

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.



**Diagnostyka i leczenie
boreliozy z Lyme**

Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme

Stan na luty 2008

Przetłumaczono na język polski na zlecenie Fundacji „BARTEK” na Rzecz Osób z Boreliozą i Innymi Chorobami Odkleszczowymi (<http://www.fundacja-bartek.pl/>) przez Pawła Hajto, Zuzannę Wojtecką i Katarzynę Sowińską za pozwoleniem właściciela praw autorskich do pierwotnego wydania niemieckiego: "Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V.". Korekta merytoryczna: dr n. med. Edyta Gałęziowska.

Copyright der deutschen Originalausgabe: Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.

Spis treści

1. Uwagi wstępne	3
2. Diagnostyka boreliozy	3
2.1 Praktyka lekarska.....	3
2.2 Objawy boreliozy	4
2.2.1 Objawy boreliozy w stadium wczesnym	4
2.2.2 Objawy późnej boreliozy	4
2.3 Diagnostyka laboratoryjna.....	6
2.3.1 Bezpośrednie metody wykrywania.....	6
2.3.2 Pośrednie metody wykrywania.....	6
2.3.3 Postulaty Deutsche Borreliose-Gesellschaft odnośnie diagnostyki laboratoryjnej.....	8
3. Terapia antybiotykowa boreliozy.....	8
3.1 Monoterapia.....	8
3.2 Politerapia.....	9
4. Antybiotyki skuteczne przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i>	9
5. Przypisy.....	10
6. Spis literatury.....	11
7. Członkowie grupy roboczej.....	12

Wszystkie informacje w tej broszurze odnoszą się do najnowszego stanu wiedzy i badań. Jednak nie zastępują one profesjonalnej konsultacji i leczenia przez lekarza. Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. w żadnym przypadku nie bierze odpowiedzialności za skutki i poprawność zastosowań niniejszych zaleceń.

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. nie prowadzi konsultacji dla pacjentów. W tym celu proszę zwrócić się do jednej z dużych organizacji samopomocowych: „Borreliose und FSME Bund Deutschland e.V.“ www.borreliose-bund.de lub „Bundesverband Zecken-Krankheiten e.V.“ www.bzk-online.de.

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.
 Dr. Margot Eul
 Brandsberg 6
 53797 Lohmar
 Tel.: (0 22 05) 90 10 6-85
 Fax: (0 22 05) 90 10 6-88
www.borreliose-gesellschaft.de
margot.eul@borreliose-gesellschaft.de

1. Uwagi wstępne

Niniejsze zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia boreliozy z Lyme zostały stworzone w 2006 roku przez zespół pracowników Deutsche Borreliose-Gesellschaft (*Niemieckie Towarzystwo Boreliozy, przyp. tłum.*). Do zespołu należeli:

R. von Baehr, W. Berghoff, H. Bennefeld, H.-P. Gabel, F. Hartmann, W. Heesch, G. Herrmann, P. Hopf-Seidel, B.-D. Huismans, W. Klemann, U. Neubert, A. Roczinski, A. Schwarzbach, B. Weitkus, C. Uebermuth, J. Viebahn, P. Voss.

W latach 2006 i 2007 zalecenia zostały przedstawione uczestnikom corocznych spotkań Deutsche Borreliose-Gesellschaft. Wynikłe stąd krytyczne wskazówki i uzupełnienia zostały dołączone do tych zaleceń.

Niniejsza wersja odzwierciedla stan dyskusji z lutego 2008. Zalecenia te będą dalej dyskutowane i aktualizowane. Przez „boreliozę” rozumie się wszędzie poniżej boreliozę z Lyme.

2. Diagnostyka boreliozy

Celem diagnostyki jest możliwie wczesne rozpoznanie i leczenie boreliozy jak również kontrola skuteczności terapii.

2.1 Praktyka lekarska

W codziennej praktyce spotykamy się zasadniczo z trzema różnymi sytuacjami:

Sytuacja 1

Pacjent przychodzi do nas z wczepionym kleszczem lub zaraz po jego usunięciu. Zaleca mu się następujące niezbędne działania:

- miejsce ugryzienia należy obserwować przez 4 (maksymalnie 6) tygodni i przy wystąpieniu zaczerwienienia (rumienia) natychmiast ponownie pokazać lekarzowi
- to samo dotyczy wystąpienia gorączki bez zaczerwienienia
- na inne objawy, takie jak: bóle głowy, bóle stawów, bóle korzonkowe i inne, które ujawnią się u pacjenta, należy zwracać uwagę przez przynajmniej 12 miesięcy. Ponieważ pierwsze objawy boreliozy mogą wystąpić po jeszcze dłuższym czasie, należy przy niejasnym zachorowaniu po wcześniejszym ugryzieniu kleszcza uwzględnić boreliozę w diagnostyce różnicowej.

Natychmiastowe zlecenie badania serologicznego ma sens tylko wtedy, gdy mamy do czynienia z ugryzieniem w czasie aktywności zawodowej (w celu wykluczenia wcześniej nabytego zakażenia) albo z pacjentem z boreliozą w wywiadzie.

Jeśli kleszcz został zachowany, istnieje możliwość wykonania badania PCR w kierunku boreliozy, w celu stwierdzenia czy był zakażony. Nie jest to jednak nieodzowne, ponieważ negatywny wynik PCR nie wyklucza w 100% istnienia bakterii boreliozy, a pozytywny nie dowodzi przekazania bakterii (11). Jeśli lekarz zleci takie badanie, to po uzyskaniu pozytywnego wyniku nie może uniknąć przeprowadzenia antybiotykoterapii takiej jak przy wczesnej fazie choroby, ponieważ mogło dojść do zakażenia.

Sytuacja 2

Pacjent zgłasza objawy, które mogą wskazywać na wczesną fazę infekcji. **Rumień wędrujący lub podobne zmiany skórne są wskazaniem do natychmiastowego leczenia.**

Wywiad dodatkowy: kontakt z domowymi/dzikimi zwierzętami?¹ Przebywanie w ogródku/na łonie przyrody? Ugryzienie kleszcza?² Jak długo był wczepiony? Zmiany w obszarze miejsca ugryzienia (swędzenie, palenie, zaczerwienienie, obrzęk, zaczerwienienie przypominające okrąg³, wyczuwalny obrzęk lub inne zmiany koloru/konsystencji)?

Wczesną boreliozę należy podejrzewać, gdy po ok. 10 do 14 dni po ugryzieniu pojawiają się objawy grypopodobne⁴, znaczne zmęczenie lub wyczerpanie, ewentualnie (nowe) migrujące krótkotrwałe bóle stawów.

Miejsce ugryzienia na ciele jest ważne ze względu na możliwe lokalne skutki infekcji bakteriami:

- głowa i rejon szyi – wczesne komplikacje neurologiczne
- w pobliżu stawów – objawy zapalenia stawów, bóle zajętego stawu

Jeśli wywiad i objawy przemawiają za wczesną fazą boreliozy wskazane jest przejrzanie całej powierzchni ciała. Tylko w ten sposób można odnaleźć wielokrotne rumienie albo naciek limfocytarny (przede wszystkim u dzieci na płatkach uszu, sutkach i genitaliach).

W sytuacji 2 wskazana jest zawsze diagnostyka laboratoryjna (IgM/IgG ELISA i immunoblot). Przy klinicznym podejrzeniu neuroboreliozy wskazane jest pobranie PMR w celu badania w kierunku przeciwciał specyficznych dla bakterii.

Tylko przy typowym rumieniu wędrującym można zrezygnować z badania serologicznego, należy je wtedy wykonać po ok. 6 tygodniach, aby otrzymać punkt wyjściowy dla dalszego postępowania (więcej w „diagnostyce laboratoryjnej”).

W przypadku pewnych grup zawodowych (m.in. rolnicy, leśnicy, weterynarze) skutki ukąszeń przez kleszcza zostały wpisane na listę chorób zawodowych uprawniających do otrzymania odszkodowania. W celu uznania takich roszczeń zaleca się lekarzowi prowadzącemu wyjątkowo dokładnie dokumentować wywiad, objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych. Również pacjentowi zaleca się pilne prowadzenie codziennych notatek i fotograficznej dokumentacji zmian skórnych.

Sytuacja 3

Pacjent przychodzi z objawami, które mogą być spowodowane **późnymi konsekwencjami** infekcji bakteriami boreliozy.

Wywiad: ugryzienia przez kleszcze, zawód z grupy ryzyka, rumień, poprzednie i bieżące objawy.

Badanie: m.in. zmiany na skórze? Zmiany w obrębie stawów? Problemy neurologiczne?

Przy późnych objawach boreliozy należy oczekiwać rzadziej występujących (typowych) objawów, tj.:

- przewlekłe zanikowe zapalenie skóry (acrodermatitis chronica atrophicans, ACA) wraz z początkowymi stadiami (objaw patognomiczny dla boreliozy)
- ograniczone twardziny (morphaea)
- monosymetryczne lub asymetryczne wielostawowe zapalenia stawów głównych, jak również
- przewlekłe zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis).

Do oznak późnej neuroboreliozy należą:

- obwodowe neuropatie, rozsiane zespoły bólowe
- zaburzenia poznawcze, zmiany psychiczne
- ogniskowe zapalenia mózgu (bardzo rzadko)

Niecharakterystyczne objawy ogólne jak "stany grypowe", stany podgorączkowe, zmęczenie i wyczerpanie, stany depresyjne, rozsiane zespoły bólowe mogą istnieć w każdym stadium boreliozy.

W sytuacji 3 jest zawsze wskazana diagnostyka laboratoryjna, a przy podejrzeniu neuroboreliozy także badanie PMR (Borelioza IgM i IgG metodami ELISA, immunoblot). Przy niejasnych wynikach serologicznych i jako punkt odniesienia dla kontroli przebiegu terapii zaleca się badanie LTT-borelioza (więcej pod "diagnostyka laboratoryjna").

Szczególne problemy stwarza borelioza u starszych pacjentów, ponieważ w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić wiele innych chorób ze zbliżonymi objawami.

2.2 Objawy boreliozy

2.2.1 Objawy boreliozy w stadium wczesnym

Wczesne stadium boreliozy charakteryzuje się przez wystąpienie rumienia wędrującego, który obserwuje się w 40-60% przypadków (12). Często równocześnie występuje grypopodobny stan chorobowy. Już we wczesnym stadium mogą występować następujące objawy czy schorzenia:

- migrujące bóle stawów, przemijające zapalenie stawów,
- zapalenie mięśni, zapalenie kaletki maziowej,
- zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis),
- bóle korzonkowe
- bóle głowy
- stany chorobowe nerwów czaszkowych (przede wszystkim porażenie nerwów twarzowych),
- zaburzenia czucia
- zaburzenia rytmu serca: zaburzenia przedsionkowo-komorowe, zaburzenia przewodzenia śródkomorowego (RBBB, LBBB).

2.2.2 Objawy późnej boreliozy

Borelioza jest chorobą wielonarządową. Dlatego badanie z uwzględnieniem zakresu tylko jednej specjalności może prowadzić do błędów przy diagnozowaniu. Z tym zagrożeniem można poradzić sobie tylko poprzez współpracę interdyscyplinarną przy zbieraniu możliwie wielu informacji i ich analizie diagnostycznej w kierunku choroby wielonarządowej.

Pacjenci z późną boreliozą przeważnie zgłaszają następujące dolegliwości: wzmożone zmęczenie i wyczerpanie, "wędrujące" bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle głowy, zaburzenia sprawności pracy mózgu, zmiany psychiczne.

Następujące objawy mogą występować w późnej boreliozie (przeważnie kilka z różnych organów równocześnie) (21):

Objawy wegetatywne:

- zmęczenie, wyczerpanie
- potliwość, przede wszystkim w nocy i bez wcześniejszego wysiłku, również uderzenia gorąca
- dreszcze, marznięcie
- powiększenie węzłów chłonnych, przede wszystkim pachowych i pachwinowych, często w okolicy pierwotnej infekcji

- napady gorączki
- niska wydolność, wrażenie choroby ("nigdy nie czuć się naprawdę dobrze"), jak również
- brak tolerancji dla niektórych potraw i alkoholu

Objawy kardiologiczne:

- zaburzenia rytmu serca (przede wszystkim nocne tachykardie, nierówne bicie serca, extrasystolie),
- zaburzenia przewodzenia z przejściowym blokiem przedsionkowo-komorowym I – III stopnia, blok lewej odnogi pęczka Hisa oraz blok prawej odnogi pęczka Hisa
- zapalenie mięśnia sercowego (miokarditis) i/lub zapalenie osierdzia (perikarditis)
- kardiomyopatia rozstrzeniowa

Objawy żołądkowe:

- mdłości, ucisk, bóle brzucha, czkawka
- rozproszone bóle brzucha ze wzdęciami
- częste biegunki, rzadko zaparcia

Objawy mięśniowo-szkieletowe:

- bóle stawów, przeważnie dużych, w zmieniających się lokalizacjach
- bóle mięśni jak przy zakwasach, albo występujące nagle, podobne do "pchnięcia nożem"
- wrażenie sztywności mięśni
- bóle goleni, pięt przy leżeniu
- bóle karku i głowy promieniujące w kierunku ramion
- bóle ścięgien z obrzękami lub bez, przede wszystkim bóle ścięgien Achillesa, objawy jak przy zespole cieśni nadgarstka, ból podeszwy stopy spowodowany plantar fasciitis
- nawracające obrzęki palców dłoni, stóp; nawracające obrzęki dłoni
- zapalenie nadkłykcia bocznego kości ramiennej („łokiec tenisisty”) i tendinopatia mięśnia dwugłowego ramienia (zespół bolesnego ramienia)
- bóle klatki piersiowej przy oddychaniu, przede wszystkim spowodowane przez bolące stawy mostkowo-żebrowe
- bóle lędźwiowego/piersiowego odcinka kręgosłupa
- bóle stawu żuchwy, trzaskanie stawu żuchwy

Objawy neurologiczne:

Schorzenia nerwów czaszkowych:

- zaburzenia powonienia (N. olfactorius),
- zaburzenia widzenia - rozmyty obraz, zawężenie pola widzenia (N. opticus); pułapka: SM
- zaburzenia pracy źrenicy, mydriasis i anizokoria, bolesność przy ruszaniu oczami, podwójne widzenie (N. oculomotorius, N. abducens, N. trochlearis),
- "bóle zębów", pieczenie języka, zaburzenia czucia

twarzy przez podrażnienia w obszarze zaopatrzenia N. trigeminus

- porażenie mięśni twarzy, powieki, przeważnie jednostronne, bardzo rzadko także obustronne, bóle uszu, nadwrażliwość na dźwięki, zespół suchego oka, zaburzenia smaku (słodkiego, słonego, kwaśnego) - N. facialis.
- szum w uszach, zaburzenia słuchu, zawroty głowy (N. stato-acusticus),
- zaburzenia smaku, przelykania, jednostronne bóle gardła, podstawy języka (N. glossopharyngeus)
- Chrypka, bezgłos, trudności w połykaniu i parasympatyczne objawy takie jak bradykardia (N. vagus),- zaburzone ruchy głowy i ramion oraz
- zaburzenia ruchu języka i zaburzenia fonacji (N. hypoglossus).

Zaburzenia OUN:

- bóle i sztywność karku
- częste i mocna bóle głowy, rozproszone albo jednostronne, także od strony czoła, niereagujące na analgetyki
- zaburzenia pamięci, koncentracji, czytania, uczenia się, mówienia (wielokrotne pomyłki, problemy ze znalezieniem słów)
- zaburzenia snu
- wahania nastroju, depresje, drażliwość, agresja
- ataki paniki, niejasne uczucie strachu, jak również
- objawy zespołu deficytu uwagi (bez nadruchliwości), tiki, przede wszystkim u dzieci

Zaburzenia nerwów obwodowych:

- drętwienie, parestezja, wrażenie "pieczenia, palenia", "naelektryzowanie", "ukłucia", przeważnie na kończynach, czasem na tułowiu.
- towarzyszące zaburzenia wrażliwości powierzchni skóry (głównie hiperpatie/ hiperalgezje)
- bóle pleców, rwa kulszowa, przeważnie nocą (syndrom Bannwartha)
- bóle skóry na głowie i cebulek włosów (bóle przy czesaniu)
- nieświadome tiki mięśni, częściowo także wzrost napięcia mięśniowego wraz z uczuciem sztywności przy chodzeniu
- nagła utrata siły w nodze, ze zgięciem stawu kolanowego, tym samym skłonność do upadków

Objawy z układu moczowo-płciowego:

- pieczenie pęcherza, ucisk na pęcherz z wielomoczem
- zaburzenia opróżniania pęcherza, nietrzymanie moczu
- zaburzenia sprawności seksualnej, utrata libido

- zaburzenia potencji
- nawracające bóle (prostaty, jąder, jajników, pęcherza moczowego, pochwy)

Objawy ze strony oczu:

- pogorszenie widzenia, metamorfopsje (zniekształcone widzenie), utrata pola widzenia/mroczki, zaburzenia widzenia barw, bóle oczu, zaburzenia motoryki gałek ocznych z towarzyszącym podwójnym widzeniem obuocznym, ból przy poruszaniu oczami, zez niejasnego pochodzenia,
- nawracające stany zapalne wszystkich segmentów oka (zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała rzęskowego, zapalenie siatkówki, zapalenie tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego), zapalenie naczyń siatkówki oraz stany zapalne ciała szklanego o różnorodnej lokalizacji i położeniu (zapalenie ciała szklanego, układowe zapalenie naczyń siatkówki, zapalenia okołozylne, zapalenie naczyńówki, zapalenie naczyńówki i siatkówki) mogące obejmować również plamkę żółtą,
- guz rzekomy oczodołu, obrzęki i zmiany skórne wokół oczu
- podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jako skutek jaskry wtórnej w stanach zapalnych

Objawy skórne:

- rumień wędrujący (*Erythema migrans*) i naciek limfocytarny, wielokrotne rumienie
- przewlekłe zanikowe zapalenie skóry (ACA) jako typowe, przy dłuższym występowaniu przechodzące w stadium zanikowe, przemijające zapalne zmiany skórne
- atroficzne zmiany skórne w kształcie plamek (anetodermie) jako pozostałość po dermatitis atrophicans maculosa.

Ze względu na pojedyncze, kazuistyczne doniesienia o dowiedzionej poprzez hodowlę albo metodami biologii molekularnej obecności bakterii boreliozy u pewnych grup pacjentów należy brać pod uwagę związek z zakażeniem *Borrelia* przy występowaniu następujących dermatoz:

- wysypka różyczkowa,
- chłoniak B-komórkowy skóry o niskiej złośliwości,
- ograniczone twardziny (*morphaea*),
- liszaj twardzinowy i zanikowy sromu (*lichen sclerosus et atrophicus*),
- dermatomyositis (zapalenie skórno-mięśniowe),
- guzkowate zapalenie tkanki tłuszczowej,
- ziarniniak obrączkowy (*granuloma annulare*).

Uwaga: Wśród dużej liczby notowanych rzadszych i częstszych objawów tylko rumień wędrujący, przewlekłe zanikowe zapalenie skóry (ACA) i naciek limfocytarny traktuje się jako dowodzące boreliozy (tzn. są patognomiczne).

2.3 Diagnostyka laboratoryjna

Racjonalne i celowe stosowanie diagnostyki laboratoryjnej jest wskazane zawsze wtedy, gdy objawy zgłaszane przez pacjenta mogą być wywołane przez boreliozę.

2.3.1 Bezpośrednie metody wykrywania

Borelioza jest **chorobą zakaźną**. Według ściśle naukowych kryteriów (dotyczy przede wszystkim badań do publikacji naukowych) tylko **wykrycie bakterii poprzez hodowlę** dowodzi aktywnej infekcji. Czułość tej metody jest jednak dla codziennego użycia zbyt niska.

Wykrycie bakteryjnego DNA poprzez reakcję polimerazy łańcuchowej (**PCR**) nie jest co prawda 100% dowodem na istnienie żywych bakterii, ma jednak wysoką wartość dowodową w kierunku czynnego zakażenia. Czułość metody PCR jest szczególnie niska w późnej fazie choroby z Lyme. Tym niemniej, jeśli istnieją próbki PMR przy podejrzeniu neuroboreliozy, biopsje podejrzanych zmian skórnych lub inne biopsje, zawsze należy przeprowadzić badania na wykrywanie czynników chorobotwórczych.

Wskazówka: u pacjentów z objawami późnej lub dłuższej utrzymującej się choroby, zwłaszcza przed oczekiwanym orzeczeniem, powinno się częściej niż dotychczas próbować dowieść istnienia czynnika chorobotwórczego poprzez **badanie PCR i hodowlę z biopsji skóry i innych dotkniętych tkanek**.

Badanie PCR na boreliozę nie ma obecnie siły dowodowej klasy EBM (*evidence based medicine, przyp. tłum.*). Wykrycie bakterii poprzez hodowlę należy do EBM. Czułość tej metody jest stosunkowo niska, jednak specyficzność i siła dowodowa w kierunku aktywnego zakażenia jest bardzo wysoka, co może być bardzo ważne przy znanych trudnościach związanych z orzeczeniami.

2.3.2 Pośrednie metody wykrywania **Wykrycie przeciwciał przeciwko *Borrelia* (serologia)**

Badanie serologiczne w kierunku boreliozy jest podstawą do uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy może istnieć zakażenie bakteriami boreliozy.

W związku z dużą ilością znajdujących się na rynku zestawów testowych kilku producentów możliwość porównywania wyników z różnych laboratoriów jest ograniczona. Dlatego przy przedstawianiu wyników należy podawać zastosowaną metodę i producenta testu.

Wykrywanie obecności *przeciwciał specyficznych dla Borelia* jest możliwe tylko przy pomocy badania *immunobłot*. Dlatego w każdym przypadku klinicznego podejrzenia zakażenia bakteriami należy przeprowadzić to badanie.

Na zleceniu dla laboratorium należy zamieścić następujące wymagania: **badanie w kierunku przeciwciał przeciwko boreliozie, również metodą immunobłot, podejrzenie: borelioza z Lyme.**

Postępowanie zalecane przez RKI (*Robert Koch Institut, Instytut Roberta Kocha, przyp. tłum.*), które jest stosowane w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego, polegające na wykonaniu kontrolnego badania immunobłot tylko przy dodatnim wyniku testu ELISA (lub innego tzw. testu przesiewowego, w diagnostyce etapowej) należy odrzucić, ponieważ w ten sposób ok. 15% pacjentów może otrzymać fałszywie negatywne wyniki. Przyczyną tej sytuacji jest fakt, że zbiór antygenów w teście immunobłot przeważnie nie jest identyczny ze zbiorem użytym w teście przesiewowym ELISA. Immunobłot jest bardziej specyficzną i czułą metodą wykrywania przeciwciał przeciwko *Borrelia*.

Jakość badań serologicznych w kierunku boreliozy została bez wątplenia poprawiona przez wprowadzenie rekombinowanych antygenów. Należy jednak zauważyć, że:

- nie ma wiążących wymagań dla producentów testów, dotyczących konieczności wykrywania konkretnych antygenów
- nie ma obecnie żadnych metod weryfikacji zestawów do badań poprzez niezależne, autoryzowane przez państwo placówki badawcze.

Negatywny wynik badania serologicznego nie może, zwłaszcza przy objawach wczesnej fazy infekcji *Borrelia*, wykluczać choroby.

Dodatni wynik badania serologicznego stwierdza, że pacjent w pewnym punkcie czasowym został zakażony bakteriami. Nie można jednak rozstrzygnąć, czy w chwili badania infekcja była aktywna. Ta decyzja należy tylko do lekarza prowadzącego, na podstawie występujących u pacjenta objawów. Pojęcie "blizny serologicznej" w związku z dodatnim wynikiem testu serologicznego nie powinno być stosowane bez znajomości objawów klinicznych.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowo

Przy klinicznym podejrzeniu objawów boreliozy z OUN wskazane jest badanie PMR przed i ew. po antybiotykoterapii. Pleocytoza, podwyższenie zawartości białka i dowód wewnątrzoponowej produkcji przeciwciał specyficznych dla *Borelia* (w tym celu należy zawsze wysłać równocześnie uzyskaną próbkę krwi) są traktowane jako dowodzące istnienia ostrej neuroboreliozy. Przy objawach neurologicznych w trakcie późnej boreliozy anomalie w wynikach badania PMR mogą nie istnieć lub być znacznie bardziej dyskretne. Mimo względnie niskiej czułości należy zawsze przeprowadzić badanie PCR płynu rdzeniowo-mózgowego.

Test transformacji limfocytów (LTT-Borelioza)

W wielu publikacjach autorzy spierają się co do konieczności stosowania immunologicznych metod komórkowych w celu diagnostyki i monitorowania przebiegu choroby. Jednak od ponad 20 lat stosuje się metodę LTT do wykrywania specyficznych dla przeciwciał limfocytów T pamięciowych/pomocniczych także u pacjentów z boreliozą. Niedawno pojawiły się dwie prace na ten temat (6, 23).

Za koniecznością stosowania immunologicznych metod komórkowych w diagnostyce laboratoryjnej boreliozy przemawiają następujące argumenty:

1. Czułość metod wykrywających czynnik chorobotwórczy jest dla codziennego stosowania zbyt niska
2. Dodatni wynik serologiczny nie jest dowodem aktywnej infekcji, ponieważ wczesne objawy mogą zaniknąć samoczynnie lub w wyniku antybiotykoterapii. Zarówno przeciwciała IgM, a zwłaszcza IgG mogą być obecne latami. Z drugiej strony negatywny wynik serologiczny nie wyklucza aktywnej infekcji, zwłaszcza w trakcie wczesnego stadium choroby.

Jeśli nie ma dodatniego wyniku uzyskanego poprzez hodowlę lub PCR, dzięki badaniu LTT można uzyskać wskazówkę, czy w danym przypadku może istnieć aktywne zakażenie. Należy jednak wziąć pod uwagę, że dodatni wynik LTT jest bardzo podejrzany, jednak nie dowodzi (taki dowód można uzyskać tylko przez bezpośrednie wykrycie bakterii) istnienia aktywnej choroby. Warunkiem wysokiej wartości diagnostycznej testu LTT jest zagwarantowanie przez laboratorium, które wykonuje to badanie, wysokiej czułości i specyficzności tego testu. Test LTT-borelioza jest znacząco dodatni już we wczesnym stadium infekcji (rumień wędrujący) i z reguły po 4-6 tygodniach po udanej terapii staje się negatywny lub znacząco niższy.

Wskazaniem do wykonania testu LTT na boreliozę są:

- konieczność dowiedzenia obecności aktywnej infekcji przy wieloznacznych objawach
- kontrola skuteczności leczenia, 4-6 tygodni po zakończeniu terapii antybiotykami
- kontrola przy podejrzeniu wznowienia choroby

W celu odpowiedzi na powyższe pytania niektóre laboratoria oferują inne metody do wykazania specyficznej dla bakterii aktywizacji limfocytów T, np. test ELISPOT. W jego trakcie mierzy się indukcję cytokinezy na powierzchni komórkowej (24). Zaletą tego testu jest 2 dniowy czas oczekiwania na wyniki (dla LTT jest to 6 dni). Jednak Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. nie może obecnie ocenić jego przydatności, ponieważ w przeciwieństwie do LTT nie zostały udostępnione przez odpowiednie laboratoria dane dotyczące specyficzności i czułości. Oprócz tego zaleca się przeprowadzanie równoległych badań metodami immunoblot, ELISPOT i LTT.

Limfocyty CD57+ NK

Limfocyty NK CD57+ to subpopulacja limfocytów NK (Natural Killers). Według (22) zwłaszcza u pacjentów z neuroboreliozą obserwuje się we krwi znacząco zmniejszoną ilość limfocytów CD57+. Według tych badań wzrost ilości komórek CD57+ można traktować jako parametr określający powodzenie antybiotykoterapii. Do tej pory nie jest znana specyficzna funkcja biologiczna tej populacji limfocytów w obronie immunologicznej przeciwko bakteriom powodującym boreliozę.

Na chwilę obecną nie można dokonać oceny przydatności tego badania jako podstawowego badania diagnostycznego w kierunku boreliozy ze względu na niewystarczającą ilość danych.

2.3.3 Postulaty Deutsche Borreliose-Gesellschaft odnośnie diagnostyki laboratoryjnej

- zapewniana w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego obowiązkowa diagnostyka dwustopniowa powinna zostać odrzucona
- test LTT-Borelioza powinien być refundowany przez kasy chorych jako metoda pośredniego wykrywania aktywnej boreliozy
- siła dowodowa testu PCR w kierunku boreliozy powinna zostać zaliczona do klasy EBM (*evidence based medicine*)

3. Terapia antybiotykowa boreliozy

3.1 Monoterapia

Do tej pory nie istnieją, bazujące na dowodach, badania nad przewlekłą boreliozą i jej leczeniu antybiotykami. Można się jedynie odwołać do (10, 14, 15, 16, 17) z ograniczonym czasem trwania leczenia i sprzecznymi wynikami.

Wytyczne Medycyny Wewnętrznej 2007/2008 w rozdziale "borelioza z Lyme" za wyjątkiem przewlekłej neuroboreliozy, nie wymieniają przewlekłej postaci choroby z Lyme. Stąd wynika, że każda terapia (a więc w szczególności antybiotykoterapia) późnej boreliozy jest terapią niestandardową (*off-label-use*), jeśli się te wytyczne odrzuci. Z drugiej strony wiele prac naukowych wskazuje na istnienie przewlekłej postaci boreliozy z Lyme, zobacz np. (1, 2, 7, 9, 8, 13, 20). Pacjent *musi* zostać poinformowany o stosowaniu terapii niestandardowej (*off-label-use*). U dzieci i osób z niedowagą należy dostosować dawki antybiotyków do wagi.

Leczenie cefalosporynami III generacji ma także sens w postaci terapii pulsowej - leki są stosowane przez trzy, cztery dni w tygodniu, ceftriakson 2-4g/dzień, cefotaksym 3x4g/dzień.

Wczesna borelioza	
Minocyklina	2x100mg dziennie
Doksycyklina	400mg dziennie
Azytromycyna	500mg dziennie
Amoksycylina	3000mg dziennie
Cefuroksym	500mg dziennie
Klarytromycyna	2x500mg dziennie
Czas trwania: zależnie od przebiegu, przynajmniej 4 tygodnie, jeśli antybiotyki nieskuteczne przeciwko rumieniowi wędrującemu najwyżej 2 tygodnie (potem zmienić).	

Późna borelioza	
Cefotaksym	3x4g dziennie
Ceftriakson	2-4g dziennie
Penicylina benzatynowa G	1.2mj 2x/tydzień
Minocyklina	2x100mg dziennie
Doksycyklina	400mg dziennie
Azytromycyna	500mg dziennie
Klarytromycyna	2x500mg dziennie
Metronidazol	1,2g dziennie
Hydroksychlorochina	200mg dziennie
Czas trwania: 3-6 miesięcy w zależności od przebiegu, jeśli antybiotyki nieskuteczne, zmienić najwcześniej po 6 tygodniach, najpóźniej po 8 tygodniach.	
Metronidazol maksymalnie 10 dni.	

Używanie cefalosporyn jest krytykowane przez niektórych lekarzy z Deutsche Borreliose-Gesellschaft, ze względu na obawy związane ze sprzyjaniem postaci wewnątrzkomórkowej *Borrelia burgdorferi* i tworzeniu form cysty (19, 18). Metronidazol i hydroksychlorochina są skuteczne in vitro przeciwko formom cysty (3, 4, 5).

Cotygodniowa kontrola obrazu krwi, ALAT i kreatyniny, w dalszym leczeniu co 2-3 tygodnie. Przy ceftriaksonie kontrola USG pęcherzyka żółciowego co trzy tygodnie, przy makrolidach EKG co 2 tygodnie.

Przy każdym leczeniu boreliozy, niezależnie od stadium, należy uważać na niebezpieczeństwo wystąpienia reakcji Herxheimera. W takim przypadku należy doraźnie (nie profilaktycznie) podać pozajelitowo kortykosterydy w zależności od nasilenia reakcji.

W trakcie antybiotykoterapii boreliozy, zwłaszcza przy długim czasie leczenia i kombinowanej terapii, należy chronić florę jelitową i wspierać system immunologiczny (Perenterol 250, Mutaflor, Omniflora). Przy wystąpieniu grzybicy przewodu pokarmowego należy przez cały czas leczenia i miesiąc po zakończeniu stosować leczenie przeciwgrzybicze. Przy grzybicy w obrębie jamy ustnej i genitaliów należy stosować powszechnie dostępne leki przeciwgrzybicze.

3.2 Politerapia

Przy wyborze kombinowanej antybiotykoterapii w celu leczenia późnej boreliozy należy uwzględnić: okres półtrwania antybiotyku, jego działanie wewnątrzkomórkowe, skuteczność przeciwko formom cysty i przenikanie do PMR, zobacz rozdział 4.

W skuteczności uzupełniają się cefalosporyny III generacji z minocykliną (przenika do PMR) lub doksycyklina, alternatywnie minocyklina (albo doksycyklina) z makrolidami z równoczesnym stosowaniem hydroksychlorochiny.

Metronidazol należy stosować w miarę możliwości pozajelitowo przez 10 dni pod koniec terapii.

Betalaktamy/Cefalosporyny	
Ceftriakson	2-4g dziennie
Cefotaksym	3x4g dziennie
Tetracykliny	
Minocyklina	2x100mg dziennie
Doksycyklina	400mg dziennie
Makrolidy	
Azytromycyna	500mg dziennie
Klarytromycyna	2x500mg dziennie
Telitromycyna	400mg dziennie
Inne	
Metronidazol	1,2g dziennie (w miarę możliwości pozajelitowo)
Hydroksychlorochina	200mg dziennie
Czas trwania: generalnie 2-3 miesięcy. Metronidazol <= 10 dni.	

4. Antybiotyki skuteczne przeciwko *Borrelia burgdorferi*

W poniższej tabeli wymienione są antybiotyki skuteczne przeciwko tym bakteriom wraz z określeniem działania wewnątrzkomórkowego, przenikania do PMR, skuteczności przeciwko formom cysty i okresem półtrwania. Przenikanie do PMR zostało wyrażone w procentach jako stosunek stężenia w PMR do stężenia w surowicy.

Antybiotyk	Działania wewnątrz-komórkowo	Przenika do PMR	Działania na formy cysty	Okres półtrwania
Betalaktamy				
Ceftriakson	-	17%	-	8h
Cefotaksym	-	+	-	1h
Cefuroksym-Axetil	-	-	-	1h
Penicylina benzylova G	-	+	-	40min
Penicylina benzatynowa G	-	+	-	3 dni
Phenoksymetyl-penicylina	-	-	-	30min
Amoksycylina	-	-	-	1h
Imipenem	-	-	-	1h
Tetracykliny				
Doksycyklina	+	14%	-	15h
Minocyklina	+	40%	-	15h
Makrolidy				
Klarytromycyna	+	- 2-5%	-	4h
Azytromycyna	+	-	-	68h w tkankach
Telitromycyna	+	-	-	2-3h
Roxytromycyna	+	-	-	10h
Inhibitory gyrazy				
Gemifloksacyna ⁵	+	20%	-	>12h
Inne				
Metronidazol	+	+	+	
Hydroksy-chlorochina	+	+	+	

5. Przypisy

1. Skolonizowanie dzikich zwierząt, zwłaszcza szczurów i jeleni przez kleszcze jest ogromne (do 1000 kleszczy u 1 jelenia) i przy dotykaniu martwych zwierząt (myśliwi) występuje ryzyko przejścia na człowieka małych nimf, które bardzo trudno zauważyć. To samo dotyczy zwierząt domowych, które mogą wychodzić na zewnątrz i które garną się do ludzi (dzieci!). Każdy pobyt "na łonie natury" stwarza ryzyko kontaktu z kleszczem, zwłaszcza w trawie i krzewach.

Najczęściej do zakażenia dochodzi przez ośmionożne, półprzeźroczyste nimfy, w stanie "nienassanym" o wielkości 1,2-2mm. Na drugim miejscu, pod względem częstości zakażeń, są dorosłe samice kleszcza z czerwonym odwłokiem (samce są zupełnie czarne dzięki pancerzykowi chitynowemu pokrywającemu ciało).

2. Erythema migrans (EM) zwany często rumieniem wędrującym, ponieważ jego średnica przeważnie zwiększa się wraz z upływem czasu, a wewnątrz błędnie. Jest jednak obserwowany u 40-60% pacjentów (12). Jego postać może być bardzo różnorodna w zależności od miejsca wystąpienia. Przy lini włosów, pomiędzy palcami u nóg, pod pachą lub w pachwinie przeważnie nie jest okrągły. Rumień wędrujący może być sino zabarwiony albo tak błydy, że prawie niewidoczny. Wewnątrz pierścienia rumienia może utrzymywać się ograniczony, mocniej zaczerwieniony guzek ("naciek limfocytny związany z ugrzyzieniem kleszcza"). Niezbyt często są w tym miejscu obserwowane: mały pęcherzyk lub martwica. Palenie albo swędzenie mogą być zapowiedzią rozwijającego się rumienia wędrującego. Dla niektórych pacjentów tylko zaczerwienienie może być jedyną zauważalną oznaką.

3. Naciek limfocytny w boreliozie może się rozwinąć zamiast, albo równocześnie z rumieniem lub przewlekłym zanikowym zapaleniem skóry (acrodermatitis chronica atrophicans, ACA). Składa się z kulistego nagromadzenia limfocytów w miękkiej tkance, np. w płatku ucha u dzieci (bardzo typowe), sutku lub worku mosznowym, ale również w innych miejscach ciała, np. po wewnętrznej stronie ud, na karku.

4. Przeważnie po 10-14 dniach od udanego zakażenia bakteriami występuje tak zwana "grypa boreliozowa", ze wszystkimi objawami zwykłej grypy, za wyjątkiem znanych objawów typu katar lub kaszel. Gorączka może, lecz nie musi wystąpić. Przeważnie występuje niejasne wrażenie choroby z zaburzeniami ogólnego samopoczucia, bez możliwości uchwycenia konkretnej choroby. Nierzadkie są objawy ze strony jelit, które są wtedy diagnozowane jako "letnia grypa jelitowa", bez ustalenia związku z zakażeniem Borrelia. Najczęściej dotyczy to przypadków, w których nie występuje rumień wędrujący. Od momentu zakażenia znacznie gorzej znoszone są szczepienia, narkozy i zwykłe infekcje.

5. Z chinolonów pod uwagę można brać jedynie gemifloksacynę. Wprawdzie nie jest zarejestrowana w Niemczech, ale jej import jest możliwy. Także w USA ten lek nie jest dopuszczony do leczenia boreliozy.

6. Spis literatury

- (1) E. **Aberer**, F. Koszik, M. Silberer. Why is chronic lyme borreliosis chronic? *Clin. Inf. Dis.* 25 Suppl. 1 (1997) 64-70
- (2) E. S. **Asch**, D. I. Bujak, M. Weiss, M. G. Peterson, A. Weinstein. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol.* 1994 (3) 454-461
- (3) Ø. **Brorson**, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS.* 1999 Jun; 107 (6) 566-576
- (4) Ø. **Brorson**, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int. Microbiol.* 2002 Mar; 5 (1) 25-31
- (5) Ø. **Brorson**, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int. Microbiol.* 2004 Jun; 7 (2) 139-142
- (6) V. **von Baehr**, Ch. Liebenthal, B. Gaida, F.-P. Schmidt, R. von Baehr, H.-D. Volk. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J. Lab. Med.* 31 (3) (2007) 149-158
- (7) B. **Binder**, H. Kerl und R. R. Müllegger. Differentialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderer Berücksichtigung der chronisch-venösen Insuffizienz; *Phlebologie* 6 (2004) 191-198
- (8) R. **Dinser**, M. Jendro, S. Schnarr, and H. Zeidler. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? *Ann. Rheum. Dis.* 64 (4) (2005) 519-523
- (9) S. **Donta**. Late and chronic lyme disease. *Medical Clinics of North America* 86 (2) (2002) 341-349
- (10) B. A. **Fallon**, J. G. Keilp, K. M. Corbera K. M. E. Petkova, C. B. Britton, E. Dwyer, I. Slavov, J. Cheng, J. Dobkin, D. R. Nelson, H. A. Sackeim. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008 Mar. 25; 70 (13) 992-1003
- (11) V. **Fingerle**, B. Wilske. Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme-Borreliose" im Rahmen der "Gesundheitsinitiative: Bayern aktiv". Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München Dez. (2005) <http://www.stmugv.bayern.de/gesundheitsvorsorge/doc/borreliose.pdf>
- (12) D. **Hassler**, I. Zöller, M. Haude, H. D. Hufnagel, H. G. Sonntag. Lyme-Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet. Antikörperprävalenz und klinisches Spektrum. *Dtsch. Med. Wschr.* 117 (1992) 767-774
- (13) R. A. **Kalish**, R. F. Kaplan, E. Taylor, L. Jones-Woodward, K. Workman, A. C. Steere. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J. Infect. Dis.* 2001, 183 453-460
- (14) R. F. **Kaplan**, R. P. Trevino, G. M. Johnson, L. Levy, R. Dornbush, L. T. Hu, J. Evans, A. Weinstein, C. H. Schmid, M. S. Klempner, Cognitive function in posttreatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003 Jun. 24; 60 (12) 1916-1922
- (15) M. S. **Klempner**, L. T. Hu, J. Evans, C. H. Schmid, G. M. Johnson, R. P. Trevino, D. Norton, L. Levy, D. Wall, J. McCall, M. Kosinski, A. Weinstein. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* (2001) 345 85-92
- (16) L. B. **Krupp**, L. G. Hyman, R. Grimson, P. K. Coyle, P. Melville, S. Ahnn, R. Dattwyler, B. Chandler. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003 Jun. 24; 60 (12) 1923-1930
- (17) E. L. **Logigian**, R. F. Kaplan, A. C. Steere. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J. Infect Dis.* (1999) 180 (2) 377-383
- (18) L. H. **Mattman**. Cell Wall Deficient Forms: Stealth pathogens. CRC Press Inc. 3rd ed. (2000)
- (19) V. **Preac-Mursic**, G. Wanner, S. Reinhardt, U. Busch, W. Maget. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 24 (1996) 218-226
- (20) V. **Preac-Mursic**, K. Weber, H. W. Pfister, B. Wilske, B. Gross, A. Baumann, J. Prokop. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* (1989) 17 (6) 355-359
- (21) J. **Rubel**. Lyme Disease – Symptoms and Characteristics: A Compilation of peer-reviewed Literature Reports. <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSymptoms.pdf>
- (22) R. B. **Stricker**, E. E. Winger. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett.* (2001) 76 (1) 43-48
- (23) E. **Valentine-Thona**, K. Ilsemann, M. Sandkamp. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Volume 57, Issue 1* (2006) 27-34
- (24) M. **Widhe**, S. HJareforsH, C. Ekerfelt, M.H VrethemH, S. Bergstrom, P. Forsberg, J. HERNerudhH. *Borrelia*-specific Interferon-gamma and Interleukin-4 Secretion in CerebrospinalFluid and Blood during Lyme Borreliosis in Humans: Association with Clinical Outcome, *The Journal of Infectious Diseases* 189 (2004) 1881-1891

7. Członkowie grupy roboczej

Prof. Dr. med. Rüdiger von Baehr
Internista, Institut für medizinische Diagnostik, Berlin

PD Dr. med. Walter Berghoff
Internista, Rheinbach

Dr. med. Harald Bennefeld
Neurochirurg, lekarz medycyny sportowej,
Heinrich Mann Klinik Bad Liebenstein

Hans-Peter Gabel
Lekarz medycyny ogólnej, Wolfenbüttel

Prof. Dr. med. Fred Hartmann
Internista, Chefarzt a. D., Ansbach

Dr. med. Wolfgang Heesch
Internista, Vellmar

Dr. med. Gabriele Herrmann
Ortopeda, Berlin

Dr. med. Petra Hopf-Seidel
Neurolog, psychiatra, lekarz medycyny ogólnej,
Ansbach

Dr. med. Bernd-Dieter Huismans
Internista, lekarz medycyny środowiskowej,
Crailsheim

Dr. med. Wolfgang Klemann
Internista, Pforzheim

Dr. med. Uwe Neubert
Dermatolog,
Dermatologische Klinik LMU München,
Akad. Direktor i. R.

Dr. med. Andrea Roczinski
Lekarz medycyny ogólnej, Königslutter

Dr. med. Armin Schwarzbach
Diagnosta laboratoryjny, Augsburg

Dr. med. Barbara Weitkus
Pediatria, Berlin

Cord Uebermuth
Okulista, Düsseldorf

Dr. med. Jochen Viebahn
Lekarz medycyny ogólnej, Gummersbach

Dr. med. Peter Voss
Lekarz medycyny ogólnej, Ulm