

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

BORELIOZA Z LYME – WZRATAJĄCY PROBLEM ZDROWOTNY?

Liczba ukazujących się w ostatnich latach publikacji na temat boreliozy z Lyme, jej czynnika etiologicznego, rezerwuaru i wektora, wskazuje pośrednio na wielkość problemu, wynikającego z zagrożenia jakie niesie to zakażenie dla zdrowia człowieka. W systemie MEDLINE znaleźliśmy 322 publikacje na temat boreliozy z Lyme w 1995 roku, 320 prac w 1996 roku i 241 publikacji do czerwca 1997 roku. W samym tylko Przeglądzie Epidemiologicznym opublikowano w latach 1994–1996 15 prac pochodzących z 7 ośrodków (Białystok, Gdynia, Katowice, Poznań, Rzeszów, Szczecin i Warszawa). W obecnym numerze Przeglądu Epidemiologicznego publikujemy 5 prac poświęconych boreliozie z Lyme. Prace te poruszają następujące zagadnienia:

- występowanie kleszczy zakażonych krętkami *Borrelia burgdorferi* w różnych biotopach (Siński i Rijkema z Uniwersytetu Warszawskiego i National Institute of Public Health w Bilthoven, Holandia – strona 431),
- zastosowanie metody PCR do wykrywania obecności krętków *Borrelia burgdorferi* w kleszczach pochodzących z kolekcji muzealnych (Jenek i Siuda, Akademia Medyczna w Poznaniu i Śląska Akademia Medyczna w Katowicach – strona 437),
- trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu boreliozy z Lyme (Kłuciński, Maślankiewicz i Ograbek ze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach – strona 441),
- odległe następstwa nie leczonej boreliozy (Chodynicka, Flisiak i Bulhak z Akademii Medycznej w Białymstoku – strona 445),
- funkcja komórek neutrofilnych i poziom krążących kompleksów immunologicznych w surowicy chorych na boreliozę z Lyme (Iżycka, Jabłońska, Pancewicz, Zajkowska, Świerzbńska, Kondrusik, Iżycki z Akademii Medycznej w Białymstoku – strona 451).

Tematyka tych prac jak i liczba ośrodków, z których one pochodzą, świadczą, że borelioza z Lyme budzi nadal żywe zainteresowanie w Polsce. Wg raportu Światowej Organizacji Zdrowia, dane epidemiologiczne pochodzące z wielu krajów, wskazują, że całą Europę należy uznać za teren endemiczny tej choroby, chociaż liczba zachorowań w poszczególnych krajach waha się od kilku przypadków do ponad stu na 100 000 mieszkańców rocznie (11). Zakładając, że wskaźnik zapadalności w Polsce wynosi 100 na 100 000 populacji (5), liczba zachorowań rocznie wynosiłaby około 40 000. Świadczyłoby to, że borelioza z Lyme stanowi poważny problem zdrowotny w naszym kraju.

Na początku lat 90-tych, wykazano, że gatunek *Borrelia burgdorferi* jest bardzo zróżnicowany i w związku z tym wyodrębniono jako niższe taksony genogatunki: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii* i grupa szczepów VS116,

o udowodnionej chorobotwórczości dla człowieka oraz *B. japonica*, *B. andersoni*, *B. miyamotoi* i *B. lonestari*. Identyfikując obecnie szczep podaje się albo nazwę genogatunku, albo jeżeli nie został on określony, nazwę gatunkową z określeniem *sensu lato* (*B. burgdorferi sensu lato*). Z publikowanych ostatnio prac wynika, że liczba poznanych genogatunków nie jest zamknięta. Charakterystyka szczepów izolowanych na terenie północnej Polski z kleszczy *I. ricinus* i w Japonii z *I. tanuki*, wskazuje, że prawdopodobnie w tych rejonach występują również nieznane dotąd, nowe genogatunki *B. burgdorferi sensu lato*.

Borelioza z Lyme jest chorobą odzwierzęcą, przenoszoną przez stawonogi. Podstawowym wektorem krętków *Borrelia burgdorferi* są różne gatunki kleszczy z rodzaju *Ixodes*. W Europie dominuje *I. ricinus*, w Ameryce Pn. *I. pacificus* i *I. dammini*, w Azji – *I. persulcatus* (1). Obok tego rodzaju kleszczy, najczęściej wymienianego jako wektor, istnieją doniesienia dotyczące obecności krętków *B. burgdorferi* w kleszczach *Hyalomma punctata*, *Amblyoma americanum*, *Dermacenator marginatus* (2). Ponadto coraz częściej zwraca się uwagę na możliwy udział w przenoszeniu boreliozy z Lyme innych stawonogów, a w szczególności owadów. Obecność krętków stwierdzono np. w jelicie różnych gatunków komarów.

Obecnie uważa się, że kleszcze rodzaju *Ixodes* są podstawowym, jedynym w pełni kompetentnym wektorem (competent vector), podczas gdy inne stawonogi są tylko przypadkowym przenosicielem (secondary, incompetent vector) *Borrelia burgdorferi* (1).

Żywicielami kleszczy rodzaju *Ixodes* są przede wszystkim drobne gryzonie, jelenie i sarny a także dziki, lisy, psy oraz wiele innych zwierząt dzikich i domowych. Coraz większą uwagę zwraca się na rolę ptaków w cyklu krążenia kleszczy i krętków w środowisku naturalnym. Człowiek jest żywicielem przypadkowym. Postaci niedojrzałe kleszcza bytują na trawach i w runie leśnym, natomiast osobniki dorosłe na krzewach i drzewach do wysokości 2–3 metrów. W związku z tym larwy i nimfy atakują zwykle małe i średnie ssaki, postaci dorosłe duże zwierzęta. Zakażony kleszcz żerując przekazuje krętki swemu żywicielowi jak również pobierając krew zakażonego zwierzęcia sam ulega zakażeniu. Krętki utrzymują się w kleszczach przez wiele pokoleń ponieważ przekazywane są na następne osobniki transstadialnie i transowarialnie.

Zdolność przenoszenia przez kleszcze zakażenia na różnych żywicieli jest zróżnicowana i zależy od genogatunku krętka, gatunku kleszcza i żywiciela. W warunkach laboratoryjnych wykazano, że kleszcze *I. scapularis* żerując na myszach przekazują im krętki *B. garinii* tylko w niewielkim stopniu (ok. 10% myszy), natomiast *B. burgdorferi sensu stricto* i *B. afzelii* – 90 do 100% zwierzętom. Ten sam szczep *B. burgdorferi sensu stricto* przenoszony był przez kleszcze *I. ricinus* na myszy znacznie trudniej (10%), a zakażenia myszy szczepem *B. garinii* nie uzyskano wogóle. Wyniki tych doświadczeń zgodne są z badaniami epidemiologicznymi, które wykazały podobne zależności w warunkach naturalnych. W Słowenii stwierdzono bowiem, że na terenach gdzie kleszcze *I. ricinus* zakażone były w 33% szczepami *B. garinii*, u ludzi stanowiły one tylko 9% zakażeń, podczas gdy istniała ścisła zależność pomiędzy częstością zakażenia kleszczy i ludzi krętkami *B. afzelii* (53 i 75%) i *B. burgdorferi sensu stricto* (13 i 16%). Badania gryzoni i ptaków jako rezerwuaru *B. burgdorferi sensu lato* na terenie Szwajcarii wykazały, że głównym rezerwuarem *B. garinii* są ptaki natomiast drobne gryzonie stanowią rezerwuara *B. afzelii* i *B. burgdorferi sensu stricto*.

Przyczyny tych różnic nie są znane. Wskazuje to jednak, że stopień zagrożenia spowodowany obecnością zakażonych kleszczy, możliwość krążenia w środowisku naturalnym poszczególnych genogatunków krętków *Borrelia burgdorferi sensu lato* uwarunkowany jest obecnością odpowiednio dużej populacji poszczególnych gatunków zwierząt.

Wykrycie zakażonych kleszczy na danym terenie i określenie ich odsetka w stosunku do całej populacji, a w konsekwencji stopnia zagrożenia wymaga bardzo precyzyjnych metod pomiaru. Badania przeprowadzone przez *L. Tälleklinta* i *T.G.T. Jaensona* nad częstością występowania zakażonych kleszczy na wybranych obszarach Szwecji są przykładem dokładnego przygotowania metodycznego badań, które uwzględniają złożoność warunków panujących w różnych ekosystemach, zależności pomiędzy obecnym na tym terenie żywicielem i pasożytem i uwarunkowaną tymi związkami gęstość populacji kleszczy na ściśle określonej powierzchni oraz dostępność żywiciela (9). Przedstawiane w wielu badaniach wartości, obliczone w oparciu o przypadkową, niereprezentatywną liczbę odłowionych kleszczy, na nieokreślonym co do wielkości obszarze, nie odzwierciedlają prawdziwej sytuacji enzootycznej, zwłaszcza, jeżeli są uogólniane i określane jako częstość występowania zakażonych kleszczy w danym województwie, a nawet większym rejonie kraju.

Różnicowanie genogatunków *Borrelia burgdorferi sensu lato* ma nie tylko znaczenie epidemiologiczne. Zwrócono uwagę na różne objawy w przebiegu boreliozy z Lyme zależne od przynależności do określonego genogatunku szczepu wywołującego zakażenie. Występowanie rumienia wędrującego obserwuje się po zakażeniu zarówno *B. burgdorferi sensu stricto* jak *B. afzelii* i *B. garinii*. Uważa się, że szczepy *B. garinii* odpowiedzialne są głównie za neuroboreliozę, u ludzi zakażonych tym genogatunkiem nie obserwuje się Lyme *arthritis* i *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA). Zakażenia *B. afzelii* natomiast prowadzą do rozwoju ACA, bez wcześniejszych objawów ze strony innych układów. Na terenie USA gdzie *B. burgdorferi sensu stricto*, jest jedynym występującym tam genogatunkiem, obserwowana jest przede wszystkim postać stawowa boreliozy z Lyme i w niewielkim odsetku neuroborelioza o łagodnym przebiegu. Nie znana jest chorobotwórczość innych, nowo poznanych genogatunków ponieważ były one jak dotychczas izolowane tylko z kleszczy.

Przypadek boreliozy z Lyme nie jest ściśle zdefiniowany. Pierwsza definicja zaproponowana przez CDC w 1990 roku, ma zastosowanie jedynie do celów epidemiologicznych i na podstawie zaproponowanych kryteriów nie można opierać rozpoznania klinicznego (4).

Opracowana w 1996 roku europejska definicja jest znacznie szersza (8). Jako przypadek boreliozy z Lyme określa chorego, który narażony był na kontakt z kleszczami, a następnie wystąpiły u niego objawy zaklasyfikowane do jednej z czterech grup symptomów, obejmujących skórę, układ nerwowy, kostno-mięśniowy lub układ krążenia. Jednak autorzy tej definicji zastrzegają, że nie obejmuje ona całego spektrum objawów, których lista w najbliższej przyszłości będzie prawdopodobnie powiększać się. Zastrzeżenie to jest związane z coraz większą liczbą doniesień na temat nietypowego przebiegu choroby. U pewnej liczby chorych może występować jako główny objaw zakażenia: ostre zapalenie gardła, niewydolność nerek, zaburzenia ze strony układu pokarmowego w formie biegunki i wymiotów, powiększenie wątroby czy zapalenie płuc (7, 8). Jednocześnie objawom tym towarzyszą często zaburzenia ze

strony układu immunologicznego, pojawienie się krążących kompleksów immunologicznych, krioglobulin i brak wykrywalnych dostępnymi metodami swoistych przeciwciał oraz zmiany w przebiegu nieswoistej odpowiedzi komórkowej na zakażenie (6, 9).

Wraz z doskonaleniem metod diagnostycznych boreliozy z Lyme obraz tej choroby jawi się jako coraz bardziej złożony, zakażenie obejmuje różne układy i narządy, a także manifestuje się wieloma bardzo różnymi objawami, stwarzając trudności w rozpoznaniu.

Podstawą rozpoznania boreliozy z Lyme, z wyjątkiem rumienia wędrującego, jest badanie serologiczne potwierdzające rozpoznanie kliniczne. Diagnostyka serologiczna, interpretacja uzyskanych wyników badań napotyka na pewne trudności związane między innymi ze zróżnicowaniem wewnątrzgatunkowym krętków *B. burgdorferi sensu lato*.

W zależności od rejonu geograficznego izolowane szczepy *B. burgdorferi sensu lato* należą do różnych genogatunków o odmiennych właściwościach antygenowych. W odpowiedzi na zakażenie, w zależności od przynależności do określonego genogatunku szczepu wywołującego zakażenie, mogą być produkowane przeciwciała o różnym powinowactwie do poszukiwanych antygenów. Dobrze poznane białka powierzchniowe OspA, OspB, czy wysoce immunogenne białko P39, dla którego produkowane przeciwciała mają właściwości ochronne, wykazują swoistość gatunkową i są białkami występującymi u wszystkich szczepów *B. burgdorferi sensu lato*. Charakteryzują się one jednak dużą zmiennością. Różnice w składzie tych białek w poszczególnych szczepach mają charakter zarówno ilościowy jak i jakościowy. Wykrywalne ilości białka OspB stwierdza się przede wszystkim w szczepach należących do *B. burgdorferi sensu stricto*. Na podstawie różnic w ruchliwości elektroforetycznej białek OspA podzielono badane szczepy na serotypy, które pokrywają się z podziałem na genogatunki.

W celu uzyskania wiarygodnych wyników badania serologicznego w kierunku boreliozy z Lyme, nie można stosować antygeny diagnostycznego przygotowanego z jednego szczepu.

Jednocześnie stwierdzono, że w różnych stadiach choroby występują przeciwciała dla różnych antygenów *B. burgdorferi* i stosowanie jednej frakcji białka, np. białka flageliny ogranicza możliwość wykrycia wszystkich zakażeń. Wykazano, że test ELISA z zastosowaniem flageliny jako antygeny charakteryzuje się wysoką swoistością przy jednoczesnej bardzo małej czułości testu. W celu przygotowania antygeny diagnostycznego, który pozwoliłby na wykrywanie różnych stadiów boreliozy z Lyme wywołanej przez szczep dowolnego genogatunku, konieczne jest zastosowanie zestawu swoistych i tylko swoistych białek, charakterystycznych dla poszczególnych genogatunków i odpowiedzialnych za produkcję swoistych przeciwciał w poszczególnych fazach zakażenia.

Badania odpowiedzi humoralnej na antygeny różnych szczepów *B. burgdorferi sensu lato*, metodą Western-blot wykazały u przeważającej liczby chorych, obecność przeciwciał IgM dla białek OspC, P39 i flageliny oraz IgG dla białek P18, OspC, P28, P30, P38, flageliny, P45, P58, P66, P93 (3). Przedstawione dane nie wyczerpują wszystkich możliwości i według innych autorów do proponowanego zestawu należy włączyć również białko o masie 83 kDa reagujące z przeciwciałami IgM oraz białka z zakresu 31–34 kDa dla przeciwciał IgG. Głównym celem tych badań była standaryzacja testu Western-blot jednocześnie, jednak obrazują one jak ważny jest właściwy zestaw antygenów stosowanych również w teście ELISA.

Porównując wyniki badań serologicznych z zastosowaniem antygenów przygotowanych z sonikatu zawiesiny całych komórek krętków, izolowanych frakcji i zestawu antygenów uzyskanych z rekombinantów genetycznych zawierających odpowiedni zestaw swoistych białek, wykazano, że czułość tych testów waha się od 50 do 93,8%, a swoistość od 7,8 do 100%. Zarówno najwyższą czułość jak i swoistość uzyskano stosując testy z antygenami pochodzącymi z rekombinantów genetycznych.

Żaden ze stosowanych testów serologicznych nie daje 100% czułości, a za tym u kilku procent chorych borelioza z Lyme pozostaje nadal nierozpoznana. Obserwowano u chorych z objawami neuroboreliozy, potwierdzonej izolacją szczepu *B. burgdorferi* z płynu mózgowo-rdzeniowego lub krwi, brak obecności swoistych przeciwciał zarówno w surowicy jak i płynie mózgowo-rdzeniowym (10). Dotyczyło to nie tylko chorych leczonych sterydami ale także z wydolnym układem immunologicznym.

Borelioza z Lyme, ocena częstości jej występowania i zagrożenia dla zdrowia człowieka wynikającego z jego kontaktów ze środowiskiem naturalnym, jak również prawidłowe rozpoznanie choroby i leczenie stwarzają wiele problemów zarówno epidemiologom jak i klinicytom oraz mikrobiologom klinicznym na całym świecie. Mimo prowadzonych intensywnych badań klinicznych i laboratoryjnych nie wszystkie przypadki tej choroby są rozpoznawane i prawidłowo diagnozowane, co prowadzi w wielu przypadkach do powstania ciężkich nieodwracalnych zmian.

Niezależnie od wszystkich trudności związanych z rozpoznaniem boreliozy z Lyme, na podstawie dotychczas uzyskanych danych wiadomo, że choroba ta jest szeroko rozpowszechniona na całej północnej półkuli i występuje zarówno na kontynencie amerykańskim jak i w Europie oraz Azji. O wadze problemu świadczy fakt, że Światowa Organizacja Zdrowia od 1987 roku, co 3 lata organizuje robocze spotkania z udziałem specjalistów z wielu krajów, na temat różnych problemów klinicznych, epidemiologicznych i diagnostycznych związanych z boreliozą z Lyme. Ostatnie spotkanie, organizowane z udziałem Ministerstwa Zdrowia i Państwowego Zakładu Higieny, odbyło się w 1995 r., w Polsce, a kolejne planowane jest w przyszłym roku.

PIŚMIENNICTWO

1. Anderson J.F.: Rev. Infect. Dis., 1989, 11 (suppl.) 1451-1459. – 2. Angelov L., Dimova P., Berbencova W.: Eur. J. Epidemiol., 1996, 12, 499-502. – 3. Cinco M., Murgia R., Ruscio M., Andriolo B.: FEMS Immunology and Medical Microbiology 1996, 14, 159-166. – 4. Denis D.T.: National surveillance casedefinition adopted for use in the USA. W: Report of WHO workshop on Lyme borreliosis diagnosis and surveillance. Warszawa 1995, str. 1179-181. – 5. Edytorial – Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 1996, 108/23, 739-740. – 6. Iżycka A., Jabłońska E., Pancewicz S., Świerżbińska J., Kondrusik M., Iżycki T.: Przeg. Epid., 1997, 51, 00-00. – 7. Kluciński P., Maślankiewicz A., Ograbek M.: Przeg. Epid. 1997, 51, 00-00. – 8. Stanek G., O'Connell S., Cimmino M., Aberer E., Kristoferitsch W., Granstrom M., Guj E., Gray J.: Wien Klin Wochenschr 1996, 108, 741-747. – 9. Tälleklint L., Jaenson T.G.T.: J. Med. Entomol., 1996, 33, 805-811. – 10. Tylewska-Wierzbanowska S., Chmielewski T.: Zbl. Bakt., 1997, 1216, 363-370.

11. WHO workshop on Lyme borreliosis diagnosis and surveillance. Warszawa 1995.