

Jan Flieger

Borelioza z Lyme

(krętkowica kleszczowa)

Borelioza z Lyme (BL) jest chorobą układową, przenoszoną przez kleszcze, objawiającą się zespołem zmian dermatologicznych, mięśniowo-szkieletowych, neurologicznych i kardiologicznych. Patognomoniczną zmianą skórą jest rumień wędrujący, który występuje w 50–80 proc. przypadków.

Etiologia

Czynnikiem wywołującym BL jest krętek *Borrelia burgdorferi*, izolowany po raz pierwszy z jelita kleszczy w 1982 r., a także z krwi, zmian dermatologicznych i płynu mózgowo-rdzeniowego chorych ludzi. Jest przenoszony na człowieka i zwierzęta przez kleszcze (w Polsce *Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus*).

Borelia, wraz z *Leptospira* i *Treponema*, należą do rodziny krętków (*Spirochetaceae*). Borelia posiada 7 do 11 plazmatycznych wici lokomocyjnych, charakterystycznych dla swojej rodziny. Jest bakterią ruchliwą, spiralnie skręconą, Gram-ujemną. W mikroskopie fazowo-kontrastowym lub w ciemnym polu widzenia, wprawny mikrobiolog może ją odróżnić od innych gatunków tego samego rodzaju z powodu nieregularnie poskręcanej budowy. *B. burgdorferi* jest bakterią wolno wzrastającą, o bardzo wysokich wymaganiach hodowlanych. Izolacja mikrobiologiczna od człowieka jest możliwa tylko ze zmian skórnych, podczas wykonywania biopsji w celu ustalenia właściwego rozpoznania. Ze względu na znaczenie badań serologicznych w diagnostyce, istotne dla ich zastosowania są właściwości białek strukturalnych *B. burgdorferi*, które podzielono na 2 grupy. Wspomniana wcześniej zmienność w czasie hodowli powoduje, że zmiany występujące podczas badań laboratoryjnych, jak i zmiany w przebiegu infekcji, powodują zmiany reaktywności serologicznej. W znaczący sposób ogranicza to wykorzystanie diagnostyki serologicznej, a także może utrudniać eliminację zakażenia z ustroju na drodze reakcji odpowiedzi immunologicznej.

Epidemiologia

Rezerwuarem krętka *B. burgdorferi* są zwierzęta wolno żyjące, stanowiące źródło zakażenia kleszczy w różnych fazach rozwoju. Kleszcze bytują i żerują na skórze ponad 300 gatunków ssaków, ptaków, a nawet gadów. Postacie niedojrzałe, larwy i nimfy, żerują przeważnie na gryzoniach, natomiast postacie dorosłe na średnich i dużych ssakach.

Kilka uwag o kleszczach

W Polsce wykazano występowanie 20 gatunków kleszczy z rodziny obrzeżkowatych i rodziny kleszczy właściwych (*Ixodidae*). Najczęściej spotykanym jest kleszcz pospolity (*I. ricinus*) i ma on najważniejsze znaczenie epidemiologiczne. Występuje w całym kraju, na terenach wilgotnych, w lasach mieszanych i liściastych, na obrzeżach lasów, łąkach śródleśnych, pastwiskach i działkach o silnie rozwiniętym runie, na rozrosniętej trawie i krzewach. Nie występuje na terenach suchych, takich jak bory sosnowe, wydmy oraz nadmierne wilgotnych, jak torfowiska i bagna, a także w wysokich partiach gór. Geograficznie kleszcze można spotkać w całym kraju, ale istnieją tereny ze zwiększonym nasileniem inwazji. Kleszcz pospolity należy do kleszczy pozagniazdowych, tj. niezwiązanych z norami i gniazdami swych żywicieli, ale ze środowiskiem bytowania ssaków i ptaków. Kleszcze mają bardzo małą mobilność i dlatego larwy i nimfy żerują na ssakach małej wielkości. Dorosłe kleszcze atakują osobniki duże i średniej wielkości. Uzależnienie od wilgotności powoduje, iż większe inwazje spotyka się w okresach intensywnych opadów, natomiast mniejsze w czasie upałów.

Drogi szerzenia się boreliozy

Do zakażenia dochodzi w czasie ssania krwi człowieka przez zakażonego kleszcza. Po nakłuciu powłok żywiciela kleszcz wydziela ślinę, która zastygając tworzy stożek wokół narządów gębowych. Centralny kanał zapewnia dopływ śliny i zasysanie krwi. Kleszcze żerują jeden raz w każdym stadium rozwojowym. Żerowanie trwa od 2 do 11 dni.

Brak dowodów na przekazywanie zakażenia z człowieka na człowieka. Opisano rzadkie przypadki boreliozy wrodzonej. Dopuszcza się prawdopodobieństwo zakażenia krwią biorcy krwi.

Okres wylęgania w przypadku boreliozy skóry pod postacią rumienia wędrującego (*erythema migrans*) wynosi od 3 do 30 dni, średnio 7–9 dni po ekspozycji. U 20–40 proc. chorych wczesny okres choroby jest bezobjawowy, a choroba występuje w postaci boreliozy późnej.

W Polsce problem boreliozy jako choroby ludzi i zwierząt narasta z powodu znacznego odsetka zakażonych kleszczy. Odsetek kleszczy zakażonych *B. burgdorferi* na terenach Polski wynosił od 4 proc. (larwy) do 58,3 proc. (samice kleszczy), w zależności od badań. Liczba zachorowań w Polsce nie jest dobrze opisana z powodu braku właściwej rejestracji. W badaniach przeprowadzonych wśród pracowników karkonoskich lasów stwierdzono 70 proc. seropozytywności.

Klinika boreliozy

Borelioza z Lyme jest chorobą wielonarządową o złożonej patologii. U osób nieleczonych charakteryzuje się występowaniem procesu składającego się z 3 następujących po sobie okresów. Dotyczy każdego wieku i chociaż zachorowalność wydaje się znaczna, z licznymi poważnymi następstwami, to śmiertelność w tej chorobie jest niska. Schematyczny podział kliniczny przedstawiono w tab.

Okres I zaczyna się po 20–30 dniach od chwili dostania się krętków od kleszcza do gospodarza i manifestuje się w 60–80 proc. przypadków zmianami skórnymi o charakterze ru-

mienia wędrującego (EMC). Należy zaznaczyć, iż EMC może być jedyną zmianą tworzącą klinikę boreliozy, zaś u 1/3 chorych zmiany na skórze mogą w ogóle nie wystąpić, co bardzo utrudnia i jest przyczyną znacznego opóźnienia rozpoznania. Borelioza jest definiowana jako wystąpienie rumienia o średnicy większej aniżeli 5 cm, z laboratoryjnym potwierdzeniem zakażenia lub obiektywne wystąpienie objawów mięśniowych-stawowych, neurologicznych lub sercowych choroby z dodatnim wynikiem w badaniu serologicznym.

Rumień przewlekły wędrujący, w fazie boreliozy wczesnej, można zauważyć w okolicy miejsc niedawnego ugryzienia przez kleszcza, tj. w okolicy głowy, szyi, dołu pachowego i pachwinowego. Miejsca mniej typowych ukąszeń to małżowina uszna, okolica stopy i palców kończyn dolnych. Rumień początkowo przybiera formę czerwonej plamki lub grudki, która powiększa się do postaci dużej, okrągłej zmiany wielkości nawet kilkunastu cm. Zwykle centralnie pojawia się przejaśnienie otoczone odśrodkowym pierścieniem. Niektóre postaci mogą nie wykazywać przejaśnień w środku, mają nieregularny kształt i występują czasami jako zmiany wybroczynowe lub pęcherzykowe. Rozległe zmiany na kończynach dolnych mogą wyglądać jak czerwone paski i jest to wynik połączenia się 2 rumieni. Średnica zmiany przekraczająca 5 cm jest podstawowym elementem różnicującym EMC od odczynu skórniego hiperergicznego, pojawiającego się bezpośrednio po ukąszeniu kleszcza lub owada. Najczęściej wystąpieniu EMC nie towarzyszą żadne dolegliwości miejscowe, ponieważ kleszcz wydziela substancje o działaniu przeciwbólowym i ułatwiające wnikanie. Niektórzy pacjenci skarżą się jednak na miejscowy świąd. W 50 proc. przypadków obserwuje się także objawy ogólne, takie jak bóle głowy, stany podgorączkowe lub gorączka, bóle mięśniowo-stawowe, a u części chorych także powiększenie węzłów chłonnych. Kontakt z kleszczem (ugryzienie) przypomina sobie ok. 75 proc. chorych na EMC. Rumień EMC należy różnicować z:

- reakcją odczynową na ukąszenia przez owady i kleszcze,
- zmianami ziarniniakowymi (*granuloma annulare*),
- grzybicami skóry o kształcie obrączkowatym,
- różą,
- reakcjami polekowymi.

Pseudochłoniak boreliozowy (*Borrelia lymphocytoma*)

Pseudochłoniak boreliozowy występuje u ok. 1 proc. procent chorych na BL. Zwykle jest to nieco sinawy, czerwony guzek o średnicy 1–5 cm. Może być pojedynczy lub mnogi. Nie zawsze występuje w miejscu ukąszenia. Zmiana nieleczone utrzymuje się miesiące lub lata. Najczęstsze lokalizacje to płatek uszny lub brodawki sutkowe. O rozpoznaniu decyduje badanie histologiczne. Występują nacieki limfocytarne (przeważają limfocyty B) z obecnością komórek plazmatycznych, makrofagów i pojedynczych eozynofiliów.

Przewlekłe zapalenie zanikowe skóry kończyn (*acrodermatitis chronica atrophicans* – ACA) jest objawem boreliozy późnej. Od czasu zakażenia *B. burgdorferi* do ujawnienia się ACA może upłynąć nawet kilka lat. Zmiana ta występuje u osób starszych, przeważnie kobiet, ale bywa też obserwowana u dzieci. W fazie początkowej obserwuje się zmianę zabarwienia skóry dystalnych części kończyn na sinawo-czerwone, także z ogniskową hiperpigmentacją. Mogą jej towarzyszyć teleangiektazje z obrzękiem. Opiswane zmiany dotyczą głównie kończyn i powoli postępują z takimi dolegliwościami, jak narastanie bólu, świąd, przeczulica. Późnym zmianom skórnym towarzyszy neuropatia obwodowa oraz bóle mięśniowo-stawowe, jako następstwo zmian zwyrodnieniowo-zapalnych w okolicznych stawach narządu ruchu. U chorych z bardzo długo trwającą ACA stwierdzono zwężenie w drobnych stawach rąk. ACA wymaga różnicowania z zapaleniem skórno-mięśniowym i zmianami w obwodowej niewydolności krążenia. Ważnym dla rozpoznania jest badanie histologiczne, które ujawnia nacieki limfocytarne z przewagą limfocytów T, domieszką

komórek plazmatycznych przechodzących czasem części powierzchniowe skóry.

Zmiany w układzie kostno-stawowym

EMC mogą początkowo towarzyszyć bóle mięśniowo-stawowe o słabym natężeniu. W okresie późniejszym, w czasie uogólniania choroby wraz z rozsiewem zakażenia występują bóle stawów, mięśni i ścięgien o różnej lokalizacji i różnym czasie trwania (godziny do dni), nawracające, dające poczucie poważnej choroby. Zajęcie stawów pojawia się przeważnie po półrocznym trwaniu choroby i występuje wg różnych autorów u 20–60 proc. chorych. Ustępowanie dolegliwości i ich narastanie ma charakter falisty, z utrzymującym się przez kilka tygodni obrzękiem, bólem jednego, a rzadziej dwóch stawów. Najczęściej chorzy skarżą się na zmiany w stawach kolanowych, skokowych, ramiennych, łokciowych, śródreżca i biodrowych. W okresach remisji chorzy nie zgłaszają żadnych dolegliwości. W miarę upływu czasu zaostrenia (nawet nieleczone) występują rzadziej. U ok. 10 proc. chorych nieleczonych antybiotykami zapalenie przechodzi w postać przewlekłą z bardziej utrwalonymi zmianami narządowymi. Zapaleniu stawów mogą towarzyszyć zapalenia mięśni (*myositis, dermatomyositis lub fibromyalgia*). Zmiany w stawach i mięśniach spowodowane są głównie procesami immunologicznymi, a ich występowanie łączy się także z uwarunkowaniami genetycznymi i obecnością niektórych antygenów zgodności tkankowej, jak HLA-DR4 i HLA-DR3.

Zmiany w układzie krążenia

Zmiany dotyczą głównie serca i ujawniają się po kilku tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów, u 4–8 proc. chorych. Dotyczą zaburzeń przewodnictwa. Charakterystyczne są bloki przedsionkowo-komorowe o zmiennym nasileniu. Obserwuje się je u ok. 70 proc. chorych z objawami zajęcia serca. Mogą wystąpić, często przejściowo, bloki serca III°. Inne zmiany dotyczą przewodnictwa śródkomorowego (blok

Tab.
Podział
kliniczny
boreliozy
z Lyme

Podział	Objawy	
wczesna borelioza z Lyme	1. stadium zakażenie ograniczone	rumień wędrujący (<i>erythema migrans</i> – EMC), pseudochłoniak limfatyczny skóry (<i>borrelia lymphocytoma</i>)
	2. stadium zakażenie rozsiane	rumień wędrujący mnogi (wtórny, <i>erythema migrans multiplex</i>), wczesna neuroborelioza (<i>neuroborreliosis</i>)
późna borelioza z Lyme	3. stadium zakażenie przewlekłe	późna neuroborelioza (<i>neuroborreliosis</i>), zapalenie stawów (<i>arthritis</i>), zapalenie mięśnia sercowego (<i>myocarditis</i> lub <i>pancarditis</i>), inne zmiany narządowe, przewlekłe zapalenie zanikowe skóry (<i>acrodermatitis chronica atrophicans</i>), neurologiczne, reumatologiczne lub inne zmiany utrzymujące się przez co najmniej 12 mies.

pęczka Hisa), a rzadziej zaburzenia przewodnictwa przedsionkowego. Zaburzenia rytmu są najczęściej pochodzenia nadkomorowego. Poza tym zdarzają się przypadki niewydolności lewokomorowej i zapalenia wsierdza. Bardzo rzadko dochodzi do *pancarditis* z bardzo poważnym przebiegiem. Zaburzenia rytmu serca w większości utrzymują się krótko – do kilku tygodni i nie wymagają zastosowania stymulacji stałej. Mimo to, u ok. 5 proc. chorych zmiany z zajęciem serca wykazują utrwalanie. W badaniach tych chorych wykazano zmiany histologiczne mięśnia świadczące o kardiomyopatii.

Inne zmiany narządowe

Stosunkowo często u chorych z boreliozą stwierdza się zajęcie i powiększenie węzłów chłonnych, początkowo lokalnych (blisko zmian skórnych), a później może to być uogólniona limfadenopatia. Obserwowano zajęcie oka, najczęściej jako zapalenie spojówek i w innych rzadszych przypadkach zapalenie tęczówki, naczyńówki, rogówki, a także krwawienie w obrębie siatkówki. Mogą też występować objawy zapalenia wątroby o łagodnym przebiegu. Dotyczą 2 proc. przypadków. Przejawiają się wzrostem aktywności aminotransferaz z żółtaczkowym przebiegiem i bez cholestazy wewnątrzwątrobowej. Dochodzi czasami do przejściowego uszkodzenia nerek z erytrocyturią i proteinurią, które nie powoduje istotnej trwałej dysfunkcji tego narządu. Sporadycznie donoszono o nasileniu

niewydolności oddechowej, która doprowadzała do tzw. zespołu ostrego wyczerpania dorosłych z przebiegiem kończącym się zgonem.

Diagnostyka boreliozy

Trudne jest wykrycie *B. burgdorferi* na drodze posiewów mikrobiologicznych lub w preparatach bezpośrednich pod mikroskopem. Do celów diagnostyki rutynowej wykorzystuje się testy serologiczne. Najczęściej wykorzystywana jest metoda immunoenzymatyczna (ELISA). Obecnie wykorzystywane komercyjne testy w diagnostyce serologicznej, np. FASTLyme™ (Whittaker – *B. burgdorferi* IgG/IgM kit) oraz Lyme-Spot IF (BioMerieux) pozwalają na wykrycie przeciwciał w klasie IgM już w 2 tyg. choroby. Szczytowe wartości przeciwciał obserwuje się pomiędzy 6. i 8. tyg. choroby. Następnie poziom ich obniża się po 4–6 mies. trwania choroby. U niektórych chorych pozostaje wysoki przez kilka miesięcy.

W badaniach techniką *Western blot* (np. Lymeblot, 3M, USA) ujawnia się także pewna regularność. Po 7 dniach choroby u ponad 50 proc. chorych można wykryć IgM przeciw antygenowi 25 kD, a klasy IgG przeciw antygenowi 41kD. Wynik dodatni *Western blot* można uznać wówczas, gdy występują co najmniej 2 spośród 8 antygenów indukujących produkcję przeciwciał klasy IgM lub 5 spośród 10 związanych z przeciwciałami w klasie IgG. W diagnostyce boreliozy uznano, iż

test *Western blot* ma być testem eliminowania wyników fałszywie dodatnich i do interpretacji testów z wartościami granicznymi. Jednak diagnostyka serologiczna nadal jest trudna. Technika reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), ze względu na *nadczułość* (wykrywa nawet pojedyncze nici DNA), może być przydatna jedynie do potwierdzenia szczególnie trudnych diagnostycznie przypadków. Optymalne jest kojarzenie metod, jednak badanie serologiczne bez zmian klinicznych nie ma znaczenia diagnostycznego w rozpoznawaniu boreliozy. Najlepsze jest kojarzenie metody immunoenzymatycznej z wykrywaniem przeciwciał klasy IgM oraz IgG w metodzie *Western blot*.

Leczenie boreliozy

W tzw. leczeniu z wyboru stosuje się doksycylinę 2 razy dziennie po 100 mg. Dla dzieci zaleca się amoksyicylinę w dawce 20 mg/kg dziennie. Amoksyicylinę zaleca się także dla kobiet w ciąży, w dawce 4 razy dziennie po 250 mg. Czas leczenia powinien być długi, od 14 do 28 dni i uzależniony od stanu klinicznego. U wielu chorych z EMC zmiany skórne ustępują szybko już po pierwszych dniach leczenia. Błędem jest jednak zaprzestanie kuracji zbyt szybko i w niektórych uporczywych przypadkach uzasadnione jest leczenie parenteralne z powodu znacznego odsetka nawrotów choroby.

Chorzy w stadium uogólniania się zakażenia w okresie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i w sercu mogą być leczeni z zastosowaniem cefalosporyn wyższych generacji. Przykładem terapeutycznym może tu być ceftriaksone w dawce dobowej 2 g, przez 14–21 dni. W przypadkach, kiedy obraz kliniczny wskazuje na brak efektu leczniczego z lekami proponowanymi wyżej, alternatywą może być penicylina G w dawce 15–20 mln/dobę przez 14 dni. W niektórych przypadkach konieczne jest wydłużenie leczenia do 6 tyg. i zwiększenie dawek.

Rokowanie

Przeprowadzenie prawidłowego leczenia we wczesnej fazie warun-

kuje wyeliminowanie zakażenia. W przypadku późnego rozpoczęcia leczenia z powodu zbyt późnego zgłoszenia się do leczenia lub w przypadku braku efektywności na początkowe leczenie zmian narządowych, skuteczna terapia stanowi bardzo duży problem medyczny. Jej niepowodzenie jest spowodowane wcześniejszym utrwaleniem się zmian, zwłaszcza stawowych i zmian w późnej neuroborelioze. Zastosowanie antybiotyku profilaktycznie, po ekspozycji na kleszcze, nie jest uzasadnione, ponieważ – jak wynika z obserwacji biologicznych – ryzyko przeniesienia zakażenia, zwykle po krótkotrwałym kontakcie z kleszczami jest niewielkie nawet w rejonach endemicznego występowania zachorowań.

*dr n. med. Jan Flieger
Klinika Chorób Zakaźnych
Akademii Medycznej w Poznaniu
kierownik Kliniki
prof. dr hab. n. med. Jacek Juszczak*