

Opowieść o dwóch krętkach: borelioza i kiła

John J. Halperin, MD^{a,b}

^a Department of Neurology,
Madison Avenue, Mount Sinai
School of Medicine, Nowy Jork,
Stany Zjednoczone

^b Department of
Neurosciences, Overlook
Hospital, Summit, Stany
Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Department of Neurosciences,
Overlook Hospital, 99 Beauvoir
Avenue, Summit, NJ 07902.

e-mail: john.halperin@
atlantichealth.org

Neurol Clin 28 (2010) 277-291

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (4): 38-48

SŁOWA KLUCZOWE: choroba z Lyme, kiła ośrodkowego układu nerwowego, neuroborelioza, kiła

Dwie krętkowice zajmują szczególne miejsce w historii chorób zakaźnych. Wiele postaci historycznych i literackich podejrzewano o kiłę układu nerwowego, którą obarczono odpowiedzialnością za niedające się wytłumaczyć w inny sposób wydarzenia w historii Europy Zachodniej. Obecnie borelioza stała się głównym punktem rozdziału medycyny opartej na dowodach naukowych i tradycyjnego podejścia opartego na doświadczeniu, co zwróciło uwagę na problem autonomii lekarza w erze tworzenia wytycznych postępowania i zobrazowało napięcia między ochroną pacjenta a naukowym podejściem do opieki medycznej.

Jak to możliwe, żeby krętkowice odgrywały tak wielką rolę? Powodem są przypuszczalnie pewne czynniki biologiczne i socjologiczne. Obie choroby mogą obejmować układ nerwowy, a niewiele kwestii budzi większe obawy pacjentów i większości lekarzy niż choroby upośledzające funkcje mózgu. Obie choroby mogą mieć przebieg przewlekły. Choć zarówno *Treponema pallidum*, jak i *Borrelia burgdorferi* są bardzo wrażliwe na antybiotyki, to niepodjęcie odpowiedniego leczenia sprawia, że te powoli namnażające się i słabo immunogenne mikroorganizmy mogą rozwijać się latami we względnie niedostępnych dla obrony immunologicznej miejscach, prowadząc do stopniowego uszkodzenia ważnych dla życia narządów.

Największe znaczenie ma kontekst społeczny, w jakim te choroby pojawiły się po raz pierwszy. Kiła rozpowszechniła się w Europie w czasach, gdy wiedza na temat biologicznych przyczyn choroby była znikoma. Wobec niezajomości podłoża innych chorób i braku narzędzi umożliwiających jednoznaczne rozpoznanie, chorobie tej przypisywano różne objawy kliniczne. Boreliozę opisano po raz pierwszy w czasach, gdy podstawy naukowe były solidniejsze. Niemniej stwierdzenie, że jest to nowe zakażenie, w przypadku którego możliwości diagnostyczne są ograniczone, przy równoczesnej dostępności internetu sprzyjającego bezkrytycznemu rozpowszechnianiu informacji, stało się powodem licznych nieporozumień. W czasach, gdy znajomość dowodów naukowych w populacji jest niewystarczająca, a równocześnie panuje nieufność wobec zorganizowanej opieki medycznej i akceptacja populistycznych poglądów, doszło do rozpowszechnienia nieprawdziwych z naukowego punktu widzenia informacji, co doprowadziło do kulminacji w postaci zatwierdzenia przez ustawodawcę przepisów zmuszających towarzystwa ubezpieczeniowe do finansowania leczenia, które, jak wykazano, jest nieistotne, nieskuteczne i w rzeczywistości szkodliwe.

Borelioza

Terminy zapalenie stawów z Lyme i choroba z Lyme powstały w połowie lat 70. XX w., gdy u dużej liczby dzieci z okolic Lyme w stanie Connecticut rozpoznano chorobę przypominającą

młodzieńcze zapalenie stawów.¹ W odpowiedzi na energiczne starania rodziców chorych dzieci przeprowadzono serię badań epidemiologicznych, doprowadzając do szybkiego wykrycia przyczyny choroby, którą okazał się nowy, przenoszony przez kleszcze krętek: *B. burgdorferi*. W miarę gromadzenia danych na temat tego zakażenia eksperci doszli do przekonania, że jest ono bardzo podobne do grupy chorób wykrytych w Europie na początku XX wieku oraz że przyczyną wszystkich chorób należących do tej grupy są blisko ze sobą spokrewnione mikroorganizmy.

W Europie zidentyfikowano cztery szczepy, wszystkie należące do grupy *B. burgdorferi* sensu lato: *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, *B. afzelii* i *B. spielmanii*.² W Stanach Zjednoczonych wykryto tylko pierwszy z wymienionych.³⁻⁵ Powszechnie uważa się, że choroba została przywieziona do Stanów Zjednoczonych wraz ze stadem zakażonych jeleni, które importowano z Europy na początku XX wieku. Bakterie należące do wszystkich czterech szczepów są ruchliwymi krętkami o średnicy około 0,2-0,3 μm i długości 20-30 μm . Obecnie zsekwenjonowano już cały genom tych mikroorganizmów.

Zespoły kliniczne opisane w Europie i Stanach Zjednoczonych cechują pewne różnice. Wydaje się, że zapalenie stawów częściej występuje w Stanach Zjednoczonych, podczas gdy bolesna radikulopatia oraz zapalenie mózgu i rdzenia są częstsze w Europie. Bóle reumatyczne pojawiły się jednak w jednym z najwcześniejszych opisów choroby w Europie.⁶ Choć te różnice można tłumaczyć na wiele sposobów, są one prawdopodobnie wywołane różnicami między poszczególnymi szczepami bakterii i stronniczością wynikającą z metod potwierdzania zakażenia. Leczeniem układowej postaci choroby w Europie zajmują się głównie neurologi, a w Stanach Zjednoczonych reumatolodzy.

Niezależnie od szczepu, do zakażenia dochodzi niemal wyłącznie poprzez ukąszenie przez kleszcza twardego z rodziny *Ixodidae*: *I. scapularis* w Ameryce Północnej oraz *I. persulcatus*, *I. ricinus* i inne w pozostałych częściach świata. Związek między żywicielem a wektorem zależy od pewnych szczególnych czynników, w tym cyklu żywieniowego kleszczy. Larwy wykluwają się z jaj niezarażone i spożywają swój pierwszy posiłek złożony z krwi na ogół na skórze drobnych ssaków, takich jak mysz polna. W przypadku, gdy żywiciel jest zakażony, kleszcz może ulec zakażeniu i krętka osiedlają się w jego jelicie. W kilka miesięcy później, gdy w postaci nimfy spożywają swój drugi posiłek z krwi, po raz drugi pojawia się możliwość zakażenia lub też pierwsza możliwość zakażenia nowego żywiciela, którym jest zwykle duży ssak, w tym człowiek.

Kleszcz przyczepia się do skóry i wstrzykuje żywicielowi swoją ślinę, która zawiera substancje znieczulające, przeciwzakrzepowe i inne cząsteczki bioaktywne zapewniające pasożytowi nieprzerwane odżywianie przez kilka dni. Napływ krwi do jelita kleszcza stymuluje namnażanie się krętków. Następnie dochodzi do ich rozsiewu w organizmie kleszcza, a zwłaszcza migracji do jego gruczołów ślinowych, co zajmuje

przynajmniej 24 godziny. Wówczas wraz z wstrzyknięciem dodatkowej porcji śliny do organizmu żywiciela mogą się dostać żywe krętka. Zakażony kleszcz musi więc pozostawać w skórze żywiciela przez przynajmniej 24 godziny, żeby wystąpiło istotne ryzyko zakażenia.⁷

Po inokulacji nowego żywiciela krętka namnażają się miejscowo. W ciągu kilku dni, czasem tygodni, prowadzi to do wystąpienia miejscowego rumienia, rumienia wędrującego (erythema migrans, EM), który jest cechą charakterystyczną choroby. W miarę jak krętka migrują na zewnątrz, powierzchnia rumienia stopniowo się poszerza, osiągając kilka centymetrów średnicy. Charakterystyczną cechą EM jest jego powiększanie się przez wiele dni lub tygodni. Z reguły rumień jest plamkowaty, okrągły lub owalny, niebolesny i nieswędzący. W przypadku wystąpienia na niewidocznych częściach ciała, na przykład na plecach, może zostać przeoczony. W dużych seriach przypadków młodszych dzieci, których skórę często oglądają rodzice, wykazano, że zmiany skórne występują u przynajmniej 90% zakażonych.⁸

Krętka mogą się również rozsiewać z miejsca zakażenia drogą krwi, co prowadzi do powstania wieloogniskowych EM, z których każdy stanowi nowe ognisko zakażenia krwio pochodnego. Tego typu zakażenie występuje u blisko jednej czwartej pacjentów w Stanach Zjednoczonych i mniejszego odsetka pacjentów europejskich.

Podobnie jak w przypadku innych zakażeń bakteryjnych, rozsiew wyzwała odpowiedź zapalną gospodarza objawiającą się na ogół gorączką, bólem głowy, złym samopoczuciem oraz bólami mięśni i stawów. Odpowiedź ta, często nazywana objawami grypopodobnymi, nie obejmuje zaburzeń ze strony układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Rozsiew krętków może wystąpić w każdej części ciała, ale *B. burgdorferi* cechuje pewien tropizm. Przepuszczalnie najczęściej dochodzi do wczesnego zajęcia układu nerwowego, a u blisko 15% nieleczonych pacjentów rozwijają się niektóre lub wszystkie elementy triady – limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nerwów czaszkowych i ostre, bolesne neuropatie korzeniowe.⁹ W blisko 5% przypadków dochodzi do zaburzeń przewodzenia w sercu, w tym do bloku trzeciego stopnia, niekiedy wymagającego tymczasowego wszczepienia stymulatora. Podobnie częste są zmiany w stawach, które mają postać nawracającego nielicznostawowego zapalenia dużych stawów.

ROZPOZNIANIE

W odróżnieniu od *T. pallidum*, *B. burgdorferi* można wyhodować z materiału pobranego od osób zakażonych, lecz jest to metoda niepraktyczna. EM zawierają duże ilości krętków, ale wygląd zmian skórnych jest tak charakterystyczny, że posiewy rzadko są konieczne. W innego typu próbkach liczba drobnoustrojów jest tak mała, że nawet w wyspecjalizowanych laboratoriach badawczych przygotowanych do wykonywania takich oznaczeń dodatnie wyniki należą do rzadkości (około 10% przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

TABELA 1. KRYTERIA TESTU WESTERN BLOT POTWIERDZAJĄCE DODATNI WYNIK ELISA W BORELIOZIE

	IgM (2/3 wymagane)	IgG (5/10 wymagane)
Prążki	23, 39, 41	18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66, 93
Czułość	1/3 (ostra choroba)	9/10 (pełnoobjawowa choroba)

w przebiegu boreliozy). Nawet zastosowanie reakcji łańcuchowej polimerazy nie zwiększa istotnie czułości testu.¹⁰ Ponadto hodowla jest trudna technicznie. Wymaga ona swoistej pożywki, BSK II, którą większość laboratoriów nie dysponuje. Hodowlę prowadzi się w niższych niż zazwyczaj temperaturach i trwa ona kilka tygodni w związku z długim czasem namnażania się bakterii. Podobnie jak w przypadku kily, rozpoznanie opiera się więc na wykazaniu wymiernej odpowiedzi immunologicznej w postaci produkcji swoistych przeciwciał.

Poszczególne testy różnią się szczegółami technicznymi, ale opierają się głównie na technice immunoabsorpcji enzymatycznej (ELISA) mierzącej ogólną reakcję immunologiczną w odpowiedzi na antygeny poszukiwanego mikroorganizmu. Wynik porównuje się zazwyczaj z panelem uzyskanym w niezakażonej grupie kontrolnej i uznaje za dodatni, jeśli miano przeciwciał przekracza średnią o trzy odchylenia standardowe. Jeśli miano przekracza średnią o dwa odchylenia, wynik uznaje się za graniczny. Wynik ELISA może być ujemny nawet u połowy pacjentów w bardzo wczesnej fazie zakażenia (do około miesiąca od zakażenia), czyli w okresie pojawienia się EM,¹¹ ponieważ wytworzenie wykrywalnego miana przeciwciał zajmuje organizmowi kilka tygodni. Pojawienie się EM powinno skłaniać do rozpoczęcia leczenia, niezależnie od wyniku ELISA, ale w razie wątpliwości należy przyjąć metodę postępowania, jak w niemal wszystkich innych badaniach serologicznych: zmierzyć miano przeciwciał w fazie ostrej i w fazie zdrowienia. Niemal u wszystkich pacjentów dochodzi do serokonwersji do 6 tygodnia od zakażenia. Leczenie przeciwbakteryjne nie wpływa bezpośrednio na wynik ELISA. Skuteczne leczenie prowadzące do usunięcia bakterii stymulujących odpowiedź immunologiczną powoduje, że niektórzy pacjenci stają się seronegatywni. U innych, podobnie jak w większości innych zakażeń, przeciwciała są produkowane w wykrywalnej ilości przez wiele lat od eradykacji zakażenia.

Problemem są wyniki fałszywie dodatnie, które można zaliczyć do dwóch grup. Niektóre mikroorganizmy, *T. pallidum*, *T. denticola* (bakteria odpowiedzialna za choroby przyzębia) i *Borrelia* wywołująca gorączkę powrotną, są tak do siebie podobne antygenowo, że różnicowanie może być trudne.

Gorączkę powrotną i boreliozę różni jednak geograficzny obszar występowania. Kیلę można na ogół rozpoznać przy użyciu testów wykrywających reaginy, jak test VDRL (venereal disease research laboratory) lub szybkie reaginy osoczone (RPR). Te przeciwciała antykardiolipinowe produkowane są niemal zawsze w przebiegu kily, natomiast bardzo rzadko można stwierdzić ich obecność u chorych na boreliozę.

Częściej występuje reaktywność krzyżowa wywołana przez ogólne pobudzenie limfocytów B. U chorych na toczkę, podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia,¹² w zakażeniach parwowirusem i innych chorobach dochodzi do znacznej gammapatii poliklonalnej, która na skutek reakcji krzyżowej może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników wielu testów serologicznych. Reaktywność krzyżową można najłatwiej zróznicować przy użyciu metody Western blot, testu polegającego na uprzedniej separacji białek bakteryjnych według masy cząsteczkowej i identyfikacji swoistych białek (prążków), z którymi reagują przeciwciała pacjenta. Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że kryteria (tab. 1) pochodzą z badań z udziałem dużej liczby pacjentów z boreliozą lub bez niej.¹³ Analiza statystyczna tych wyników wykazała, że pacjenci, u których występują dwa z trzech swoistych prążków (ostra faza choroby) lub 5 z 10 swoistych prążków IgG (choroba trwająca ponad 1-2 miesiące), niemal na pewno są chorzy. Niemniej u wszystkich badanych wynik testu ELISA był dodatni lub graniczny, dlatego kryteria nie stosują się do pacjentów, u których wynik testu ELISA był ujemny.

Zaden z prążków nie reprezentuje antygeny swoistego dla *B. burgdorferi*, dlatego rozpoznanie opiera się na wykryciu kombinacji prążków. Ponadto kryterium obecności IgM jest przydatne tylko we wczesnym okresie choroby. Przeciwciała klasy IgM z reguły reagują krzyżowo. Zazwyczaj po 1-2 miesiącach przeciwciała IgM zostają zastąpione przez IgG, dlatego w przypadku, gdy objawy utrzymują się ponad 1-2 miesiące, a w badaniu stwierdza się wyłącznie prążki odpowiadające IgM, wynik najprawdopodobniej nie ma znaczenia klinicznego. Czułość kryteriów opartych na teście Western blot nie jest duża i dlatego należy je postrzegać w kontekście objawów klinicznych. W przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego u pacjenta mieszkającego w rejonie endemicznym, gdy wynik testu ELISA przekracza o pięć odchylenia standardowych granicę przyjętą dla wyników dodatnich, a wynik testu Western blot jest ujemny, należy przyjąć, że pacjent choruje na boreliozę i rozpocząć leczenie.

Na ogół badania serologiczne nie są pomocnym wskaźnikiem skuteczności leczenia. Rolą prawidłowego układu immunologicznego jest stała produkcja przeciwciał chroniących przed ponownym zakażeniem, dlatego wielu pacjentów pozostaje seropozytywnych po wyleczeniu. U pacjentów, u których zakażenie się utrzymuje, test Western blot wykazuje poszerzający się z czasem zakres reaktywności przeciwciał, ale żeby to jednoznacznie wykazać, należy badać równocześnie poprzednie i aktualne próbki surowicy, co wymaga przechowywania

TABELA 2. ZESPOŁY NEUROLOGICZNE W PRZEBIEGU BORELIOZY I ICH PATOFIZJOLOGIA WEDŁUG MECHANIZMÓW PATOFIZJOLOGICZNYCH

	Obwodowy układ nerwowy	Ośrodkowy układ nerwowy
Rozlane zapalenie		Limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zapalenie wieloogniskowe	Mononeuropatia wieloogniskowa Neuropatia nerwów czaszkowych Radikulopatia Pleksopatia (łędźwiowo-krzyżowa, ramienna) Rozlana mononeuropatia wieloogniskowa	Zapalenie rdzenia Zapalenie mózgu
Odległe (nie związane z zakażeniem układu nerwowego)		Encefalopatia

wcześniejszych próbek w temperaturze -70°C przez czas nieokreślony, a nie jest praktycznym rozwiązaniem.

W diagnostyce zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez *B. burgdorferi* przydatna jest inna technika serologiczna. Podobnie jak w wielu innych zakażeniach OUN stanowi odrębny przedział immunologiczny. Pobudzone limfocyty B migrują przez barierę krew-mózg, proliferują i dojrzewają do miejscowej produkcji przeciwciał przeciwko wywołującemu reakcję immunologiczną mikroorganizmowi. Zjawisko to można wykazać na kilka sposobów. Obliczenie zarówno tempa syntezy IgG, jak i wskaźnika IgG wykaże wzrost całkowitego stężenia IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). W zakażeniu trwającym wystarczająco długo można stwierdzić obecność prążków oligoklonalnych odzwierciedlających proliferację klonów komórek plazmatycznych, dla których celem są antygeny mikroorganizmu wywołującego odpowiedź immunologiczną.

Najbardziej przydatną i swoistą metodą jest wykazanie wewnątrzoponowej produkcji przeciwciał swoistych wobec mikroorganizmu¹⁴ (poziom wiarygodności B). Porównanie miana swoistych przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* w PMR i surowicy wyrażone w postaci stosunku całkowitej ilości immunoglobulin w obu płynach ustrojowych może dostarczyć swoistego dowodu zakażenia. Zazwyczaj miano PMR jest małe, dlatego wyniki fałszywie dodatnie zdarzają się rzadko i ograniczają się głównie do kiły układu nerwowego. Największym ograniczeniem metody jest to, że wewnątrzoponowa synteza przeciwciał może się utrzymywać długo po wyleczeniu, co przypuszczalnie odpowiada stopniowemu równoległemu spadkowi stężenia przeciwciał w surowicy.¹⁵ Skuteczność leczenia można jednak ocenić na podstawie liczby komórek w PMR i stężenia białka.

Największym ograniczeniem tej metody jest niemożność ustalenia jej czułości, ponieważ nie ma innego jednoznacznego wskaźnika zakażenia OUN. Szacowana jej czułość wynosi od blisko 100% w piśmiennictwie europejskim do około 50% u pacjentów z chorobami przewlekłymi, które mogą odzwierciedlać, chociaż nie zawsze, czynne zakażenie OUN.^{16,17}

OBJAWY KLINICZNE

Wbrew przekonaniu niektórych internistów i niemających szczęścia kandydatów na egzaminie z neurologii, borelioza nie jest przyczyną wszelkich możliwych objawów neurologicznych. Choć do swoistych objawów neuroboreliozy można podchodzić w różny sposób, to najłatwiej je podzielić na obwodowe i ośrodkowe (tab. 2).

Klasyczna triada złożona z limfocytowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia nerwów czaszkowych i ostrych bolesnych neuropatii korzeniowych, opisana przez badaczy europejskich niemal 90 lat temu,¹⁸ a następnie w Stanach Zjednoczonych przez Reika i wsp.⁹ oraz Pachnera,¹⁹ w pewien sposób łączy te dwie grupy objawów. Najczęstszym zespołem jest przypuszczalnie limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, klinicznie bardzo podobne do wirusowego zapalenia opon. Proponowano wiele algorytmów różnicowania między zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych pochodzenia wirusowego a ich zapaleniem w przebiegu boreliozy.^{20,21} Duże znaczenie ma współwystępowanie innych składników triady, głównie zapalenia nerwów czaszkowych. Gdy u pacjenta występują przynajmniej dwa elementy triady i potencjalnie mogło dojść do ekspozycji na zakażenie (zwłaszcza w ciągu 30-60 dni poprzedzających wystąpienie objawów), należy poważnie rozważyć to rozpoznanie. Ponadto w porównaniu z wirusowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, które ma na ogół ostry początek, objawy zapalenia opon w przebiegu boreliozy utrzymują się przez kilka dni, zanim pacjent zgłosi się do lekarza. Badanie PMR nie pomaga w różnicowaniu i wykazuje niewielką pleocytozę z dominacją limfocytów, niewielki wzrost stężenia białka i prawidłowe lub obniżone stężenie glukozy.

Zapalenie nerwów czaszkowych występuje u około 8-10% pacjentów i często towarzyszy zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Najczęściej zmiany dotyczą VII nerwu czaszkowego (twarzowego), a obustronne porażenie rozwija się aż u 1/4 tych chorych (tylko sarkoidoza, zespół Guillaina-Barre'go i zakażenie HIV wiążą się również z obustronnym zajęciem nerwu twarzowego). O wiele rzadziej zmiany mogą

wystąpić w innych nerwach czaszkowych, przy czym większość z pozostałych 20% neuropatii nerwów czaszkowych w przebiegu boreliozy dotyczy nerwu VIII lub nerwów zapośredniczających mięśnie okoruchowe.

Trzecim elementem triady, który przypuszczalnie często pozostaje nierozpoznany, są ostre bolesne neuropatie korzeniowe, znane w Europie jako zespół Garina-Bujadoux-Bannwartha.^{6,18} Kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe są podobne do występujących w przebiegu radikulopatii mechanicznej lub cukrzycowej, z silnym bólem o charakterze dermatomalnym i odpowiadających mu zaburzeniach czucia, motoryki i odruchów. Zmiany mogą dotyczyć kilku sąsiadujących ze sobą dermatomów lub pojedynczego dermatomu i często współistnieją z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Zmiany dotyczą tułowia i podobnie jak w przebiegu obejmującej tułów radikulopatii cukrzycowej mogą być mylone z patologią trzewną.

Opisano również inne zmiany w nerwach obwodowych,²² w tym pleksopatię ramienną lub łędźwiowo-krzyżową, typową mononeuropatię wielogniskową i neuropatię rozlaną. Zmiany ostre i ogniskowe występują głównie we wczesnym okresie choroby, później mają charakter rozlany, utajony i postępujący. Nie ustalono dotąd, czy proces chorobowy odzwierciedla liczbę drobnoustrojów wywołujących zakażenie, stan odpowiedzi immunologicznej gospodarza, równoczesne zakażenie innym patogenem lub inne czynniki.

Szczegółowe badanie neurofizjologiczne wykazuje, że najczęściej wspólnym podłożem wszystkich zmian jest mononeuropatia wielogniskowa, jak neuropatia nerwów czaszkowych, radikulopatia lub mononeuropatia wielogniskowa imitująca neuropatię rozlaną.²³ Z patofizjologicznego punktu widzenia niemal we wszystkich przypadkach dochodzi do

uszkodzenia aksonu. Opisano pojedyncze przypadki neuropatii demielinizacyjnej,²⁴ ale nie jest jasne, czy mają one związek przyczynowy, czy ich współistnienie jest przypadkowe.

Zmiany w OUN występują rzadko. W piśmiennictwie europejskim do zespołu Bannwartha czasem zalicza się zmiany w rdzeniu kręgowym na poziomie korzeni nerwowych. W Europie i Stanach Zjednoczonych opisano rzadkie przypadki zapalenia mózgu o podostrym lub przewlekłym przebiegu, objawiającego się ogniskowymi zaburzeniami stwierdzanymi w badaniu przedmiotowym i MR oraz zapalnym PMR. U pacjentów, u których objawy chorobowe utrzymują się przez pewien czas, np. u chorych z innymi przewlekłymi zakażeniami OUN, synteza IgG jest wzmożona i często można wykryć prążki oligoklonalne. W przypadku zapalnych chorób OUN i jednoznacznych dowodów pobudzenia układu immunologicznego w obrębie OUN zawsze powinna zachodzić wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*.

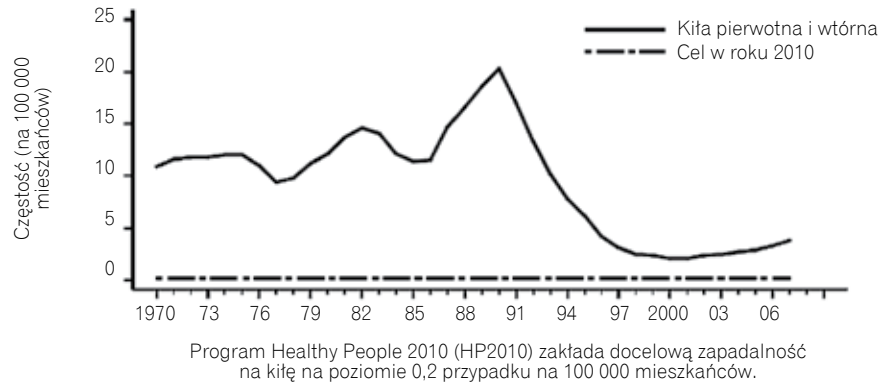
U pacjentów z aktywną boreliozą, zwłaszcza czynnym procesem zapalnym, jak zapalenie stawów, częste są: zmęczenie, gorsze samopoczucie, zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci. Objawy te są identyczne jak w przebiegu toksycznych encefalopatii metabolicznych obserwowanych w wielu innych przewlekłych zakażeniach lub stanach zapalnych.²⁵ Niestety niektórzy lekarze zakładają, że izolowane zaburzenia poznawcze przemawiają za boreliozą, nawet jeśli nie stwierdza się laboratoryjnych wykładników potwierdzających rozpoznanie. Badania populacyjne wskazują, że takie same objawy z niewyjaśnionych powodów występują u znacznej liczby osób i są w stanie istotnie zakłócić codzienną aktywność 2% zdrowej populacji,²⁶ dlatego takie założenie jest niesłuszne.

TABELA 3. ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA BORELIOZY

Rodzaj zaburzeń	Dorośli	Dzieci
Wczesna borelioza	Doksycyklina, ^a 2 × 100 mg p.o. przez 21 dni lub Amoksylicyna 3 × 500 mg p.o. przez 21 dni lub Aksetyl cefuroksymu 2 × 500 mg p.o. przez 21 dni	≥8 r.ż. 2 × 1-2 mg/kg 50 mg/kg/24 zh w 3 dawkach podzielonych 30 mg/kg/24 h w 2 dawkach podzielonych
Ostra neuroborelioza (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie korzeni nerwowych, zapalenie nerwów czaszkowych)	Ceftriakson ^b 2 g/24 h i.v. przez 2-4 tygodnie lub Cefotaksym 2 g co 8 godz. i.v. przez 2-4 tygodnie lub Penicylina 20-24 milionów U/24 h przez 2-4 tygodnie lub Przypuszczalnie doksycyklina ^a 2 × do 4 × 100 mg p.o. przez 3-4 tygodnie	75-100 mg/kg/24 h 150-200 mg/kg/24 h w 3-4 dawkach podzielonych 300 000 U/kg/24 h ≥8 r.ż. 2 × 1-2 mg/kg
Zapalenie mózgu i rdzenia	Ceftriakson ^b lub cefotaksym i.v. lub penicylina jak wyżej	
Przewlekła lub nawracająca neuroborelioza (np. brak skuteczności leczenia po 2 tygodniach)	Ceftriakson ^b lub cefotaksym i.v. lub penicylina jak wyżej	

^a Doksycykliny nie należy stosować u kobiet w ciąży i dzieci poniżej 8 r.ż.

^b Ceftriaksonu nie należy stosować w późnym okresie ciąży.



RYCINA. Trendy zapadalności na kiłę. Zgłoszona liczba przypadków kiły pierwotnej i wtórnej w Stanach Zjednoczonych w latach 1970-2007. (Z danych Centers for Disease Control and Prevention, suplement zawierający obserwacje z 2007 roku dotyczące chorób przenoszonych drogą pociową, obserwacje dotyczące kiły U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta (GA) 2009).

Badania obrazowe układu nerwowego na ogół nie są pomocne. W rzadkich przypadkach zapalenia mózgu lub rdzenia kręgowego obrazowanie metodą MR ujawnia typowe hiperintensywne zmiany zapalne w sekwencji T2 ze wzmocnieniem po podaniu kontrastu. Obrazowanie metodą SPECT wykazuje u tych pacjentów hiperintensywność w rejonie zmian zapalnych.²⁷ Nowoczesna analiza ilościowa obrazów SPECT mózgu u pacjentów z rozpoznaną boreliozą i zaburzeniami poznawczymi ujawniła pewne zaburzenia,²⁸ ale jakościowa ocena mózgu metodą SPECT u poszczególnych pacjentów nie jest pomocna.

LECZENIE

B. burgdorferi jest wrażliwa na powszechnie stosowane antybiotyki i nie wykazano istotnej oporności.⁷ W większości przypadków doustne leczenie doksylicyną, amoksycyliną lub aksetylem cefuroksymu przez 2-4 tygodnie jest bardzo skuteczne (poziom wiarygodności A) (tab. 3). Wyniki licznych badań europejskich wskazują, że leczenie doustne doksylicyną jest bardzo skuteczne (poziom wiarygodności A, metaanaliza) u chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu boreliozy, zapalenie nerwów czaszkowych i zapalenie korzeni nerwowych.²⁹ Ta metoda leczenia nie była badana w Stanach Zjednoczonych, ale biorąc pod uwagę biologię tego mikroorganizmu i jego różnych szczepów prawdopodobnie uzyskano by podobne wyniki.

U pacjentów ze zmianami w OUN, innymi ciężkimi postaciami zakażenia lub w przypadkach oporności na leczenie doustne bardzo skuteczne jest 2-4-tygodniowe leczenie pozajelitowe ceftriaksonem, cefotaksymem lub penicyliną (poziom wiarygodności A) (tab. 3). Wykazano, że dłuższe cykle leczenia nie zwiększają korzyści, a stanowią źródło istotnego ryzyka (poziom wiarygodności A).³⁰⁻³²

Kiła

Kiła, podobnie jak później tytoń, jest wczesnym i niefortunnym produktem eksportowanym z Nowego do Starego Świata. Francuska choroba (French pox) pojawiła się po raz pierwszy w Europie w okresie wypraw Kolumba do Nowego Świata i początkowo była bardzo wirulentna, często prowadząc do śmierci nieprzygotowanych immunologicznie gospodarzy. W miarę ewolucji mikroorganizmu i jego żywicieli oraz stopniowej selekcji choroba rozwinęła się do obecnej postaci klinicznej.

T. pallidum i *B. burgdorferi* mają wiele biologicznych cech wspólnych. Te powoli dzielące się i wrażliwe mikroorganizmy są trudne do hodowli (*B. burgdorferi*) lub ich hodowla *in vitro* jest niemożliwa (*T. pallidum*). Obydwie bakterie odsłaniają nieliczne antygeny na swojej powierzchni i z czasem zmieniają odsłonięte epitopy, więc mimo ukierunkowanej odpowiedzi immunologicznej gospodarza nie jest ona całkowicie skuteczna w eliminacji zakażenia.

Podobnie jak *B. burgdorferi* *T. pallidum* jest mikroorganizmem dobrze zbadanym. Jest to krętek o około 0,25 μm średnicy i 6-20 μm długości. *T. pallidum* indukuje odpowiedź ze strony limfocytów B, ale decydującą rolę w jego eliminacji z organizmu zakażonego gospodarza odgrywa odpowiedź immunologiczna za pośrednictwem limfocytów T. Zakażenie boreliozą i kiłą rozpoczyna się od charakterystycznej bezobjawowej zmiany skórnej, która z czasem ustępuje samoistnie. Następnie dochodzi do rozsiewu bakterii, które wykazują szczególny tropizm do OUN. Obie bakterie są bardzo wrażliwe na szeroko dostępne antybiotyki i obie niesłusznie uważano za przyczynę kilku chorób o innej etiologii, głównie z powodu nieznamości podstaw biologii tych mikroorganizmów.

TABELA 4. OBJAWY KIŁY UKŁADU NERWOWEGO W RÓŻNYCH STADIACH CHOROBY

Stadium	Postać	Początek	Objawy
Wtórna	Kiłowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1-2 lata od zakażenia, po fazie ostrej	Ból głowy, neuropatia nerwów czaszkowych
Trzeciorzędowa	Oponowo-naczyniowa	1 dekada, szczyt w 7 roku od zachorowania	Przypominające udar
	Miąższowa		
	Wiąd rdzenia	10-20 lat	Korzenie grzbietowe → sznury tylne
	Porażenie postępujące	10-20 lat	Zaburzenia zachowania, otępienie, bóle głowy
	Kilakowa	Późna, zmienna	Guzy, drgawki

Zapadalność na kiłę (rycina) zmniejszała się na przestrzeni lat, osiągając bardzo niski poziom na początku lat 80. XX wieku i rosnąc istotnie w erze pierwszych zakażeń HIV. Wprowadzenie środków ochrony zdrowia publicznego i działalność edukacyjna doprowadziły w latach 90. ubiegłego wieku do spadku zapadalności, która w 2006 roku³³ wyniosła niespełna 12 000 przypadków pierwotnych i wtórnych, co stanowi około połowę zgłaszanych zachorowań na boreliozę.³⁴ (W tym samym roku odnotowano około 18 000 przypadków kiły późnej będącej odzwierciedleniem nieleczonego zakażeń z poprzednich lat.)

OBJAWY KLINICZNE

Podobnie jak borelioza, kiła jest przenoszona niemal wyłącznie przez kontakt z przedstawicielem gatunku będącym pojedynczym wektorem. W przypadku kiły do zakażenia dochodzi przez kontakt seksualny. Najwcześniejszym objawem zakażenia, rozwijającym się na ogół w ciągu trzech tygodni od ekspozycji u niemal wszystkich zakażonych, jest wrzodziejąca stwardniała zmiana w miejscu inokulacji, najczęściej na błonie śluzowej. Podobnie jak rumień wędrujący, zmiana utrzymuje się przez kilka dni lub tygodni. Mimo lokalizacji i faktu, że ma postać owrzodzenia, jej charakterystyczną cechą jest bezobjawowość. Badanie zeszkrobiny z powierzchni zmiany pod mikroskopem w ciemnym polu pozwala uwidocznić krętki. Faza ostrej choroby miejscowej, na ogół określana jako kiła pierwotna, zazwyczaj wycofuje się po kilku tygodniach nawet bez leczenia.

U niektórych pacjentów po około miesiącu od wystąpienia zmiany skórnej dochodzi do ostrego rozsiewu zakażenia lub kiły wtórnej. W tej fazie następuje rozsiew krętków w organizmie. Poza gorączką i innymi objawami typowymi dla bakteriemii u większości pacjentów pojawia się rozsiana wysypka plamkowo-grudkowa, analogiczna do rozsianego EM. Jedną z nietypowych cech tej wysypki jest tendencja do pojawiania się na dłoniach i stopach, które rzadko są miejscem zmian w innych chorobach wysypkowych. Wysypce często towarzyszy znaczna limfadenopatia, zwłaszcza powiększenie węzłów nadbłoczkowych, rzadkie w przebiegu innych chorób, oraz zmiany wielonarządowe, w tym obejmujące wątrobę i układ kostny.

W tym okresie choroby często następuje rozsiew do opon mózgowo-rdzeniowych, który prowadzi do kiłowego zapalenia opon. Podobnie jak w zapaleniu opon w przebiegu boreliozy, jego początek i objawy są często łagodniejsze niż w zapaleniu wirusowym lub bakteryjnym i często dochodzi do zajęcia nerwów czaszkowych.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ustępuje samoistnie nawet bez leczenia. Następnie choroba może się rozwinąć w fazę latentną. Pierwszy rok od zachorowania określa się jako wczesną kiłę utajoną, a po tym okresie jako kiłę późną utajoną. Choć ten podział czasowy może się wydawać nieco arbitralny, jest użyteczny, ponieważ prawdopodobieństwo transmisji choroby jest większe w okresie wczesnym utajonym. Bez leczenia przeciwbakteryjnego u około 1/3 pacjentów rozwija się ostatecznie późna kiła objawowa, głównie ze zmianami w układzie nerwowym lub innym zagrażającym życiu objawem późnym – kiłowym zapaleniem aorty. U pozostałych 2/3 chorych dochodzi do eradykacji zakażenia.

ROZPOZNANIE

Podobnie jak EM we wczesnej boreliozie, rozpoznanie wrzodu twardego jest łatwe. Jego wygląd jest diagnostyczny. Pobranie zeszkrobiny i ich zbadanie pod mikroskopem w ciemnym polu widzenia lub badanie immunofluorescencyjne jest proste i pozwala na ustalenie rozpoznania. Również obecność rozsianej wysypki obejmującej dłoń i stopy budzi uzasadnione podejrzenie ostrej kiły rozsianej (wtórnej). Oprócz tych objawów klinicznych, laboratoryjne potwierdzenie rozpoznania opiera się głównie na badaniach serologicznych. Hodowla *B. burgdorferi* jest trudna, ale możliwa *in vitro*, natomiast hodowla *T. pallidum* jest niemożliwa. Niemniej, tak jak w boreliozie, bardzo pomocne są badania serologiczne.

W ostatnich latach stworzono swoiste testy ELISA,³⁵ ale badania przesiewowe opierają się zwykle na tzw. testach reaginowych. Na przestrzeni wielu lat stworzono wiele takich testów, poczynając od odczynu Wassermanna, a kończąc na nowszych testach VRDL i RPR. Wszystkie służą do wykrywania przeciwciał antykardiolipinowych, które nie reagują bezpośrednio z *T. pallidum*, ale w większości przypadków występują (przyczyny nie są znane). Są to wiarygodne testy przesiewowe o bardzo dużej czułości, ale mniejszej swoistości. Czasami

zdarzają się wyniki fałszywie ujemne, zwłaszcza w przypadku szczególnego, ale rzadkiego zjawiska prozone, w którym przeciwciała występują w nadmiarze, zaburzając reakcję konieczną do uzyskania dodatniego wyniku testu reaginowego.³⁶ Wyniki dodatnie potwierdza się testem immunofluorescencji krętków w modyfikacji absorpcyjnej (FTA-abs) lub testem ELISA, o ile jest dostępny.

Odpowiedź na leczenie często ocenia się na podstawie zmniejszenia miana reagin. Wczesne rozpoczęcie leczenia sprawia, że wielu pacjentów staje się seronegatywnych po skutecznej terapii. U pacjentów chorujących dłużej dodatnie wyniki odczynów mogą się utrzymywać.

Ponieważ kiła układu nerwowego obejmuje głównie OUN (w odróżnieniu od obwodowego układu nerwowego), badanie PMR może być pomocne. W związku z brakiem narzędzi pozwalających na jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania kiły układu nerwowego, ocena czułości i swoistości różnych metod sprawia trudności.

U większości pacjentów z kiłą układu nerwowego występuje czynna pleocytoza limfocytowa, na którą składają się głównie komórki plazmatyczne i limfocyty B. Stężenie białka jest z reguły umiarkowanie podwyższone, a stężenie glukozy jest na ogół prawidłowe. Zwykle u chorych stwierdza się zwiększoną produkcję immunoglobulin w PMR ze wzrostem wskaźnika IgG, a nawet obecnością prążków oligoklonalnych.

Większą swoistość ma pomiar miana reagin w PMR. Najczęściej do badania PMR używa się testu VRDL. Jest to test o dużej swoistości (przyuszczalnie w związku z małą czułością rzadko uzyskuje się wyniki fałszywie dodatnie związane z zanieczyszczeniem krwią podczas nakłucia łędźwiowego), ale jego czułość jest prawdopodobnie mniejsza niż 50%.³⁷ FTA zwiększa czułość diagnostyki, podobnie jak test hemaglutynacji *T. pallidum*,³⁸ jednak oba testy cechuje mniejsza swoistość, ponieważ wystarczająca ilość przeciwciał może przekroczyć barierę krew-mózg, aby wynik był fałszywie dodatni. Wysiłki w kierunku wykrywania przeciwciał, jak w przypadku neuroboreliozy, nie poprawiły dotychczas precyzji diagnostycznej, ale mogą być pomocne w przyszłości.

OBJAWY KLINICZNE: ZMIANY W UKŁADZIE NERWOWYM

Zakażenia układu nerwowego są częste i różnią się objawami, choć posiadają pewne cechy wspólne (tab. 4). Do zajęcia OUN dochodzi we wczesnej fazie choroby. W PMR u 50% pacjentów we wczesnej fazie choroby można stwierdzić istotne nieprawidłowości.³⁹ Niemniej, podobnie jak we wczesnym okresie boreliozy, skutki kliniczne tych zmian nie są jasne. Pacjenci, u których zmiany występują we wczesnej fazie choroby, powracają do zdrowia równie szybko po zastosowaniu standardowego leczenia, niezależnie od zmian w PMR.³⁹

Objawowe kiłowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest z reguły najwcześniejszym objawem kiły układu nerwowego pojawiającym się zwykle w pierwszym roku od

zakażenia. Występuje ono u 1-25% chorych z kiłą układu nerwowego,⁴⁰ co stanowi znacznie mniejszą liczbę niż w przypadku pleocytozy w PMR. Objawy są na ogół nieswoiste i obejmują typowe objawy jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, jak ból głowy, nudności i nadwrażliwość na światło. U pacjentów może występować sztywność karku, a nawet obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i neuropatie nerwów czaszkowych. Badanie PMR wykazuje typowe cechy jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, poza tym, że zwykle wynik VRDL PMR jest dodatni.

W ciągu pierwszych 10 lat od zakażenia u niektórych pacjentów rozwinię się kiła oponowo-naczyniowa. Występuje u nich przewlekłe kiłowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z zajęciem naczyń krwionośnych przestrzeni podpajęczynówkowej. Uważa się, że zapalenie naczyń krwionośnych opon mózgowo-rdzeniowych jest zjawiskiem pierwotnym prowadzącym do zapalenia opon. W naczyniach dochodzi do obrzęku śródbłonna, pojawiają się nacieki zapalne złożone z limfocytów, zachodzi proliferacja fibroblastów i w konsekwencji rozwija się zarostowe zapalenie błony wewnętrznej tętnic⁴¹ (choroba Heubnera). Skutkiem tych zmian są udary, choć o łagodniejszym początku niż w przypadkach związanych ze zmianami miażdżycowymi dużych tętnic,⁴² które mają na ogół charakter zatorowy. Stopniowe narastanie niedrożności tętnic umożliwia rozwój krążenia obocznego, co może tłumaczyć lepsze rokowanie niż u pacjentów po udarach spowodowanych miażdżycą naczyń mózgowych.

Zmiany w układzie nerwowym w przebiegu kiły występują później w przebiegu choroby, na ogół po 10-20 latach od zachorowania. Objęcie OUN może przyjmować postać porażenia postępującego lub wiądu rdzenia. Choroby te mogą współistnieć, ale różnią się patologią i objawami klinicznymi. Przed erą penicyliny były często spotykane.

Porażenie postępujące zwykle obejmuje zmianę osobowości, objawy psychiczne, takie jak urojenia lub zmiany nastroju, otępienie i bóle głowy oraz objawy ogniskowe. Często zmiany występują w górnej części pnia mózgu, co prowadzi do nierówności źrenicy, które nie reagują na światło, ale zachowują zdolność akomodacji (objaw Argyll-Robertsona). Mogą wystąpić drżenia, mioklonie, a nawet drgawki. W badaniu histopatologicznym stwierdza się niewielkie zmiany w korze mózgowej z cechami atrofii, utratą neuronów i znaczną proliferacją astrocytów oraz gliozą. Nasilone zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych często pokrywa obszary zmienionej kory mózgowej.

Mimo że opisywano występowanie krętków w miąższu mózgu, zapalenie miąższu jest niewielkie. PMR jest z reguły zapalny. Leczenie przeciwbakteryjne może zatrzymać proces, ale biorąc pod uwagę zmiany tkankowe, jest mało prawdopodobne, żeby doprowadziło do wycofania się deficytów neurologicznych.

Wiądu rdzenia łączy się z porażeniem postępującym, ale jego patofizjologia jest odmienna. Opisane zmiany histopatologiczne⁴¹ obejmują głównie zanik korzeni i sznurów tylnych,

TABELA 5. LECZENIE KIŁY

	Zalecane	U uczulonych na penicylinę	U dzieci
Pierwotna, wtórna	Penicylina benzatynowa G 2,4 mU i.m. jednorazowo	Doksycyklina 2 x 100 mg p.o. przez 10-14 dni lub Tetracyklina 4 x 500 mg p.o. przez 10-14 dni	Penicylina benzatynowa 50 000 U/kg do dawki maksymalnej 2,4 mU lub Doksycyklina, tetracyklina tylko u pacjentów ≥ 8 r.ż.
Wczesna utajona	jw.	jw.	jw.
Późna utajona	Penicylina benzatynowa G 2,4 mU/tydz. i.m. przez 3 tygodnie	jw., ale przez 4 tygodnie	jw., ale przez 4 tygodnie
Nieskuteczność leczenia, bez zmian w OUN	Jak w kile późnej utajonej	Jak w kile późnej utajonej	Jak w kile późnej utajonej
Kiła układu nerwowego	Penicylina rozpuszczalna G 18-24 mU/24 h przez 10-14 dni	Ceftriakson 2 g/24 h przez 10-14 dni	Rzadka w związku z długim okresem zakażenia

zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może wystąpić we wczesnym okresie, ale z reguły ustępuje. U około połowy chorych w PMR zmiany są niewielkie, a u większości wynik VRDL PMR jest dodatni. Badanie histopatologiczne na ogół nie wykazuje zapalenia opony pajęczej wokół wywołujących objawy chorobowe korzeni, co sugeruje, że większość zmian patologicznych ma charakter obwodowy, przypuszczalnie w okolicy zwoju korzeni grzbietowych. Badania neurofizjologiczne sugerują, że zmiany patologiczne występują proksymalnie do samego zwoju w dystalnej części korzenia grzbietowego.⁴³

Klinicznie stwierdza się deficyty neurologiczne odpowiadające miejscu uszkodzenia. Istotna utrata czucia proprioceptywnego jest przyczyną chodu ataktycznego i ataksji kończyn dolnych. Utrata czucia bólu prowadzi do powtarzających się urazów, nasilanych przez chód ataktyczny, z wytworzeniem stawów Charcota, które ulegają mechanicznemu uszkodzeniu na skutek powtarzających się niezauważanych urazów. Występują również wyraźne objawy neuropatii czuciowej obejmujące napadowe krótkie lub przedłużone bóle kończyn dolnych i tułowia. U większości chorych z wiałdem rdzenia występuje objaw Argyll-Robertsona.

W rzadkich przypadkach mogą się tworzyć kilaki OUN, które są kilowymi ziarninami w mózgu w postaci guzów dających objawy zależnie od lokalizacji, w tym drgawki. Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego może być prawidłowy, jeśli kilaki nie sąsiadują z układem komorowym. Przy użyciu różnych technik można wizualizować obecne w kilakach krętki.

LECZENIE

T. pallidum jest niezwykle wrażliwy na penicylinę. We wszystkich stadiach choroby konieczne jest leczenie pozajelitowe. Dawkowanie i postać penicyliny zależą od stadium choroby (tab. 5) (poziom wiarygodności B).

W kile pierwotnej i wtórnej⁴⁴ pojedyncza dawka penicyliny benzatynowej G (2,4 mU) podana domięśniowo jest skuteczna u większości pacjentów niezakażonych HIV. U dzieci

stosuje się dawki od 50 000 U/kg do dawki stosowanej u dorosłych. Ponieważ u chorych na kiłę pierwotną i wtórą uzyskuje się jednorodną reakcję na takie leczenie, PMR należy badać tylko w przypadku klinicznego podejrzenia kiły układu nerwowego lub oka. Wczesną kiłę utajoną (<roku trwania) leczy się na ogół pojedynczą domięśniową dawką (2,4 mU) penicyliny benzatynowej G. Późną postać utajoną (lub przypadki o nieznanym czasie trwania) leczy się trzema wstrzyknięciami raz w tygodniu.

U większości pacjentów takie standardowe leczenie indukuje odpowiedź, niemniej podobnie jak w większości chorób zakaźnych u części nie uzyskuje się poprawy. Odpowiedź na leczenie najlepiej oceniać na podstawie objawów klinicznych albo na podstawie wystąpienia nowych objawów lub braku poprawy oraz na podstawie miana reagin. W przypadku, gdy ich miano nie zmniejszy się czterokrotnie w ciągu 6 miesięcy lub utrzymuje się czterokrotny wzrost miana, leczenie uważa się za nieskuteczne. U tych chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HIV (o ile nie wykonano ich uprzednio) i przypuszczalnie badanie PMR. W razie braku dowodów na zajęcie OUN zaleca się ponowne leczenie podawaną domięśniowo penicyliną benzatynową G w dawce 2,4 mU na tydzień (3 wstrzyknięcia).

W rzadkich przypadkach utrzymywania się dodatnich wyników testów serologicznych mimo leczenia przy równoczesnym braku postępu objawów chorobowych i braku zmian w PMR dalsze leczenie nie jest konieczne, choć zaleca się stałą obserwację.

W przypadku zmian w układzie nerwowym^{44,45} (lub zmian ocznych, stanowiących czynnościowy ekwiwalent) konieczne są większe dawki w celu utrzymania dużego stężenia penicyliny w PMR. Zalecane leczenie składa się z wodnego roztworu penicyliny krystalicznej G w dawce 18-24 milionów U na dobę (3-4 mU co 4 godziny) dożylnie przez 10-14 dni. Alternatywny schemat leczenia (choć teoretycznie może nie pozwolić na uzyskanie stężenia terapeutycznego w PMR) obejmuje podawanie penicyliny prokainowej w dawce

2,4 mU na dobę z doustnym probenecydem w dawce 500 mg cztery razy na dobę przez 10-14 dni.

U pacjentów uczulonych na penicylinę zaleca się różne schematy leczenia,⁴⁴ choć żaden nie okazał się równie skuteczny jak penicylina. Można zastosować ceftriaksone w dawce 2 g dożylnie przez 10-14 dni, choć zdarzają się krzyżowe reakcje alergiczne, a dowody skuteczności tej i innych metod leczenia bez zastosowania penicyliny są niepełne. Kiłę pierwotną, wtórną i wczesną utajoną można leczyć doustnie doksycyliną podawaną przez 2 tygodnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę lub tetracykliną w dawce 500 mg cztery razy na dobę. W kilę późnej utajonej te schematy leczenia wydłuża się do 4 tygodni.

Leczenie pacjentów zakażonych HIV może stanowić problem. Opisano kilka przypadków zakażonych HIV, u których doszło do nawrotu kiły układu nerwowego mimo zastosowania pełnego zalecanego leczenia w okresie, gdy ich odpowiedź immunologiczna nie była poważnie upośledzona.⁴⁶ Według zaleceń należy stosować takie samo leczenie jak u osób niezakażonych HIV, ale konieczna jest ściślejsza obserwacja pod kątem potencjalnego niepowodzenia leczenia.

Podsumowanie

Kiłę układu nerwowego i neuroboreliozę cechuje zbliżona charakterystyka biologiczna, dlatego te dwie krętkowice wywołują wiele podobnych i charakterystycznych objawów klinicznych. Obie choroby mogą szybko wywołać zmiany w układzie nerwowym i przejść w fazę przewlekłą, mimo wyraźnej odpowiedzi humoralnej gospodarza. Obie choroby można łatwo rozpoznać za pomocą testów serologicznych, które są bardzo dobre, lecz nie doskonałe. W obu zakażenie OUN można łatwo potwierdzić badaniem PMR. Obie łatwo poddają się leczeniu przeciwbakteryjnemu. Niemniej, każdą z nich otacza aura tajemniczości, co doprowadziło do przypisywania im objawów wielu innych, odrębnych etiologicznie chorób. Należy mieć nadzieję, że podobnie jak rozwój badań doprowadził do poznania podstaw biologicznych kiły, tak dalsze badania nad boreliozą oraz rozpowszechnienie ich wyników i ich ogólna akceptacja pozwolą na racjonalne podejście do tej choroby.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 1, February 2010, John J. Halperin, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, et al. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med.* 1977; 86 (6): 685-698
2. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol.* 2008; 298: 279-290

3. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med.* 1983; 308: 740-742
4. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1983; 308: 733-740
5. Asbrink E, Hederstedt B, Hovmark A. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64: 506-512
6. Bannwarth A. Chronische lymphocytäre meningitis, entzündliche polyneuritis und „rheumatismus“. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1941; 113: 284-376
7. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 1089-1134
8. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 335 (17): 1270-1274
9. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, et al. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine.* 1979; 58 (4): 281-294
10. Avery RA, Frank G, Eppes SC. Diagnostic utility of *Borrelia burgdorferi* cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24 (8): 705-708
11. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme Disease. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 1109-1123
12. Kael AT, Volkman DJ, Gorevic PD, et al. Positive Lyme serology in subacute bacterial endocarditis. A study of four patients. *JAMA.* 1990; 264 (22): 2916-2918
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on serologic diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995; 44 (31): 590-591
14. Halperin J, Logigian E, Finkel M, et al. Practice parameter for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology.* 1996; 46: 619-627
15. Hammers Berggren S, Hansen K, Lebeck AM, et al. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology.* 1993; 43 (1): 169-175
16. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2007; 14 (8): 873-876
17. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007; 69 (10): 953-958
18. Garin C, Bujadoux A. Paralysis par les tiques. [Paralysis by ticks] *J Med Lyon.* 1922; 71: 765-767 [in French]
19. Steere AC, Pachner AR, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease: successful treatment with high-dose intravenous penicillin. *Ann Intern Med.* 1983; 99: 767-772
20. Shah SS, Zaoutis TE, Turnquist J, et al. Early differentiation of Lyme from enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24 (6): 542-545
21. Garro AC, Rutman M, Simonsen K, et al. Prospective validation of a clinical prediction model for Lyme meningitis in children. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): e829-e834
22. Halperin JJ. Diagnosis and treatment of the neuromuscular manifestations of Lyme disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2007; 9 (2): 93-100
23. Halperin JJ, Luft BJ, Volkman DJ, et al. Lyme neuroborreliosis—peripheral nervous system manifestations. *Brain.* 1990; 113: 1207-1221
24. Muley SA, Parry GJ. Antibiotic responsive demyelinating neuropathy related to Lyme disease. *Neurology.* 2009; 72 (20): 1786-1787
25. Halperin JJ, Krupp LB, Golightly MG, et al. Lyme borreliosis-associated encephalopathy. *Neurology.* 1990; 40: 1340-1343
26. Luo N, Johnson J, Shaw J, et al. Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Med Care.* 2005; 43 (11): 1078-1086
27. Kalina P, Decker A, Kornel E, et al. Lyme disease of the brainstem. *Neuroradiology.* 2005; 47 (12): 903-907
28. Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, et al. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurology.* 1997; 49 (6): 1661-1670
29. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian EL, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease. *Neurology.* 2007; 69 (1): 91-102
30. Klemperer M, Hu L, 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

31. 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 (12): 1923–1930
32. Fallon B, Sackheim H, Keil J, et al. Double-blind placebo-controlled retreatment with IV ceftriaxone for Lyme encephalopathy: clinical outcome. Paper presented at the 10th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne diseases. Vienna, Austria, September 11–15, 2005.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2007 supplement, syphilis surveillance report. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009;
34. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS. Surveillance for Lyme disease – United States, 1992–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57 (SS10): 1–9
35. Martin IE, Lau A, Sawatzky P, et al. Serological diagnosis of syphilis: enzyme-linked immunosorbent assay to measure antibodies to individual recombinant *Treponema pallidum* antigens. *J Immunoassay Immunochem*. 2008; 29 (2): 143–151
36. Lessig S, Tecoma E. Perils of the prozone reaction: neurosyphilis presenting as an RPR-negative subacute dementia. *Neurology*. 2006; 66: 777
37. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW, et al. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol*. 1995; 52 (1): 68–72
38. Marra C, Tantalo L, Maxwell C, et al. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology*. 2004; 63: 85–88
39. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, et al. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985–1992. *J Infect Dis*. 1998; 177 (4): 931–940
40. Katz DA, Berger JR. Neurosyphilis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol*. 1989; 46 (8): 895–898
41. Hook EW, Chansolme D. Neurosyphilis. In: Roos KL editors. Principles of neurological infectious diseases. New York: McGraw Hill Medical Publishing Division; 2005; p. 215–231
42. Flint A, Liberato B, Anziska Y, et al. Meningovascular syphilis as a cause of basilar artery stenosis. *Neurology*. 2005; 64: 391–392
43. Sonoo M, Katayama A, Miura T, et al. Tibial nerve SEPs localized the lesion site in a patient with early tabes dorsalis. *Neurology*. 2005; 64: 1452–1454
44. Workowski K, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55 (RR-11): 22–35
45. Jay CA. Treatment of neurosyphilis. *Curr Treat Options Neurol*. 2006; 8 (3): 185–192
46. Gordon S, Eaton M, George R, et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1469–1473