

Robert Flisiak, *Wojciech Załęzny, Danuta Prokopowicz

ANALIZA PRZEBIEGU BORELIOZY Z LYME W ZALEŻNOŚCI OD PIERWOTNEJ POSTACI KLINICZNEJ CHOROBY U MIESZKAŃCÓW BIAŁOWIEŻY

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik Kliniki: Danuta Prokopowicz

* Gminny Ośrodek Zdrowia w Białowieży

Kierownik Ośrodka: Wojciech Załęzny

Przeprowadzono analizę dokumentacji chorobowej i ankiet 138 mieszkańców Białowieży, u których przed rokiem 2000 rozpoznano boreliozę z Lyme. Oceniano występowanie wybranych objawów chorobowych w zależności od pierwotnie rozpoznanej postaci klinicznej choroby. Uzyskane wyniki wykazały, że osoby u których boreliozę z Lyme rozpoznano pierwotnie pod postacią zapalenia stawów, częściej w późniejszym czasie zgłaszają dolegliwości bólowe ze strony narządu ruchu, pomimo braku podstaw do rozpoznania przewlekłego zapalenia stawów. Natomiast pierwotne ujawnienie się choroby pod postacią neuroboreliozy zwiększa ryzyko wystąpienia w przyszłości zaburzeń poznawczych i zaburzeń snu.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, Borrelia burgdorferi, kleszcze

Key words: Lyme disease, Borrelia burgdorferi, ticks

WSTĘP

Zachorowania na Boreliozę z Lyme (BL) zostały opisane po raz pierwszy w połowie lat siedemdziesiątych w USA. Początkowo w skład obrazu klinicznego choroby włączono objawy zapalenia stawów, które u większości chorych były poprzedzone zmianą skórno-rumieniem pelzającym (erythema migrans – EM) (1). Wkrótce spektrum objawów chorobowych uległo rozszerzeniu o objawy dotyczące nie tylko skóry i narządu ruchu, ale również układu nerwowego i serca (2). Takie objawy jak rumień pelzający, zanikowe zapalenie skóry kończyn (ACA), idiopatyczne porażenie nerwu twarzowego, czy zespół Bannwarth'a były znane medycynie od dawna, jednak dopiero na początku lat osiemdziesiątych powiązano je w jeden zespół chorobowy o wspólnej etiologii związanej z krętkiem *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) i jego przenosicielami, kleszczami Ixodes.

Podstawą do uznania terenu Puszczy Białowieskiej za obszar endemicznego występowania BL jest wysoka częstość rozpoznawania choroby w tym regionie, a pośrednio mogą

za tym przemawiać również wysokie odsetki zakażonych kleszczy oraz seropozytywności w populacji mieszkańców tego regionu (3-6). Ostatnie badania własne dowiodły istnienia zależności pomiędzy częstością ukłuć przez kleszcze a intensywnością swoistej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciw *Borrelia* (B) burgdorferi (7). Jednocześnie wykazaliśmy, że częstsze narażenie na kontakt z kleszczami, a przez to z krętkami *Borrelia burgdorferi*, sprzyja ujawnieniu się postaci stawowych boreliozy z Lyme, zmniejszając równocześnie prawdopodobieństwo ujawniania się choroby pod postacią rumienia pelzającego (8). Większe ryzyko ujawnienia się choroby w jej późniejszym stadium pod postacią neuroboreliozy lub zapalenia stawów, z pominięciem EM, zmniejsza szanse na powodzenie leczenia. W praktyce ujawnienie się choroby w dwóch postaciach u jednego chorego jest obecnie rzadkością i ma miejsce tylko wówczas, gdy pierwsza manifestacja nie została rozpoznana lub nieleczona prawidłowo. Z drugiej strony występowanie w Polsce wszystkich trzech gatunków Bbsl patogennych dla człowieka: *B.burgdorferi sensu stricto*, *B.garinii* i *B. afzelii* może być przyczyną różnorodnego przebiegu klinicznego choroby.

Celem badań prezentowanych w niniejszej pracy była ocena zależności pomiędzy pierwotną postacią kliniczną będącą podstawą rozpoznania boreliozy z Lyme, a dalszym jej przebiegiem i późnymi następstwami.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w oparciu o analizę danych ankietowych uzyskanych od 138 mieszkańców Białowieży (54 kobiet i 84 mężczyzn) w wieku od 10 do 78 lat (średnio 48; \pm 15), u których przed rokiem 2000 rozpoznano boreliozę z Lyme (u 84 osób chorobę rozpoznano w latach 1995-2000). Rozpoznanie BL ustalano zgodnie z obowiązującymi kryteriami zaproponowanymi przez European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (9), które zostały szczegółowo przedstawione wraz z interpretacją we wcześniejszych opracowaniach własnych (10-12). Według tych kryteriów podstawą rozpoznania BL jest stwierdzenie EM lub jednego z typowych objawów (ACA, łagodny chłoniak limfocytarny skóry, zapalenie stawów, neuroborelioza obwodowa lub ośrodkowa, zapalenie serca) uzupełnionych o wyniki badań serologicznych, płynu mózgowo-rdzeniowego lub histologicznych. Badania serologiczne w kierunku przeciwciał anti-Bbsl wykonywane były techniką immunoenzymatyczną (Dako) lub immunofluorescencji pośredniej (bioMerieux).

Dane chorobowe analizowano w oparciu o specjalnie przygotowany dla potrzeb niniejszego badania kwestionariusz umożliwiający monitorowanie stanu zdrowia pacjentów oraz przebieg boreliozy z Lyme wraz z jej odległymi następstwami. Szczególną uwagę zwracano na dolegliwości ze strony narządu ruchu, stan psychiczny i ewentualne zmiany skórne. Ankieta uwzględniała wiek, płeć, zwiększone narażenie zawodowe, częstość kontaktów z kleszczami oraz objawy stwierdzone aktualnie lub w przeszłości, a mogące być następstwem zakażenia *Borrelia burgdorferi*. Aktualny stan psychiczny chorych oceniano za pomocą skali MMSE (Mini Mental State Examination) – Krótka Skala Oceny Ośpienia. Do osób ze zwiększonym narażeniem zawodowym zaliczono: leśników, pracowników leśnych i naukowych, których wykonywana praca wymaga stałego przebywania na terenach leśnych oraz zbieraczy runa leśnego.

Badanych podzielono na trzy grupy w zależności od pierwotnie stwierdzonej postaci choroby w jej ostrej fazie, stanowiącej podstawę rozpoznania boreliozy z Lyme: EM – ru-

mień pelzający, A – zapalenie stawów, N – neuroborelioza. W tak stworzonych grupach analizowano związek pomiędzy pierwotną postacią kliniczną choroby a późniejszym jej przebiegiem.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu χ^2 .

WYNIKI

Jak wynika z tabeli I największą grupę, bo 80 osobową (58%), stanowili chorzy z rozpoznaniem pierwotnie rumieniem pelzającym. Średni wiek jak i średni czas obserwacji badanych osób były do siebie zbliżone w każdej z grup. Pod postacią rumienia pelzającego choroba częściej ujawniała się u kobiet niż u mężczyzn. Z kolei zapalenie stawów i neuroborelioza była przynajmniej trzykrotnie częściej pierwszym objawem u mężczyzn, aniżeli u kobiet. W grupie N choroba znamienne częściej dotyczyła osób ze zwiększonym ryzykiem zawodowym (tabela I).

Tabela I. Dane demograficzne badanych grup

Table I. Demographic distribution of evaluated groups

Charakterystyka chorych	Pierwotna postać choroby		
	EM	A	N
Liczba chorych	80	38	20
Średni wiek w latach (\pm SD)	47 \pm 17	50 \pm 14	48 \pm 10
Płeć – mężczyźni/kobiety (%)	38/42 (48/52)	31/7 (82/18) *	15/5 (75/25) *
Średni czas obserwacji w miesiącach (\pm SD)	67 \pm 47	70 \pm 31	73 \pm 30
Liczba chorych ze zwiększonym narażeniem zawodowym (%)	35 (44)	23 (61) *	15 (75) *#

* istotność statystyczna w stosunku do grupy EM

istotność statystyczna w stosunku do grupy A

Dolegliwości bólowe stawów najczęściej zgłaszały osoby, u których choroba pierwotnie ujawniła się pod postacią zapalenia stawów. Jak wynika z tabeli II różnice istotne statystycznie w stosunku do obu pozostałych grup odnotowano w odniesieniu do stawów kolanowych i ramiennych, a w przypadku stawów łokciowych znamienne różnicę stwierdzano tylko pomiędzy grupami EM i A. Ischialgia i brachialgia występowały znamienne częściej w grupie N, aniżeli w pozostałych obu grupach (tabela II). Natomiast parestezje zgłaszały znamienne częściej osoby z pierwotnie rozpoznaniem rumieniem pelzającym i neuroboreliozą aniżeli z zapaleniem stawów. Pojedyncze przypadki porażenia nerwów czaszkowych, a także zanikowego zapalenia skóry kończyn odnotowano tylko w grupie EM (tabela II). Ocena stanu psychicznego wykazała, że osoby u których BL rozpoznano pod postacią neuroboreliozy znamienne częściej zgłaszały zaburzenia snu. Również w tej grupie znamienne częściej występowały zaburzenia poznawcze wyrażone obniżeniem wartości MMSE poniżej 27 punktów (tabela III). Znamienne częściej zgłaszane było uczucie zmęczenia i zaburzenia koncentracji u chorych z pierwotnym rozpoznaniem rumienia pelzającego.

Tabela II. Dolegliwości aktualnie zgłaszane, w zależności od pierwotnej postaci choroby
Table II. Present symptoms reported in respect to primary disease manifestation

Zgłaszane dolegliwości	Pierwotna postać choroby		
	EM n (%)	A n (%)	N n (%)
ACA	2 (3)	0	0
Bóle stawów:			
- kolanowych	50 (63)	33 (87) *	14 (70) #
- ramiennych	41 (51)	27 (71) *	12 (60) #
- łokciowych	25 (31)	17 (45) *	8 (40)
- skokowych	22 (28)	11 (29)	5 (25)
Ischialgia	26 (33)	14 (37)	13 (65) **
Brachialgia	10 (13)	3 (8)	7 (35) **
Porażenie nerwu V i VII	5 (6)	0	0
Parestezje	20 (25)	6 (16) *	5 (25) #

* istotność statystyczna w stosunku do grupy EM

istotność statystyczna w stosunku do grupy A

Tabela III. Ocena stanu psychicznego w zależności od pierwotnej postaci choroby
Table III. Psychiatric symptoms reported in respect to primary disease manifestation

Zgłaszane dolegliwości	Pierwotna postać choroby		
	EM n (%)	A n (%)	N n (%)
Zmęczenie	27 (34)	8 (21) *	5 (25) *
Zaburzenia snu	15 (19)	7 (18)	6 (30) **
Zaburzenia koncentracji	14 (18)	3 (8) *	2 (10) *
MMSE (<27 punktów)	6 (8)	1 (3) *	3 (15) **

* – istotność statystyczna w stosunku do grupy EM

– istotność statystyczna w stosunku do grupy A

DYSKUSJA

Rozkład częstości występowania poszczególnych postaci BL jako pierwszej manifestacji zakażenia Bbsl przedstawiony w niniejszej pracy jest podobny do opublikowanych ostatnio wyników badań w Niemczech (13). Wyniki badań własnych wskazują na istnienie związku pomiędzy pierwotną postacią kliniczną BL, a późniejszym przebiegiem choroby. Istnienie tej zależności odnotowano zwłaszcza w odniesieniu do aktualnych objawów zajęcia narządu ruchu, które występowały znamienne częściej u osób z początkowym rozpoznaniem postaci stawowej BL. W patogenezie zapalenia stawów w przebiegu BL kluczową rolę odgrywa stymulacja humoralnych elementów swoistej odpowiedzi immunologicznej, wyrażona pobudzeniem limfocytów B, wzmoczoną syntezą immunoglobulin klasy M i aktywacją

układu dopełniacza (14-16). Pomimo uzyskanych wyników nie można stwierdzić jednoznacznie, że u wszystkich badanych osób aktualnie występujące dolegliwości stawowe są objawami przewlekłego zapalenia stawów związanego z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*. Jednak jak wynika z badań przeprowadzonych ostatnio w Szwecji, zakażenie tym krętkiem należy do jednej z najczęstszych przyczyn ujawnienia się przejściowych objawów zapalenia stawów (17). Częstsze występowanie dolegliwości bólowych stawów, a także zaburzeń pamięci u osób po przebytej BL, udokumentowano ostatnio również w grupie chorych z pierwszego ogniska tej choroby, opisanego w latach siedemdziesiątych przez zespół kierowany przez Steera (18). Zaburzenia snu i koncentracji oraz skłonność do depresji mogą być przejawem przebiegającej subklinicznie przewlekłej encefalopatii, która właśnie w tej formie jest najczęstszą postacią późnej neuroboreliozy (19). Tłumaczy to wykazane w prezentowanej pracy częstsze występowanie zaburzeń poznawczych i trudności zasypiania, u osób które przebyły neuroboreliozę. Jednak trudno wytłumaczyć istnienie związku pomiędzy zaburzeniami koncentracji i uczuciem zmęczenia, a pierwotnym rozpoznaniem LB pod postacią EM.

WNIOSKI

1. Osoby u których boreliozę z Lyme rozpoznano pierwotnie pod postacią zapalenia stawów, częściej w późniejszym czasie zgłaszają dolegliwości bólowe ze strony narządu ruchu, pomimo braku podstaw do rozpoznania przewlekłego zapalenia stawów.
2. Pierwotne ujawnienie się choroby pod postacią neuroboreliozy zwiększa ryzyko wystąpienia w przyszłości zaburzeń poznawczych i zaburzeń snu.

R Flisiak, W Załęzny, D Prokopowicz

ANALYSIS OF THE CLINICAL COURSE OF LYME BORRELIOSIS IN RESPECT TO THE INITIAL DISEASE MANIFESTATION IN BIAŁOWIEŻA RESIDENTS

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate relationship between initial manifestation of Lyme borreliosis and further course of the disease.

Files and questionnaires regarding present and past course of the disease were evaluated in 138 residents of Białowieża village, suffering previously from Lyme borreliosis. Present arthralgia was the most frequently reported by persons who initially were diagnosed as suffering from Lyme arthritis. Ischialgia and brachialgia were the most prevalent in patients with previous neuroborreliosis. Psychiatric evaluation demonstrated significantly more frequent prevalence of sleep and cognitive disturbances in persons with previously diagnosed neuroborreliosis.

Persons with initial joint manifestations of Lyme borreliosis more frequently report arthralgia in further follow-up. Primary manifestation of the disease as neuroborreliosis increase risk of subsequent disturbances of sleep and cognition.

PIŚMIENNICTWO

1. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, i in. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977;86:685-98.

2. Asbrink E, Hovmark A. Comments on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991;suppl. 77:41-7.
3. Flisiak R, Prokopowicz D, Flisiak I, i in. Zagrożenie endemiczne Boreliozą z Lyme w regionie Puszczy Białowieskiej. *Przeł Epidemiol* 1994;48:211-7.
4. Flisiak R, Prokopowicz D. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna Boreliozy z Lyme w regionie północno-wschodnim Polski. *Pol Tyg Lek* 1996;51:326-8.
5. Wegner Z, Stańczak J, Racewicz M, i in. The etiological agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, in ticks (Acari:Ixodidae) from eastern Poland. *Zbl Bakt* 1997;286:93-106.
6. Żabicka J, Flisiak R. Epidemiology of Lyme borreliosis in Poland. W: Report of WHO workshop on Lyme borreliosis, diagnosis and surveillance. PZH-WHO, Warszawa, 1995:124-8.
7. Flisiak R, Załęzny W, Prokopowicz D. Zależność między ekspozycją na kleszcze a intensywnością odpowiedzi immunologicznej przeciw *Borrelia burgdorferi* u ludzi. *Med Wet* 2000;56:579-81.
8. Załęzny W, Flisiak R, Prokopowicz D. Ekspozycja na kleszcze a przebieg kliniczny boreliozy z Lyme u mieszkańców Białowieży. *Przeł Epidemiol* 2002;56:419-24.
9. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, i in. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wiener Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
10. Flisiak R, Prokopowicz D. Współczesne pojmowanie rozpoznania Boreliozy z Lyme. *Pol Arch Med Wewn* 1995;94:432-5.
11. Flisiak R, Prokopowicz D. Obraz kliniczny boreliozy z Lyme. *Wiad Parazytol* 1999;45:143-9.
12. Flisiak R. Borelioza z Lyme. W: Prokopowicz D. (red.) *Zakażenia: obraz kliniczny, rozpoznanie, leczenie*. Białystok; Wydaw Ekonomia i Środowisko, 2002:77-80.
13. Priem S, Munkelt K, Franz JK, i in. Epidemiology and therapy of Lyme arthritis and other manifestations of Lyme borreliosis in Germany: results of a nation-wide survey. *Z Rheumatol* 2003;62:450-8.
14. Flisiak R, Wiercińska-Drapała A, Prokopowicz D. Odpowiedź immunologiczna u chorych z zapaleniem stawów w przebiegu boreliozy z Lyme. *Przeł Epidemiol* 1996;50:253-7.
15. Honarvar N, Schaible UE, Galanos C, i in. A 14,000 MW lipoprotein and a glycolipid-like structure of *Borrelia burgdorferi* induce proliferation and immunoglobulin production in mouse B cells at high frequencies. *Immunology* 1994;82:389-96.
16. Isogai E, Kamewaka Y, Isogai H, i in. Complement-mediated killing of *Borrelia garinii*-bactericidal activity of wild deer serum. *Microbiol Immunol* 1994;38:753-6.
17. Soderlin MK, Kautiainen H, Puolakkainen M, i in. Infections preceding early arthritis in southern Sweden: a prospective population-based study. *J Rheumatol* 2003;30:459-64.
18. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, i in. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001;183:453-60.
19. Kaplan RF, Jones-Woodward L, Workman K, i in. Neuropsychological deficits in Lyme disease patients with and without other evidence of central nervous system pathology. *Appl Neuropsychol* 1999;6:3-11.

Otrzymano: 8. 01. 2004 r.

Adres autorów:

Robert Flisiak
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM
15-743 Białystok, ul. Żurawia 14
tel.: (0-85) 740 94 81; fax: (0-85) 741 69 21
e-mail: flisiakr@priv.onet.pl