

Zespół po chorobie z Lyme

Joanna Ścieszka¹, Józefa Dąbek², Paweł Cieślik¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

(Jeżeli chcesz zacytować ten artykuł w swojej pracy, zrób to tak: Ścieszka J., Józefa Dąbek J., Cieślik P. Post-Lyme disease syndrome. Reumatologia 2015; 53, 1: 46–48)

LINK DO ARTYKUŁU OPUBLIKOWANEGO W REUMATOLOGII ([KLIKNIJ TUTAJ](#))

Większość pacjentów chorujących na boreliozę zostaje wyleczonych po zastosowaniu 3–4-tygodniowej antybiotykoterapii. Jednak część z nich (około 10%) skarży się na nadal utrzymujące się objawy somatyczne i neurokognitywne, takie jak zmęczenie, zaburzenia snu, zaburzenia pamięci, bóle stawów i mięśni, bóle głowy [1, 2]. Występowanie tych objawów nazywane jest zespołem po chorobie z Lyme (ZChL). W literaturze anglojęzycznej używane są zamiennie dwa terminy: post Lyme disease syndrome i post-treatment Lyme disease syndrome. Początkowy termin – przewlekła choroba z Lyme – został odrzucony [3]. Termin ten sugerował bowiem, że infekcja spowodowana przez *Borrelia burgdorferi* może przetrwać w tej grupie chorych pomimo zastosowania właściwej antybiotykoterapii. Aktualny stan wiedzy medycznej przeczy takiej hipotezie. Pomimo tego, zarówno do reumatologów, jak i do internistów, nadal zgłaszają się pacjenci otrzymujący wielomiesięczną antybiotykoterapię w leczeniu ZChL. Zachodzi więc pilna potrzeba wyjaśnienia tych kontrowersji.

Zespół po chorobie z Lyme – definicja

W początkowych stadiach badań nad boreliozą termin ZChL wchodził w skład szerokiego terminu „przewlekła choroba z Lyme”. Feder i wsp. dzielili pacjentów z przewlekłą chorobą z Lyme na 4 grupy:

- grupa 1 – pacjenci z objawami o nieznanej przyczynie, takimi jak zmęczenie, nocne poty, bóle stawów i mięśni, zaburzenia snu, depresja bez dowodów na infekcję *B. burgdorferi*,
- grupa 2 – dobrze zdefiniowane schorzenie inne niż borelioza, mylnie rozpoznane jako borelioza,
- grupa 3 – objawy o nieznanej przyczynie, bez obiektywnych dowodów klinicznych na związek z boreliozą, ale z obecnością przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*,
- grupa 4 – zespół po chorobie z Lyme.

Feder i wsp. stwierdzili, że termin przewlekła choroba z Lyme jest niewłaściwy i należy go odrzucić. Bardziej właściwy termin to zespół po chorobie z Lyme (czyli wyłącznie pacjenci mieszczący się w kategorii 4.) [3].

W 2006 r. Wormser i wsp. zaproponowali następujące kryteria ZChL [4]:

Kryteria włączenia:

- pacjent z udokumentowanym epizodem wczesnej lub późnej boreliozy, spełniający kryteria Ośrodków Kontroli Chorób i Prewencji (Centers for Disease Control and Prevention) [5],
- po rekomendowanym leczeniu epizodu boreliozy ustąpiły jej objawy,
- ujawnienie się następujących objawów w czasie 6 miesięcy od zdiagnozowanej boreliozy i występowanie przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia antybiotykoterapii ciągłych lub nawracających następujących objawów: zmęczenie, uogólnione bóle kostno-mięśniowe, zaburzenia kognitywne, zaburzenia snu.

Autorzy podają również liczne kryteria wyłączenia, które pozwalają na ustalenie dokładnego rozpoznania i uniknięcie kłopotliwych pomyłek diagnostycznych.

Ciekawą rzeczą jest to, że pojawienie się objawów ZChL wydaje się korelować z ciężkością i rozległością boreliozy przy jej ujawnieniu, a także z opóźnionym czasem rozpoczęcia antybiotykoterapii [6]. Pojawienie się objawów ZChL nie koreluje natomiast z czasem trwania antybiotykoterapii [7].

Zespół po chorobie z Lyme – patogeneza

Przyczyna ZChL nie jest jeszcze poznana. Patogeneza tego zespołu wzbudza jedno z najbardziej burzliwych kontrowersji w dziejach historii medycyny [8–10]. Niektórzy autorzy

mówią nawet o „wojnach boreliozowych”. Hipoteza, że pacjenci z ZChL mogą mieć ukryte skupiska *B. burgdorferi* pomimo przeprowadzenia rekomendowanej terapii antybiotykiem jest trudna do zaakceptowania. Niedawno opublikowana, bardzo interesująca i jedyna w swoim rodzaju praca Marques i wsp. także przeczy tej hipotezie [11]. W pracy tej w celu zbadania „nurtującej zagadki” ZChL [8] umieszczono wolne od patogenu larwalne postacie kleszcza *Ixodes scapularis* na przedramieniu 36 ochotników: 10 dorosłych z pełnoobjawowym obrazem choroby z indeksem przeciwciał $C6 > 3$ ($C6$ *B. burgdorferi* IgM i IgG [Lyme] ELISA) po rekomendowanym leczeniu boreliozy; 10 osób z ZChL; 1 osoba z rumieniem wędrującym w czasie antybiotykoterapii; 5 osób z niedawno wyleczonym rumieniem wędrującym oraz 10 seronegatywnych zdrowych osób, mieszkających w rejonie endemicznym.

Ksenodiagnostyczne kleszcze zostały zebrane z przedramion ochotników po 3–7 dniach. Zostały one użyte do dwóch protokołów badawczych. W protokole 1. nimfy kleszczy były odżywiane na myszach o obniżonej odporności immunologicznej. Pobrane kleszcze były badane w kierunku infekcji i w hodowli. Eksperymentalne myszy były badane pod kątem infekcji za pomocą hodowli oraz PCR przez wykonanie biopsji pobranej z wielu narządów myszy.

W protokole 2. eksperymentalne kleszcze były trzymane w odpowiednich komorach badawczych przez 11–14 dni. Następnie kleszcze te były miażdżone i badane za pomocą PCR oraz poprzez podskórną iniekcję ich lizatu myszom o obniżonej odporności immunologicznej. Biopaty uzyskane ze skóry myszy były potem badane w hodowli w za pomocą PCR.

Wynik badania ksenodiagnostycznego był uznany za pozytywny, gdy w którejkolwiek z zastosowanych procedur badawczych stwierdzono *B. burgdorferi* lub jej DNA u użytych w badaniu kleszczy lub też w tkankach pobranych u doświadczalnych myszy, którym wstrzyknięto lizat kleszczy, względnie na których żerowały nimfy kleszczy.

Autorzy pracy stwierdzili obecność DNA *B. burgdorferi* u ksenodiagnostycznych kleszczy pobranych jedynie od dwóch badanych ochotników. U pierwszego z badanych występował rumień wędrujący i ta osoba była na początku antybiotykoterapii. Drugi z badanych cierpiał na ZChL. Autorzy pracy nie uzyskali krętków *Borelia* w hodowli, ani nie zdołali wykazać ich transmisji do eksperymentalnych myszy. A więc żywe krętki *B. burgdorferi* nie zostały wykazane u żadnego z badanych [11].

Krytyczne opinie dotyczące tej publikacji mówią, że jedynym wiarygodnym kryterium dla pozytywnej ksenodiagnozy powinno być wykazanie żywych krętków. Wykrycie DNA nie jest bowiem oczywiście równoznaczne z wykryciem żywych krętków. Krytyczne opinie podkreślają również, że u ludzi bakteriami w infekcji *B. burgdorferi* nie jest stała i krętki nie bytują w skórze człowieka, jak to ma miejsce u eksperymentalnych myszy. Tak więc, ksenodiagnostyczne kleszcze, które były żywione na ochotnikach, mogły nie zetknąć się z krętkami [12].

Pomimo przedstawionych zastrzeżeń, badanie Marques i wsp. [11] przeczy argumentom zwolenników teorii o przetrwaniu żywych krętków po przeprowadzeniu rekomendowanej antybiotykoterapii. Wyniki tego badania wspierają natomiast opinię przeciwną, która głosi, że ZChL ma prawdopodobnie podłoże autoimmunologiczne, jednak „zagadka” ZChL nadal nie jest ostatecznie rozwiązana.

Zespół po chorobie z Lyme – jak leczyć

Przyczynowe leczenie ZChL nie jest obecnie znane. Racjonalnym rozwiązaniem jest stosowanie leków antydepresyjnych, pregabaliny i gabapentyny, leków analgetycznych, psychoterapii, a nawet medycyny alternatywnej.

Zespół po chorobie z Lyme – jak nie leczyć

Nie ma dowodów na to, że objawy ZChL odzwierciedlają przetrwałą infekcję *B. burgdorferi*. Żadne z wykonanych do tej pory badań nie wykazało, że pacjenci z ZChL otrzymujący przedłużone cykle antybiotykoterapii uzyskują lepsze wyniki leczenia niż pacjenci otrzymujący placebo. W badaniu Klempnera i wsp. [13] przedstawiono dwa równoległe protokoły badania. Pacjenci z grupy badanej otrzymywali dożylnie ceftriakson przez 30 dni, a następnie przez kolejne 60 dni doustnie doksycyklinę. Druga grupa pacjentów otrzymywała placebo w analogicznym dawkowaniu. Nie stwierdzono żadnych znamiennych różnic między tymi grupami. Interesujące było to, że depresja, niepokój i dolegliwości somatyczne uległy w czasie prowadzenia badania poprawie w obu badanych grupach. Nie było jednak różnic między grupą badaną i grupą otrzymującą placebo.

Również inni badacze, którzy oceniali skuteczność przedłużonej antybiotykoterapii, nie wykazywali jej istotnej korzyści dla pacjentów [14, 15]. Podkreślane było natomiast częste występowanie objawów niepożądanych. Ryzyko związane z długoterminową antybiotykoterapią obejmowało takie powikłania, jak: powstanie antybiotykoopornych

infekcji, opornej na leczenie biegunki, uszkodzenie nerek i wątroby, reakcje alergiczne, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zakrzepica żylna i inne. Odnotowano też przypadki zgonów spowodowanych nieuzasadnioną przedłużoną antybiotykoterapią w leczeniu ZChL [16, 17].

Przekonanie, że przedłużona antybiotykoterapia w leczeniu ZChL przynosi pacjentom więcej szkody niż pożytku jest dobrze ugruntowane i pozostaje w zgodzie z opinią Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (Infectious Disease Society of America – IDSA). Pomimo tego stale pojawiają się przeciwstawne opinie. Ostatnio pojawiły się dwie publikacje, które są sprzeczne z opinią IDSA [18, 19]. Jednakże publikacje Klempnera i wsp. zamieszczają trafną ripostę i po raz kolejny z całą mocą wyrażają przekonanie, że przedłużona antybiotykoterapia nie jest wskazana w leczeniu ZChL [20, 21].

Podsumowanie

Przedłużona antybiotykoterapia nie znajduje uzasadnienia u pacjentów z ZChL. Brak jest bowiem korzyści z takiego postępowania, a jest ono obarczone wieloma zagrożeniami. U większości pacjentów z ZChL występuje stopniowa poprawa, jednak całkowite wyzdrowienie może nastąpić po kilku miesiącach.

Lekarzom, którzy są rozczarowani „skromnością” terapeutycznych możliwości w leczeniu ZChL, warto przypomnieć dewizę średniowiecznych medyków francuskich:

Wyleczyć – tylko czasami,

Ulżyć w cierpieniu – często,

Pocieszyć – zawsze.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Cairns V, Godwin J. Post-lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1340-1345.
2. Dworzańska E, Bartosik-Psujek H. Neuroborelioza. *Reumatologia* 2013; 51: 63-67.

3. Feder MH Jr, Johnson BJB, O'Connell S, et al. A critical appraisal of „chronic Lyme disease”. N Engl J Med 2007; 357: 1422-1430.
4. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocyte anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089-1134.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance: Lyme disease (revised 9/96) MMWR. Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46 (RR-10): 1-51.
6. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol 1994; 21: 454-461.
7. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 697-704.
8. Steiner I. Treating post Lyme disease. Neurology 2003; 60: 1888-1889.
9. Moniuszko A, Czupryna P, Zajkowska J. Zespół post Lyme jako problem kliniczny. Pol Merkur Lek 2009; 26: 227-230.
10. Lantos PM. Chronic Lyme Disease. The controversies and the science. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9: 787-797.
11. Marques A, Telford III SR, Turk SP, et al. Xenodiagnosis to detect *Borrelia burgdorferii* infection: a first-in-human study. Clin Infect Dis 2014; 58: 937-944.
12. Bockenstedt LK, Radolf JD. Editorial commentary: Xenodiagnosis for posttreatment Lyme disease syndrome: resolving the conundrum or adding to it. Clin Infect Dis 2014; 58: 946-948.
13. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 85-92.
14. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neurology 2003; 60: 1923-1930.
15. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology 2008; 70: 992-1003.

16. Patel R, Grogg KL, Edwards WD. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1107-1109.
17. Holzbauer SM, Kemperman MM, Lynfield R. Death due to community-associated *Clostridium difficile* in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 369-370
18. Kullberg BJ, Berende A, van der Meer JWM. The challenge of Lyme disease: tired of the Lyme wars. *Neth J Med* 2011; 69: 98-100.
19. DeLong AK, Blossom B, Maloney EL, et al. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 1132-1142.
20. Klemmner MS, Halperin JJ, Baker PJ, et al. Lyme borreliosis: the challenge of accuracy. *Neth J Med* 2012; 70: 3-5.
21. Klemmner MS, Baker PJ, Shapiro ED, et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med* 2013; 126: 665-669.

-