

Sławomir A. Pancewicz¹, Aleksander M. Garlicki², Anna Moniuszko-Malinowska¹, Joanna Zajkowska¹,
Maciej Kondrusik¹, Sambor Grygorczuk, Piotr Czupryna¹, Justyna Dunaj¹

DIAGNOSTYKA I LECZENIE CHORÓB PRZENOSZONYCH PRZEZ KLESZCZE REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW I LEKARZY CHORÓB ZAKAŹNYCH

¹Klinika Chorób. Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Klinika Chorób Zakaźnych Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Oddział Kliniczny Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Od wielu lat obserwuje się w Europie, Azji i Ameryce wzrost częstości występowania chorób przenoszonych przez kleszcze, przede wszystkim: boreliozy, babeszjozy, anaplazmozy granulocytarnej, jak również kleszczowego zapalenia mózgu. Geograficzne rozprzestrzenienie i liczebność kleszczy *Ixodes ricinus*, występujących w Europie ulega systematycznej zmianie. Najwyższą liczebność tych kleszczy stwierdza się w lesie, a najniższą na otwartych łąkach i pastwiskach. Natomiast najwyższą liczebność kleszczy *Dermacentor reituculatus* na łąkach i otwartych pastwiskach oraz śródleśnych polanach w lasach liściastych.

Ryzyko zakażenia ludzi zależy od regionu geograficznego i częstości występowania patogenów w rezerwuarze zwierzęcym i w kleszczach. *Tijssse-Klasen* i wsp. oceniają, że ryzyko wystąpienia objawów miejscowych po pokłuciu przez kleszcza wynosi 11,4%. Ryzyko zachorowania na boreliozę po jednorazowym pokłuciu przez kleszcza szacują na poniżej 1%, natomiast ryzyko wystąpienia zachorowania na riketsjozy, erlichiozy czy babeszjozę wynosi poniżej 0,5%. Ocenia się, że prawdopodobieństwo wytworzenia swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* po pokłuciu przez kleszcza wynosi 3–6%, a klinicznie jawna choroba powstaje tylko po 0,3–1,4% pokłuc przez kleszcze.

W Europie największa zapadalność na boreliozę z Lyme występuje w Niemczech, Austrii, Słowenii, Szwecji i w Polsce. W Polsce według danych Narodowego Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny liczba zachorowań na boreliozę systematycznie wzrasta – w 2012 roku zarejestrowano 8 794 zachorowania (zapadalność 22,8/100 000), a w 2013 roku 12 763 zachorowania (zapadalność 33,12/100 000). Najwyższą zapadalność w 2012 roku zarejestrowano w województwach podlaskim (81,4/100 000) i warmińsko-mazurskim (47,9/100 000)

Drugą najczęściej rozpoznawaną chorobą przenoszoną przez kleszcze *I. ricinus*, w Europie jest kleszczowe zapalenie mózgu (KZM). W latach 1990–2007 w Europie stwierdzono 157 584 zachorowania, co średnio stanowi 8 755 zachorowań rocznie. W Polsce liczba zachorowań na KZM zarejestrowanych przez Państwowy Zakład Higieny w roku 2012 wynosiła 189 zachorowań (zapadalność 0,49/100 tys. mieszkańców), zaś w 2013 wyniosła 225 (zapadalność: 0,58/100 tys.). Województwo podlaskie cechuje się najwyższą zapadalnością, w 2012 r. odnotowano 101 zachorowań (zapadalność: 8,5/100 tys.), co stanowiło 53,44% zachorowań w Polsce, a w 2013 – 111 zachorowań (zapadalność: 9,2/100 tys.) tj. 49,33% zachorowań w Polsce.

KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU (TICK-BORNE ENCEPHALITIS)

Wirus kleszczowego zapalenia mózgu (*Tick-borne encephalitis virus*), rodzina *Flaviviridae*, zawiera trzy podtypy: europejski określany jako zachodni (W-TBEV) (wektor *I. ricinus*) oraz podtypy syberyjski (S-TBEV) i dalekowschodni (FE-TBEV) (wektor *I. persulcatus*). Trzy podtypy mogą występować na jednym obszarze (np. Estonia, Litwa).

Zakażenie następuje podczas pokłucia przez zakażonego kleszcza (wirus znajduje się w gruczołach ślinowych kleszcza) lub rzadziej drogą pokarmową po spożyciu niepasteryzowanego mleka zakażonych kóz, owiec lub krów albo produktów mlecznych (jogurty, sery, masło). Pasteryzacja mleka całkowicie zabezpiecza przed zakażeniem.

Opisano rzadkie zakażenia laboratoryjne (przypadkowe zakłucie, zranienie) oraz na drodze aerozolowej. **Okres wylegania KZM** wynosi od 4 do 28 dni po po-

kluciu przez kleszcze, a od 3 do 4 dni przy zakażeniu drogą pokarmową.

Przebieg choroby. Charakterystyczny dwufazowy przebieg choroby obserwowany jest u 74-87% chorych. Pierwsza faza choroby trwająca 4 (1-8) dni charakteryzuje się nagłym początkiem, grypopodobnymi objawami z gorączką, bólami głowy oraz nudnościami i wymiotami. W badaniach w tym okresie można obserwować leukopenię i trombocytopenię oraz wzrost stężenia albumin w pmr. U około 13 -26% zakażonych choroba kończy się na pierwszej fazie, a u pozostałych, zwykle po 8 (1-33) dniach dobrego samopoczucia występuje druga faza tzw. neurologiczna. Ponownie pojawiają się: gorączka do 40°C, bóle głowy, nudności, wymioty, objawy oponowe oraz bóle mięśni i stawów. Wyróżnia się postacie: **oponową**, przebiegającą najłagodniej, z objawami typowymi dla limfocyтарnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ok. 49% chorych): **oponowo-mózgową** przebiegającą ciężiej, z cechami zapalenia mózgu, w której mogą wystąpić: ataksja, zaburzenia świadomości i niekiedy porażenie nerwów czaszkowych; **oponowo-mózgowo-rdzeniową** najcięższą (ok. 10% chorych) z cechami uszkodzenia rogów przednich rdzenia kręgowego i wiotkim porażeniem kończyn. Zajęcie rdzenia przedłużonego oraz pnia mózgu pogarsza rokowanie; **zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i korzeni nerwowych** (meningoencephaloradiculitis) przebiegające z objawami oponowymi, objawami ogniskowego uszkodzenia OUN oraz korzeni nerwowych i nerwów obwodowych.

Śmiertelność. Śmiertelność z powodu KZM wynosi do 5%.

Powikłania. Częstość powikłań neurologicznych ocenia się od 20-50%. Najczęstszymi są: porażenia lub niedowłady nerwów czaszkowych, wielonerwowe uszkodzenia z porażeniem różnych grup mięśniowych najczęściej pasa barkowego, wiotkie porażenia kończyn, uszkodzenia mózdzku (zaburzenia chodu, mowy, oczopląs, drżenie zamiarowe), napady padaczki a także zaburzenia sfery intelektualnej zaburzenia koncentracji, uwagi, pamięci trwałej i świeżej.

Diagnostyka. Możliwe jest wyizolowanie wirusa KZM z surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr), wykazanie jego genomu metodą RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) w surowicy krwi i w pmr w ostrej fazie choroby. Ma to małe znaczenie w rutynowej diagnostyce, gdyż w fazie neurologicznej, gdy pacjenci są hospitalizowani wirus jest już nieobecny w surowicy i w pmr.

Podstawą diagnostyki jest stwierdzenie swoistych przeciwciał w klasie IgM i/lub IgG, w surowicy krwi i w pmr metodą ELISA. Przeciwciała w klasie IgM pojawiają się w surowicy po 10-14 dniach od zakażenia, a zanikają po kilku tygodniach. Przeciwciała w klasie IgG pojawiają się po 3-4 tygodniach od zakażenia, ze

szczytem w szóstym tygodniu. W fazie objawowej przeciwciała obu klas mogą być wykrywane w surowicy i w pmr.

W okresie wylegania i w pierwszej, niecharakterystycznej fazie choroby nie stwierdza się przeciwciał w surowicy krwi i w pmr. W takim przypadku badanie należy wykonać ponownie po upływie 1 -2 tygodni.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych, w fazie początkowej obserwuje się trombocytopenię i leukopenię, niekiedy wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej.

W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się cytozę od kilkudziesięciu do ponad 100 komórek w 1 µl z przewagą granulocytów w pierwszych 4 dniach infekcji, a później dominacją limfocytów. Stężenie glukozy i chlorków pozostaje w zakresie normy, a stężenie białka wzrasta nawet powyżej 100 mg/dl.

Leczenie. Polega na stosowaniu leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych, zmniejszających ciśnienie wewnątrzczaszkowe (20% mannitol). W wyjątkowych przypadkach możliwe jest stosowanie kortykosteroidów.

Zapobieganie stosowanie szczepień uodparniających. Schemat szczepień stosować zgodnie z zaleceniami producenta szczepionki.

Szczepienie podstawowe składa się z dwóch dawek szczepionki podawanych w odstępie od miesiąca do trzech miesięcy i trzeciej dawki podawanej po 5 – 12 miesiącach od dawki drugiej. Dawki przypominające, zależnie od narażenia na zakażenie, są podawane od 3 do 5 lat od ostatniego szczepienia. Istnieje tak zwany schemat przyspieszony składający się z dawek podawanych w dniach 0, 7 i 21, a następnie po roku. Szczepionki dla dzieci zawierające połowę ze stosowanej u dorosłych dawki wirusa KZM: Prawidłowo zastosowany schemat szczepień pozwala na uzyskanie trwałej odporności u 98% szczepionych.

Szczepionki przeciwko KZM Encepur i FSME IMMUN są skuteczne, bezpieczne i wysoko immunogenne. Indukują produkcję przeciwciał neutralizujących wykazujących krzyżową reakcję przeciwko różnym szczepom wirusa w Europie i Azji (łącznie z subtypem syberyjskim i dalekowschodnim).

BORELIOZA Z LYME

Borelioza z Lyme jest wielonarządową chorobą wywołaną przez krętki *Borrelia burgdorferi*, przenoszone przez kleszcze *Ixodes*, której obraz kliniczny wiąże się z zajęciem skóry, stawów, układu nerwowego i serca.

Opisano 18 genogatunków krętków tworzących kompleks *Borrelia burgdorferi sensu lato*, występujących u zwierząt dziko żyjących i przenoszonych przez kleszcze. Spośród nich na pewno patogenne dla człowieka są: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* i *B.*

Borelioza		Objawy	Badania laboratoryjne	Badanie metodą PCR
Wczesna	<i>Erythema migrans</i>	Rumień w miejscu pokłucia w czasie do miesiąca od pokłucia, niekiedy rumień mnogi	Nie wykonywać badań serologicznych	Wycinek skórny z obrzeża rumienia
	<i>Borrelial lymphoma</i>	Sinoczerwony guzek na płatku ucha, mosznie, brodawce sutkowej. Przebyty lub obecny EM	ELISA Obecne IgG i/lub IgM	
	Wczesna neuroborelioza	<i>Meningoradiculitis, meningitis.</i> Porażenie nerwu VII i ewentualnie innych nerwów czaszkowych	W płynie mózgowo-rdzeniowym pleocytoza limfocytna ELISA IgM i/lub narastanie miana IgG w surowicy Wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał przeciwko <i>B. burgdorferi</i>	Płyn mózgowo-rdzeniowy
	<i>Lyme carditis</i>	EM przebyty lub obecny. Blok przedsionkowo-komorowy. Zaburzenie rytmu serca, <i>myocarditis</i> lub <i>pancarditis</i>	ELISA Przeciwciała IgM + IgG (narastanie miana IgG)	
	<i>Lyme arthritis</i>	Obrzęk, ograniczenie ruchomości stawów. <i>Monoarthritis, oligoarthritis, poliartthritis</i>	ELISA Przeciwciała IgM i/lub narastanie miana IgG w surowicy.	Płyn stawowy
Późna	Neuroborelioza	<i>Encephalomyelitis.</i> <i>Radiculoneuritis.</i> <i>Meningitis, occlusive vasculitis, cerebral infarct</i>	ELISA Przeciwciała IgM i/lub narastanie miana IgG w surowicy. Wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał, pleocytoza limfocytna	Płyn mózgowo-rdzeniowy
		Polineuropatia obwodowa	Przeciwciała IgG w surowicy	
	<i>Lyme arthritis</i>	Obrzęk, ograniczenie ruchomości stawów. <i>Monoarthritis, oligoarthritis, poliartthritis</i>	ELISA Przeciwciała IgG w surowicy	Płyn stawowy
	<i>Acrodermatitis chronica atrophicans</i>	Skóra sinoczerwona, stopniowy zanik skóry,	ELISA Przeciwciała IgG w surowicy Badanie histopatologiczne wycinka skórno	Wycinek skórny ze zmiany

afzelii i wykryta w 2009 r. *B. bavariensis*. Potencjalnie chorobotwórcze są *B. bissettii*, *B. valaisiana* (izolowane od chorych z boreliozą), *B. lusitaniae* (rola niejasna, objawy kliniczne nie pasują do znanych cech boreliozy), *B. spielmanii* (izolowana ze skóry w *Erythema migrans*).

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących objawów klinicznych:

Rumień wędrujący *Erythema migrans* (EM)

Charakterystyczny objaw **wczesnego zlokalizowanego** zakażenia. Występuje od 3 do 30 dnia od zakażenia u około 80% chorych, u dorosłych najczęściej na kończynach i tułowiu, a u dzieci na głowie i szyi. U osób nieleczonych antybiotykami rumień spontanicznie cofa się w ciągu od kilku dni do kilku tygodni (średnio w ciągu 4 tygodni).

Rozpoznanie opiera się wyłącznie na obrazie klinicznym, a rozpoczęcia leczenia nie należy uzależniać od wykonywania badań serologicznych.

Nietypowe postaci rumienia mają kształt nieregularny, z obecnością wybroczyn lub pęcherzyków i jeżeli

wykazują tendencję do powiększania średnicy (ponad 5 cm) należy je traktować jako rumień wędrujący. W postaciach nietypowych potwierdzenie laboratoryjne może być pomocne, ale dopiero po upływie 2 tygodni od wystąpienia zmiany.

EM jest mylony z zmianami po pokłuciu przez owady pojawiającymi się natychmiast po pokłuciu, o dużym nasileniu i ustępującymi szybko bez antybiotykoterapii.

Leczenie EM u kobiet w ciąży antybiotykiem beta-laktamowym jest skuteczne i nie obarczone ryzykiem wystąpienia powikłań u matek czy noworodków.

Diagnostyka serologiczna nie ma istotnego znaczenia w typowych przypadkach rumienia wędrującego, gdyż do rozpoznania wystarczająca jest obecność charakterystycznej zmiany skórnej w połączeniu z wywiadem pokłucia przez kleszcza. Znaczenie diagnostyczne ma rumień o średnicy większej niż 5 cm.

Leczenie doksycyliną (2×100 mg) lub amoksycyliną (1,5–2,0 g/24 h) albo cefuroxime axetyl 2×500 mg trwa od 14–28 dni.

Rumień mnogi jest dowodem spirochetemii, a nie licznych pokłuć przez kleszcze. Zaleca się leczenie

chorych z rumieniem mnogim, bez zajęcia układu nerwowego, czy innych narządów, takimi samymi antybiotykami jak w przypadkach rumienia pojedynczego.

BORRELIAL LYMPHOMA

Rzadka postacią boreliozy z Lyme występująca głównie w Europie. Ujawnia się jako pojedynczy, niebolesny guzek barwy sinoczerwonej zlokalizowany na płatku ucha, małżowinie usznej, brodawce sutkowej lub mosznie w ciągu 2 miesięcy od zakażenia i występuje u około 2% chorych, częściej u dzieci niż u dorosłych.

Wymaga potwierdzenia badaniami serologicznymi. Najczęściej można stwierdzić przeciwciała IgM i narastanie miana przeciwciał w klasie IgG.

Leczenie doksycyklina (2×100 mg) lub amoksyliny ($1,5-2,0$ g/24 h) albo cefuroxime axetylu 2×500 mg trwa od 14 -28 dni.

LYME CARDITIS

Zmiany w mięśniu sercowym występują we wczesnej fazie choroby, średnio około 21 dnia od początku zakażenia (od 1 tygodnia do 7 miesięcy). Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Charakterystycznymi cechami są ostry początek, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego: blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, II stopnia lub całkowity, blok odnóg pęczka Hisa lub wiązek układu bodźco-przewodzącego. Rzadko dochodzi do zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia, niewydolności mięśnia sercowego, przewlekłej zastoinowej kardiomiopatii.

W badaniach serologicznych najczęściej można stwierdzić przeciwciała IgM i narastanie miana przeciwciał w klasie IgG.

Leczenie doksycyklina (2×100 mg) lub amoksyliny ($1,5-2,0$ g/24 h) albo ceftriakson ($2,0/24$ h) trwa od 28-30 dni. Rokowanie jest dobre, u ponad 90% chorych zaburzenia ustępują po leczeniu.

ZAPALENIE STAWÓW

Lyme arthritis (LA) jest częstym objawem zakażenia *B. burgdorferi* zarówno we **wczesnym rozsianym stadium** boreliozy, jak i w **stadium zakażenia późnego**.

W Europie, gdzie czynnikiem wywołującym boreliozę częściej jest *B. garinii* i *B. afzelii* niż *B. burgdorferi sensu stricto* LA obserwuje się tylko u 3–25% chorych.

Dolegliwości najczęściej dotyczą dużych stawów, zwłaszcza kolanowych, rzadziej stawów ramiennie – barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, biodrowych i skokowych. Bardzo rzadko proces zajmuje stawy skro-

niowo-żuchwowe i drobne stawy rąk i stóp. Epizody ostrego zapalenia stawów z towarzyszącym bolesnym obrzękiem, rzadziej ze wzmożonym ociepleniem i zaczerwienieniem, najczęściej dotyczące asymetrycznych, pojedynczych, dużych stawów, mogą utrzymywać się kilka tygodni. Rzadko obserwuje się symetryczne zapalenie wielostawowe. Choroba ma najczęściej charakter samoograniczający.

Objawy LA ustępują po doustnym leczeniu doksycyklina przez 1–2 miesiące i miesięcznym leczeniu dożylnym ceftriaksonem. Jeśli mimo leczenia antybiotykami objawy utrzymują się, może to wskazywać na antybiotykooporne zapalenie stawów. W takiej sytuacji badaniem rozstrzygającym o konieczności dalszego leczenia antybiotykami jest stwierdzenie DNA *B. burgdorferi* w płynie stawowym. Jeśli nie wykazuje się DNA krętków, należy rozważyć leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi lub sterydami oraz konieczność wykonania synowektomi.

Badaniami serologicznymi w zapaleniu stawów w **boreliozie wczesnej rozsianej**, najczęściej można stwierdzić przeciwciała IgM i narastanie miana przeciwciał w klasie IgG. Natomiast w przebiegu **boreliozy późnej** stwierdza się przeciwciała IgG, a obecność przeciwciał IgM nie ma znaczenia diagnostycznego.

Leczenie doksycyklina (2×100 mg) albo ceftriakson ($2,0/24$ h) trwa od 28-30 dni.

NEUROBORELIOZA

Neuroborreliosis (NB) jest najczęstszą postacią rozsianego zakażenia *B. burgdorferi* w Europie; u chorych w USA jest rejestrowana rzadziej.

W stadium **wczesnym rozsianym** neuroborelioza może przebiegać jako:

1. porażenie nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu twarzowego, którym mogą towarzyszyć zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Porażenie innych nerwów czaszkowych, w tym nerwu odwodzącego i nerwów węchowych, występuje rzadko. Każde porażenie nerwu VII musi być leczone antybiotykami w celu zapobieżenia dalszemu rozwojowi boreliozy. Leczenie doustne antybiotykiem jest efektywne, a stosowanie sterydów nie przyspiesza cofania się porażenia.
2. porażenie korzeni nerwowych lub pojedynczych nerwów obwodowych,
3. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*), zapalenie mózgu (*encephalitis*) lub zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*).

W **okresie późnym** neuroborelioza może przebiegać jako zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*) o powolnym, postępującym przebiegu z zajęciem istoty białej. Konieczne jest różnicowanie

ze stwardnieniem rozsianym, które należy wykluczyć poprzez badanie pmr i obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*.

Rzadką postacią neuroboreliozy jest *cerebral borreliel vasculitis*, które może doprowadzić do wystąpienia zawału mózgu lub udaru mózgu.

W okresie **boreliozy późnej** neuroborelioza może także przebiegać pod postacią obwodowej neuropatii charakteryzującej się zaburzeniami czucia, parestezjami, bólami korzeniowymi, a niekiedy również niedowładami.

Objawy neuroboreliozy są mało specyficzne i dlatego jej rozpoznanie musi być potwierdzone obecnością pleocytozy w pmr i wewnątrzoponową produkcją przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* zarówno w klasie IgM, jak i IgG.

Indeks produkcji przeciwciał we wczesnym stadium choroby może być negatywny i wtedy kryterium obecności procesu zapalnego stanowi obecność pleocytozy w pmr.

Wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał może utrzymywać się jeszcze nawet przez kilka miesięcy po ustąpieniu stanu zapalnego.

Zgodnie z rekomendacjami *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) pewne rozpoznanie neuroboreliozy można ustalić, jeśli spełnione są następujące kryteria: chory ma objawy neurologiczne przemawiające za neuroboreliozą, w pmr stwierdza się pleocytozę i wewnątrzoponową produkcję przeciwciał p. *B. burgdorferi*. Możliwe rozpoznanie neuroboreliozy można ustalić, jeśli spełnione są przynajmniej dwa z trzech poniższych kryteriów: występuje neuropatia obwodowa, jest rozpoznane przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn (ACA) i są obecne we krwi przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi*.

Jednak niemożność wykrycia specyficznych, wewnątrzoponowych, przeciwciał nie wyklucza neuroboreliozy (badanie we wczesnym okresie zapalenia, przejściowa immunosupresja spowodowanej koinfekcjami patogenami odkleszczowymi, leczenie sterydami). Wtedy rozstrzygającym może być stwierdzenie DNA krętków w pmr.

Leczenie:

- Porażenie nerwów czaszkowych – doksycyklina 2 x 100 mg przez 14 – 28 dni,
- Meningitis, radiculopathia, cerebral borreliel vasculitis*.- doksycyklina 2x100 mg lub ceftriaksone 2,0 g/dobę i.v. przez 14 – 28 dni.
- Encephalomyelitis, Radiculoneuritis, Meningitis, Occlusive vasculitis, Cerebral infarct* - ceftriaksone 2,0g/dobę przez 21 – 28 dni.

PRZEWLEKŁE ZANIKOWE ZAPALENIE SKÓRY

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) jest czerwoną lub sinoczerwoną zmianą występującą najczę-

ściej na skórze dystalnych części kończyn, pojawiająca się kilka lub kilkanaście lat po zakażeniu (średnio po 10 latach). Zmiany skórne mogą pojawiać się również na twarzy i tułowiu. Niekiedy ACA towarzyszy polineuropatia i wtedy chorzy skarżą się na bóle, świąd i parestezje.

Badaniami serologicznymi w ACA należy potwierdzić obecność przeciwciał w klasie IgG.

Antybiotykoterapia trwa od 14 do 21 dni. Skuteczne jest leczenie doksycyklina 2x 100 mg p.o, lub ceftriaksone 2.0 g/dobę i.v, albo amoksycylina 1,5–2,0 g/24 h p.o czy też *cefuroxime axetil* 2 x 500 mg p.o.

REINFEKCJA

Zakażenie *B. burgdorferi sensu lato* nie powoduje trwałej odporności. Do rozpoznania reinfekcji konieczne jest rozpoznanie rumienia wędrującego albo wykazanie badaniami serologicznymi serokonwersji między ostrą fazą choroby a fazą rekonwalescencji

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie boreliozy z Lyme musi opierać się na kryteriach z których najważniejsze są historia pokłucia przez kleszcze i objawy kliniczne. Diagnostyka laboratoryjna opiera się na „dwuetapowym protokole diagnostycznym” polegającym na wykrywaniu swoistych przeciwciał metodą immunoenzymatyczną oraz techniką Western blot, najlepiej z antygenami rekombinowanymi (p100, p58, p41i, VlsE, OspC, DbpA), zamiast antygenów z lizatu komórkowego. Metody ELISA i Western blot mają podobną czułość, ale swoistość metody Western blot jest wyższa, gdyż interpretacja polega na stwierdzeniu specyficznych immunoreaktywnych pasków. Serokonwersja następuje niezależnie od antybiotykoterapii zwykle po 2 tygodniach od początku choroby.

Wyniki fałszywie dodatnie w teście ELISA są spowodowane obecnością słabo reaktywnych przeciwciał przeciwko antygenom 41-kDA i OspC w surowicy osób chorujących na inne zakaźne i niezakaźne choroby. Takie wyniki mogą występować m.in. u chorych z kiłą i innymi krętkowicami, bakteryjnym zapaleniem wsierdza, reumatoidalnym zapaleniem stawów, mononukleozą zakaźną, chorobami autoimmunologicznymi, zakażeniem *Helicobacter pylori*. Dotyczą one przede wszystkim przeciwciał w klasie IgM i

Swoiste przeciwciała w klasie IgM mogą utrzymywać się przez kilka lat po leczeniu. Ich obecność w późnej boreliozie nie ma znaczenia diagnostycznego, nie rozstrzyga o czynnym procesie chorobowym, nie jest wskazaniem do leczenia. Przeciwciała w klasie IgG

utrzymują się przez wiele lat, choć ich miano w badaniu metodą ELISA lub ilość prążków w badaniu metodą Western blot wykazuje tendencję do powolnego spadku.

Większość chorych z wczesną rozsianą boreliozą jest seropozytywna (silna reaktywność IgM dla OspC w metodzie Western blot. Pacjenci z boreliozą późną mają wysokie miano przeciwciał IgG, a w metodzie Western blot wiele pasków w klasie IgG.

Nieobecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* u chorych z podejrzeniem późnej boreliozy z Lyme praktycznie wyklucza rozpoznanie.

BADANIA METODĄ PCR

Obecnie zaleca się wykrywanie DNA krętków *B. burgdorferi* metodą PCR w wycinku skórnym pobranym z rumienia wędrującego albo przewlekłego zanikowego zapalenia skóry kończyn, płynu stawowego i pmr. Nie zaleca się wykonywania badania metodą PCR we krwi. Możliwe jest wykonywanie badania PCR z pmr do 6 tygodni od zakażenia, w okresie, gdy badania immunoserologiczne są jeszcze negatywne.

Ograniczeniem metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme jest brak standaryzacji.

W diagnostyce nie należy wykorzystywać metod nie mających potwierzonego znaczenia diagnostycznego, a polegających na:

1. oznaczaniu chemokiny CXCL13 limfocytów B,
2. poszukiwaniu antygenów *B. burgdorferi* w PMR i moczu,
3. poszukiwaniu cyst, sferoplastów albo form L *B. burgdorferi*,
4. oceny subpopulacji limfocytów CD57+/CD3
5. testu transformacji limfocytów (LTT)

LECZENIE

Leczenie boreliozy z Lyme trwa przynajmniej 21 dni i opiera się na antybiotykoterapii, która w zależności od postaci klinicznej choroby i tolerancji przez pacjenta obejmuje przede wszystkim: doksyicyklinę, amoksyicylinę, cefuroksym, ceftriakson lub cefotaksym.

Antybiotykami drugiego rzutu są klarytromycyna, azytromycyna i erytromycyna. Antybiotyki makrolidowe mają mniejszą skuteczność niż tetracykliny, nie są zalecane jako antybiotyki pierwszego rzutu i mogą być stosowane, gdy występuje nietolerancja lub istnieją przeciwwskazania do leczenia antybiotykami pierwszego rzutu.

Nie zaleca się leczenia boreliozy z Lyme:

- cefalosporinami I generacji, fluorochinolonami, karbapenemami, wankomycyną, metronidazolem, tinidazolem, trimetoprimem-sulfametoksazolem, penicyliną benzatynową lub flukonazolem

- stosowania wielomiesięcznej antybiotykoterapii lub jej wielokrotnego powtarzania jak również skojarzonego leczenia kilkoma antybiotykami.

Profilaktyczne leczenie antybiotykami po pokłuciu przez kleszcze nie jest zalecane. Rozważać je należy w indywidualnych, wyjątkowych przypadkach wielokrotnych pokłuć przez kleszcze podczas pobytu w terenie endemicznego występowania choroby.

LUDZKA ANAPLAZMOZA GRANULOCYTARNA (HGA)

Ludzka anaplazmoza granulocytarna (HGA) jest chorobą odzwierzęcą występującą w strefie klimatu umiarkowanego na półkuli północnej w Europie i Ameryce Północnej, oraz Azji. Pierwsze zachorowania opisano w 1994 r. w USA, a w Polsce w 2001 roku.

Czynnik etiologiczny. *A. phagocytophilum* jest niewielką Gram-ujemną bakterią o kształtach pleomorficznych z przewagą form kulistych lub owalnych, najczęściej ziarniniaków. Jest bakterią wewnątrzkomórkową, wykazującą tropizm do granulocytów obojętnochłonnych.

Wektorem są kleszcze *Ixodes*: w Europie *I. ricinus*, a w Ameryce Północnej *I. scapularis*, *I. pacificus*, *I. spinipalpis*, a w Azji *I. persulcatus* i *I. ovatus*.

Rezerwuarem są dziko żyjące zwierzęta kopytne (jelenie, sarny) oraz mniejsze i większe gryzonie. Odsetek zakażenia kleszczy na terenie Europy, w zależności od regionu oraz stosowanej metody waha się od 1,1% do 19,5%, ale w większości krajów oscyluje w granicach 2-3%.

Zakażenie Do zakażenia *A. phagocytophilum* najczęściej dochodzi w wyniku pokłucia przez zakażone kleszcze, ale możliwe jest także zakażenie perinatalne lub podczas transfuzji krwi.

Obraz kliniczny Zakażenie człowieka ma przebieg niecharakterystyczny od bezobjawowego przez łagodny, aż do ciężkiego, który może zakończyć się śmiercią pacjenta.

Objawowe zakażenie jest chorobą gorączkową o ostrym przebiegu, z okresem wylegania od 5 do 21 dni (średnio 11 dni). Typowymi objawami są: gorączka w granicach 38-39 °C, bóle głowy, stawów i mięśni, ogólne złe samopoczucie. Mogą również wystąpić wymioty i nudności, bóle brzucha, biegunka i kaszel. Objawom choroby często towarzyszy splenomegalia i powiększenie wątroby z cechami uszkodzeniem hepatocytów. Gorączka utrzymuje się od 2 do 11 dni (średnio 10 dni). Objawy u większości chorych cofają się w ciągu 30 dni. Wysypka plamisto grudkowa, wybroczynowa występuje na całym ciele poza twarzą, dłońmi i podeszwami stóp u <10% chorych

W większości przypadków zakażenie *A. phagocytophilum* ma przebieg bezobjawowy, samoograniczający się, którego jedynym dowodem jest obecność swoistych przeciwciał.

Zachorowania występują najczęściej od kwietnia do października ze szczytem w lipcu

Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HGA występuje tylko u ok. 1% chorych. Opisano uszkodzenie splotu barkowego, porażenie nerwu twarzowego i innych nerwów czaszkowych, polineuropatie utrzymujące się kilka miesięcy. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się pleocytozę limfocytarną i niewielki wzrost stężenia białka. Należy różnicować z kleszczowym zapaleniem mózgu, boreliozą z Lyme, koinfekcją z *B. burgdorferi* i zakażeniami oportunistycznymi.

Śmiertelność wśród chorych wynosi poniżej 1%, ale wśród dzieci, osób z upośledzoną odpornością i starszych wynosi od 7 do 10%.

Ciężki przebieg kliniczny obserwuje się, u chorych w starszym wieku, leczonych lekami immunosupresyjnymi, z przewlekłymi chorobami zapalnymi lub chorobami nowotworowymi.

Reinfekcja Zakażenie HGA powoduje trwałą odporność. Przeciwciała utrzymują się kilka lat.

Diagnostyka laboratoryjna W pierwszym tygodniu choroby stwierdza się leukopenię, trombocytopenię, niewielki wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (ALAT), dehydrogenazy kwasu mlekowego LDH, fosfatazy alkalicznej, niekiedy wzrost stężenia bilirubiny, białka CRP i kreatyniny, a hyponatremię u 50% dorosłych i 70% dzieci.

Zmiany te cofają się w ciągu 14 dni od początku choroby.

Rozmaz krwi. Szybką metodą diagnostyczną jest wykonanie rozmazu krwi obwodowej barwionego metodą May-Grunwald-Giemsa. W granulocytach obojętnochłonnych wykrywa się wtręty (morule) *A. phagocytophilum*. Rozmaz krwi musi być wykonany przed rozpoczęciem leczenia doksycykliną, gdyż morule znikają ze krwi w ciągu 24-72 godzin od rozpoczęcia terapii tym antybiotykiem. Badanie ma najwyższą czułość w ciągu 7 dni od wystąpienia gorączki.

Diagnostyka metodą PCR We wczesnym etapie zakażenia można wykrywać w krwi pełnej DNA *A. phagocytophilum* za pomocą metody PCR. Badanie metodą PCR charakteryzuje się wysoką specyficznością i czułością sięgającą 67 – 90%. Badanie metodą PCR ma największą czułość w pierwszym tygodniu choroby w fazie bakteriemii.

Leczenie doksycykliną należy rozpocząć, po pobraniu krwi na badanie PCR, ale przed uzyskaniem wyniku badania. (leczenie doksycykliną utrudnia wykrycie DNA bakterii)

Diagnostyka immunoserologiczna. Złotym standardem diagnostycznym są badania serologiczne metodą immunofluorescencji pośredniej (IFA). Przeciwciała klasy IgM pojawiają się po 10-14 dniach od zakażenia. Za wynikiem dodatnim przemawia 4-krotny wzrost miana przeciwciał IgM obserwowany w dwóch próbach pobranych w odstępie 2-4 tygodni lub pojawienie się przeciwciał IgG. Najwyższą czułość badania immunoserologiczne mają w 2-4 tygodniu choroby.

Hodowla HGA. Hodowla na podłożach z ludzkich białaczkowych komórek promielocytarnych ze względu na długi czas badania nie jest rutynowo stosowana.

Diagnostyka różnicowa. Wczesny okres choroby charakteryzuje się niecharakterystycznymi objawami stąd konieczne jest różnicowanie m.in. z: grypą i innymi zakażeniami wirusowymi, zakażeniami układu oddechowego, leptospirozą, tularemią, posocznicą, zapaleniem wątroby. U chorego z wywiadem pokłucia przez kleszcze i pobytem w terenie endemicznym należy brać pod uwagę kleszczowe zapalenie mózgu, boreliozę z Lyme, ludzką babeszjozę i inne zakażenia spowodowane przez riketsje.

Leczenie Zaleca się leczenie doksycykliną przez 5 – 14 dni (uwzględniać przeciwwskazania do stosowania doksycykliny, szczególnie u dzieci <12 r.ż. i kobiet w ciąży).

Antybiotykiem drugiego rzutu jest rifampicyna stosowana u dorosłych w dawce 2 razy po 300 mg p.o, a u dzieci 10 mg/kg (maksimum 300 mg/dawkę). Leczenie powinno być kontynuowane przez 3 dni po ustąpieniu gorączki.

Nie powinno się stosować fluorochinolonów, antybiotyków beta laktamowych, cefalosporyn, makrolitów i aminoglikozydów.

Nie zaleca się stosowania antybiotyków po pokłuciu przez kleszcze jako profilaktyki z powodu niskiego ryzyka zakażenia HGA.

BABESZJOZA (BABESZIOSIS)

Babeszjoza jest chorobą pasożytniczą przenoszoną przez kleszcze rodzaju *Ixodes*. Spośród 100 gatunków *Babesia spp* chorobotwórcze dla człowieka są: *Babesia microti*, *Babesia divergens*, *Babesia venatorum*, *Babesia duncani*.

Rezerwuuar: drobne gryzonie, bydło, owce, jeleniowate, renifery, konie, psy.

Wektor. Kleszcze *Ixodes* przenoszą *B. microti* (Ameryka Północna, Europa, Azja) na człowieka i gryzonie, a *B. divergens* (Europa) na człowieka, bydło i jeleniowate.

Zakażenie. Pokłucie przez kleszcze oraz zakażenia podczas transfuzji krwi (dawcy krwi z bezobjawową

parazytemią) oraz zakażenie przez łożysko - babeszjoza noworodków.

Obraz kliniczny. Postać objawowa ujawnia się po 1-6 tygodniach od pokłucia przez kleszcza lub 6-9 tygodniach po przetoczeniu krwi i zazwyczaj ma łagodny przebieg. Dominują niespecyficzne objawy grypopodobne: apatia, gorączka, potliwość, dreszcze, bóle mięśni i stawów, bóle głowy, nudności i wymioty..

Ciężki przebieg zakażenia *Babesia* spp, przypominający malarię, zazwyczaj wiąże się z masywną parazytemią. Charakterystyczne objawy: hepatomegalia, splenomegalia, postępująca niedokrwistość hemolityczna, żółtaczką, niewydolność nerek z hemoglobinurią i białkomoczem, a nawet ostra niewydolność oddechowa (ARDS), czy powikłania ze strony serca i układu krążenia. Anemia hemolityczna może utrzymywać się od kilku dni do kilku miesięcy – zwykle u osób po splenektomii albo w starszym wieku.

Diagnostyka. Badania laboratoryjne. W morfologii krwi obwodowej: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość i leukopenia. Badanie ogólne moczu: hemoglobinuria, krwinkomocz i białkomocz. Ponadto podwyższona aktywność aminotransferaz, a przy niewydolności nerek wyższe stężenia mocznika i kreatyniny.

Rozmaz krwi. Złoty standard w diagnostyce babeszjozy – badanie mikroskopowe barwionych rozmazów krwi.(cienki rozmaz krwi i gruba kropla krwi)

W rozmazie krwi pełnej barwionym metodą May-Grunwalda-Giemsy po 12-17 dniach od pokłucia przez kleszcza można zaobserwować wewnątrzerytrocytarne wtręty gruszkowatych, owalnych, amebowatych bądź pierścieniowatych form z niebieską cytoplazmą i czerwoną chromatyną. Konieczne jest wykluczenie zakażenia pierwotniakami *Plasmodium*.

Konieczne jest określenie intensywności inwazji - odstetek zarażonych erytrocytów (cienki rozmaz krwi, gruba kropla krwi). W wypadku niskiej parazytemii należy powtórzyć badanie w 2-3 dniach. Parazytemia może utrzymywać się u pacjentów nieleczonych ponad rok.

Badania molekularne. Metoda PCR umożliwia wykrywanie materiału genetycznego *Babesia* spp. we krwi we wczesnym okresie u chorych z niską parazytemią lub bez dostrzegalnej parazytemii. Jej zastosowanie do wykrycia obecności pierwotniaka jest konieczne w każdym przypadku.

W diagnostyce molekularnej babeszjozy wykorzystywane są geny z silnie konserwatywnymi regionami: *18S rDNA*, *β-tubulina* oraz *hsp70*.

Dodatni wynik metodą PCR musi być potwierdzony sekwencjonowaniem produktu, co umożliwi określenie gatunku pasożyta i wykluczy tzw wyniki „falszywie dodatnie”.

Badania serologiczne. Produkcja swoistych przeciwciał anti-*Babesia* rozpoczyna się już po około 14 dniach trwania infekcji i może być wykrywana metodą immunofluorescencji pośredniej (IFA). Za wynik dodatni jest uznawane uzyskanie w klasie IgM lub IgG miana przeciwciał 1:64, natomiast wyższe miana (1:128 i 1:256) ostatecznie potwierdzają zakażenie *Babesia* spp. Przeciwciała te mogą być wykrywane w okresie od 1 roku do 6 lat od zakażenia.

Dostępne standaryzowane testy immunofluorescencji pośredniej (IFA) na obecność przeciwciał w klasie IgM i IgG przeciwko *B. microti* w Europie mają ograniczoną przydatność dlatego, że *Babesia microti* nie jest dominującym i jedynym czynnikiem etiologicznym ludzkiej babeszjozy.

Badania laboratoryjne w kierunku babeszjozy powinny być wykonywane jedynie w przypadku uzasadnionego podejrzenia zarażenia u: pacjentów zamieszkujących lub przyjeżdżających z terenów endemicznych z wywiadem pokłucia przez kleszcza, chorych, którzy w ciągu 6 miesięcy przed wystąpieniem objawów mieli przetaczaną krew, kobiet w ciąży pokłutych przez kleszcze.

Leczenie: Stosuje się: azytromycynę, klindamycynę chininę, atowaguone, klindamycynę.

Nie powinno się stosować leczenia empirycznego bez obiektywnych objawów choroby i potwierdzenia parazytemii we krwi !

Zakażenia bezobjawowego nie powinno się leczyć, chyba że parazytemia utrzymuje się powyżej 3 miesięcy (rozmaz krwi lub badanie PCR). Wtedy rozważyć leczenie atovaquone lub azytromycyną.

Pacjenci z z pozytywną serologią, ale z negatywnym wynikiem rozmazu krwi i badania PCR nie powinni być leczeni.

Piśmiennictwo u autorów.

Otrzymano: 18.03.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 30.03.2015 r.

Adres do korespondencji:

Sławomir A. Pancewicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

e-mail: neuron@umb.edu.pl