

Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme

zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

opracowali:

Robert Flisiak¹, Sławomir Pancewicz²

istotne uwagi wnieśli:

S. Grygorczuk², M. Marczyńska³, H. Mięgoć¹, B. Knysz⁴, K. Simon⁴, J. Zajkowska².

¹Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM w Białymstoku

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

³Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego AM w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątrobry i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu

Definicja

Borelioza z Lyme jest wielonarządową chorobą wywołaną przez krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato* (w Polsce są to: *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*), przenoszone przez kleszcze *Ixodes*, której obraz kliniczny wiąże się z zajęciem skóry, stawów, układu nerwowego i serca.

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących objawów:

1. Rumień wędrujący (rumień pełzający, *erythema migrans* – EM)

- * Rozpoznanie opiera się wyłącznie na obrazie klinicznym. W postaciach typowych badania immunoserologiczne w kierunku przeciwciał anti-*Borrelia burgdorferi* są zbędne. W postaciach nietypowych potwierdzenie laboratoryjne może być pomocne, ale dopiero po upływie co najmniej 2 tygodni od wystąpienia zmiany.
- * EM ujawnia się w miejscu ukłucia przez kleszcza zwykle po 1–3 tygodniach (może sięgać 3 miesięcy).
- * Typowa zmiana początkowo ma formę plamy i szybko powiększa się wykazując centralne przejaśnienie. O pewnym rozpoznaniu można mówić gdy zmiana ulega powiększeniu w ciągu kilku dni i przekroczy średnicę 5 cm (celowe jest zaznaczenie granic długopisem i kontrola po 1-2 dniach bez stosowania antybiotyku).
- * Postacie nietypowe nie wykazują centralnego przejaśnienia, posiadają nieregularny kształt lub cechy krwotoczne, ale jeżeli wykazują tendencję do powiększania średnicy (ponad 5 cm) należy je traktować jako rumień wędrujący.
- * Ujawnienie się EM w czasie krótszym od 2 dni po ukłuciu przez kleszcza oraz średnicy mniejszej od 5 cm przemawia przeciw rozpoznaniu.

Dodatkowe objawy, takie jak świąd skóry, powiększenie węzłów chłonnych w okolicy zmiany lub objawy ogólne (ból głowy, gorączka, bóle mięśniowo-stawowe) występują rzadko. EM zanika w ciągu kilku dni od rozpoczęcia prawidłowej antybiotykoterapii co jednak nie jest równoznaczne z eliminacją zakażenia. Zmiany nieleczone mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy, a ich samoistne ustąpienie również nie oznacza eliminacji zakażenia. Rzadko ujawniają się mnogie rumienie wtórne, świadczące o rozsiewie zakażenia; zwykle są mniejsze od zmiany pierwotnej i jednolicie zabarwione.

2. *Borrelial lymphocytoma* (BL)

- * Rozpoznanie BL wymaga wykazania obecności przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* klasy IgM lub IgG w surowicy i potwierdzenia histologicznego;
- * Ujawnia się u mniej niż 1% chorych, zwykle w kilka tygodni po ukłuciu przez kleszcza, jako pojedynczy, sino-czerwony, niebolesny guzek.

* Najczęstsza lokalizacja BL to małżowiny uszne, moszna i brodawki sutkowe.

Zmianie BL może towarzyszyć powiększenie okolicznych węzłów chłonnych. Ujawnia się częściej u dzieci niż dorosłych. Nieleczona może utrzymywać się nawet przez kilka lat, po czym ustąpić samoistnie.

3. **Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn** (*acrodermatitis chronica atrophicans* – ACA)

- * Rozpoznanie ACA wymaga wykazania przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* klasy IgM lub IgG w surowicy i potwierdzenia histologicznego;
- * Sino-czerwone zmiany, początkowo z cechami obrzęku zapalnego, a później zaniku skóry, ujawniają się w wiele lat po zakażeniu (nawet do 10 lat).
- * Najczęstsza lokalizacja to dystalne części kończyn, zwłaszcza dolnych. Rzadziej zmiany mogą dotyczyć tułowia.

W obrębie zmian w fazie zapalenia mogą występować ogniska nasilonej pigmentacji oraz teleangiektazje. Z czasem ACA przechodzi w fazę zanikową, w której dominuje scienienie naskórka z widocznym poszerzeniem naczyń żylnych.

Zmianom może towarzyszyć ból kończyn będący głównym objawem często towarzyszącej neuropatii obwodowej oraz zmian zwyrodnieniowo-zapalnych stawów znajdujących się pod zajęętą skórą. ACA rozpoznaje się zwykle u osób w podeszłym wieku, przeważnie u kobiet.

4. **Zapalenie stawów** (*Lyme arthritis* – LA).

- * Wymaga potwierdzenia laboratoryjnego poprzez stwierdzenie w surowicy przeciwciał klasy IgM w stadium wczesnym lub IgG w stadium późnym choroby.
- * Może przebiegać w formie różnych postaci klinicznych:
 - Wędrujące bóle kości, stawów, mięśni, i ścięgien mogą wystąpić w stadium wczesnego zakażenia rozsianego, w okresie kilku tygodni od zakażenia.
 - Nawracające bóle kostne, stawowe lub tkanek okołostawowych ujawniają się przez miesiące lub lata z długimi okresami samoistnych remisji. Dolegliwości są asymetryczne i najczęściej dotyczą stawów kończyn. Mogą samoistnie ustąpić lub rozwinąć się w pełnoobjawowe zapalenie stawów.
 - Nawracające zapalenie stawów (zwykle asymetryczne), w którym bólowi towarzyszy obrzęk i wzmożone ucieplenie, ujawnia się zwykle w ciągu dwóch lat po zakażeniu. W przypadku dużego wysięku w jamie stawowej dolegliwości bólowe ulegają nasileniu, zwłaszcza przy ruchach kończyn. Najczęściej zmiany dotyczą stawów kolanowych, rzadziej stawów ramiennie-barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, biodrowych i skokowych. Znacznie rzadziej obejmują stawy skroniowo-żuchwowe i drobne stawy rąk i stóp. Epizody zaostrzeń mogą być wielokrotne, przerywane okresami remisji i wykazują tendencję do samoistnego ustępowania. U niektórych chorych obserwuje się progresję do przewlekłego zapalenia stawów.
 - Przewlekłe zapalenie stawów (asymetryczne) występuje w kilka lat po zakażeniu, najczęściej poprzedzone nawracającymi bólami lub zapaleniem stawów. Rozpoznanie można postawić gdy objawy o tej samej lokalizacji utrzymują się przynajmniej przez rok. Dolegliwości najczęściej dotyczą stawów kolanowych, a rzadziej innych dużych stawów kończyn. W sporadycznych przypadkach dochodzi do zmian nieodwracalnych prowadzących do trwałego uszkodzenia i unieruchomienia stawu.

Objawy grypopodobne obejmujące również bóle stawowe o różnym nasileniu ujawniają się u 40% chorych z rumieniem wędrującym. Ustępują zwykle samoistnie i nie mają związku z późniejszym ewentualnym ujawnieniem się LA.

Obraz kliniczny przewlekłego zapalenia wielostawowego, ze sztywnością poranną, a zwłaszcza z cechami radiologicznego uszkodzenia stawów nie jest typowy dla LA i wymaga pogłębienia diagnostyki w kierunku innych chorób narządu ruchu z uwzględnieniem konsultacji reumatologicznej.

W przypadku nieskutecznej dwukrotnej antybiotykoterapii, przeprowadzonej zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 1, należy poszukiwać innej przyczyny dolegliwości, a w leczeniu ograniczyć się do niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innej terapii objawowej.

5. Zapalenia mięśnia sercowego (*Lyme carditis* – LC)

- * Wymaga stwierdzenia przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* klasy IgM w surowicy oraz zaburzeń czynności serca potwierdzonych w EKG.
- * Najczęściej stwierdza się zaburzenia przewodnictwa w postaci bloków przedsionkowo-komorowych o zmiennym stopniu.

Zwykle zaburzeniom czynności serca nie towarzyszą objawy kliniczne i są one wykrywane przypadkowo w trakcie diagnostyki innych postaci boreliozy z Lyme. Cechy LC ustępują, nawet bez leczenia w ciągu kilku tygodni. Pomimo dobrego rokowania, u około 5% chorych zaburzenia czynności serca, które ujawniły się w przebiegu choroby cofają się powoli.

6. Neuroborelioza

- * Wywiad innych typowych objawów boreliozy z Lyme, a w szczególności rumienia wędrującego.
- * Konieczne jest potwierdzenie obecności przeciwciał klasy IgM lub IgG przeciw *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi, a w przypadku zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego dodatkowo ich wewnątrzoponowej produkcji w celu wykluczenia biernego przenikania przeciwciał przez barierę krew-mózg. U niektórych chorych z neuroboreliozą we wczesnym stadium boreliozy z Lyme, w pierwszych tygodniach choroby nie stwierdza się obecności przeciwciał w surowicy, wówczas badanie należy wykonać powtórnie po 2 tygodniach od ustąpienia objawów choroby, a wykazana ewentualnie serokonwersja potwierdza rozpoznanie.
- * Płyn mózgowo-rdzeniowy (pmr) u chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu neuroboreliozy charakteryzuje się pleocytozą limfocytową, oraz umiarkowanym wzrostem stężenia białka i prawidłowym stężeniem glukozy. W innych postaciach neuroboreliozy zmiany w pmr stwierdza się rzadko.
- * W stadium wczesnym rozsianym neuroborelioza może przebiegać jako:
 - porażenie nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu twarzowego, którym mogą towarzyszyć opisane powyżej zmiany pmr;
 - porażenie korzeni nerwowych lub pojedynczych nerwów obwodowych;
 - limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*), z opisanymi powyżej zmianami w pmr;
 - zapalenie mózgu (*encephalitis*) lub zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*);
- * W stadium późnym neuroborelioza może przebiegać jako:
 - zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*) o powolnym, postępującym przebiegu z zajęciem istoty białej. Rezonans magnetyczny często wykazuje obszary zapalne z typowym wzmocnieniem sygnału po podaniu kontrastu. Choroba może przypominać stwardnienie rozsiane, które należy wykluczyć poprzez badanie pmr i obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi*.
 - obwodowa neuropatia charakteryzująca się zaburzeniami czucia, parastezjami, drętwieniami, bólami korzeniowymi, a niekiedy niedowładami.

- przewlekła encefalopatia z dominującym w obrazie upośledzeniem pamięci, koncentracji, rozdrażnieniem, sennością i zmianami osobowości (wskazana konsultacja psychiatryczna).

Diagnostyka laboratoryjna

Rozpoznanie każdej postaci klinicznych boreliozy z Lyme (z wyjątkiem EM) wymaga dwuetapowego protokołu diagnostycznego:

- * W pierwszym etapie należy wykazać obecność swoistych przeciwciał IgM lub IgG (w zależności od postaci klinicznej) metodą immunoenzymatyczną.
- * W drugim etapie u chorych z wynikami dodatnimi lub wątpliwymi należy wykonać oznaczenia techniką Western-blot.

Obie metody wzajemnie się uzupełniają gdyż testy immunoenzymatyczne cechuje zwykle wysoka czułość i stosunkowo niska swoistość. Tymczasem metodę Western-blot charakteryzuje wysoka swoistość przy niższej czułości. Przeciwciała klasy IgM mogą być wykrywane już w 2 tygodniu choroby, ale u większości chorych ich obecność ujawnia się kilka tygodni później. U chorych w stadium wczesnym w przypadku dodatniego wyniku testu immunoenzymatycznego i ujemnego Western-blot należy rozważyć powtórzenie tego ostatniego po upływie 2-4 tygodni. U chorych z EM rozpoznanie należy opierać na obrazie klinicznym bez potwierdzania badaniami serologicznymi, których wyniki są bardzo często ujemne. Przeciwciała klasy IgM mogą przetrwać przez wiele lat niezależnie od skuteczności eliminacji zakażenia spontanicznej lub pod wpływem leczenia. Późne stadium boreliozy charakteryzuje zwykle obecność przeciwciał w klasie IgG. Przyczyną fałszywie dodatnich wyników badań serologicznych mogą być zakażenia *herpesviridae* (zwłaszcza EBV) lub innymi krętkami, oraz choroby autoimmunologiczne. Dodatni wynik badania serologicznego bez klinicznych objawów typowych dla boreliozy z Lyme nie upoważnia do rozpoznania choroby i jej leczenia.

Łańcuchowa reakcja polimerazowa (PCR) nie powinna być wykorzystywana w diagnostyce rutynowej ze względu na niedostateczną standaryzację w diagnozowaniu zakażeń występujących na terenie Polski. PCR pozwala na wykrycie DNA krętkowego nie określając czy pochodzi z żywych organizmów, a więc dodatni wynik nie jest równoznaczny z aktywnym zakażeniem.

Wykrycie krętków *Borrelia* mikroskopowo lub poprzez hodowlę z tkanek, krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego jest utrudnione i obarczone wysokim odsetkiem wyników fałszywych.

Badanie płynu stawowego jest nieswoiste i nie należy do rutynowych procedur diagnostycznych. Jeżeli jednak zostanie wykonane u chorego z LA wykazuje zwykle obecność do 50 000 leukocytów/ μ l z przewagą neutrofilów i podwyższonym stężeniem białka.

Leczenie

Decyzja o rozpoznaniu i leczeniu boreliozy z Lyme powinna być podejmowana wyłącznie przez lekarza w oparciu o obraz kliniczny z uwzględnieniem wyników badań dodatkowych. Wyniki badań laboratoryjnych nie powinny zawierać żadnych sugestii terapeutycznych. Terapia trwająca przynajmniej 21 dni opiera się na antybiotykoterapii, która w zależności od postaci klinicznej choroby i tolerancji przez pacjenta, obejmuje przede wszystkim: doksycyklinę, amoksycylinę, cefuroksym, ceftriakson lub cefotaksym. Brak jest podstaw naukowych do stosowania wielomiesięcznej antybiotykoterapii lub wielokrotnego powtarzania kuracji. Szczegółowe zalecenia przedstawiono w tabeli 1. Badania serologiczne nie mogą być wykorzystywane do oceny skuteczności leczenia, która powinna być analizowana wyłącznie na podstawie dynamiki obrazu klinicznego.

Profilaktyka

- * Profilaktyka czynna (szczepienia) jest niedostępna.

- * Postawą zapobiegania boreliozie z Lyme jest ochrona ciała przed kleszczami podczas przebywania w rejonach ich występowania, stosowanie repelentów, oraz odpowiednio wczesne ich mechaniczne usuwanie.
- * Profilaktyka poekspozycyjna w formie jednorazowej dawki doksyliny (p.o. 200mg), jest uzasadnione tylko w przypadku mnogiego pokłucia przez kleszcze podczas pobytu w rejonie endemicznym osoby dorosłej pochodzącej spoza tego terenu. Skuteczność tego typu profilaktyki u dzieci nie została dotychczas potwierdzona.

Reinfekcja

Ponowne zachorowanie na boreliozę z Lyme u pacjentów z wcześniej rozpoznawaną chorobą jest mało prawdopodobne, lecz możliwe zwłaszcza u pacjentów pochodzących z obszarów endemicznych. W takich przypadkach konieczne jest wykazanie serokonwersji między ostrą fazą choroby a fazą rekonwalescencji.

Ciąża

Nie udowodniono szkodliwego wpływu zakażenia *Borrelia burgdorferi* u kobiet w ciąży, na rozwój płodu. Kobiety w ciąży oraz matki karmiące z rozpoznaniem boreliozy z Lyme powinny być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 1, lecz z wyłączeniem doksyliny.

Tabela 1

Postępowanie terapeutyczne w różnych postaciach boreliozy z Lyme.

Obraz kliniczny	Lek	Dawkowanie	droga	czas terapii (dni)
- Ukłucie przez kleszcza	obserwacja i uświadomienie możliwych objawów [@]			
- Liczne ukłucia kleszczy w rejonie endemicznym osoby spoza tego terenu [@]	Doksycyklina	1x200 mg	p.o.	1
- Rumień wędrujący - Borrelial lymphocytoma - Porażenie nerwów czaszkowych	Amoksycylina	3x500 mg (dzieci: 50 mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-21
	Aksetyl cefuroksymu	2x500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
	Azytromycyna*	1x 500 mg (dzieci: 10 mg/kg/dz.)	p.o.	7-10
	Klarytromycyna*	2x500 mg (dzieci: 15mg/kg/dz.)	p.o.	14-21
- Zapalenie stawów (pierwszy rzut)	Penicylina V	3x1000 mg	p.o.	14-21
	Amoksycylina	3x500-1000 mg (dzieci: 50 mg/kg/dz.)	p.o.	14-28
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-28
- Neuroborelioza (zap. opon m.-rdz., mózgu, korzeni) - Zapalenie stawów (nawrót) - Zapalenie m. sercowego [#]	Aksetyl cefuroksymu	2x500 mg (dzieci: 30 mg/kg/dz.)	p.o.	14-28
	Ceftriaxone	1x2000 mg (dzieci: 50-75mg/kg/dz.)	i.v.	14-28
	Cefotaxime	3x2000 mg (dzieci: 150-200mg/kg/dz. w 3-4 dawkach)	i.v.	14-28
- Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry	Penicillin G	3-4 MU co 4 godz. (dzieci: 0,2-0,4 MU/kg/dz. w 4- 6 dawkach)	i.v.	14-28
	Amoksycylina	3x500-1000 mg	p.o.	14-28
	Doksycyklina	2x100 mg lub 1x200mg	p.o.	14-28
	Ceftriaxone	1x2000 mg	i.v.	14-28
	Cefotaxime	3x2000 mg	i.v.	14-28
- Zapalenie stawów odporne na antybiotykoterapię	Penicillin G	3-4 MU co 4 godz.	i.v.	14-28
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inna terapia objawowa; należy poszukiwać innej przyczyny dolegliwości			
[@] Ewentualne zastosowanie jednorazowej dawki doksycykliny (p.o. 200mg), jest uzasadnione tylko w przypadku mnogiego pokłucia przez kleszcze podczas pobytu w rejonie endemicznym osoby dorosłej pochodzącej spoza tego terenu.				
* Azytromycyna i Klarytromycyna są zalecane wyłącznie w przypadku rumienia wędrującego u osób z nadwrażliwością na antybiotyki β-laktamowe.				
[#] Zapalenie mięśnia sercowego może być leczone do 21 dni, przy czym w przypadku szybkiej poprawy dopuszczalne jest kontynuowanie leczenia antybiotykami doustnymi (jak rumień wędrujący).				