



# Borelioza: europejskie spojrzenie na diagnostykę i leczenie

Gerold Stanek<sup>a</sup> i Franc Strle<sup>b</sup>

## CEL PRACY

W Europie borelioza jest częstą chorobą, ale koncepcje dotyczące diagnostyki i leczenia nadal stanowią przedmiot dyskusji. Fałszywie dodatnie wyniki badań mikrobiologicznych mogą prowadzić do niepotrzebnego leczenia antybiotykami, które nawet w przypadkach rzeczywistej choroby jest czasem zbędnie przedłużane. Przegląd obejmuje wyniki nowych badań nad rozpoznawaniem, leczeniem i eko-epidemiologią tej choroby.

## OSTATNIE DONIESIENIA

W Europie przeprowadzone od czasu ostatniego dorocznego przeglądu najnowsze badania dotyczyły głównie diagnostyki. Udoskonalenie metod serologicznych było możliwe dzięki zastosowaniu wielu rekombinantów i peptydów antygenowych lub po prostu najczęstszego antygenu docelowego do wykrywania swoistych przeciwciał – immunoglobuliny G lub immunoglobuliny M przeciwko *Borrelia burgdorferi* w szerokim znaczeniu (*sensu lato*), czyli czynnikowi wywołującemu boreliozę. W dziedzinie leczenia potwierdzenie znalazły wyniki wcześniejszej pracy dotyczącej skuteczności doustnego leczenia neuroboreliozy. Badania nad ekologią wektorów i patogenów przyczyniają się do wyjaśnienia aspektów epidemiologicznych.

## PODSUMOWANIE

W Europie wzrasta powszechna świadomość problemu boreliozy, co ma związek z rosnącą liczbą publikacji, informacji pojawiających się w internecie, mediach i pochodzących z grup wsparcia dla pacjentów. W publikacjach naukowych i medycznych nacisk położony jest na poprawę diagnostyki laboratoryjnej, potwierdzenie protokołów leczenia i ekologię wektorów i patogenów.

## SŁOWA KLUCZOWE

diagnostyka, Europa, borelioza, leczenie

## Wprowadzenie

Jak należy prawidłowo diagnozować boreliozę? Jest to palące pytanie w codziennej praktyce. Panuje powszechna zgoda, że typowy rumień wędrujący stanowi rozpoznanie kliniczne, ale w przypadku wszystkich innych objawów konieczne jest potwierdzenie laboratoryjne.<sup>1</sup> Historia leczenia boreliozy w Europie zaczyna się od połowy XX wieku, kiedy po II wojnie światowej do powszechnego użytku weszły antybiotyki. Penicylina okazała się skuteczna w przypadku zanikowego zapalenia skóry kończyn (*acrodermatitis chronica atrophicans*), rumienia wędrującego (*erythema migrans*), chłoniaka limfocytarnego skóry (*lymphadenosis benigna cutis*), jak również zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych towarzyszącego rumieniowi wędrującemu.<sup>2</sup> Schemat leczenia boreliozy antybiotykami jest dostępny na stronie European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB; [www.eucalb.com](http://www.eucalb.com)). Jest to stale uaktualniana strona przeznaczona dla lekarzy, badaczy i wszystkich zainteresowanych wiarygodnymi i zwięzłymi informacjami na temat boreliozy. Podlega ona ocenie europejskiej grupy ekspertów i jest stale poprawiana. Przygotowuje się uaktualnioną wersję definicji przypadku klinicznego – pierwszą opublikowano w 1996 roku<sup>3</sup> – aby określić ramy głównych objawów klinicznych boreliozy w

<sup>a</sup>Department of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>b</sup>Department of Infectious Diseases, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Adres do korespondencji:  
Professor  
Gerold Stanek, MD,  
Department of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Vienna, Kinderspitalgasse 15, 1095 Vienna, Austria  
e-mail: [gerold.stanek@meduniwien.ac.at](mailto:gerold.stanek@meduniwien.ac.at)

Current Opinion in Infectious Diseases  
2009, 22: 450–454

Europie. Oprócz tego narodowe towarzystwa naukowe zajmujące się chorobami zakaźnymi oraz inne opracowały w swoich językach wytyczne (lub zrobią to w przyszłości) odnośnie do rozpoznawania, leczenia i zapobiegania tej chorobie.<sup>4,5</sup>

## Strategia przeszukiwania piśmiennictwa

Przeszukaliśmy bazę danych PubMed z ostatnich 12 miesięcy uwzględniając wszystkie publikacje z 2008 roku i używając słów kluczowych *Lyme borreliosis*, *Borrelia* oraz specyfikacji antimicrobials, biology, clinical, diagnosis, ecology, epidemiology, guidelines, laboratory diagnosis, pathogenicity, prevention i research requirements. Ponadto przeszukiwanie Medline przeprowadzono przy użyciu nagłówka Europe i specyfikacji *Lyme borreliosis*, treatment, laboratory diagnosis, prevention i management. Te poszukiwania pozwoliły uzyskać około 500 wyników. Wybrano publikacje europejskich zespołów badaczy i wykluczono z nich komentarze oraz artykuły napisane w innych językach niż angielski z wyjątkiem dotyczących krajowych zaleceń lub wytycznych. Z pozostałych publikacji wybrano kontrolowane badania kliniczne i badania kontrolowane dotyczące testów diagnostycznych lub procedur.

Trzeba zaznaczyć, że ponad 80% wszystkich pozycji piśmiennictwa na temat boreliozy znalezionych w PubMed to prace badaczy i lekarzy ze Stanów Zjednoczonych. Dostępnych było zaledwie kilka artykułów opublikowanych przez autorów spoza Ameryki Północnej i Europy.

## Co w ostatnim czasie było częstym tematem badań lub dyskusji?

Publikacje autorów europejskich uwzględnione w tym przeglądzie skupiały się na aspektach klinicznych i diagnostyce laboratoryjnej (48%), epidemiologii i ekologii (30%) i w mniejszym zakresie na patogenezie (11%), wytycznych i wymaganiach badawczych (6%), aspektach badań podstawowych (4%), prewencji (2%) i nowych lekach przeciwbakteryjnych (1%). Autorzy pochodzili z Niemiec, Francji, Czech, Polski, Szwecji, Słowenii, Włoch, Austrii, Wielkiej Brytanii, Norwegii, Szwajcarii, Holandii, Turcji, Słowacji, Portugalii, Hiszpanii, Rosji, Izraela, Irlandii, Finlandii, Danii i Belgii. Inne kraje również mogły przyczynić się do badań w tej dziedzinie, ale listę ogranicza wymóg skupienia się na publikacjach z ostatnich 12 miesięcy.

## Udział ekologii

Uważa się, że zmiany klimatyczne są odpowiedzialne za wzrost zimowej aktywności *Ixodes ricinus*, rozprzestrzenienie się populacji kleszczy na północ Skandynawii i do

wyżej położonych rejonów Europy Środkowej oraz zmianę dynamiki i schematu sezonowej aktywności tego kleszcza.<sup>6</sup> Wątpliwości budzi jednak rola zmian klimatycznych we wzroście częstości zachorowań w populacji europejskiej związanych z przeniesieniem choroby przez wektory. Bardziej prawdopodobne jest, że odpowiada za to wzrost świadomości i znajomość zmieniających się czynników ryzyka.<sup>7</sup> Nowoopracowane techniki badawcze wpłyną również na poziom wiedzy o stale zmieniających się naturalnych warunkach bytowania zwierząt rezerwuarowych. Opublikowano wiele badań dotyczących zwierząt rezerwuarowych dla różnych patogenów rozwijających się w organizmie kleszczy, w tym *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.). Ich celem była charakterystyka izolatów *Borrelia* uzyskanych z kleszczy, identyfikacja *Borrelia* u ptaków i gryzoni, zbadanie zmienności europejskiego *I. ricinus*, ocena rozpowszechnienia kleszczy za pomocą geograficznych systemów informacji i ocena wpływu wprowadzenia dużych roślinożerców na obfitość kleszczy *I. ricinus* i ich zakażenie boreliozą.<sup>8-13</sup>

## Rozpoznanie boreliozy

W przebiegu boreliozy najczęściej zajęтым narządem jest skóra. Rumień wędrujący jest jedynym objawem, który można pewnie rozpoznać w badaniu przedmiotowym. Wszystkie inne objawy skórne wymagają potwierdzenia badaniami laboratoryjnymi.

## CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA DIAGNOSTYKĘ LABORATORYJNĄ BORELIOZY W EUROPIE

Idealnym laboratoryjnym wsparciem we wszystkich chorobach bakteryjnych, jak również w boreliozie, byłoby bezpośrednie wykrycie czynnika etiologicznego przez wyhodowanie go z miejsca zakażenia. Hodowla *Borrelia* z próbek pobranych od człowieka jest jednak nie tylko pracochłonna, ale dla osiągnięcia dobrych wyników wymaga również doświadczenia i umiejętności. Ponadto laboratorium musi zagwarantować identyfikację wyizolowanych krętków na poziomie gatunku i podgatunku. W Europie, w odróżnieniu od Stanów Zjednoczonych, gdzie występuje wyłącznie *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), boreliozę wywołują przynajmniej trzy gatunki *Borrelia*, a mianowicie *B. afzelii*, *B. garinii* i *B. burgdorferi* s.s. Ponadto istnieją doniesienia, że *B. spielmannii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* i *B. bissettii* są w Europie rzadkimi lub potencjalnymi przyczynami choroby u ludzi. Określono podtypy kilku z tych gatunków.<sup>14</sup>

## AKTUALNE KONCEPCJE NA TEMAT SEROLOGICZNYCH METOD WYKRYWANIA BORELIOZY

W związku ze złożonością hodowli *Borrelia*, zazwyczaj preferuje się pośrednie metody wykrywania zakażenia. Najczęściej wykorzystuje się metody serologiczne po-

zwalające na wykrycie przeciwciał surowiczych klasy G (IgG) i M (IgM) przeciwko *B. burgdorferi s.l.* Wynik badania serologicznego nie pozwala na rozpoznanie aktywnego lub przebytego zakażenia bez dokładnej znajomości stanu klinicznego danego pacjenta. Swoiste przeciwciała można wykryć również u osób zdrowych, a zwłaszcza w eksponowanych na kleszcze grupach danych populacji na terenach endemicznych. Na wynik badania wpływa również zastosowany, jako antygen genogatunek, różnice w przygotowaniu antygeny i różnice koncepcyjne między testami. W celu potwierdzenia swoistości wyników uzyskanych za pomocą testu przesiewowego, takiego jak ELISA, wprowadzono protokół, w którym po samym teście wykonuje się immunoblotting. Czy nadal jest to najlepszy sposób postępowania, pozostaje kwestią otwartą.

#### OCENA TESTÓW SERODIAGNOSTYCZNYCH

Wykorzystanie różnych genogatunków, takich jak *B. afzelii* i *B. garinii* w postaci kompletnych antygenów komórkowych lub antygenów otrzymanych na drodze sonikacji, prowadzi do uzyskania istotnie różniących się wyników zarówno w testach własnych (in-house assays) [test immunofluorescencyjny (immunofluorescence assay, IFA) i ELISA], jak i w porównywalnych testach komercyjnych immunoblot.<sup>15</sup> Czulość i swoistość komercyjnych testów serologicznych (ELISA, IFA oraz testu immunoblot z użyciem linii rekombinantów, złożonego z kilku odrębnych antygenów pochodzących z różnych szczepów *Borrelia*) w badaniu surowic pacjentów, u których rozpoznano boreliozę, również jest różna. Stwierdzono, że immunoblot i ELISA są istotnie czulsze niż IFA. Białko A wiążące dekorynę (decorin-binding protein, DbpA) oraz białko VlsE wykazały się najwyższą czulością w testach na obecność IgG w surowicach chorych na zapalenie stawów. Podlegające ekspresji *in vivo* białka DbpA i VlsE mogą poprawić możliwości diagnostyczne testów ELISA opartych na kompletnych antygenach komórkowych.<sup>16</sup> W użytym w tym badaniu komercyjnym teście ELISA do oznaczania IgG wykorzystano mieszaninę natywnego i rekombinowanego VlsE uzyskanego z trzech genogatunków, *B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii* i *B. afzelii*, a do oznaczania IgM – ekstrakt detergentowy szczepu PKo *B. afzelii*. Wyniki porównano z uzyskanymi w jednostopniowym chemiluminescencyjnym teście immunologicznym typu „sandwich” (chemiluminescence immunoassay, CLIA). W CLIA w teście na obecność IgG do pokrycia cząstek magnetycznych wykorzystuje się tylko jeden rekombinowany antygen VlsE, uzyskany z *B. garinii*, a do oznaczania IgM wykorzystuje się rekombinowane OspC, uzyskane ze szczepu PKo *B. afzelii*. Tych dwóch testów użyto do wykrywania przeciwciał klasy IgG i IgM przeciwko *B. burgdorferi s.l.* w próbkach surowicy pacjentów z rumieniem wędrującym o etiologii

potwierdzonej hodowlą.<sup>17</sup> Obydwa testy odznaczały się dobrą swoistością, przy czym test ELISA był nieco bardziej swoisty niż CLIA. Dlatego wydaje się, że pojedynczy swoisty antygen służący do wykrywania przeciwciał klasy IgG i IgM przeciw *B. burgdorferi s.l.* może wystarczyć do uzyskania wiarygodnego wyniku.

Są również inne antygeny, które mogłyby pomóc, takie jak białko powierzchniowe *B. burgdorferi s.s.* BbCRASP-2 (complement regulator-acquiring surface protein 2). Sekwencja tego antygeny jest wysoce konserwowana wśród szerokiego zakresu szczepów krętków wywołujących boreliozę i dlatego antygen BbCRASP-2 może być przydatny w teście serologicznym o szerokim zakresie.<sup>18</sup> Ta sugestia wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Inny projekt badawczy koncentrował się wokół antygenów niebiałkowych, takich jak antygeny glikolipidowe, w tym oczywisty składnik immunogeny 6-O-acetylocholesterolo  $\beta$ -D-galaktopiranozyd (ACGal) izolowany z *B. burgdorferi s.s.* W komórkach *B. garinii* i *B. afzelii* wykazano również obecność dużych ilości antygeny ACGal. Surowice pacjentów, u których rozpoznano boreliozę, zawierają przeciwciała przeciwko ACGal, zatem antygen ten może być ciekawym narzędziem pozwalającym na ulepszenie serodiagnostyki, jak również do wykorzystania w nowatorskich strategiach szczepień.<sup>19</sup>

W badaniu prospektywnym<sup>20</sup> oceniano czy serologia, a zwłaszcza immunoblotting z użyciem antygenów rekombinowanych i peptydowych równoległe z VlsE, jest w stanie pomóc w ocenie klinicznej pacjentów z rumieniem wędrującym po leczeniu. Badanie wykazało brak korelacji między wynikami testu immunoblot a parametrami związanymi z leczeniem. Wysłano zatem wniosek, że immunoblotting nie jest pomocny w klinicznej ocenie pacjentów z rumieniem wędrującym po leczeniu. Ponadto, nawet nowo opisane oraz, w przypadku testów diagnostycznych, skomercjalizowane antygeny nie rozwiązały dotąd problemu różnicowania między zakażeniem aktywnym a przebytym.

#### ZASTOSOWANIE TECHNIKI POWIELANIA KWASÓW NUKLEINOWYCH

Obecnie narasta tendencja do stosowania bezpośrednich metod wykrywania, takich jak PCR. Porównano czulość dwóch testów PCR i hodowli w wykrywaniu *Borrelia sp.* w próbkach skóry 150 pacjentów z typowym rumieniem wędrującym.<sup>21</sup> *Borrelia* wyizolowano w hodowli materiału pochodzącego od 49% chorych, wewnętrzna PCR (nested PCR), w której powielano region rrf-rrl, dała 71% wyników dodatnich, natomiast PCR, w której celem był gen flagelliny, dała 24% wyników dodatnich. Po przeprowadzeniu reakcji restrykcji enzymem restrykcyjnym MluI, elektroforeza w zmiennym polu elektrycznym pozwoliła na identyfikację 95% izolatów, z których 84% sta-

nowiła *B. afzelii*, a 16% *B. garinii*. Po przeprowadzeniu reakcji restrykcji MseI produktów PCR powielającej międzygenowy region rrf-rrl, *B. afzelii* zidentyfikowano w 68% próbek, *B. garinii* w 21%, a oba gatunki w 10% próbek. Przy stosowaniu obu metod, hodowli i PCR, całkowitą zgodność uzyskano w 80% przypadków. Wewnętrzna PCR cechowała się największą czułością w wykrywaniu *Borrelia* w zmianach skórnych typu rumienia wędrującego, dalsze miejsce zajmowała hodowla i PCR, której cel stanowił gen flagelliny. W chwili obecnej rozpoznanie boreliozy opiera się głównie na wynikach badań serologicznych, ale bezpośrednio wykrycie *B. burgdorferi s.l.* metodą PCR jest bardziej pożądane, zwłaszcza w diagnostyce aktywnego zakażenia, o ile metodę uda się udoskonalić na tyle, aby była wiarygodna, łatwa do zastosowania, ekonomiczna i czuła.

#### WYKRYWANIE PRZECIWCIAŁ INTRATEKALNYCH PRZECIWKO *BORRELIA*

W rozpoznawaniu neuroboreliozy wysiłki w celu poprawy laboratoryjnych metod diagnostycznych ukierunkowane są na bezpośrednie wykrywanie czynników za pomocą swoistych sekwencji DNA i hodowli oraz na bardziej czułe i swoiste techniki wykrywania przeciwciał intratekalnych. Uważa się, że wynik badania mikrobiologicznego ma w wielu przypadkach zasadnicze znaczenie dla potwierdzenia klinicznego podejrzenia neuroboreliozy.

DNA *Borrelia* wykryto za pomocą przynajmniej jednej z dwóch metod PCR w 12% 135 próbek krwi i w 15% 156 próbek płynu mózgowo-rdzeniowego. W hodowli *B. burgdorferi s.l.* udało się wyizolować w zaledwie jednym przypadku na 135 (0,7%) próbek krwi i pięciu ze 156 (3,2%) próbek płynu mózgowo-rdzeniowego. *B. garinii* wykryto we wszystkich izolatach płynu mózgowo-rdzeniowego. Na tej podstawie wysunięto wniosek, że różne metody bezpośredniego wykazania zakażenia *Borrelia* przynoszą różne rezultaty, istnieje pilna potrzeba standaryzacji metod bezpośredniego wykrywania zakażenia boreliozą oraz że projekty badań oceniających walidację tych metod powinny objąć odpowiednie grupy kontrolne w celu umożliwienia oceny zarówno czułości, jak i swoistości.<sup>22</sup>

W innym badaniu<sup>23</sup> skupiono się na przeprowadzaniu testu ELISA z pojedynczym antygenem oraz na czterech nowych rekombinowanych lub peptydowych antygenach *Borrelia* wyizolowanych z płynu mózgowo-rdzeniowego dzieci chorych na neuroboreliozę. Wykryto przeciwciała klasy IgG przeciwko rekombinowanemu DbpA, białku *B. burgdorferi* wiążącemu fibronektynę (BBK32), zewnętrznemu białku powierzchniowemu C (OspC) i peptydowi niezmiennego regionu 6 (IR6). Nie wykazano przewagi żadnego z tych pojedynczych antygenów nad innymi, ale przy połączeniu w panel czułość wynosiła 80%, a swoistość 100%. Dlatego rekombinowane DbpA

i BBK32, jak również antygen peptydowy IR6 wydają się poprawiać skuteczność diagnostyki neuroboreliozy, zwłaszcza w porównaniu z testem z antygenem flagelliny.

Dla lekarzy znaczenie ma wczesny i swoisty wskaźnik, który potwierdzałby kliniczne podejrzenie choroby. Pewne zainteresowanie budzi cytokina o właściwościach chemotaktycznych wobec limfocytów B [CXCL13 – chemokina (motyw C-X-C) ligand 13] w płynie mózgowo-rdzeniowym. Występowanie CXCL13 badano w kohorcie 59 kolejnych pacjentów skierowanych do szpitala z podejrzeniem neuroboreliozy i wykryto ją w płynie mózgowo-rdzeniowym wszystkich nieleczonych chorych z rozpoznaną neuroboreliozą, ale jej stężenie było nieco podwyższone u niektórych osób z grupy kontrolnej. CXCL13 może więc być przydatnym uzupełnieniem wczesnej diagnostyki ostrej neuroboreliozy.<sup>24</sup>

#### Aspekty kliniczne i leczenie

Większość zeszlórocznych publikacji autorów europejskich, które dotyczyły aspektów klinicznych, stanowią opisy przypadków i prace przeglądowe. Opublikowano trzy godne uwagi badania kliniczne, z których dwa skupiają się na neuroboreliozy u dzieci. W jednym z nich, badaniu prospektywnym, oceniano zejście choroby, próbując zidentyfikować czynniki wpływające na wyleczenie. Po 6-miesięcznej obserwacji u dzieci chorych na neuroboreliozę uzyskano zadowalające kliniczne wyleczenie, choć wystąpiły utrzymujące się objawy porażenia nerwu twarzewego. Przetrwale objawy nieswoiste, takie jak bóle głowy i uczucie zmęczenia nie występowały u chorych częściej niż w grupie kontrolnej.<sup>25</sup> W drugim badaniu z udziałem dzieci chorych na neuroboreliozę stwierdzono, że wytwarzanie przeciwciał intratekalnych zdecydowanie nasila objawy neuroboreliozy. Natomiast izolowane podwyższenie miana przeciwciał klasy IgM przeciw *B. burgdorferi s.l.* w surowicy występuje u blisko jednej czwartej dzieci z różnymi objawami neurologicznymi i należy to zjawisko interpretować z dużą ostrożnością, zwłaszcza w rejonach nieendemicznych.<sup>26</sup> I wreszcie, w wielośrodkowym badaniu randomizowanym typu noninferiority (ocena równorzędności), z podwójnie ślełą próbą oceniano skuteczność doustnej doksycykliny w porównaniu z dożylnym ceftriaksonem. Stwierdzono, że doustna doksycyklina była równie skuteczna, co dożylny ceftriakson w leczeniu neuroboreliozy u dorosłych Europejczyków.<sup>27</sup> Ten wynik dodatkowo potwierdza wyniki poprzedniego badania w tej dziedzinie.<sup>28</sup>

#### Znaczenie medycyny opartej na dowodach

Badania kliniczne nad boreliozą, opublikowane przez badaczy europejskich w ciągu ostatnich 12 miesięcy, nie

odzwierciedlają sytuacji w codziennej praktyce klinicznej, w której lekarz staje w obliczu zjawiska coraz częściej rozpoznawanego w Europie. Kilka dobrze zorganizowanych grup samopomocy lub grup aktywistów uważa boreliozę za chorobę prowadzącą do nieodwracalnej fazy przewlekłej, potencjalnie mogącą wywołać fibromialgię lub zespół przewlekłego zmęczenia lub nawet poważniejsze konsekwencje i wymagającą leczenia antybiotykami przez wiele miesięcy. Tego typu przekonanie panowało w Stanach Zjednoczonych przez wiele lat, a europejskie grupy aktywistów popierają obecnie takie koncepcje. Medycyna oparta na dowodach nie może lekceważyć tego socjologicznego zjawiska.<sup>29</sup> Zaledwie 2 lata temu Robert Koch Institute w Berlinie zaprosił ekspertów z różnych dziedzin do celu przedyskutowania problemu i w badaniach klinicznych i rozszerzył to zaproszenie również na reprezentantów koncepcji alternatywnych, aby umożliwić obiektywną dyskusję nad żywionymi przez nich obawami. Zdefiniowane oczekiwania, przynajmniej w zakresie badań nad boreliozą w Europie Środkowej, obejmują diagnostykę, epidemiologię, immunologię, klinię, ekologię i opiekę zdrowotną.<sup>30</sup> Z pewnością dojdzie do szerokiej dyskusji, mającej na celu ustalenie równowagi między oczekiwaniami wobec medycyny opartej na dowodach a koncepcjami diagnostycznymi i terapeutycznymi, które nie są oparte na obiektywnych naukowych zasadach.

## Podsumowanie

Chociaż dobrze znana i opisana w Europie, borelioza wymaga dalszych badań dla uzyskania skutecznej kontroli i zapobiegania. Nastąpił znaczący postęp w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej i potwierdzania schematów leczenia, a badania ekologiczne wciąż przyczyniają się do zrozumienia epidemiologii tej choroby. Promocja nienaukowego podejścia do diagnostyki i leczenia boreliozy stanowi ważny i narastający problem.

Dziękujemy za konstruktywne uwagi profesorowi Jeremy Grayowi.

Tłumaczenie oryginalnej wersji artykułu z Current Opinion in Infectious Diseases October 2009, 22 (5): 450–454, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

## Piśmiennictwo

- szczególnie interesujące
  - wyjątkowo interesujące
1. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of *Lyme borreliosis*. *Curr Probl Dermatol* 2009;37:51–110.
    - W tym przeglądowym artykule szczegółowo omówiono najczęstszy obraz kliniczny boreliozy w Europie oraz jej diagnostykę kliniczną i laboratoryjną.
  2. Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:327–339.
    - Badanie podkreśla znaczenie historycznej perspektywy w obecnym pojmowaniu choroby.
  3. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, et al. European Union concerted action on risk assessment in *Lyme borreliosis*: clinical case definitions for *Lyme borreliosis*. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741–747.
  4. Socie' te' de Pathologie Infectieuse de Langue Franc, aise. *Lyme borreliosis*: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. *Presse Med* 2008;37:1748–1755.
  5. Flisiak R, Pancewicz S, Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Diagnostics and treatment of *Lyme borreliosis*. Recommendations of Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przegl Epidemiol* 2008;62:193–199.
  6. Gray JS, Dautel H, Estrada-Pen˜a A, et al. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009;2009:593232.
    - Bardzo pouczający, dobrze udokumentowany i zilustrowany przegląd o wpływie klimatu na ekspansję *I. ricinus* na północ.
  7. Randolph SE. Tick-borne encephalitis virus, ticks and humans: short-term and long-term dynamics. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:462–467.
    - Badanie zwięźle przedstawiające możliwe przyczyny wzrostu i spadku występowania chorób powodowanych przez kleszcze na przykładzie kleszczowego zapalenia mózgu.
  8. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmannii* sp. nov. *Int J Med Microbiol* 2008;298:279–290.
    - Badanie zawiera informacje na temat heterogenności zakażenia *I. ricinus* w Bawarii.
  9. Dubska L, Literak I, Kocianova E, et al. Differential role of passerine birds in distribution of *Borrelia spirochetes*, based on data from ticks collected from birds during the postbreeding migration period in Central Europe. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:596–602.
    - Pouczające badanie na temat heterogenności zakażeń wśród ptaków różnych rejonów geograficznych.
  10. aulde MK, Robbins RG. Tick infestation risk and *Borrelia burgdorferi* s.l. infection-induced increase in host-finding efficacy of female *Ixodes ricinus* under natural conditions. *Exp Appl Acarol* 2008;44:137–145.
    - Starannie przeprowadzone badanie rzucające światło na ryzyko ekspozycji na kleszcze.
  11. Casati S, Bernasconi MV, Gern L, Piffaretti JC. Assessment of intraspecific mtDNA variability of European *Ixodes ricinus sensu stricto* (Acari: Ixodidae). *Infect Genet Evol* 2008;8:152–158.
    - Doniesienie podkreślające możliwe znaczenie zmienności wektorów.
  12. Schwarz A, Maier WA, Kistemann T, Kampen H. Analysis of the distribution of the tick *Ixodes ricinus* L. (Acari: Ixodidae) in a nature reserve of western Germany using Geographic Information Systems. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:87–96.
    - Bardzo ważne badanie epidemiologiczne wskazujące na zmiany w środowisku jako przyczynę wzrostu ryzyka kleszczowego.
  13. Gassner F, Verbaarschot P, Smallegange RC, et al. Variations in *Ixodes ricinus* density and borrelial infections associated with cattle introduced into a woodland in The Netherlands. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:7138–7144.
    - Bardzo ważne badanie epidemiologiczne wykazujące, iż bydło może powodować zmniejszenie szerzenia się kleszczy.
  14. Ruzic-Sabljic E, Zore A, Strle F. Characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates by pulsed-field gel electrophoresis after MluI restriction of genomic DNA. *Res Microbiol* 2008;159:441–448.
    - Bardzo wartościowa pozycja dostarczająca cennych informacji na temat rozprzestrzenienia genogatunków *B. burgdorferi* s.l. w Europie Środkowej; wyniki na podstawie 1487 izolatów.
  15. Merljak Skocir L, Ruzic" -Sabljic" E, Maraspin-Carman V, et al. Comparison of different *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains for detection of immune response in patients with erythema migrans. *Int J Med Microbiol* 2008;298:493–504.
  16. Lencáková D, Fingerle V, Stefanciková A, et al. Evaluation of recombinant line immunoblot for detection of Lyme disease in Slovakia: comparison with two other immunoassays. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;8:381–390.
    - Badanie przedstawiające poprawę diagnostyki laboratoryjnej za pomocą testów opartych na jednym rekombinowanym antygenie.

17. Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R. *Borrelia burgdorferi* VlsE antigen for the serological diagnosis of Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:349–354.
- Badanie ukazuje jak udoskonalone testy oparte na jednym antygenie mogą się zbliżyć do czułości i swoistości tradycyjnych testów.
18. Kraiczky P, Seling A, Brissette CA, et al. *Borrelia burgdorferi* complement regulator-acquiring surface protein 2 (CspZ) as a serological marker of human Lyme disease. Clin Vaccine Immunol 2008;15:484–491.
- Wyniki badania o zasadniczym znaczeniu dla rozpoznawania i zapobiegania boreliozie.
19. Stübs G, Fingerle V, Wilske B, et al. Acylated cholesteryl galactosides are specific antigens of *Borrelia* causing Lyme disease and frequently induce antibodies in late stages of disease. J Biol Chem 2009;284:13326–13334.
20. Glatz M, Fingerle V, Wilske B, et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant *Borrelia burgdorferi sensu lato* antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans. Dermatology 2008;216:93–103.
- Jedno z nielicznych kontrolowanych badań o obserwacji serologicznej w boreliozie.
21. Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Glinsek U, et al. Comparison of PCR methods and culture for the detection of *Borrelia* spp. in patients with erythema migrans. Clin Microbiol Infect 2008;14:653–658.
- Doskonałe przedstawienie wykorzystania niestandardyzowanych testów PCR.
22. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, et al. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. J Clin Microbiol 2008; 46:3375–3379.
- To badanie porównujące hodowlę i PCR podkreśla znaczenie standaryzowania badania PCR w diagnostyce.
23. Skogman BH, Croner S, Forsberg P, et al. Improved laboratory diagnostics of Lyme neuroborreliosis in children by detection of antibodies to new antigens in cerebrospinal fluid. Pediatr Infect Dis J 2008;27:605–612.
- Wyniki tego badania powinny zachęcić pediatrów do zaprojektowania własnych badań nad znaczeniem nowych antygenów w diagnostyce boreliozy u dzieci.
24. Ljåstad U, Myglund A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. J Neurol 2008;255:732–737.
25. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, et al. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008;27:1089–1099.
- Kolejny znakomity przykład oceny antybiotykoterapii w boreliozie.
26. Bennet R, Lindgren V, Zwegberg Wirgart B. *Borrelia* antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. Infection 2008;36: 463–466.
- Poparte dowodami znaczenie swoistych przeciwciał klasy IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym.
27. Ljåstad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, noninferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7:690–695.
- To zgrabnie przeprowadzone badanie kliniczne potwierdza wyniki wcześniejszego badania skandynawskiego.
28. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994;44:1203–1207.
29. Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomenon of Lyme disease. Science 1993;260:1610–1616.
30. Poggensee G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: research gaps and research approaches. Results from an interdisciplinary expert meeting at the Robert Koch Institute. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008;51: 1329–1339.
- Wyniki badania powinny mieć wpływ na rozumienie badań medycznych i społeczne postrzeganie boreliozy.

## KOMENTARZ



**Dr hab. n. med. Iwona Flisiak**  
Katedra i Klinika Dermatologii  
i Wenerologii,  
Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku

W roku 2008 zarejestrowano w Polsce ponad 8200 zachorowań na boreliozę z Lyme, co oznacza zapadalność przekraczającą 20 zachorowań na 100 tys. mieszkańców rocznie. Wartość tego wskaźnika w województwie podlaskim sięga jednak 85 na 100 tys. mieszkańców rocznie. Charakterystyczne jest, że w niektórych województwach jeszcze 10 lat temu rejestrowano pojedyncze zachorowania na boreliozę z Lyme, a obecnie zapadalność przekroczyła średnią krajową. Najwyraźniej widać to na przykładzie Śląska, gdzie liczba zachorowań wzrosła w tym okresie z 48 do blisko 1200, ale podobne przykłady dostarczają województwa kujawsko-pomorskie, małopolskie i podkarpackie. Dowodzi to zmiany podejścia lekarzy

do choroby, która przecież była obecna na tych terenach od dawna, lecz nie była rozpoznawana. Należy przy tym zwrócić uwagę na coraz częściej obserwowany problem nadrozpoznawalności, który jest niezwykle groźny ze względu na ryzyko zaniechania pogłębiania diagnostyki różnicowej w kierunku chorób nowotworowych i innych chorób przewlekłych o zupełnie innej patogenie i sposobie leczenia. Jest to wynikiem trudności diagnostycznych, zwłaszcza niektórych postaci klinicznych (neuroborelioza, Lyme arthritis), ze względu na ograniczenia stwarzane przez aktualnie dostępne metody laboratoryjne. Wobec tego wiele zależy od ustalenia odpowiednich kryteriów diagnostycznych opartych nie tylko na wskaźnikach laboratoryjnych, ale również, a może przede wszystkim, na danych epidemiologicznych i klinicznych. Właśnie z tego powodu wiele towarzystw naukowych, w tym europejskich, podejmowało w przeszłości próby ustalenia rekomendacji, czy też algorytmów diagnostycznych, które pozwoliłyby zwiększyć rozpoznawalność rzeczywistych zachorowań na boreliozę z Lyme, a jednocześnie ograniczyły nadrozpoznawalność wynikającą z niedostatecznej wiedzy lekarzy, presji pacjentów i niedoskona-

łości metod laboratoryjnych. Jest to jednak niezwykle trudne zadanie ze względu na nieswoistość objawów klinicznych boreliozy z Lyme.

Gerold Stanek i Franc Strle podjęli próbę treściwego podsumowania postępu w zakresie diagnostyki boreliozy z Lyme. Większość badań nad tą chorobą jest już tradycyjnie realizowana w Europie i Stanach Zjednoczonych. Najwięcej miejsca poświęcono diagnostyce laboratoryjnej. Z analizy piśmiennictwa, jaką przeprowadzili autorzy opracowania, wynika jednoznacznie, że rozpoznanie choroby musi opierać się przede wszystkim na obrazie klinicznym, a diagnostyka laboratoryjna powinna być realizowana dwuetapowo z wykorzystaniem metod immunoserologicznych (ELISA i Western blot). Autorzy zwracają uwagę na budzące nadzieję w zakresie poprawienia swoistości metod diagnostycznych próby zastosowania nowych antygenów: VlsE, BbCRASP-2, DbpA, BBK32 i ACGal, a także nowych technik immunoserologicznych (chemiluminescencja – CLIA).

Omawiając badania nad zastosowaniem technik biologii molekularnej Stanek i Strle podkreślają znaczenie badań idących w tym kierunku dla poprawienia skuteczności diagnostyki. Zastosowanie techniki PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme pozostaje jednak odległą perspektywą, gdyż nawet w przypadku tak łatwego do pozyskania materiału diagnostycznego, jakim jest skóra chorych z rumieniem wędrującym, materiał genetyczny krętków *Borrelia burgdorferi* udaje się uzyskać u zaledwie 49% chorych. A przecież zależy nam

na zastosowaniu tej techniki nie u chorych, u których rozpoznanie stawia się prawie wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego, ale w trudnych diagnostycznie przypadkach neuroboreliozy i postaci stawowych, gdzie pozyskanie materiału diagnostycznego jest niewspółmiernie trudniejsze. Tak więc mimo kontynuowanych badań nad zastosowaniem techniki PCR, nie ulega wątpliwości, że jej przydatność diagnostyczna będzie możliwa dopiero wtedy, gdy uzyskiwane wyniki będą wiarygodne, a metodyka badania zostanie uproszczona, przy znaczącym poprawieniu czułości i obniżeniu kosztów. Stanek i Strle jednoznacznie stwierdzają, że techniki wykrywające materiał genetyczny krętków *Borrelia* w płynie mózgowo-rdzeniowym wymagają standaryzacji.

Autorzy zwracają uwagę na narastający w Europie problem kontrowersyjnych koncepcji diagnostycznych i terapeutycznych boreliozy z Lyme, które chociaż nie stosują zasad medycyny opartej na dowodach (EBM), znajdują zwolenników również wśród lekarzy.

Za najważniejszą wartość opracowania należy uznać treściwe uporządkowanie aktualnego stanu wiedzy w zakresie diagnostyki boreliozy z Lyme, z którego wynika jednoznacznie, że podstawą rozpoznania pozostaje obraz kliniczny wsparty diagnostyką immunoserologiczną. W najbliższych latach można się spodziewać udoskonalenia dostępnych testów dzięki wykorzystaniu struktur antygenowych krętka umożliwiających poprawienie czułości i swoistości.