- 5-godz. test tolerancji glukozy z poziomami insuliny
- 16) *Psychiatric hx* [zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie? -tłum.] / *hx drug use* [nadużywanie leków/narkotyków w wywiadzie?-tłum.] / uzależnienie
- konsultacja psychiatryczna: ? *hx abuse* [historia nadużywania środków psychoaktywnych ?-tłum.], *somatization d/o* [zaburzenia somatyczne ?-tłum.]
 - ocena neuropsychiatryczna
 - SSRI [Selective serotonin reuptake inhibitors-tłum.] / *Wellbutrin*, *Cymbalta*..

- medytacja, *CST* [Craniosacral therapy, cranial osteopathy, chiropraktyka -tłum.], *Eidetic therapy* {terapia eidetyczna ?-tłum.}, EMDR [Eye movement desensitization and reprocessing, forma psychoterapii -tłum.], NMT [Neuromuscular therapy, metoda masażu / Neurologic music therapy, muzykoterapia w celu nueroregeneracji ???-tłum.], rehabilitacja poznawcza, książki: Brandon Bays "The Journey" [„Podróż" -tłum.]
 - specjalista leczenia bólu / programy detoksykujące
- 17) *Autonomic Dysfunction* [dysfunkcja autonomiczna/układu autonomicznego ?-tłum.]: test przechylonego stołu, zapis ciśnienia krwi z odczytami w domu.
- ? beta-bloker, dieta ↑Na ze zwiększeniem ilości płynów, Florinef, Cortef
- 18) Zaburzenia endokrynne i metaboliczne
- sprawdzić poziom B12, *folate* [sól kwasu foliowego ?-tłum.], *MMA* [Methylmalonic acid, kwas metylomalonowy ?-tłum.], *HC* [homocysteine?, homocapsaicin ???-tłum.]
 - funkcje tarczycy: sprawdzić T3, T4, T3RU, wolne hormony tarczycowe, TSH, *Anti-Thyroglob* [globulinę antytarczycową ?-tłum.], peroksydazę antytarczycową
 - *GH* [hormon wzrostu ?-tłum.]: poziomy IGF1, L-ARG stimul test [test symulacji L-argininą ?-tłum.]
 - testosteron, *free test* [wolny/swobodny test ?-tłum.], estradiol, progesteron
 - poziomy DHEA/kortyzolu (ślina)
 - sprawdzić poziomy neurotransmiterów
 - sprawdzic minerały wewnątrzkomórkowe (Mag++ w krwinkach czerwonych)
- 19) Podniesione enzymy wątrobowe:
- ? antybiotyki, etanol, zapalenie wątroby, gorączka Q, hemochromatoza (żelazo, TIBC [total iron binding capacity, całkowita zdolność wiązania żelaza-tłum.], ferrytyna)
 - choroba Wilsona: poziomy ceruloplazminy
 - niedobór α1AT, *steatosis*, ekspozycja na substancje chemiczne / pestycydy
 - rozważyć użycie Silymarin, Hepa#2, NAC, MedCapsDPO
- 20) General Deconditioning {zminiejszona wydolność organizmu? -tłum.}:
- trening z obciążeniem, ćwiczenia, PT [fizjoterapia ?-tłum.]

Tworzenie terapii leczenia kombinowanego

Ogólne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków stosowane w Hudson Valley Healing Arts Center [klinice dra Horovitza-tłum.]

1. Rozpoczynając po raz pierwszy leczenie pacjenta z boreliozą + innymi ch. odkleszczowymi, rozważyć stworzenie zestawu wokół tetracykliny.
2. Jeżeli u pacjenta objawy osiągną *plateau* [wykazują zastój ?-tłum.] lub się pogorszą, rozważyć zmianę zestawu lub dodanie terapii na utajone koinfekcje (tj. chinolon, makrolid, rifampicyna..)
3. Jeżeli zestaw z tetracykliną nie przyniósł stosownej poprawy klinicznej, rozważyć zmianę na zestaw zawierający lek działający na ścianę komórkową.

4. Rozważyć użycie *Plaquenil* + *Mepron* + makrolid + *Septa* jeżeli współistnieje *Babesia/Bartonella*. Kontynuować [leczenie-tłum.] za pomocą *Malarone* kiedy poty/dreszcze znacząco się zmniejszą
5. *Plaquenil* zasadniczo może być dodany do jakiegokolwiek zestawu aby pomóc z formami cysty, nakładaniem się autoagresji, oraz w podniesieniu pH wewnątrzkomórkowego.
6. Przy jednoczesnym używaniu wielu antybiotyków, rozważyć włączenie nystatyny, diflucanu, probiotyków, oraz diety ubogiej w węglowodany [oraz-tłum.] bezdrożdżowej.
6. [sic-tłum.] Jeżeli pacjent doświadcza znaczących reakcji Jarischa-Herxheimera rozważyć dietę alkaliczną/zasadową z terapią Lemon-Lime.
7. Rozważyć domięśniową debecylinę / antybiotyk dożylny jeżeli doustne antybiotyki zawiodły. Upewnić się że wszystkie zestawy penetrują do centralnego układu nerwowego i przedziałów wewnątrzkomórkowych jednocześnie.
8. Monitorować blood work [funkcje/parametry? krwi -tłum.] (morfologia, próby wątrobowe...)
9. Kontynuować antybiotyki do czasu aż 2 miesiące nie będzie objawów, aby zapobiec nawrotom i przejściu w formę przewlekłą.
10. Rozważyć próbne odstawienie antybiotyków i leczenie przeciw *Candida* / przerostowi drożdżaków po tym jak *reasonable course* {rozsądny cykl ?-tłum.] antybiotyków został wypróbowany.
11. Terapie pulsacyjne mogą być stosowane w przypadku nietolerancji antybiotyków, problemów z drożdżakami lub od momentu osiągnięcia znaczącej poprawy klinicznej...

Tworzenie terapii leczenia kombinowanego: protokół Horowitza

Zbadać pacjenta pod kątem wszystkich ch. odkleszczowych oraz zmieniać zestawy tak aby objąć najczęściej występujące patogeny, tj. boreliozę, ehrlichję, babesję, bartonellę, mykoplazmy

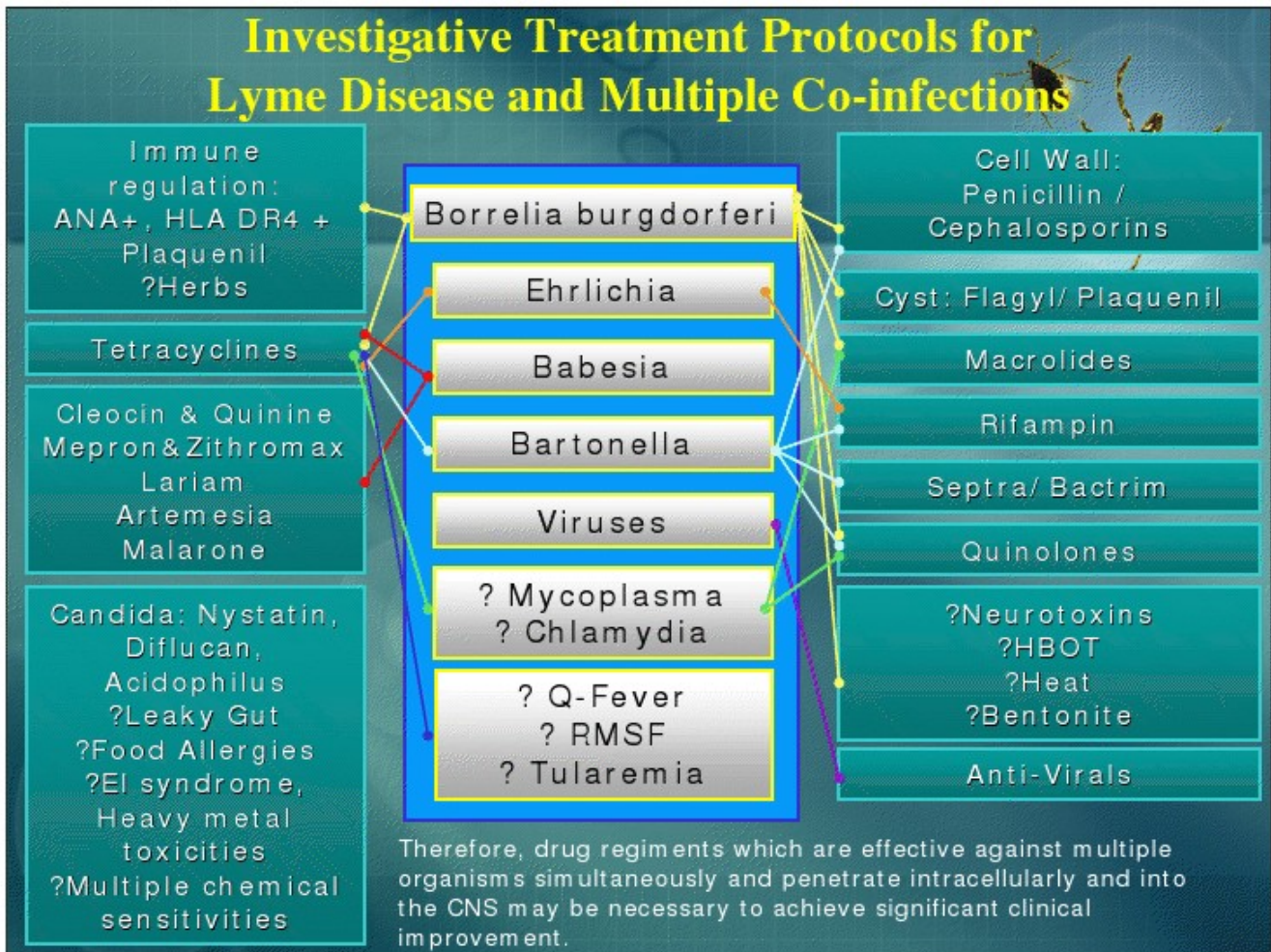
- Używać jednocześnie wielu leków tak aby uderzać we wszystkie formy *Borrelia* oraz leczyć infekcje wewnątrzkomórkowe (zwykle używając 2 abx działających wewnątrzkomórkowo) oraz penetrować do centralnego układu nerwowego
- U ciężko chorego pacjenta, jeżeli obecnych jest kilka koinfekcji wewnątrzkomórkowych, rozważyć lek działający na ścianę komórkową (tj. *Omnicef*), z *Plaquenilem* + tetracykliną (*Minocin*, *Doryx*), + makrolid (*Zithromax*) aby uderzać w podjednostki rybosomalne 30S i 50S. Taki zestaw działa na ścianę komórkową, formy cysty oraz formy wewnątrzkomórkowe. Po 1-2 miesiącach *pulse down* {stopniowo zmniejszyć?-tłum.] lek działający na ścianę

komórkową i włączyć mocniejszy lek działający na cysty (*Tindamax* lub *Flagyl*). Włączyć wit. B6 50mg 3x/dziennie oraz metylkobalaminę. Pozostawić pacjenta na nystatynie, duże dawki probiotyków. U pacjentów z wrażliwym układem pokarmowym wprowadzać powoli, w miarę tolerancji żołądkowo-jelitowej. Można stosować *Bicillin* lub dożylnie *Rocephin* u ciężko chorych pacjentów z nietolerancją żołądkowo-jelitową.

Leczenie <i>Borrelia burgdorferi</i>		
Ściana komórkowa	Formy Cysty	Formy wewnątrzkomórkowe
Penicyliny amoksycylina Billicin Cefalosporyny Ceftin Cedax Omnicef dożylnie Rocephin dożylnie Claforan Inne: dożylnie wankomycyna dożylnie Primaxin	Plaquenil Flagyl Tinidazole	Makrolidy Zithromax Biaxin Dynabac Chinolony ciprofloksacyna Levaquin Avelox

Borelioza	Bartonella	Babesia
<ul style="list-style-type: none"> • amoksycylina + Probenecid + makrolid + Plaquenil • Bicillin + makrolid + Plaquenil • cefalosporyna (doustnie lub dożylnie) + Makrolid + Plaquenil • na ścianę komórkową + Plaquenil + makrolid + tetracyklina 	+ Septra	<ul style="list-style-type: none"> + Mepron + Malarone + Artemesia + Lariam
<ul style="list-style-type: none"> • doksycyklina + Plaquenil 	+ rifampicyna lub chinolon	<ul style="list-style-type: none"> + Lariam + Malarone + Artemesia
<ul style="list-style-type: none"> • makrolid + Plaquenil 	+ Septra	<ul style="list-style-type: none"> + Mepron + Malarone + Artemesia + Lariam
<ul style="list-style-type: none"> • +/- Flagyl / tinidazole (? w pulsie) • Jeżeli obecnych jest więcej wewnątrzkomórkowych infekcji (Mycoplasma, Chlamydia), rozważyć antybiotyki wewnątrzkomórkowe jednocześnie (tj. Plaquenil - doksycyklina - ciprofloksacyna)* • Zestaw Cleocin + chinina jest używany samodzielnie na babeszjozę w ostateczności, jeśli inne terapie zawiodły.* 		

[* końcówka niewidoczna na slajdzie, natomiast kopiuje się jako tekst - tłum.]



Badawcze protokoły lecznicze w boreliozie i różnych koinfekcjach

<p>Regulacja odporności: ANA+, HLA DR4 + Plaquenil ? zioła</p> <p>tetracykliny</p> <p>Cleocin i chinina Mepron i Zithromax Lariam Artemesia Malarone</p> <p>Candida: nystatyna, Diflucan, Acidophilus ? zespół jelita nadwrażliwego ? alergie pokarmowe ? syndrom choroby środowiskowej, toksyczność metali ciężkich ? nadwrażliwość na substancje chemiczne</p>	<p>Borrelia burgdorferi</p> <p>Ehrlichia</p> <p>Babesia</p> <p>Bartonella</p> <p>Wirusy</p> <p>? mykoplazmy ? Chlamydia</p> <p>? gorączka Q ? gorączka płamista Gór Skalistych ? tularemia</p>	<p>ściana komórkowa: penicyliny / cefalosporyny</p> <p>cysty: Flagyl / Plaquenil</p> <p>makrolidy</p> <p>rifampicyna</p> <p>Septra / Bactrim</p> <p>chinolony</p> <p>? neurotoksyny ? terapia hiperbarycznym tlenem ? ciepło ? bentonit</p> <p>leki antywirusowe</p>
--	--	--

Sąd zestawy leków które działają na wiele organizmów na raz oraz penetrują wewnątrzkomórkowo i do centralnego układu nerwowego, mogą być konieczne aby osiągnąć znaczącą poprawę kliniczną.

Odniesienia nakowe

- Horowitz, R.I. Chronic Lyme Disease: A Symptom Complex of Multiple Co-Infections: New Diagnostic and Treatment Protocols. Abstract, 12th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal Disorders. April 1999, NYC
- Horowitz, R.I. Bicillin Therapy and Lyme Disease: A Retrospective Study of the Safety and Efficacy of High Dose Intramuscular Bicillin in the Treatment of Chronic Resistant Lyme Disease. Abstract, 12th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal Disorders. April 1999, NYC
- Horowitz, R.I., Atkinson-Barr, M. Metronidazole Therapy in the Treatment of Chronic Lyme Disease. Abstract, 12th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal Disorders. April 1999, NYC
- Horowitz, R.I., Osfeldt, R. Babesiosis in Upstate NY: PCR and RNA Evidence of Co-Infection with Babesia Microti Among Ixodidae Ticks in Dutchess County, N.Y. Abstract, 12th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal Disorders. April 1999, NYC
- Horowitz, R.I. Atovaquone and Azithromycin Therapy: A New Treatment Approach for Babesiosis in Co-Infected Lyme Patients. Abstract, 11th Annual International Scientific Conference on Lyme Disease & Other Spirochetal & Tick-Borne Disorders. April 25 & 26th NYC
- Horowitz, R.I. Chronic Persistent Babesiosis After Acute Treatment with Cleocin and Quinine, and Atovaquone and Azithromycin. Abstract, 12th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal Disorders. April 1999, NYC
- Horowitz, R.I. High Dose Trimethoprim- Sulfamethoxazole Therapy: A Useful Adjunct to Combination Therapy in Treatment Resistant Babesiosis. Abstract, 12th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal Disorders. April 1999, NYC
- Horowitz, R.I., Giordano, A. Mefloquine and Artesmia: A Prospective Trial of Combination Therapy in Chronic Babesiosis. Abstract, 13th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Tick-Borne Disorders. March 2000, Farmington, CT.
- Horowitz, R.I., Giordano, A. Chronic Persistent Lyme Borreliosis: PCR Evidence of Chronic Infection Despite Extended Antibiotic Therapy: A Retrospective Review. Abstract, 13th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Tick-Borne Disorders. March 2000, Farmington, CT
- Horowitz, R.I. Lyme Disease and Babesiosis: New Therapeutic Options for Chronic Persistent Disease. Abstract, 13th International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Tick-Borne Disorders. March 2000, Farmington, CT
- Horowitz, R.I., Rodner, D. Bartonella Henselae: Limitations of Serological Testing: Evaluation of Elisa and PCR Testing In A Cohort of Lyme Disease Patients and Implications for Treatment. Abstract, 16th International Sci Conf. On Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders, May 2003, USA

- Horowitz, R.I., Rodner, D., Losicco-Yunker, L. Borrelia Burgdorferi & Bartonella Henselae: A Study Comparing Tetracyclines in Combination With Quinolones in Co-Infected Lyme Patients. Abstract, 16th International Sci Conf. On Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders, May 2003, USA
- Horowitz, R.I., Rodner, D. A Prospective Study of Heavy Metal Exposure Among Lyme Disease Patients with Chronic Persistent Symptomatology: Implications for Treatment. Abstract, 16th International Sci Conf. On Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders, May 2003, CT.
- Horowitz, R.I., Rodner, D. Effects of Shifting the Acid-Base Balance Among Lyme patients during Jarish-Herxheimer Flares: A Small Prospective Study. Abstract, 16th International Sci Conf. On Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders, May 2003, CT.
- Horowitz, R.I., Losicco-Yunker, L. Lyme Disease and Pregnancy: Implications of Chronic Infection, PCR Testing, and Prenatal Treatment. Abstract, 16th International Sci Conf. On Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders, May 2003, CT.
- Horowitz, R.I., Rodner, D. Mycoplasma Infections in Chronic Lyme Disease: A Retrospective Analysis of Co-Infection and Persistence Demonstrated By PCR Analysis Despite Long Term Antibiotic Treatment. Abstract, 16th International Sci Conf. On Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders, May 2003, CT.