

Wczesna borelioza – pośrednie metody serologiczne, objawy, badania diagnostyczne pierwszego wyboru, testy *point of care*

Early Lyme disease – indirect serological methods symptoms, first-choice diagnostic tests, point of care tests

mgr inż. Monika Byrska¹, prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak²

PDF www.lekwpolsce.pl

¹ LabHome, ZBADAJSIE. Sp. z o. o.

² Zakład Farmacji Szpitalnej, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie: Kleszcz pospolity uważany jest za najważniejszy wektor patogenów chorób transmisyjnych w Polsce. Borelioza z Lyme wywoływana przez krętki należące do gatunku *Borrelia burgdorferi* sensu lato, jest obecnie najbardziej rozpowszechnioną chorobą odkleszczową. Powszechna ekspozycja na kleszcze oraz fakt, że obszar całego kraju jest uznany za rejon endemiczny dla boreliozy, powoduje stały wzrost zachorowań. Podstawą rozpoznania boreliozy u pacjenta jest manifestacja objawów klinicznych. We wczesnej zlokalizowanej fazie infekcji może pojawić się zmiana skórna w postaci rumienia wędrującego, który jest objawem patognomicznym dla boreliozy. Objawy wczesnej rozsianej boreliozy są uzależnione od lokalizacji narządowej krętków. Badania diagnostyczne z wyboru obejmują dwuetapowy protokół diagnostyczny – przesiewowy test ELISA oraz test potwierdzenia Western Blot. Wykrycie swoistych przeciwciał przeciwko *Borrelia* we krwi pacjenta ułatwia lekarzowi postawienie odpowiedniej diagnozy. Markerem wczesnej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie są przeciwciała IgM przeciwko *Borrelia*, które można również wykryć za pomocą testów *point of care*. Łatwo dostępne, szybkie testy diagnostyczne stanowią element samokontroli i zwiększają prawdopodobieństwo wykrycia wczesnej fazy boreliozy.

Słowa kluczowe: borelioza, rumień wędrujący, badania serologiczne, przeciwciała IgM, testy *point of care*.

Abstract: *Ixodes ricinus* is the most important vector of pathogens in transmission diseases in Poland. Lyme borreliosis caused by the *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochete is currently the most common tick-borne disease. A large exposure to ticks and the fact, that the whole area of Poland is an endemic region for Lyme disease causes an increase in the number of patients. Diagnosis of Lyme disease is based on manifestations of clinical symptoms. In the early stage of infection, erythema migrans may appear, which is a pathognomic symptom for Lyme disease. Diagnostic tests of choice include a two-stage diagnostic protocol – ELISA test and Western Blot. Detection of specific antibodies against *Borrelia* in the patient's blood helps make the right diagnosis. Point of care tests can detect IgM antibodies present in the early stages of infection. Rapid diagnostic tests are an element of self-control and increase the chances of detecting early stage of Lyme disease. **Keywords:** Lyme disease, erythema migrans, serological tests, IgM antibodies, *point of care tests*.

■ Wprowadzenie

Kleszcz pospolity (*Ixodes ricinus*) jest uważany za najważniejszy wektor patogenów chorób transmisyjnych w Polsce. Obecnie najbardziej rozpowszechnioną chorobą odkleszczową (TBD, *tick-borne diseases*) jest borelioza z Lyme [1]. Za rejon endemiczny dla boreliozy uznawany jest cały obszar Polski. Obecności kleszczy można spodziewać się wszędzie tam, gdzie są odpowiednie warunki bytowania: ściółka w lasach liściastych, krzaki przy ścieżkach, po których poruszają się zwierzęta, trawa na łące, w parku miejskim, skwerku czy przydomowym ogródku. Kleszcze wykazują aktywność od wczesnej wiosny do jesieni, z dwoma szczytami aktywności przypadającymi na kwiecień i maj oraz przełom października i listopada. Większość rozpo-

znań klinicznych boreliozy z Lyme odnotowuje się w czerwcu oraz lipcu, a zapadalność na tę chorobę nie zależy od wieku ani płci [2]. Za transmisję zakażenia na człowieka odpowiedzialne są najczęściej młode osobniki kleszczy, zwane nimfami. Ryzyko transmisji boreliozy po ukąszeniu przez kleszcza, którego przewód pokarmowy jest skolonizowany przez krętki *Borrelia* wynosi 2-5% [3].

■ Borelioza z Lyme – czynnik etiologiczny

Borelioza z Lyme to wielonarządowa choroba zakaźna, którą wywołują ruchliwe Gram-ujemne bakterie należące do gatunku *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Krętki te stanowią zróżnicowaną grupę, do której zalicza się 15 genogatunków.

Obecnie zidentyfikowano wśród nich siedem drobnoustrojów o udowodnionej chorobotwórczości dla człowieka:

- *B. burgdorferi* sensu stricto,
- *B. garinii*,
- *B. afzelii*,
- *B. bisetti*,
- *B. spielmanii*,
- *B. valaesiana*,
- *B. lusitaniae* [4].

Rezerwuarem tych patogenów są dzikie ssaki (gryzonie, ptaki, jeleniowate) oraz same kleszcze. Kleszcze cechują się dużą adaptacją do żerowania, które często pozostaje niezauważone przez żywiciela. Umożliwia im to odpowiedni aparat gębowy (hypostom) oraz znajdujące się w ślinie kleszcza substancje o charakterze znieczulającym, immunomodulującym, przeciwkrzepliwym oraz przeciwzapalnym [5]. Złożone wymagania, które należy spełnić, aby przetrwać w immunokompetentnym gryzoniu i w kleszczowym wektorze, w połączeniu ze stosunkowo małym genomem, sugerują, że bakterie *B. burgdorferi* wytworzyły wyspecjalizowane strategie interakcji ze swoimi gospodarzami. Wśród tych strategii jest kilka różnych mechanizmów adhezji do komórek ssaków i składników macierzy pozakomórkowej [5]. Bakterie *B. burgdorferi* po przedostaniu się do organizmu człowieka mogą w nim występować w różnych formach – jako aktywne krętki, w formie owalnej pozbawionej ściany komórkowej lub przyjmując formę cysty albo spory.

Okres inkubacji boreliozy z Lyme wynosi od 3 do 32 dni. W tym czasie u części chorych pojawiają się zmiany skórne. W ciągu następnych miesięcy mogą pojawić się objawy ze strony układu nerwowego, serca oraz objawy stawowe – związane z przedostaniem się krętków do krwiobiegu [2,6].

■ Epidemiologia

W Polsce w sezonie wiosenno-jesiennym występuje powszechna ekspozycja na kleszcze. Licz-

ba stwierdzanych przypadków boreliozy z Lyme każdego roku systematycznie wzrasta. Szacuje się, że w niektórych regionach Polski nawet do 30% populacji kleszczy jest zakażona patogenami wywołującymi boreliozę lub inne choroby odkleszczowe [7].

Wiadomo, że częstość występowania zakażenia *B. burgdorferi* jest równomierna na obszarze całego kraju. Od 1996 r. lekarze oraz laboratoria diagnostyczne mają obowiązek zgłaszania przypadków zachorowania na boreliozę do państwowych stacji sanitarno-epidemiologicznych [8]. Mówi się również o zjawisku tzw. szarej strefy, czyli dużej grupie chorych, bez prawidłowego rozpoznania boreliozy.

■ Borelioza wczesna miejscowa (zlokalizowana) i rozsiana

Po kilku dniach lub tygodniach od chwili ukąszenia przez zarażonego kleszcza na skórze może pojawić się rumień wędrujący (EM, *erythema migrans*). Jest to jedyny swoisty (patognomiczny) objaw wczesnej fazy infekcji, uznawanej za I stadium choroby.

Rumień najczęściej przyjmuje kształt owalny lub okrągły, z centralnym przejaśnieniem (*bull's eye*). Nietypowy rumień może również przyjmować kształt nieregularny, z obecnością wybroczyn lub pęcherzyków.

Jeżeli skórna zmiana wykazuje tendencje do stopniowego powiększania się średnicy (powyżej 5 cm), należy ją zidentyfikować jako rumień wędrujący. Obecności rumienia wędrującego mogą towarzyszyć tzw. objawy grypopodobne, takie jak: złe samopoczucie, podwyższona temperatura, ból głowy, bóle mięśni i stawów [9]. Ponieważ rumień wędrujący jest potwierdzeniem obecności krętków w skórze, zatem jest to objaw wystarczający do rozpoczęcia leczenia. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych ta postać boreliozy nie wymaga potwierdzenia rozpoznania badaniami serologicznymi [10].

W II stadium choroby (infekcji wczesnej – rozsianej) krętki *Borrelia* rozprzestrzeniają się drogą krwionośną po organizmie. Przyjmuje się, że czas od ukąszenia kleszcza do wystąpienia objawów klinicznych to 6-9 miesięcy.

Objawy są uzależnione od lokalizacji narządowej boreliozy i mogą dotyczyć: zmian w układzie mięśniowo-szkieletowym (nawracające bóle lub zapalenie jedno- albo wielostawowe), zajęcia układu nerwowego (obwodowego lub centralnego), serca (zaburzenia przewodzenia, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia serca i osierdzia) oraz zmian w innych narządach, np. wątrobie, oczach czy węzłach chłonnych [8,11,12].

Odpowiedź immunologiczna w przebiegu boreliozy

Po wnikięciu do organizmu żywiciela krętki *Borrelia* aktywują szereg reakcji (swoistych i nieswoistych) układu immunologicznego. Po 2 do 6 tygodniach od rozpoczęcia infekcji organizm zaczyna produkować przeciwciała IgM przeciwko *Borrelia* (tzw. przeciwciała wczesne). Swoiste przeciwciała IgM osiągają szczyt produkcji w 2. miesiącu od momentu zakażenia [13]. Następnie rozpoczyna się serokonwersja – stężenie przeciwciał IgM we krwi stopniowo spada, przy jednoczesnym wzroście stężenia przeciwciał IgG (tzw. przeciwciała późne).

Przeciwciała w klasie IgM jako pierwsza linia obrony powodują silną aktywację dopełniacza oraz procesu fagocytozy, natomiast przeciwciała IgG charakteryzują się znacznie wyższą swoistością i powinowactwem do antygenów *Borrelia*, dzięki czemu są bardziej skuteczne w walce z patogenem.

Spadek stężenia swoistych przeciwciał może wskazywać na wyleczenie, jednak u niektórych chorych wysokie miano przeciwciał może utrzymywać się nawet wiele lat po skutecznej eradykacji bakterii [14,15]. Większość pacjentów,

u których diagnozuje się wczesną rozsianą postać boreliozy, jest seropozytywna dla swoistych przeciwciał IgM [16].

■ Diagnostyka serologiczna boreliozy

Ze względu na możliwość bardzo zróżnicowanego obrazu klinicznego i obecność niespecyficznych objawów, rozpoznanie boreliozy wymaga potwierdzenia badaniami laboratoryjnymi. Diagnostyka laboratoryjna boreliozy z Lyme budzi wiele kontrowersji i stanowi duże wyzwanie. Wykrywanie obecności

patogenu i rozpoznanie choroby utrudniają m.in. różniące się antygenowo genogatunki bakterii, utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej przez długi czas, brak powszechnej standaryzacji metod i testów (co utrudnia porównywanie wyników pomiędzy różnymi ośrodkami diagnostycznymi) oraz brak metody pozwalającej na jednoznaczne rozpoznanie aktywnego okresu choroby [17,18].

W diagnostyce laboratoryjnej boreliozy podstawową rolę odgrywają metody pośrednie, polegające na wykrywaniu swoistych przeciwciał we krwi chorego.

W przypadku boreliozy z Lyme diagnostyka serologiczna jest diagnostyką z wyboru. Zalecany przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dwuetapowy protokół diagnostyczny obejmuje:

- I ETAP – test przesiewowy (wykrywanie przeciwciał IgM oraz IgG metodą ELISA);
- II ETAP – test potwierdzenia (Western Blot).

Test ELISA jest testem półilościowym lub ilościowym o wysokiej czułości, w którym ocenia się stężenie przeciwciał. Test ELISA umożliwia wstępne wykrywanie przeciwciał przeciwko *Borrelia*, jednak testów ELISA nie powinno się stosować do monitorowania skuteczności leczenia – u części chorych przeciwciała we krwi utrzymują nawet kilka lat po skutecznym leczeniu.

W diagnostyce laboratoryjnej boreliozy podstawową rolę odgrywają metody pośrednie, polegające na wykrywaniu swoistych przeciwciał we krwi chorego.

Co 3 kleszcz jest nosicielem boreliozy!

TIK'ALERT® ref. 70084

Test na boreliozę z krwi w Twojej aptece



10min

Wyrób medyczny do samokontroli - test klasy laboratoryjnej

Test TIK'ALERT® wykrywa świeżą infekcję *Borrelia* (przeciwciała IgM) w krwi uzyskanej z nakłucia palca w ciągu 10 minut. Wykonanie badania stanowi element samokontroli zdrowia i profilaktyki -
- test wykonuje się samodzielnie.

Ukąszenie kleszcza oraz objawy wczesnej boreliozy łatwo przegapić. Nierozpoznana choroba może latami powodować ciężkie powikłania dla zdrowia oraz nieodwracalne skutki.



www.labhome.pl

Wszystkie dodatnie lub graniczne (wątpliwe) wyniki uzyskane w testach przesiewowych są weryfikowane w drugim etapie, za pomocą testu Western Blot (WB), którego wykonanie ma na celu odrzucenie wyników fałszywie dodatnich [10,18]. Obecnie nie ma metody diagnostycznej, która byłaby w stanie w 100% wykluczyć infekcję boreliozy. Podstawą rozpoznania boreliozy pozostają objawy kliniczne.

Testy *point of care* do wykrywania przeciwciał IgM przeciwko *Borrelia* we krwi

Wyroby medyczne do samokontroli w postaci szybkich testów diagnostycznych od wielu lat stanowią pomocne narzędzie w wykrywaniu wielu schorzeń i stanów chorobowych. Ze względu na niską świadomość pacjentów dotyczącą możliwości rozwoju boreliozy w wyniku ukąszenia kleszcza, łatwa dostępność do testu na boreliozę ma szczególne znaczenie.

Testy na boreliozę dostępne w aptekach wykrywają przeciwciała IgM przeciwko *Borrelia*, które są markerem wczesnej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Testy są zatem pomocne w rozpoznaniu wczesnej fazy infekcji krętkami.

Badanie wykonuje się z krwi włośniczkowej pobranej z nakłucia palca (w przypadku wykrywania przeciwciał zarówno krew żylna, jak i włośniczkowa są odpowiednim materiałem diagnostycznym). Wynik jakościowy testu jest łatwy do interpretacji. W przypadku wyniku pozytywnego antygeny *Borrelia* umieszczone na membranie testu łączą się z obecnymi w krwi swoistymi przeciwciałami IgM przeciwko *Borrelia* – co jest widoczne jako barwna linia w obszarze testowym (T).

Testy na boreliozę to wyroby medyczne, które mają swoje zastosowanie zarówno jako szybka diagnostyka *point of care* w placówkach medycznych (szpitale, gabinety lekarskie), jak też jako testy do samokontroli pacjenta.

Tak jak w przypadku badania laboratoryjnego testem ELISA, z wykonaniem testu na bore-

liozę do samokontroli należy poczekać co najmniej 2 tygodnie od momentu ukąszenia kleszcza lub prawdopodobnej ekspozycji. W obu przypadkach zapobiega to uzyskaniu fałszywie ujemnego wyniku testu, będącego wynikiem badania krwi, zanim organizm zdąży wyprodukować przeciwciała IgM (tzw. okno serologiczne, czyli czas od momentu wnikięcia patogenu do organizmu do momentu produkcji przeciwciał przez układ immunologiczny).

Szybkie testy na boreliozę i ich powszechna dostępność mogą zwiększyć wykrywanie boreliozy na wczesnym etapie infekcji, kiedy skuteczność działań terapeutycznych jest największa. Decyzję o rozpoznaniu boreliozy zawsze podejmuje lekarz, głównie na podstawie objawów klinicznych. Wyniki badań diagnostycznych stanowią pomoc w rozpoznaniu i mogą zwiększać prawdopodobieństwo wykrycia infekcji.

Podsumowanie

Borelioza z Lyme to wielonarządowa choroba zakaźna, którą wywołują ruchliwe Gram-ujemne bakterie należące do gatunku *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

Wczesna faza choroby może dotyczyć postaci zlokalizowanej, manifestującej się jako rumień wędrujący lub postaci rozsianej, której objawy są uzależnione od lokalizacji narządowej boreliozy.

Rozpoznanie boreliozy opiera się głównie na obrazie klinicznym choroby.

Diagnostyka laboratoryjna z wyboru zakłada dwuetapowy protokół diagnostyczny, oparty na pośrednich metodach serologicznych – wykrywanie swoistych przeciwciał przeciwko *Borrelia* we krwi chorego.

Powszechną dostępność do badania zapewniają również wyroby medyczne, które mają swoje zastosowanie zarówno jako szybka diagnostyka *point of care* w placówkach medycznych (szpitale, gabinety lekarskie), jak też jako testy do samokontroli pacjenta.

Testy na boreliozę dostępne w aptekach wykrywają przeciwciała IgM przeciwko *Borrelia*, które są markerem wczesnej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Rozpoznanie wczesnej fazy infekcji krętkami *Borrelia* zwiększa szanse na podjęcie skutecznej terapii. © P

Piśmiennictwo:

1. Gowin E, Wysocki J. Ocena wykładników serologicznych zakażenia *B. burgdorferi* u osób zawodowo narażonych na pokłucia przez kleszcze. *Farmacja Współczesna*. 2015;8:15-20.
2. Kalicki B, Milart J, Placzyńska M, Rustecka A, Jung A. Borelioza – choroba nie tylko obszarów endemicznych – opis przypadku. *Pediatr Med Rodz*. 2011;7 (4):409-414.
3. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc H G, Neteler M, et al. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill*. 2011;16:19906.
4. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych: Rekomendacje Grupy Roboczej - Diagnostyka Laboratoryjna Chorób Odkleszczowych. 2014.
5. Coburn J. Adhesion Mechanisms of the Lyme Disease Spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Current Drug Targets - Infectious Disorders*. 2001;1:171-179.
6. Zajkowska JM, Hermanowska-Szapakowicz T. Nowe aspekty patogenezy boreliozy z Lyme. *Przegl. Epidemiol*. 2002;56:57-67.
7. Kmieciak W, Ciszewski M, Szewczyk EM. Tick-borne diseases in Poland: Prevalence and difficulties in diagnosis. *Med. Pr*. 2016;67:73-87.
8. Błaut-Jurkowska J, Jurkowski M. Borelioza – aktualny stan wiedzy. *Przegląd Lekarski* 2015;72:11.
9. Nammous A, Zubacki D, Dobrzycki I. Skórne postaci boreliozy z Lyme. *Przegląd Lekarski*. 2006;63: 227-230.
10. Panewicz S, Garlicki A, Moniuszko-Malinowska A, Zajkowska J, Kondrusik M, Sambor Grygorczuk S, et al. Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl Epidemiol*. 2015;69:421-428.
11. Bockenstedt L, Wormser G. Review: unraveling Lyme disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, N.J.)*. 2014;66:2313-2323.
12. Legatowicz-Koprowska M, Walczak E. Borelioza - wciąż trudne wyzwanie. *Forum Medycyny Rodzinnej*. Tom 5. 2011;3:336-344.
13. Wojciechowska-Koszko I, Mnichowska-Polanowska M. Serologiczna diagnostyka boreliozy z Lyme w praktyce laboratoryjnej. *Post. Mikrobiol*. 2015;54(3):283-290.
14. Bielecki M, Kowal K. Borelioza – diagnostyka, leczenie, powikania. *Terapia*. 2011;257:50-57.
15. Biesiada G, Czepiel J, Leśniak M, Garlicki A, Mach T. Analiza czynników epidemiologicznych, objawów klinicznych i marce rów serologicznych w przebiegu boreliozy. *Przegl. Epidemiol*. 2010;67:181-183.
16. Panewicz S. Borelioza z Lyme – zasady rozpoznawania i leczenia. *Pediatr Med Rodz*. 2014;10(2): 163-173.
17. Wilske B. Diagnosis of Lyme borreliosis in Europe. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2003;3(4):215-227.
18. Zajkowska J. Borelioza z Lyme. Diagnostyka laboratoryjna, trudności i wyzwania. *Forum Zakażeń*. 2013;4(4).
19. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *Immunol. Med. Microbiol*. 2007;49:13-21.

Autor korespondencyjny:

mgr inż. Monika Byrska

monika.byrska@labhome.pl

Nadesłano: 02.05.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.