

BORELIOZA Z LYME OD ROZPOZNANIA DO LECZENIA



Mgr Barbara Jagiencarz - Starzec
Szpital Wojewódzki
im. Św. Łukasza w Tarnowie

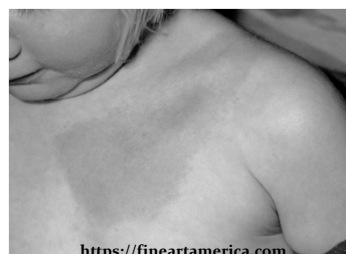


- ❖ Termin borelioza z Lyme pochodzi od nazwy miejscowości w stanie Connecticut (USA), gdzie co najmniej od 1972 roku stwierdzano formę zapalenia stawów ze szczytem zachorowań latem i wczesną jesienią.
- ❖ Badania retrospektywne rozpoczęte przez A. Steere, S. Malawista i wsp. z Uniwersytetu w Yale pozwoliły na opisanie w 1977 roku *Lyme arthritis* (LA) jako oddzielnej jednostki chorobowej przenoszonej przez kleszcze.
- ❖ W 1982 roku powiązano ją z odkrytym przez Burgdorfera krętkiem *Borrelia*.
- ❖ Borelioza z Lyme (ECDC): wielonarządowa choroba zakaźna wywołana przez krętka z rodzaju *Borrelia burgdorferi*.
- ❖ Występowanie: endemicznie (kraje klimatu umiarkowanego półkuli północnej).



<https://pl.wikipedia.org/wiki/Borelioza>

Postać	Okres wylegania	Objawy
Wczesna zlokalizowana	1-8 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • rumień wędrujący (erythema migrans - EM); • miejscowa limfadenopatia; • Borrelial limfocytoma (dawniej chłoniak limfatyczny skóry - lymphadenosis benigna cutis - LBC); • łagodne objawy ogólne;
Wczesna rozsiana	3-26 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • rumień mnogi (erythema migrans multifocolaris - EMM); • neuroborelioza (NB) przebiegająca najczęściej pod postacią zomr, mózgu, rdzenia, korzeni nerwowych, zapalenia nerwów czaszkowych (VII); • boreliozowe ostre zapalenie stawów (LA); • ostre zapalenie mięśnia sercowego; • zapalenie siatkówki i naczyniówki oka;
Późna	>6-12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • neuroborelioza (NB) manifestująca się jako zapalenie mózgu i rdzenia (encephalomyelitis), zomr i mózgu (meningoencephalitis), neuropatie obwodowe; zaburzenia psychiatryczne; • boreliozowe ostre zapalenie stawów (LA); • przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn (acrodermatis chronica atrophicans - ACA);





Czynnikiem etiologicznym boreliozy z Lyme są krętki tworzących kompleks *Borrelia burgdorferi sensu lato*, do której zalicza się obecnie 18 genogatunków. Kilka z nich posiada udowodnioną chorobotwórczość wobec człowieka.

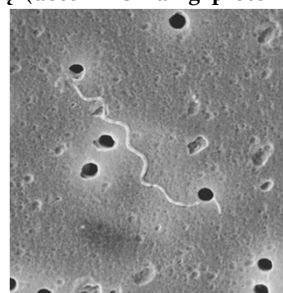
- ❖ *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (USA);
- ❖ *Borrelia garinii*; *Borrelia afzelii*; *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Europa);
- ❖ Obecnie za chorobotwórczą dla człowieka uważa się również *Borrelia bavariensis* (Europa).

Potencjalnie patogenne są: *Borrelia bissetti* (USA); *Borrelia valaisiana* (Europa); *Borrelia lusitaniae* (Europa/rola niejasna); *Borrelia spielmanii* (Europa) i *Borrelia kurtenbachii*.

W przypadku niektórych genogatunków zaobserwowano tropizm narządowy:

- ❖ *Borrelia afzelii*: ACA.
- ❖ *Borrelia garinii*: NB.
- ❖ *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* i *Borrelia afzelii*: LA.

- ❖ Krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato*: bakterie należące do rzędu Spirochaetales, rodziny Spirochaetaeaceae; długie, ruchliwe bakterie G (-).
- ❖ Posiadają wydłużoną, silnie skręconą komórkę z przebiegającym pod błoną zewnętrzną włóknem osiowym. Na biegunie komórki: 7-11 wici (!).
- ❖ Cechuje je liniowe DNA (!).
- ❖ Błona zewnętrzna zawiera białka będące silnymi Ag i biorące udział w kolonizacji i penetracji oraz odpowiedzi immunologicznej na zakażenie.
- ❖ Istotną grupą białek są lipoproteiny. Opisano grupę lipoprotein: OspA (outer surface protein A), OspB i OspC, OspD, OspE, OspF, OspG.
- ❖ Inną grupą białek są białka wiążące dekorynę (decorin binding protein) DbpA i DbpB.



<https://link.springer.com/artic>

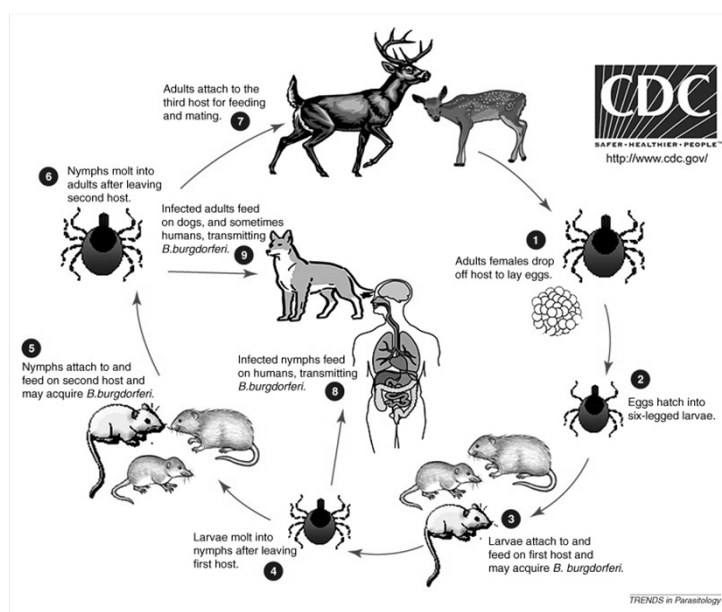
- ❖ Za transmisję zakażenia odpowiedzialne są gatunki kleszczy z rodzaju *Ixodes* (*Ixodes ricinus*; *Ixodes persulcatus*; *Ixodes pacificus*; *Ixodes scapularis*) oraz *Dermacentor* (*Dermacentor reticulatus*).
- ❖ Stanowią one jedyny potwierdzony wektor zakażenia.
- ❖ Kleszcze przechodzą trzy stadia rozwojowe, przy czym każde z nich może być formą wektorową.
- ❖ Człowiek może być żywicielem przypadkowym każdej formy rozwojowej kleszcza, co zwiększa ryzyko zakażenia.



<https://www.mp.pl>



<https://www.medianauka.pl>



❖ Boreliozę z Lyme diagnozuje się na podstawie objawów klinicznych, wywiadu epidemiologicznego oraz testów laboratoryjnych.

❖ Metody bezpośrednie: metoda PCR; hodowle *Borrelia spp.* na podłożach mikrobiologicznych; uwidocznienie krętków w materiale biologicznym.

❖ Metody pośrednie: badania serologiczne: pozwalają stwierdzić obecność swoistych przeciwciał względem Ag krętków *Borrelia spp.*

❖ Podstawą rozpoznania laboratoryjnego boreliozy z Lyme są badania serologiczne (surowica, a w przypadku objawów neurologicznych również z CSF). Nie zaleca się wykonywania badań serologicznych z płynu stawowego (możliwość wystąpienia nieswoistych reakcji). Nie pozwalają na odróżnienie czynnej infekcji od stanu po przebytej chorobie.

❖ Obowiązująca metoda diagnostyczna jest dwuetapowa. Pierwszy etap: badanie obecności swoistych przeciwciał klasy IgM/IgG (zależnie od postaci klinicznej) testem przesiewowym (ELISA). Drugi etap: weryfikacji ich obecności testem potwierdzenia (technika immunoblot/Westernblot).

Postać zakażenia	Diagnostyka laboratoryjna
Rumień wędrujący (EM)	Wystąpienie typowego EM nie wymaga badań serologicznych. Nietypowy EM: konieczna diagnostyka serologiczna/diagnostyka molekularna (PCR wycinka skóry).
Chłoniak limfocytowy skóry (BL)	Wymaga potwierdzenia met. serologicznymi: detekcja przeciwciał IgM; i/lub IgG metodą ELISA. Nietypowy BL: diagnostyka molekularna (PCR wycinka skóry).
Neuroborelioza (NB)	Badanie CSF-pleocytoza limfocytarna; detekcja przeciwciał IgM i/lub narastanie miana IgG metodą ELISA ; wewnątrzoponowa synteza Ab. przeciwko <i>B. burgdorferi</i> ; badanie CSF technikami biologii molekularnej (PCR).
Postać sercowa (LC)	Detekcja przeciwciał IgM i IgG metodą ELISA.
Zapalenie stawów (LA)	Detekcja przeciwciał IgM i IgG metodami ELISA (zależnie od stopnia zaawansowania); badanie płynu stawowego technikami biologii molekularnej (PCR).
Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry (ACA)	Detekcja przeciwciał IgG metodą ELISA; badanie wycinka skóry: histopatologiczne oraz technikami biologii molekularnej (PCR).

TEST PRZESIEWOWY - ELISA/ (IIFT) - oznaczanie poziomu przeciwciał testem jakościowym/półilościowym/ilościowym o wysokiej czułości.



ELISA (-)

Diagnostykę zakończyć na tym etapie (wyjątek: podejrzenie boreliozy z Lyme we wczesnym stadium - powtórzyć badania za 2-3 tygodnie).

TEST PRZESIEWOWY - ELISA (IIFT) - oznaczanie poziomu przeciwciał testem jakościowym/półilościowym /ilościowym o wysokiej czułości.



ELISA (+) / (+/-)



TEST POTWIERDZENIA - WESTERNBLOT (WB) - weryfikacja rezultatów badania metodą ELISA testem o wysokiej specyficzności.

Uwaga: test WB jest testem potwierdzającym wynik badania przesiewowego i nie może być stosowany samodzielnie, z pominięciem pierwszego etapu badania diagnostycznego.

Uwaga: pozytywny wynik testu potwierdzającego powinien być zawsze interpretowany przez lekarza wraz ze współistniejącymi objawami klinicznymi.

Rodzaj wyniku	Interpretacja
Falszywie negatywny wynik serologiczny.	Zakażenie przed 3-4 tyg.: brak odpowiedzi immunologicznej ze względu na wczesny etap zakażenia (zgodnie z rekomendacjami PTEiLChZ serokonwersja w przypadku boreliozy z Lyme następuje po 2 tyg.). Przy badaniu przeciwciał w klasie IgM należy pamiętać o możliwości wystąpienia wyników fałszywie negatywnych spowodowanych obecnością swoistych przeciwciał w klasie IgG, konkurującymi o miejsca wiązania antygeny z przeciwciałami klasy IgM.
Falszywie pozytywny wynik serologiczny.	Przeciwciała klasy IgM swoiste wobec krętków <i>Borrelia</i> zwykle zanikają w ciągu 4-6 miesięcy, ale mogą przetrwać w organizmie wiele lat, niezależnie od skuteczności leczenia zakażenia; reakcje krzyżowe; choroby z autoagresji; obecność czynnika reumatoidalnego. Po antybiotykoterapii są produkowane przeciwciała: wynik nie świadczy o wciąż utrzymującym się zakażeniu.
Rozbieżność pomiędzy testem przesiewowym a testem potwierdzenia.	U osób we wczesnym stadium choroby w przypadku dodatniego wyniku testu typu ELISA w klasie IgM, a ujemnego testu typu immunoblot, należy rozważyć powtórzenie drugiego etapu diagnostyki po upływie 2 - 4 tygodni.
Falszywie pozytywny PCR.	Obecność martwych krętków.

Neuroborelioza (1922 pierwszy opis objawów neuroboreliozy (Garin, Bujadoux; powiązanie z objawami neurologicznymi Alfred Bannwarth):

1. Równoczesne lub stopniowe zajęcie różnych poziomów układu nerwowego.
2. Obserwuje się zwiększoną pleocytozę CSF (zwykle 10-100 leukocytów/mm³).
Uwaga !!! u osób we wczesnej fazie choroby, z obniżoną odpornością i w rzadkich przypadkach neuroboreliozy wywołanej przez *Borrelia afzelii* liczba komórek w CSF może pozostać w normie.
3. Zgodnie z rekomendacjami EFNS pewne rozpoznanie neuroboreliozy OUN może być ustalone, jeśli spełnione są następujące kryteria:
 - ❖ obecność objawów neurologicznych przemawiających za neuroboreliozą (po wykluczeniu innych przyczyn);
 - ❖ stwierdzenie pleocytozy w CSF;
 - ❖ potwierdzenie wewnątrzoponowej syntezy Ab przeciwko *B. burgdorferi*.
4. Zgodnie z rekomendacjami EFNS możliwe rozpoznanie neuroboreliozy jeżeli spełnione są przynajmniej dwa z trzech poniższych kryteriów: obecność objawów neurologicznych pod postacią obwodowej neuropatii; późne zmiany skórne w postaci ACA; swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w surowicy. Neuropatia obwodowa występuje u około połowy chorych z ACA.
5. Obiecującym markerem jest oznaczanie poziomu chemokiny CXCL13 w CSF.

Zgodnie z rekomendacjami celem rozpoznania neuroboreliozy niezbędne jest stwierdzenie wewnątrzoponowego wytwarzania przeciwciał swoistych dla *Borrelia*. W tym celu wylicza się tzw. względny wskaźnik wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał CSF/surowica (CSQrel). Współczynnik CSQrel. wyjaśnia, czy obecne w OUN przeciwciała anti-*Borrelia* wynikają z dyfuzji poprzez barierę krew-mózg, czy zostały wyprodukowane wewnątrzoponowo wskutek neuroinfekcji. W celu obliczenia CSQrel. Należy pobrać próbki: CSF i surowicy i oznaczyć w nich:

1. specyficznych przeciwciał anti-*Borrelia* w surowicy (IgG / IgM);
2. specyficznych przeciwciał anti-*Borrelia* w CSF (IgG/IgM);
3. całkowity poziom przeciwciał danej klasy (IgG / IgM) w surowicy ;
4. całkowity poziom przeciwciał danej klasy (IgG / IgM) w CSF;
5. poziom albumin w surowicy;
6. poziom albumin w CSF;

Interpretacja wyników:

Indeks PMR/surowica <1,4: przeciwciała nie są produkowane w OUN

Indeks PMR/surowica 1,5 -2,0: wynik wątpliwy

Indeks PMR/surowica >2,0 swoiste Ab dla *Borrelia burgdorferi* są wytwarzane wewnątrzoponowo - zakażenie OUN

PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme

- ❖ Nie powinien być stosowany jako test pierwszego wyboru.
- ❖ *Borrelia burgdorferi sensu lato*: najczęściej wykrywane są sekwencje kodujące flagelinę, białka Osp, 16S-RNA i 5S-23S-RNA.
- ❖ Test PCR brak standaryzacji.
- ❖ Ograniczenia metody: liczba krętków w zakażonych tkankach i płynach ciała jest b. niska, a czułość badania PCR może być obniżona na skutek degradacji DNA podczas transportu próbki, jej przechowywania i przetwarzania.
- ❖ Na wynik badania wpływa: obecność w materiale DNA gospodarza oraz hamujący wpływ składników tkankowych tj. hemoglobina/heparyna/porfiryny.
- ❖ W przypadkach, kiedy badanie serologiczne jest mało wiarygodne np. u chorych o obniżonej odporności, poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, jak również we wczesnym stadium choroby, zalecane jest wykonanie badania PCR z: wycinka skóry (EM/ACA); CSF; płynu stawowego/chrząstki stawowej. Nie zaleca się PCR z krwi.
- ❖ Zgodnie z rekomendacjami PTEiLChZ w LA, jeśli istnieje podejrzenie, że jest ono antybiotykooporne, zaleca się zbadanie obecności DNA bakterii w płynie stawowym/synowium.



<https://www.bio-sell.de>

Krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato* są bakteriami o bardzo dużych wymaganiach wzrostowych. Hodować je można na bogatym, płynnym podłożu Barbour - Stonner - Kelly`ego (BSK) oraz jego modyfikacjach np. BSK-H; BSK - HI.

Czułość metody hodowlanej w II stadium choroby waha się od około 10 do 30 %. Najczęściej dodatnie posiewy uzyskuje się z bioptatów skóry (rumień wędrujący): 50-85 %, z CSF/chrząstki stawowej: około 10 %.

Ponadto na rynku dostępne są następujące metody:

- ❖ Oznaczenie chemokiny CXCL13 odpowiedzialnej za migrację limfocytów B do ognisk lokalizacji bakterii.
- ❖ Oznaczenie antygenu krętka w moczu LUAT (Lyme Urine Antigen Test) i CSF.
- ❖ Poszukiwanie cyst, sferoplastów albo L form *Borrelia burgdorferi*.
- ❖ Ocena subpopulacji limfocytów o fenotypie CD57+/CD3, która według niektórych badaczy jest obniżona w fazie późnej choroby.
- ❖ Test transformacji blastycznej LTT (Lymphocyte Transformation Test). Ocenia wczesną odpowiedź komórkową na infekcję krętka, zanim rozwiną się mechanizmy odpowiedzi humoralnej.
- ❖ Test ELISpot zmodyfikowana metoda LTT.
- ❖ Test KKI: próba rozbicia krążących kompleksów immunologicznych przed ich oceną metodą ELISA/immunoblot.
- ❖ Poszukiwanie materiału genetycznego *Borrelia spp.* w usuniętym kleszczu metodą PCR (!).

Leczenie boreliozy z Lyme budzi wiele kontrowersji.

❖ **IDSA:** w leczeniu zaleca się antybiotykoterapię przez 2 - 4 tygodnie. Odpowiednio wcześnie wdrożona daje nadzieję na całkowity zanik objawów, który jednocześnie jest jedynym dowodem na skuteczność leczenia.

❖ **ILADS** (Międzynarodowe Towarzystwo ds. Boreliozy i Chorób z Nią Powiązanych): klasyczna 21-dniowa antybiotykoterapia skuteczna jest tylko w I fazie zakażenia, w czasie gdy występuje rumień wędrujący. W przypadku późniejszych stadiów zaleca wysokie, często skojarzone dawki antybiotyków (nawet kilka miesięcy).

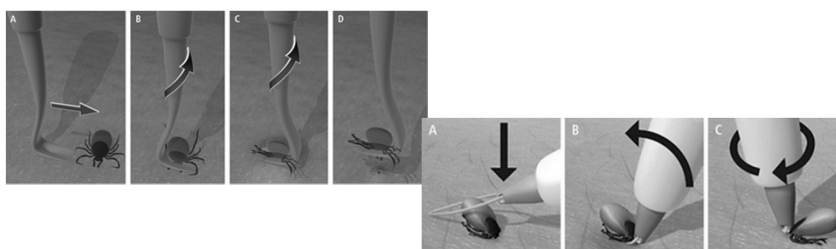
	Postać boreliozy z Lyme	Antybiotyk	Droga podania	Dawka	Czas leczenia
WCZESNA	Erythrema migrans (EM)	Doksacyklina	p.o.	2x100 mg	14-21 dni
		Amoxicyklina	p.o.	1,5 - 2,0 g /24 h	14-21 dni
		Cefuroksym axetyl	p.o.	2x500 mg	14-21 dni
		Azytromycyna	p.o.	2x250 mg	5-10 dni
	Borrelial lymphoma (BL)	Doksacyklina	p.o.	2x100 mg	14-28 dni
		Amoxicyklina	p.o.	1,5 - 2,0 g /24 h	14-28 dni
		Cefuroksym axetyl	p.o.	2x500 mg	14-28 dni
	Lyme carditis (LC)	Doksacyklina	p.o.	2x100 mg	14-30 dni
		Amoxicyklina	p.o./i.v.	1,5 - 2,0 g /24 h	14-30 dni
	Neuroborelioza (NB)	Ceftriakson	i.v.	2,0 g/dobę	14-30 dni
Doksacyklina		p.o.	2x100 mg	14-28 dni	
Lyme arthritis (LA)	Ceftriakson	i.v.	2,0 g/dobę	14-28 dni	
	Doksacyklina	p.o./i.v.	2x100 mg	14 -28 dni	
PÓŹNA	Neuroborelioza (NB)	Ceftriakson	i.v.	2,0 g/dobę	21-28 dni
		Doksacyklina	p.o./i.v.	2x100 mg	28 dni
	Lyme arthritis (LA)	Ceftriakson	i.v.	2,0 g/dobę	28 dni
		Doksacyklina	p.o.	2x100 mg	14-21 dni
	Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn (ACA)	Amoxicyklina	p.o./i.v.	1,5 - 2,0 g/24 h	14-21 dni
		Cefuroksym axetyl	p.o.	2x500 mg	14-21 dni
		Ceftriakson	i.v.	2,0 g/dobę	14-21 dni

Profilaktyka boreliozy z Lyme:

❖ Unikanie ekspozycji na kleszcze: stosowanie odzieży ochronnej (długie rękawy/nogawki; buty z wysokimi cholewkami; nakrycia głowy) i repelentów (DEET) oraz dokładne oglądanie ciała.

❖ Profilaktyka poekspozycyjna: stosowanie antybiotyków jako profilaktyki poekspozycyjnej nie jest zalecane rutynowo. Rozważyć w przypadku wielokrotnego pokłucia przez kleszcze w czasie występowania w rej. endemicznym.

❖ Profilaktyka czynna w postaci szczepionki aktualnie nie jest dostępna. W 1998 roku w USA wprowadzono monowalentną szczepionkę LYMERix (SmithKline Beecham (Ag białko OspA), wycofaną 2002 roku (NOP). Ostatnie badania doprowadziły do opracowania poliwalentnej szczepionki (VLA15), zawierająca różne serotypy białka OspA (od grudnia 2018 II faza badań klinicznych).



Narażenie na kontakt z wektorami będącymi nosicielami wielu patogenów stwarza ryzyko wystąpienia infekcji mieszanych (koinfekcji). Największe znaczenie mają infekcje w przypadku boreliozy z Lyme, której mogą towarzyszyć *Anaplasma phagocytophilum* i/lub *Babesia spp.* Inne potencjalne czynniki koinfekujące w boreliozie to *Ehrlichia spp.* i *Bartonella spp.* Koinfekcje zaostwiają przebieg boreliozy. Komercyjnie są dostępne panele diagnostyczne wykazujące mieszane infekcje odkleszczowe. Coraz częściej w diagnostyce tego typu chorób wykorzystuje się metodę RT PCR.

Reinfekcja: zakażenie *Borrelia burgdorferi sensu lato* nie powoduje trwałej odporności. Opisano dobrze udokumentowane przypadki ponownego zachorowania na boreliozę, zwłaszcza u pacjentów pochodzących z terenów endemicznych. Do rozpatrywania reinfekcji konieczne jest wykazanie serokonwersji między ostrą fazą choroby a fazą rekonwalescencji.



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ