

*Bożena Chodynicka, Iwona Flisiak, Cecylia Łukaszuk, Violetta Bulhak\**

## ODLEGŁE NASTĘPSTWA NIE LECZONEJ BORELIOZY Z LYME

Klinika Dermatologii i Wenerologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: dr hab. med. *B. Chodynicka*

\*Ośrodek Diagnostyczno-Badawczy Chorób Przenoszonych Drogą Płciową  
w Białymstoku

Dyrektor: dr n. med. *K. Pucilo*

*Przeprowadzono ocenę kliniczną i serologiczną osób, u których rumień pełzający był rozpoznany w latach 1969-1993 i pozostawiony bez leczenia antybiotykami. Wykazano u tych chorych wzrost ryzyka wystąpienia późnych objawów boreliozy z Lyme.*

Znany dermatologom od początku stulecia rumień pełzający (*erythema migrans* – EM) dopiero w połowie lat osiemdziesiątych został uznany za najwcześniejszy i patognomiczny objaw choroby z Lyme (boreliozy z Lyme-BL) (1). Już w latach czterdziestych wysunięto przypuszczenie, że zmiana może być wywołana przez krętki i potwierdzono skuteczność penicyliny w jej leczeniu (16). Stosowanie penicyliny, jak również innych antybiotyków, nie było jednak w przypadkach EM powszechne, ponieważ zmiany skórne często ustępują samoistnie (16). Wyniki własnych badań wykazały, że nawet po potwierdzeniu bakteryjnej etiologii BL w 1983 roku aż do roku 1992 część chorych z EM na terenie północno-wschodniej Polski pozostawała bez antybiotykoterapii (4). Według współczesnych poglądów najwyższą skuteczność w leczeniu wczesnego okresu BL wykazują tetracykliny (doksycyklina) i doustne antybiotyki beta-laktamowe (ampicylina i amoksycyklina) (5, 12, 14). Takie postępowanie może zapobiegać późnym objawom choroby dotyczącym nie tylko skóry (*acrodermatitis chronica atrophicans*), ale również stawów, serca i układu nerwowego, których terapia jest znacznie kosztowniejsza i obciążona stosunkowo wysokim ryzykiem niepowodzenia (12, 14).

W pracy oceniono stan osób z przebytym EM, które od chwili pojawienia się zmian klinicznych pozostawały bez leczenia antybiotykami.

## MATERIAŁ I METODY

Wstępna analiza dokumentacji lekarskiej dotyczyła 389 pacjentów z EM rozpoznanych w latach 1969-1993. W tej grupie 361 chorych otrzymywało antybiotyki w ramach prowadzonego leczenia. Pozostałych 28 pacjentów nie poddanych

antybiotykoterapii poproszono o zgłoszenie się do kliniki. Z tej grupy w wyznaczonym terminie przybyło 12 osób, u których w okresie od 4 do 11 lat temu rozpoznano EM i nie podawano antybiotyków. Pacjenci ci w 1996 roku zostali poddani badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu według kwestionariusza uwzględniającego objawy narządowe BL, zdefiniowane zgodnie z zaleceniami Centers for Disease Control and Prevention (12) oraz badaniom serologicznym krwi w kierunku obecności przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*. Przy ocenie klinicznej korzystano z dostępnej dokumentacji chorobowej pacjentów (karty informacyjne, wyniki badań radiologicznych itp.), rozważając ewentualny związek z zakażeniem *B. burgdorferi* tylko w przypadkach objawów ujawnionych po upływie co najmniej 12 miesięcy od wystąpienia EM. Analiza danych wywiadu oraz dokumentacji uwzględniła również antybiotykoterapię, która mogła być stosowana z innych przyczyn. Badania serologiczne w kierunku przeciwciał *B. burgdorferi* wykonywano dwoma testami: immunofluorescencji pośredniej (IFP) – Lyme-Spot IF firmy bioMerieux (Francja), po wstępnej absorpcji surowic ultrasonatem *Treponema phagedenis* (za wynik dodatni uznawano miana 1:128 i wyższe), oraz immunoenzymatycznym (EIA) – DAKO Lyme Borreliosis (Dania), wykrywając przeciwciała klasy IgM i IgG. W przypadkach wyników dodatnich wykluczano możliwość reakcji krzyżowych z czynnikiem reumatoidalnym (ujemne wyniki odczynu lateksowego i Waalera-Rosego), a także *Treponema pallidum* (ujemne wyniki odczynów FTA i FTA-ABS, a odwoławczo również VDRL i TPHA).

## WYNIKI

Wyniki badań 12 osób, które mimo rozpoznania EM nie otrzymywały antybiotyków, przedstawia tabela I. W badanej grupie znajdowało się 7 kobiet i 5 mężczyzn, którzy w chwili rozpoznania EM byli w wieku od 5 do 63 ( $34,6 \pm 5,8$ ) lat. Przebyły one EM w latach 1985–1992; czas od zachorowania do aktualnej kontroli wynosił od 48 do 144 (średnio:  $84 \pm 10$ ) miesięcy. Ukłucie przez kleszcza pamiętały 4 osoby (33%). Zmiany EM były zlokalizowane na kończynach dolnych u 5 (42%), na kończynach górnych u 3 osób (25%) oraz na tułowiu u 2 osób i głowie również u 2 osób. Ich występowaniu nie towarzyszyły ogólnoustrojowe objawy kliniczne. Ogniska chorobowe miały średnicę od 7 do 25 ( $11,5 \pm 2,4$ ) cm. Czas ich utrzymywania się do chwili rozpoznania wynosił od 10 do 180 ( $49,6 \pm 19,8$ ) dni. Zmiany cofały się samoistnie bez pozostawienia śladu. Od czasu ich wystąpienia do obecnego badania pięć osób nie przyjmowało antybiotyków z powodu innych chorób, a pozostałe nie pamiętały ich stosowania.

Dziwięciu (75%) pacjentów podawało w wywiadzie lub wykazywało objawy kliniczne lub zmiany serologiczne, które mogły być związane z przebyłym zakażeniem *B. burgdorferi*. U 2 (16,6%) z nich były to dodatnie wyniki odczynów serologicznych, u 2 (16,6%) dodatnie wyniki badań serologicznych oraz objawy kliniczne, a u 5 (41,7%) jedynie zmiany kliniczne. Objawy kliniczne wykazywało łącznie 7 (58%) badanych. W 2 przypadkach stwierdzono współistnienie objawów stawowych i korzonkowych, w 2 – zmiany stawowe i w 3 – objawy korzonkowe. Dolegliwości stawowe występowały u 4 (33%) badanych i we wszystkich przypadkach dotyczyły stawów kolanowych, a w dwóch z nich dodatkowo stawów ramiennych

Tabela I. Wyniki badań klinicznych i serologicznych 12 osób z nie leczoną wczesną boreliozą z Lyme.

Chory	Płeć k/m	Wiek* (lata)	Rok rozpoznania EM	Czas utrzy- mywania się EM (dni)	Ukłucie przez kleszcza	Badania serologiczne		Badania kliniczne – objawy które wystąpiły po rozpoznaniu EM
						IFP	EIA	
<i>KR</i>	m	20	1992	14	n.p.	(+) 1 : 512	(+)	brak
<i>MK</i>	k	43	1992	180	+	(-)	(-)	zapalenie stawu kolanowego i ramiennego (po 2 latach)
<i>EM</i>	k	49	1992	n.p.	n.p.	(-)	(-)	zapalenie stawu kolanowego (po 2 latach)
<i>JS</i>	m	63	1988	14	n.p.	(+) 1 : 256	(+)	ischialgia (po 1 roku)
<i>AB</i>	m	28	1992	30	n.p.	(-)	(-)	brak
<i>JD</i>	k	6	1990	n.p.	+	(-)	(-)	brak
<i>AD</i>	k	13	1988	n.p.	+	(+) 1 : 128	(-)	brak
<i>FG</i>	k	56	1989	n.p.	n.p.	(-)	(-)	ischialgia; migotanie przedsionków (po 1 roku)
<i>MS</i>	m	5	1985	n.p.	n.p.	(-)	(-)	brak
<i>HS</i>	k	32	1985	n.p.	n.p.	(+) 1 : 128	(-)	ischialgia (po 10 latach)
<i>JK</i>	k	53	1987	10	+	(-)	(-)	zapalenie stawu kolanowego i ramiennego; ischialgia (po 7 latach)
<i>WJ</i>	m	47	1986	n.p.	n.p.	(-)	(-)	ischialgia; zapalenie stawu kolanowego i biodrowego (po 5 latach)

n.p. – chory nie pamięta; \* – wiek w chwili rozpoznania EM

i jednym biodrowych. Objawy korzonkowe o charakterze ischialgii wykazywało 5 (42%) pacjentów; jeden z nich miał również utrwalone migotanie przedsionków.

Przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi* wykryto łącznie u 4 (33%) badanych przy pomocy odczynu IFP; u dwóch z nich wykryto swoiste przeciwciała klasy IgG również metodą EIA. U jednej z badanych osób, nie wykazującej objawów klinicznych, miano IFP wynosiło 1:512, a u trzech pacjentów, w tym dwóch z ischialgią, miało wartość 1:128 – 1:256.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Obraz kliniczny EM w przedstawionym materiale pacjentów nie różnił się od obserwowanego we własnych badaniach, przeprowadzonych poprzednio na większej liczbie chorych (6). Zwraca uwagę fakt, że ukłucie przez kleszcza pamiętały obecnie tylko 4 osoby (33%), a więc znacznie rzadziej niż podają inni autorzy, według których odsetek ten waha się od 50 do 70% (2, 6, 10, 11). Wynikało to prawdopodobnie z długiego czasu, jaki upłynął od zachorowania. Dominująca lokalizacja przebytych zmian na kończynach dolnych jest zgodna z wcześniejszymi obserwacjami własnymi i innych autorów (2, 7, 11). U części chorych, którzy nie otrzymali antybiotykoterapii, rozwinęły się objawy kliniczne, dotyczące głównie narządu ruchu, które można wiązać z przebyłym zakażeniem *Borrelia burgdorferi* (Bb).

Pomimo, że część badanych pacjentów pozostawała pod stałą opieką lekarską, to jednak ich dolegliwości nie były związane z uprzednio przebyłym zakażeniem Bb manifestującym się EM. Trudno jest wykazać istnienie bezpośredniego związku przyczynowego pomiędzy zakażeniem a stwierdzanymi u przeszło połowy badanych osób nieswoistymi objawami mogącymi wystąpić tak w przebiegu później BL, jak i wielu chorób o innej etiologii, tym bardziej że u części z nich uzyskano ujemne wyniki badań serologicznych. Znany zjawiskiem jest możliwość uzyskiwania ujemnych wyników odczynów kilowych u pacjentów z późną postacią zakażenia *Treponema pallidum* – wiadom rdzenia kręgowego.

Dane z piśmiennictwa dotyczące następstw nieprawidłowego lub niedostatecznego leczenia wczesnego stadium BL są sporadyczne. W badaniach chorych z EM nie poddanych antybiotykoterapii Steere i wsp. (15) wykazali, że aż u 80% wystąpiły w późniejszym czasie dolegliwości stawowe. Natomiast nawracające zapalenie stawów rozpoznane u 50% chorych z nie leczonym EM przeszło w postać przewlekłą u 11%, prowadząc do trwałego uszkodzenia stawów u 2%. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji mieszkańców regionu endemicznego Polski północno-wschodniej stwierdzano znamienne częstsze występowanie dolegliwości stawowych oraz ischialgii u osób z wykazanymi przeciwciałami anty-Bb (7).

Ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku przeciwciał przeciw Bb u 8 chorych mogą nasuwać wątpliwości co do trafności rozpoznania BL. Według Hammers-Berggren'a i wsp. (8) przeciwciała przeciw Bb mogą przetrwać przez miesiące a nawet lata pomimo zastosowania właściwego leczenia EM. Jednak u większości chorych poddanych swoistej antybiotykoterapii zanikają one w ciągu 1 do 1,5 roku. We wcześniejszych badaniach własnych wykazano, że negatywizacja odczynów serologicznych u chorych z EM następowała szybciej pod wpływem leczenia doksycyliną

i amoksycyliną niż innymi antybiotykami (5). Należy jednak pamiętać, że ustępowanie odpowiedzi serologicznej nie zawsze oznacza pełną eliminację zakażenia, gdyż możliwe jest utajone wewnątrzkomórkowe przetrwanie krętków. Jednocześnie choroba może postępować pomimo eliminacji przeciwciał jako wynik uruchomionych przez zakażenie lokalnych mechanizmów immunologicznych, na przykład w obrębie maziówek stawowych (9, 13). Brak swoistych przeciwciał u większości osób po przebytych zakażeniu Bb może wynikać ze zbyt niskiej czułości testów serologicznych, które pozwalają na interpretację wyników jako dodatnie uwzględniając tylko przeciwciała klasy IgG bez rozdziału na ich podklasy. Tymczasem odpowiedzialna za zachowanie odporności podklasa IgG1, występując w małych ilościach może pozostawać nieoznaczalna (3).

Przedstawione powyżej obserwacje potwierdzają, że niezastosowanie antybiotykoterapii we wczesnym stadium boreliozy z Lyme może prowadzić do ujawnienia się późnych następstw zakażenia *Borrelia burgdorferi*.

B. Chodynicka, I. Flisiak, C. Łukaszuk, V. Bulhak

## LATE CONSEQUENCES OF UNTREATED LYME BORRELIOSIS

### SUMMARY

The study aimed to evaluate late clinical symptoms and serological changes in persons with *erythema migrans* (EM) diagnosed 4–11 years ago who were not treated with antibiotics. Among initially included into the study 28 untreated EM cases, twelve persons responded for invitation to the Department. The symptoms and signs which could be related to previous *Borrelia burgdorferi* infection were present in 9 (75%) untreated patients. They included ischialgia (42%), arthritis (33%) and positive serological tests results (33% of patients, including 2 with clinical signs). These results demonstrate that lack of antibiotic treatment in the early LB stage can result in the development of late disease manifestations.

### PIŚMIENNICTWO

1. Åsbrink E., Hovmark A.: Scand. J. Infect. Dis., 1991, suppl. 77, 41. – 2. Åsbrink E.: Scand. J. Infect. Dis., 1991, suppl. 77, 44. – 3. Callister S.M. i wsp.: J. Infect. Dis., 1993, 167, 158. – 4. Chodynicka B. i wsp.: Przegl. Dermatol., 1996, 83, 167. – 5. Chodynicka B. i wsp.: Przegl. Dermatol., 1996, 83, 173. – 6. Flisiak I. i wsp.: Przegl. Dermatol., 1996, 83, 163. – 7. Flisiak R. i wsp.: Przegl. Epidemiol., 1994, 48, 211. – 8. Hammers-Berggren S. i wsp.: J. Clin. Microbiol., 1994, 32, 1519. – 9. Hulinska D. i wsp.: Int. J. Med. Microbiol. Virol. Parasitol. Infect. Dis., 1994, 280, 348. – 10. Kuiper H.: Br. J. Dermatol., 1994, 130, 466.
11. Malane M.S. i wsp.: Ann. Intern. Med., 1991, 114, 490. – 12. Rahn D.W., Malawista S.E.: Ann. Intern. Med., 1991, 114, 472. – 13. Rittig M.G. i wsp.: J. Pathol., 1994, 173, 269. – 14. Steere A.C.: N. Engl. J. Med., 1989, 321, 586. – 15. Steere A.C.: Scand. J. Infect. Dis., 1991, suppl. 77, 51. – 16. Thyresson N.: J. Infect. Dis., 1991, suppl. 77, 9.

Adres: Klinika Dermatologii i Wenerologii AM  
ul. Św. Rocha 3, 15-879 Białystok