

Borelioza – pamiętka z wakacji

Lyme disease – a holiday souvenir

Magdalena Figlerowicz

Streszczenie

Borelioza (choroba z Lyme) jest zoonozą spowodowaną przez krętki *Borrelia burgdorferi*, które są przenoszone na ludzi przez zakażone kleszcze z gatunku *Ixodes*. Kleszcze żyją w lasach położonych na terenach wilgotnych, w miejscach porośniętych olchą, dzikim bzem lub paprociami i żerują na ponad 300 gatunkach ssaków, ptaków i gadów, głównie drobnych gryzoniach. Ryzyko zakażenia człowieka zależy od obszaru geograficznego, na którym doszło do ukąszenia, stadium rozwojowego kleszcza oraz czasu przebywania owada w skórze. Przebieg kliniczny boreliozy można podzielić na okres wczesny i późny. Najbardziej charakterystycznym wczesnym objawem choroby jest rumień wędrujący, który pojawia się na skórze w miejscu ukąszenia przez kleszcza. Zakażenie może wywoływać ponadto rozsiane zmiany skórne, stawowe, w układzie nerwowym lub wielonarządowe. Zastosowanie właściwej antybiotykoterapii zapewnia pomyślność leczenia.

Słowa kluczowe: borelioza, rumień wędrujący, leczenie.

Abstract

Lyme disease is a zoonosis caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi*, transmitted to humans through infected ticks of the *Ixodes* species. The latter live in humid forested areas, especially in places overgrown with alders, elders and ferns. Ticks feed on over 300 species of mammals, birds and reptiles. The risk of transmission of infection is related to the geographic area, the stage of the tick's life cycle and the duration of feeding. Clinical manifestations of Lyme disease are divided into early and late stages. The most typical symptom is erythema migrans, which occurs at the site of the bite. Infection can disseminate to multiple skin sites, joints and the nervous system. An effective means of treatment is through antimicrobial therapy.

Key words: Lyme disease, erythema migrans, treatment.

Etiologia

Borelioza, nazywana także chorobą z Lyme, jest spowodowana przez krętki *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), należące do rodziny *Spirochaetaceae*. Chorobę rozpoznano po raz pierwszy u grupy dzieci z miejscowości Lyme w stanie Connecticut w Stanach Zjednoczonych. *B. burgdorferi* zostały zidentyfikowane w 1981 r. przez Williego Burgdorfera w preparatach uchyłków jelit kleszczy. Są to spiralne bakterie Gram-ujemne, z peryplazmatycznymi wiciami umożliwiającymi im ruch. Posiadają jeden liniowy chromosom i pozachromosomalne DNA w formie kolistych i liniowych plazmidów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za kodowanie białek powierzchniowych błony zewnętrznej (OspA, OspB, OspC). Z powodu częstych zmian zachodzących w materiale genetycznym plazmidów łatwo dochodzi do mutacji w obrębie antygenów bakterii, co

w znacznym stopniu utrudnia diagnostykę schorzenia. Białka powierzchniowe i białka wici są bowiem głównym celem odpowiedzi układu immunologicznego człowieka. Wykazano istotne różnice w budowie molekularnej szczepów *B. burgdorferi* izolowanych w Europie i Stanach Zjednoczonych. Uważa się, że jest to główna przyczyna odmiennego przebiegu klinicznego choroby u osób z różnych rejonów świata, np. częstszego występowania neuroboreliozy w Europie niż w Ameryce [1].

Epidemiologia

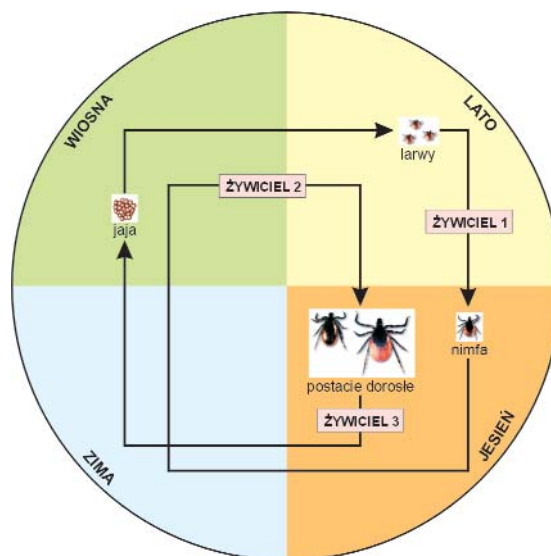
Borelioza została opisana w ponad 50 krajach świata, głównie leżących w strefie klimatu umiarkowanego. Najwięcej zachorowań stwierdza się w Stanach Zjednoczonych (17 730 przypadków w 2000 r.) oraz Europie Centralnej i Wschodniej. W Polsce w 2004 r. odnotowano ponad 3500 nowych zachorowań. Ustalenie

rzeczywistej liczby chorych na boreliozę jest trudne ze względu na słabą odpowiedź układu immunologicznego pacjenta na infekcję, niejednokrotnie bezobjawowy przebieg pierwszej fazy choroby, a w związku z tym szczególnie częste błędy diagnostyczne [2].

Przenoszenie zakażenia

Borelioza jest zoonozą. Krętki *Borrelia burgdorferi* przenoszone są na ludzi przez zakażone kleszcze z gatunku *Ixodes*. W Europie i Azji są to najczęściej *Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus*, w Ameryce Północnej *Ixodes pacificus* i *Ixodes dammini*. Kleszcze żyją w lasach położonych na terenach wilgotnych, w miejscach porośniętych olchą, dzikim bzem lub paprociami. Są bardzo niewielkich rozmiarów, ich długość wynosi ok. 0,5–3 mm. Żerują na ponad 300 gatunkach ssaków, ptaków i gadów, głównie drobnych gryzoniach z rodzin nornikowatych i myszowatych, które są naturalnym rezerwuarem *B. burgdorferi*. W przenoszeniu choroby istotną rolę mogą odgrywać także inne zwierzęta wolno żyjące, np. jelenie, sarny, wilki, oraz domowe, np. psy, konie, owce, krowy. Cykl rozwojowy kleszczy trwa 2 lata i charakteryzuje się obecnością 3 stadiów rozwojowych: larwy, nimfy i postaci dojrzałej (ryc. 1.). Przekształcanie się kleszczy w kolejne stadia jest zawsze poprzedzone spożyciem krwi zwierzęcia. Kleszcze mogą zatem nabyć infekcję na każdym etapie swojego rozwoju. Z jaj złożonych wiosną, na początku lata rozwija się larwa, która najczęściej nie jest zakażona *B. burgdorferi*. Po spożyciu krwi żywiciela (żywiciel 1) larwa przekształca się w nimfę, która po przetrwaniu zimy pojawia się ponownie wiosną następnego roku. Nimfy mogą być już zakażone i przenieść infekcję na człowieka. Jesienią (po spożyciu krwi żywiciela 2) nimfy przeobrażają się w postaci dorosłe, które (po spożyciu krwi żywiciela 3) składają następnej wiosny jaja i giną.

Ryzyko przeniesienia *B. burgdorferi* przez kleszcza na człowieka zależy od kilku czynników. Szczególnie istotny wydaje się teren, na którym doszło do ukąszenia, gdyż istnieją duże różnice w częstości występowania boreliozy na różnych obszarach geograficznych. W Polsce największe prawdopodobieństwo zakażenia występuje w województwach północno- i południowo-wschodnich. Ostatnio jednak obserwuje się rosnącą liczbę infekcji również w rejonach centralnych i zachodnich kraju. Ryzyko zakażenia zależy także od stadium rozwojowego owada (infekcję przenoszą głównie nimfy i postaci dorosłe) oraz od czasu przebywania kleszcza w skórze. Ustalono, że pełne, odpowiednio głębokie wszczepienie kleszcza w skórę żywiciela trwa kilka godzin, a spożywanie krwi nawet kilka dni. Pod-



Ryc. 1. Dwuletni cykl życiowy kleszcza

czas doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że ryzyko przeniesienia *B. burgdorferi* istotnie rośnie, gdy nimfa kleszcza przebywa w skórze co najmniej 36 godz., a postać dorosła 48 godz. [1, 3].

Patogeneza

Wstępnym celem ataku *B. burgdorferi* jest skóra. Naciek zapalny spowodowany przez bakterie może prowadzić do powstania charakterystycznej wysypki. Następnie krętki przenoszone są z krwią do różnych tkanek. *B. burgdorferi* mogą długo przetrwać w organizmie człowieka, co powoduje, że objawy choroby występują niekiedy dopiero po wielu latach od infekcji pierwotnej [3].

Objawy kliniczne

Wyodrębnia się następujące postaci boreliozy:

- 1) wczesny okres choroby:
 - postać ograniczona – rumień wędrujący, chłoniak limfocytarny skóry,
 - postać rozsiana – rumień wędrujący mnogi, wczesna neuroborelioza, zapalenie stawów, mięśnia sercowego, inne zmiany narządowe.
- 2) Późny okres choroby – zakażenie przewlekłe:
 - postać skórna – zanikowe zapalenie skóry kończyn,
 - postać nerwowa,
 - postać stawowa,
 - inne zmiany narządowe utrzymujące się przez co najmniej 12 mies.

Rumień wędrujący (z ang. *erythema migrans*) – powstaje w miejscu lub pobliżu ukąszenia przez kleszcza, najczęściej po 7 do 14 dni od tego zdarze-

nia (możliwe jest wystąpienie rumienia w okresie od 3 do 32 dni od ukąszenia). Początkowo jest to grudka lub plamka, która powiększa się obwodowo. Ostatecznie powstaje charakterystyczna zmiana rumieniowa z centralnym przejaśnieniem. Jeśli nie zostanie zastosowane właściwe leczenie, rumień osiąga średnicę ok. 15 cm i pozostaje na skórze przez 1–2 tyg. Sporadycznie w miejscu ukąszenia kleszcza stwierdza się obecność pęcherza lub obszaru martwicy. Niekiedy chory odczuwa świąd lub ból. Rumień może wystąpić na skórze całego ciała, choć najczęściej jest zlokalizowany w okolicy pachowej, pachwinowej, wokół pępka lub na udzie. Zmianie może towarzyszyć gorączka, bóle mięśniowe, bóle głowy, złe samopoczucie. Rumień wędrujący występuje tylko u 30–50% chorych.

Rumień wędrujący mnogi – rozwija się u ok. 20% pacjentów z ostrym zakażeniem *B. burgdorferi*. Wtórne zmiany rumieniowe pojawiają się kilka dni lub tygodni po zmianie pierwotnej, są zazwyczaj mniejsze i towarzyszą im często objawy ogólne (gorączka, bóle mięśniowe, bóle głowy, osłabienie).

Neuroborelioza – stosunkowo częstym i niekiedy jedynym objawem wczesnego stadium boreliozy u dzieci jest obwodowe porażenie nerwu twarzewego. Rzadziej występuje porażenie innych nerwów czaszkowych lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

W późnym stadium boreliozy obserwuje się zapalenie mózgu, zapalenie wielonerwowe, zaburzenia pamięci i emocjonalne.

Zapalenie stawów – rozwija się tygodnie lub miesiące po zakażeniu *B. burgdorferi*. Najbardziej charakterystyczne jest zapalenie stawu kolanowego (>90% przypadków), choć choroba może dotyczyć wszystkich stawów.

Zanikowe zapalenie skóry kończyn (*acrodermatitis chronica atrophicans*) – charakteryzuje się obrzękiem, ścięciem i fioletowym zabarwieniem skóry dystalnych części kończyn dolnych. Zmianom skórny towarzyszy często zapalenie nerwów obwodowych [1, 3].

Diagnostyka

Objawy kliniczne boreliozy nie pozwalają jednoznacznie rozpoznać choroby. Nawet rumień wędrujący, najbardziej charakterystyczny objaw zakażenia *B. burgdorferi*, wymaga różnicowania z innymi zmianami patologicznymi skóry, np. z wypryskiem pienneńskowatym lub grzybicą. Rozpoznanie boreliozy opiera się zatem na dokładnie zebranych wywiadzie pozwalającym ocenić ryzyko zakażenia, obrazie klinicznym oraz badaniach diagnostycznych. Wśród metod laboratoryjnych można wymienić: bezpośrednie

(ocena mikroskopowa, hodowla, wykrywanie antygenu, wykrywanie DNA metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej) oraz pośrednie – badania serologiczne (metodą immunofluorescencji pośredniej, immunoenzymatyczną, techniką Western-blot). W praktyce klinicznej najistotniejsze w rozpoznaniu boreliozy są badania serologiczne. Specyficzne przeciwciała w klasie IgM pojawiają się w surowicy jako pierwsze, w 3.–4. tyg. od zakażenia. Najwyższy poziom tych przeciwciał stwierdza się w 6.–8. tyg., potem następuje stopniowy spadek. Należy jednak podkreślić, że często przeciwciała w klasie IgM utrzymują się w surowicy długo, nawet mimo właściwego i skutecznego leczenia przeciwbakteryjnego. Specyficzne przeciwciała w klasie IgG pojawiają się w 6.–8. tyg., osiągają szczytowy poziom po 4–6 mies. od zakażenia i mogą pozostawać w surowicy przez wiele lat po chorobie. Stosowana powszechnie do wykrywania przeciwciał metoda immunofluorescencji pośredniej (ELISA) daje niekiedy wyniki fałszywie dodatnie (np. w zakażeniach innymi krętkami, niektórych infekcjach wirusowych czy chorobach autoimmunologicznych).

Wykrywanie DNA bakteryjnego metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej nie znajduje jak dotąd praktycznego zastosowania klinicznego. Uzyskiwane wyniki nie są jednoznaczne i nie pozwalają na właściwe monitorowanie przebiegu choroby i terapii [2, 4].

Leczenie

Wczesny okres choroby

Rumień wędrujący ograniczony i rozsiany: amoksylicyna – 50 mg/kg/dobę doustnie przez 14–21 dni lub doksycyklina – 4 mg/kg/dobę doustnie przez 14–21 dni (nie stosować u dzieci <9. roku życia). W przypadku niemożności zastosowania powyższych leków można podać: cefuroksym – 30 mg/kg/dobę doustnie przez 14–21 dni lub erytromycynę – 30–50 mg/kg/dobę doustnie przez 14–21 dni. Jeśli przebieg kliniczny jest ciężki, antybiotykoterapię doustną można przedłużyć (w postaci ograniczonej do 6 tyg., a w postaci rozsianej do 6 mies.) lub zastosować leczenie dożylnie przez 6–8 tyg. Celowość długotrwałej antybiotykoterapii w boreliozie jest jednak obecnie kwestionowana.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: ceftriaksone – 50–80 mg/kg/dobę dożylnie lub domięśniowo przez 14–28 dni lub penicylina G – 200 000–400 000 U/kg/dobę (maksymalnie 20 mln jednostek na dobę) dożylnie przez 14–28 dni.

Zapalenie mięśnia sercowego: średnio ciężki przebieg choroby – leczenie jak w rumieniu wędrującym przez 21 dni; Ciężki przebieg choroby (np. blok III°) – leczenie jak w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.

Porażenie nerwów czaszkowych (w tym nerwu twarzowego): jeśli nie ma objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, należy leczyć tak jak w rumień wędrujący przez 21 dni. Nie podawać kortykosteroidów.

Późny okres choroby

Zapalenie stawów: początkowo należy podawać antybiotyki, takie jak w rumieniu wędrującym, lecz przez 28 dni, ewentualnie kurację przedłużyć o kolejne 28 dni, a w razie nawrotu powtórzyć. Jeśli nadal nie uzyska się poprawy, należy leczyć jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wg niektórych doniesień niekiedy dłużej, nawet do 6–10 tyg.).

Uczucie osłabienia, bóle stawowe, mięśniowe, które często towarzyszą głównym objawom boreliozy, mogą utrzymywać się tygodnie lub miesiące po leczeniu [4–6].

Zapobieganie

Najlepszym sposobem zapobiegania zakażeniu *B. burgdorferi* jest noszenie podczas pobytu na obszarach występowania kleszczy stosownego ubioru ochronnego (długie jasne spodnie, czapka), stosowanie środków odstrasżających owady oraz kontrola skóry. W przypadku stwierdzenia ukąszenia szybko usunąć kleszcza.

Profilaktyka czynna – szczepienie

Szczepionka zawiera uzyskane na drodze rekombinacji genetycznej białko powierzchniowe OspA. Została ona zarejestrowana w 1998 r. w USA pod nazwą handlową LYMErix (SmithKline Beecham). Analiza szczepów *B. burgdorferi* uzyskanych z USA i Europy wskazuje na dużą różnorodność antygenową białka OspA, co powoduje, że szczepionka chroni tylko przed wybranymi serotypami bakterii i nie znajduje zastosowania w Polsce [7].

Piśmiennictwo

1. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al. Lyme disease in children in Southeastern Connecticut. *N Engl J Med* 1996; 335: 1270-4.
2. Seltzer EG, Shapiro ED. Misdiagnosis of Lyme disease: When not to order serologic tests. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 762-3.

3. Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 533-42.
4. Reid MC, Schoen RT, Evans J, et al. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease. An observational study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 354-62.
5. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S1-14.
6. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000; 283: 609-16.
7. Shadick NA, Liang MH, Philips CB, et al. The cost-effectiveness of vaccination against Lyme disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 554-61.

dr hab. med. Magdalena Figlerowicz
kierownik Pracowni Diagnostyki Chorób Wirusowych
Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej
Akademii Medycznej w Poznaniu
kierownik Kliniki
prof. dr hab. med. Wojciech Służewski