

Zaburzenia psychotyczne w przebiegu zakażenia *Borrelia burgdorferi* – część I: epidemiologia, patogeneza, diagnostyka i leczenie neuroboreliozy

Psychosis in *Borrelia burgdorferi* infection – part I: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of neuroborreliosis

Szymon Brodziński, Tadeusz Nasierowski

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

Summary

Borreliosis is a multisystem, bacterial, zoonotic infectious disease with diversified spectrum of symptoms, which may also include psychotic disorders. Clinical picture of the disease is often unspecific, which makes the diagnosis relatively difficult. Uncharacteristic process of borreliosis is a result of complex molecular strategies used by spirochetes to infect, disseminate and survive in host organism. Part I of the article is focused on the current knowledge about pathogenesis of Lyme Borreliosis (LB), especially neuroborreliosis. Additionally, epidemic situation in Poland and in Europe was presented. Also, typical clinical manifestations of LB were described. In the article, the crucial pathogenic cell mechanisms were depicted. The processes of infection and dissemination of *Borrelia* in host were presented. The most important strategies of evading the response of host immune system were also discussed. These mechanisms are probable cause of the chronic and uncharacteristic clinical picture of the disease, as they significantly impair host immune response to bacteria. Also, there were presented molecular processes of neural cells impairment, which may lead to observed clinical symptoms of neuroborreliosis. Furthermore, diagnostic methods, treatment guidelines and some of diagnostic problems were discussed.

Słowa kluczowe: neuroborelioza, patogeneza, diagnostyka

Key words: neuroborreliosis, pathogenesis, diagnosis

1. Wstęp

Borelioza jest chorobą odzwierzęcą, przenoszoną przez kleszcze, o zróżnicowanym i często niecharakterystycznym przebiegu. W ostatnim czasie media w Polsce poświęcają wiele uwagi zagrożeniom związanym z chorobami przenoszonymi przez

kleszcze. Borelioza jest także przedmiotem gorących dyskusji na forach internetowych, co ilustruje duże zainteresowanie społeczne tym problemem [1].

Borelioza może rozwinąć się w postaci układową, dając objawy kardiologiczne, skórne, reumatologiczne lub neurologiczne. W rozwoju neuroboreliozy mogą pojawić się objawy związane z zajęciem nerwów obwodowych lub ośrodkowego układu nerwowego. W tym ostatnim wypadku mogą występować objawy psychotyczne, podobne do obserwowanych w schizofrenii.

2. Epidemiologia boreliozy

Choroba występuje w rejonach bytowania kleszczy – w Europie między 35° a 60° szerokości geograficznej północnej oraz do wysokości około 1300 m n.p.m. [2]. Co roku odnotowuje się około 65 tysięcy nowych zachorowań na boreliozę w Europie [3]. W Polsce zapadalność wynosi średnio 22,8/100 tysięcy mieszkańców, przy czym w północno-wschodnich rejonach kraju dochodzi do 80 zachorowań na 100 tysięcy mieszkańców [4]. Zapadalność w pozostałych krajach europejskich jest różna. Największa była notowana w niektórych rejonach Słowenii, Niemiec, Austrii, Estonii, Finlandii i na południowym wybrzeżu Szwecji. Dane epidemiologiczne w różnych krajach nie są jednak standaryzowane, co utrudnia ich porównanie [3].

Czynnikami sprzyjającymi zwiększonej zapadalności na boreliozę są ciepłe zimy oraz wilgotne lata [3]. Ryzyko zachorowania jest większe u osób zamieszkujących lub pracujących na terenach leśnych [3, 4]. Częstość występowania neuroboreliozy określana jest w przedziale 15–40% potwierdzonych przypadków boreliozy [5]. W Europie jest to najczęstsza postać tej choroby. Z kolei częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oceniana jest na 5–15% przypadków boreliozy [3, 5, 6]. Najcięższa z postaci choroby – zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego – występuje u około 0,1% chorych [5].

3. Obraz kliniczny i przebieg boreliozy

Borelioza jest chorobą odzwierzęcą, wywoływaną przez bakterie przenoszone przez kleszcze. Patogenem są krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato*. W obrębie tego gatunku wyróżnia się kilkanaście genogatunków, spośród których dla człowieka chorobotwórcze są m.in. *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis* [7]. Krętki przenoszone są przez kleszcze, najczęściej przez *Ixodes ricinus* lub *Ixodes persulcatus*. Do infekcji dochodzi po ugryzieniu przez kleszcza będącego nosicielem bakterii. Patogeny dostają się do skóry wraz ze śliną kleszcza. Początkowo infekcja jest ograniczona do okolicy wkłucia. W typowym przebiegu w ciągu kilku dni lub tygodni od ukąszenia przez zainfekowanego kleszcza pojawia się charakterystyczny rumień wędrujący. Wczesnym etapem rozsiewu infekcji mogą być niespecyficzne objawy grypopodobne. W kolejnym stadium nieleczzonej boreliozy dochodzi do dalszego rozprzestrzeniania się krętków. Bakterie mogą przedostawać się do różnych organów. Wykazano szczególne powinowactwo krętków *Borrelia* do błony maziowej stawów i układu nerwowego [5]. Poza tym bakterie często atakują mięsień sercowy

oraz oczu [8]. W ciągu kilku tygodni od wniknięcia patogenów może dojść do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Tam krętki mogą pozostawać w utajeniu nawet przez kilka lat [8].

Neuroboreliozą określa się infekcję krętkami *Borrelia*, w której przebiegu występują objawy neurologiczne. Mogą one dotyczyć zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego. Początkowe dolegliwości mogą być łagodne. Jeśli choroba pozostaje nieleczona, następuje rozsiew infekcji i zaostrzenie objawów. Gdy dochodzi do zajęcia układu nerwowego, objawy mogą układać się w następujące zespoły:

- Zespoły wczesne:
 - „aseptyczne” zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu,
 - porażenie nerwów czaszkowych,
 - zapalenie korzeni nerwowych i nerwów.
- Zespoły późne:
 - encefalopatie,
 - poliradikulopatie czuciowo-ruchowe,
 - zapalenie mózgu i rdzenia [5, 8].

Objawy pojawiające się w trakcie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych to najczęściej: silne bóle głowy, sztywność karku, zmęczenie, osłabienie, nudności, wymioty, bóle mięśniowe, zmienność nastrojów, upośledzenie koncentracji uwagi, zaburzenia snu, parestezje. Między 3. tygodniem a 3. miesiącem infekcji mogą wystąpić porażenia nerwów czaszkowych i radikulopatie [5, 8]. Spośród nerwów czaszkowych najczęściej porażeniu ulega nerw twarzowy [9]. Pojawienie się objawów limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zespołu korzeniowego i porażenia nerwów czaszkowych nosi nazwę zespołu Bannwartha [5].

W stadium późnym choroby obecne mogą być: światłowstręt, labilność emocjonalna, drażliwość, zaburzenia funkcji poznawczych, pamięci lub obniżenie nastroju [6, 8]. Gdy dochodzi do zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, objawy są poważniejsze. Występują zaburzenia świadomości, wodogłowie, zaburzenia oddychania, objawy ogniskowe, niedowłady spastyczne [5]. Na tym etapie mogą pojawić się zaburzenia psychiatryczne [10].

4. Patogeneza boreliozy

Mechanizm infekcji *Borrelia* na poziomie komórkowym nie został w pełni wyjaśniony [5, 11–13]. Wciąż wiele jest wątpliwości związanych z tym, jak krętkom udaje się pozostawać przez dłuższy czas niewidocznymi dla układu odpornościowego, a następnie przedostać się przez barierę krew–mózg. Nie w pełni jasne pozostają także mechanizmy uszkodzenia nerwów oraz szczególne powinowactwo bakterii do komórek nerwowych i komórek błony maziowej stawów. Poniżej przedstawiono dotychczas poznane mechanizmy infekcji, ucieczki przed układem odpornościowym, przedostawania się do OUN i uszkodzania komórek nerwowych.

4.1. Infekcja i unikanie odpowiedzi immunologicznej

Obie te kwestie są ze sobą ściśle powiązane. Aby dokonać skutecznej infekcji, bakterie muszą przygotować się na spotkanie z układem odpornościowym gospodarza jeszcze przed wniknięciem do jego tkanek. W tym celu krętki *Borrelia* wykorzystują kilka mechanizmów unikania lub zmniejszania reakcji immunologicznej gospodarza, bez których rozwinięcie infekcji nie jest możliwe. Najistotniejsze spośród nich to: (1) zmniejszenie ekspresji białek powierzchniowych bakterii, rozpoznawanych przez układ odpornościowy; (2) oddziaływanie immunosupresyjne; (3) ucieczka do przestrzeni pozakomórkowej [11, 14].

4.1.1. Rola białek powierzchniowych

Krętki *Borrelia* wytwarzają szereg białek powierzchniowych, których ekspresja zmienia się wraz ze zmianami środowiska bytowania bakterii. Do najważniejszych należą lipoproteiny: OspA (*Outer Surface Protein A*), OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, Erp (*OspE/F-related proteins*), CRASPs (*Complement Regulator Acquiring Surface Proteins*). Pełnią one różne funkcje. Białka z rodziny Osp odpowiadają za przyleganie krętków do tkanek kleszczy lub ssaków, podczas gdy Erp i CRASPs oddziałują z białkami dopełniacza gospodarza [13]. Natomiast niektóre z lipoprotein silnie pobudzają układ odpornościowy człowieka [11]. Interakcja bakterii z układem odpornościowym gospodarza zachodzi jeszcze w obrębie przewodu pokarmowego kleszcza. Bakterie pozostają w obrębie jelit kleszcza przez 24–48 godzin po ukąszeniu, namnażając się i przygotowując do infekcji [11]. W tym czasie mają one kontakt z krwią napływającą do przewodu pokarmowego kleszcza. Niesie to zarówno korzyści, jak i ryzyko dla bakterii. Jeśli we krwi znajdują się przeciwciała przeciwko białkom powierzchniowym *Borrelia* (anty-OspA), bakterie mogą zostać unieczynnione przed dostaniem się do tkanek człowieka [11]. Za pomocą białka powierzchniowego OspA krętka *Borrelia* zakotwicza się do ścian przewodu pokarmowego kleszcza, wiążąc się ze znajdującym się tam receptorem TROSPA (*Tick Receptor For OspA*) [11, 13].

Jak wykazały badania *in vitro*, białko OspA silnie aktywuje neutrofile, powodując wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α , IL-1 β) [11]. Aby uniknąć gwałtownej odpowiedzi immunologicznej, krętka szybko zmniejszają ekspresję OspA [11]. Nawet jeśli bakterie OspA-dodatnie wnikną do organizmu gospodarza, to nie są w stanie rozwinąć infekcji [11]. Nie jest także wykluczone, że gwałtowne zmniejszenie ekspresji OspA w zetknięciu z krwią gospodarza jest czynnikiem spustowym infekcji przez „odkotwiczenie” bakterii od ścian jelit kleszczy [13].

4.1.2. Immunosupresja

W momencie kontaktu z krwią przyszłego gospodarza *Borrelia* wzmacnia ekspresję niektórych białek. Należy do nich białko OspC. Jego synteza następuje równie gwałtownie jak zahamowanie wytwarzania OspA [15]. OspC jest syntezowane na skutek

wzrostu temperatury i zmiany pH otoczenia, do czego dochodzi w rezultacie kontaktu krętków z krwią gospodarza [11]. Białko OspC jest prawdopodobnie wykorzystywane do pozyskania dodatkowej ochrony przed układem odpornościowym przyszłego gospodarza [11]. Za pomocą OspC krętka wiąże się z białkiem Salp15 (*Salivary protein 15*), znajdującym się w ślinie kleszczy. Salp15 jest jednym z immunomodulatorów. Wykazano, że hamuje ono aktywność komórek CD4+ i w konsekwencji zmniejsza wytwarzanie interleukiny 2 (IL-2), co służy zmniejszeniu reakcji immunologicznej gospodarza na ślinę kleszczy [15]. Krętki boreliozy wykorzystują Salp15 jako rodzaj płaszcza ochronnego, który osłania je przed rozpoznaniem przez receptory błonowe TLR (*Toll-like receptor*), a w rezultacie przed wywołaniem reakcji zapalnej [15]. Inne białka znajdujące się w ślinie kleszcza, m.in. Salp20, ISAC (*Ixodes Scapularis Anti-Complement Protein*), IRAC (*Ixodes Ricinus Anti-Complement Protein*), przez hamowanie białek dopełniacza tworzą środowisko immunosupresyjne, co pośrednio wykorzystuje *Borrelia* do tego, by przedostać się do tkanek gospodarza [11, 15]. Krętki OspC-negatywne nie są zdolne do rozwinięcia infekcji [11, 15].

Oprócz wykorzystania białek śliny kleszcza jako ochrony krętki wytwarzają także własne białka zmniejszające odpowiedź immunologiczną. Należą do nich m.in. CRASPs i białka z rodziny Erp. Białka te wiążą ważne białka regulujące alternatywną drogę aktywacji dopełniacza – czynnik H i FHL-1/rekonektyna (*factor H-like protein/reconnectin*), co prowadzi do dezaktywacji konwertazy C3, a w rezultacie hamuje aktywację dopełniacza [11, 13–15].

Kolejnym mechanizmem upośledzającym odpowiedź immunologiczną jest stymulowanie komórek gospodarza do wytwarzania związków przeciwzapalnych. Znajdując się we krwi gospodarza, *Borrelia* pobudza monocyty do wytwarzania interleukiny 10 (IL-10), która jest jedną z silniejszych cytokin przeciwzapalnych [11, 14].

Borrelia ma także zdolność do wytwarzania rozpuszczalnych antygenów wiążących się z przeciwciałami przeciwko krętkom. Skutkuje to powstawaniem kompleksów immunologicznych, które zapobiegają opłaszczaniu bakterii przez specyficzne przeciwciała gospodarza [11, 14].

4.1.3. Ucieczka do niedostępnych przestrzeni

Ostatnim dotychczas poznany mechanizm ochrony przed reakcją immunologiczną jest przedostanie się bakterii do miejsc uprzywilejowanych pod względem immunologicznym, to jest do takich obszarów w organizmie gospodarza, w których obrębie penetracja komórek układu odpornościowego jest stosunkowo niewielka. Takim miejscem jest m.in. macierz pozakomórkowa. Aby się do niej przedostać, *Borrelia*, łącząc się z plazminogenem za pomocą OspA, aktywuje go do plazminy. Krętki doprowadzają także do uczynienia metaloproteinaz. Enzymy te, trawiąc macierz międzykomórkową, otwierają krętkom drogę ucieczki [11, 12]. Ponadto bakterie mają zdolność łączenia się z białkami macierzy pozakomórkowej, np. z fibronektyną, niektórymi integrynami oraz proteoglikanami, co ułatwia im zakotwiczenie się w przestrzeni pozakomórkowej i w konsekwencji unikanie odpowiedzi immunologicznej [11]. Istnieje też podejrzenie, że krętki *Borrelia* mają zdolność wytwarzania cyst w celu

ucieczki przed układem odpornościowym. Mogłoby to także stanowić przyczynę oporności na antybiotyki [14].

4.2. Zajęcie układu nerwowego

Sposób rozszerzania się infekcji *Borrelia* na układ nerwowy pozostaje niejasny. W szczególności dalszych badań wymaga mechanizm, za pomocą którego krętki przełamują barierę krew–mózg, przedostając się do ośrodkowego układu nerwowego [11, 12].

Uwzględniane są dwie drogi przemieszczania się bakterii: droga krwionośna i droga wzdłuż nerwów obwodowych [5, 6, 11]. Argumenty przemawiające za rozprzestrzenieniem się drogą naczyń krwionośnych opierają się na obecności krętków w hodowlach z krwi osób zainfekowanych oraz na tym, że ta droga szerzenia się infekcji jest wykorzystywana przez większość bakterii. Nie ma zaś dostatecznych danych, by sądzić, że *Borrelia* jest pod tym względem wyjątkiem [6, 11]. Niemniej trzeba poważnie brać pod uwagę także drogę rozprzestrzeniania się bakterii wzdłuż nerwów obwodowych. Miałyby za tym przemawiać stosunkowo duża częstość objawów związanych z zajęciem nerwów obwodowych (zespół Bannwartha). Na uwagę zasługuje jednak fakt, że zespół Bannwartha pojawia się najczęściej w przebiegu infekcji *B. garini*, natomiast jest rzadko obserwowany podczas infekcji wywołanej przez *B. sensu stricto*. Nie jest więc wykluczone, że sposób dotarcia do ośrodkowego układu nerwowego jest różny u poszczególnych genogatunków *Borrelia* [11].

Szczególnie intrygującą kwestią jest to, jak krętki *Borrelia* przełamują barierę krew–mózg. Najbardziej prawdopodobną drogą przedostania się krętków do OUN jest rozszczelnienie śródbłonka naczyń [8, 12], choć pod uwagę brana jest także droga przezkomórkowa [16]. Krętki nie wytwarzają własnych substancji zwiększających przepuszczalność śródbłonka, lecz stymulują komórki gospodarza do wytwarzania metaloproteinaz przez astrocyty, chondrocyty i monocyty [12]. Ponadto wzmagają ekspresję aktywatorów plazminogenu i metaloproteinaz, co może skutkować rozluźnieniem połączeń w barierze krew–mózg [6, 12]. Dokładniejsze wyjaśnienie tych mechanizmów wymaga jednak dalszych badań.

4.3. Mechanizmy uszkodzenia komórek nerwowych

Po przedostaniu się bakterii do płynu mózgowo-rdzeniowego wywołują one miejscowy stan zapalny na skutek kontaktu z monocytami, makrofagami i komórkami dendrytycznymi. Następuje wydzielanie prozapalnych cytokin (IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ) oraz chemokin (CCL4, CCL5, CXCL10, CXCL11), które przyciągają komórki układu odporności do źródła zapalenia (w szczególności limfocyty B). W rezultacie dochodzi do obserwowanej u osób z neuroboreliozą limfocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym [11, 13].

Uszkodzenie komórek nerwowych na skutek infekcji krętkami *Borrelia* może następować za sprawą trzech mechanizmów: bezpośredniej cytotoksyczności, za pomocą neurotoksycznych mediatorów lub przez wywołanie krzyżowej reakcji immunologicznej [11].

Krętki *Borrelia* mogą uszkadzać komórki nerwowe przez bezpośrednie przyleganie do nich. W środowisku płynu mózgowo-rdzeniowego dochodzi do ponownej ekspresji białka powierzchniowego OspA. Krętki za pomocą OspA łączą się z proteoglikanami i galaktocerebrozydami na powierzchni neuronów i komórek glejowych, co może indukować proces apoptozy i astrogliozy [6, 11, 17], co z kolei może przekładać się na obserwowane objawy kliniczne neuroboreliozy [11].

Wprawdzie *Borrelia* nie wytwarzają żadnych toksyn, które potencjalnie mogłyby uszkadzać komórki nerwowe, ale udowodniono na modelach zwierzęcych, że krętki pobudzają komórki gospodarza do produkcji substancji potencjalnie neurotoksycznych. Potwierdzono zwiększone wytwarzanie tlenu azotu przez komórki Schwanna, kwasu chinolinowego przez makrofagi oraz IL-6, IL-8, CCL2, TNF- α [6, 11, 18]. Zwiększone stężenie tych mediatorów może prowadzić do uszkodzenia komórek nerwowych [17, 19]. Na modelach zwierzęcych wykazano, że substancje te mogą uruchamiać program apoptozy neuronów i komórek glejowych [6, 19, 20]. Istotny jest także fakt, że zapalenie mózgu w przebiegu neuroboreliozy dotyczy w głównej mierze istoty białej [19, 21]. Ważną rolę odgrywa tu indukowanie przez krętki *Borrelia* apoptozy oligodendrocytów przez wzrost wytwarzania cytokin i chemokin prozapalnych [21].

Trzecim mechanizmem, za pomocą którego może dochodzić do patologicznych zmian w obrębie układu nerwowego, jest zjawisko krzyżowej reakcji immunologicznej [6, 11]. U osób chorujących na neuroboreliozę znaleziono w surowicy specyficzne przeciwciała klasy IgM przeciwko flagelinie, glikolipidowi występującemu na powierzchni *Borrelia* [6, 22]. Przeciwciała te reagują krzyżowo z antygenami obecnymi na komórkach nerwowych [6, 22]. Opisano także reakcję krzyżową między epitopami białka powierzchniowego OspA a komórkami nerwowymi znajdującymi się w mózgu, rdzeniu kręgowym i zwojach grzbietowych korzeni nerwowych [23]. Potwierdzono również podobne reakcje między przeciwciałami przeciwko boreliozie a neuronami i komórkami glejowymi w korze mózgowej [24]. Reakcje te mogą być przyczyną uszkodzenia komórek nerwowych przez układ odpornościowy gospodarza i skutkować przewlekłym utrzymywaniem się objawów [5, 23, 24].

5. Diagnostyka boreliozy

Diagnostyka boreliozy, a w szczególności neuroboreliozy, może przysparzać wiele problemów. Przyczyną jest niespecyficzność objawów klinicznych (z wyjątkiem przemijającego rumienia wędrującego) oraz niska przydatność diagnostyczna posiewów z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego ze względu na niewielki odsetek dodatnich wyników takich hodowli [9, 25]. Dlatego w diagnostyce boreliozy kluczowe znaczenie ma odpowiednio zebrany wywiad okołochorobowy. Rozpoznanie wstępne choroby opiera się przede wszystkim na objawach klinicznych. Za najbardziej charakterystyczny objaw przedmiotowy boreliozy uznaje się obecność typowego rumienia wędrującego [7], aczkolwiek jedynie 20–30% pacjentów z podejrzeniem neuroboreliozy relacjonuje jego wystąpienie [25].

Spośród badań laboratoryjnych obecnie największe znaczenie ma wykrywanie metodą ELISA przeciwciał w klasach IgM i IgG przeciwko krętkom *Borrelia* w su-

rowicy oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym [5, 25]. Brakuje niestety standaryzacji przeprowadzania tego badania oraz interpretacji wyników [25]. Ponadto badanie to charakteryzuje się wysoką czułością, ale niską swoistością, co skutkuje stosunkowo wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich [25]. Poza tym metoda ta jest mało przydatna w infekcjach trwających krócej niż 6 tygodni ze względu na wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych [5, 25]. Z tego powodu izolowane wykrycie przeciwciał bez współwystępujących objawów klinicznych nie upoważnia do postawienia rozpoznania boreliozy [7, 25]. Stosowanie metody Western-Blot jako testu potwierdzenia jest zasadne jedynie w razie uzyskania dodatniego wyniku metodą ELISA [25]. Badanie to również daje wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich [7]. Marginalne znaczenie diagnostyczne ma metoda łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Mimo wysokiej swoistości tego badania nie daje ono rozstrzygnięcia co do aktywności infekcji, ponieważ nie umożliwia odróżnienia żywych bakterii od ich martwych fragmentów [5].

Kluczowym badaniem w diagnostyce neuroboreliozy jest ocena płynu mózgowo-rdzeniowego. W wypadku neuroboreliozy w wynikach obserwuje się wzrost stężenia białka oraz pleocytozę rzędu 10–1000 komórek/mm³ z przewagą limfocytów i komórek plazmatycznych [25]. Trzeba jednak mieć na uwadze ryzyko błędnego rozpoznania aseptycznego lub wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na podstawie izolowanego wyniku oceny płynu mózgowo-rdzeniowego w początkowym okresie choroby, gdy specyficzne przeciwciała nie są jeszcze obecne [5].

Metody obrazowe mają niewielkie znaczenie w diagnostyce boreliozy. Rzadko w przebiegu tej choroby obserwuje się zmiany w obrazach uzyskanych za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Poza tym ewentualne nieprawidłowości są niecharakterystyczne, przez co nie przybliżają do postawienia właściwego rozpoznania [5]. Badania obrazowe stosowane są przede wszystkim w celu wykluczenia innych schorzeń (stwardnienia rozsianego i nowotworów).

Aby można było postawić pewne rozpoznanie neuroboreliozy zgodnie z wytycznymi European Federation of Neurological Societies (EFNS), muszą zostać spełnione wszystkie spośród następujących kryteriów:

- objawy neurologiczne przemawiające za neuroboreliozą
- pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym
- wewnątrzoponowe wytwarzanie przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*.

Spełnienie dwóch spośród powyższych kryteriów pozwala ustalić prawdopodobne rozpoznanie neuroboreliozy. Jeśli trzecie kryterium nie jest spełnione, wówczas po upływie sześciu tygodni powinna zostać potwierdzona obecność w surowicy przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* [25].

Wyjątek stanowi rozpoznanie późnej neuroboreliozy z towarzyszącą polineuropatią. Wówczas powinny zostać spełnione poniższe przesłanki:

- neuropatia obwodowa
- rozpoznanie przewlekłego zanikowego zapalenia skóry kończyn (ACA, *acrodermatitis chronica atrophicans*)
- obecność w surowicy przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* [25].

6. Różnicowanie

W tabeli 1 zestawiono wybrane objawy neuroboreliozy z niektórymi jednostkami chorobowymi, istotnymi z punktu widzenia diagnostyki różnicowej.

Tabela 1. Różnicowanie wybranych objawów neuroboreliozy

Objaw neuroboreliozy	Jednostki chorobowe wymagające różnicowania
Porażenie nerwu twarzowego	<ul style="list-style-type: none"> – inne bakteryjne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym kiła) [26] – kleszczowe zapalenie mózgu – sarkoidoza – infekcja HIV – zespół Guillain–Barré [26] – półpasiec [27] – udar niedokrwienny lub krwotoczny mózgu
Porażenie korzeni nerwowych	<ul style="list-style-type: none"> – porażenia mechaniczne [26] – półpasiec [27]
Objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	<ul style="list-style-type: none"> – zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o podłożu bakteryjnym lub wirusowym [26] – kleszczowe zapalenie mózgu – gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – sarkoidoza układu nerwowego [27]
Objawy psychiatryczne	<ul style="list-style-type: none"> – schizofrenia paranoidalna – majaczenie alkoholowe – zaburzenia psychiatryczne spowodowane substancjami psychoaktywnymi – choroba afektywna dwubiegunowa – autoimmunizacyjne zapalenie mózgu

7. Leczenie boreliozy

W leczeniu stosuje się antybiotyki w postaci doustnej lub dożylniej w zależności od stadium choroby. W tabeli 2 zestawiono obowiązujące zalecenia EFNS. W tabeli 3 przedstawiono aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. W wypadku wczesnej neuroboreliozy (czas trwania poniżej 6 miesięcy), ograniczonej do nerwów obwodowych, nerwów czaszkowych lub korzeni nerwowych i przy braku objawów wskazujących na infekcję ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zaleca się stosowanie penicylin lub ceftriaksonu, lub cefotaksymu dożylnie albo doksycykliny doustnie [25, 28]. Leki doustne i dożylne są w równym stopniu skuteczne.

Leczenie powinno trwać 10–14 dni według wytycznych EFNS bądź 14–28 dni według polskich wytycznych. We wczesnej neuroboreliozy z objawami zajęcia OUN EFNS zaleca leczenie ceftriaksonem dożylnie (2 g/d) przez 14 dni [25]. Rekomendacje

Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w wypadku niektórych objawów zajęcia OUN (*meningitis, radiculopathia, cerebral borreliar vasculitis*) obejmują stosowanie doksycykliny 200 mg/d doustnie lub ceftriaksonu 2 g dożylnie przez 14–28 dni. W wypadku późnej neuroboreliozy (czas trwania powyżej 6 miesięcy) z objawami neuropatii obwodowej oraz ACA zalecane jest stosowanie doustnej doksycykliny 200 mg/d lub dożylnego ceftriaksonu 2 g/d przez trzy tygodnie [25]. Natomiast późna borelioza z objawami zajęcia OUN powinna być leczona ceftriaksonem 2 g/d przez trzy tygodnie. Zaznaczyć przy tym należy, że nie ma randomizowanych badań dotyczących leczenia późnej neuroboreliozy [25].

Tabela 2. **Rekomendacje European Federation of Neurological Societies (EFNS) [25]**

Postać neuroboreliozy	Zalecany lek	Zalecana dawka dobową	Droga podania	Czas leczenia
Wczesna neuroborelioza (potwierdzona lub prawdopodobna) ograniczona do nerwów obwodowych, nerwów czaszkowych, korzeni nerwowych	Doksycyklina	200 mg	doustnie	14 dni
	Ceftriakson	2 g	dożylnie	
	Penicylina	20 mln j.		
	Cefotaksim	6 g		
Wczesna neuroborelioza z zajęciem OUN (zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mózgu, zapalenie naczyń mózgowych)	Cetriakson	2 g	dożylnie	14 dni
Późna neuroborelioza z zajęciem nerwów obwodowych i ACA	Doksycyklina	200 mg	doustnie	3 tygodnie
	Ceftriakson	2 g	dożylnie	
Późna neuroborelioza z zajęciem OUN (zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mózgu, zapalenie naczyń mózgowych)	Cetriakson	2 g	dożylnie	3 tygodnie

ACA – *acrodermatitis chronica atrophicans*, przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn

Tabela 3. **Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych [28]**

Postać neuroboreliozy	Zalecany lek	Zalecana dawka dobową	Droga podania	Czas leczenia
Porażenie nerwów czaszkowych	Doksycyklina	2 x 100 mg	doustnie	14–28 dni
meningitis, radiculopathia, cerebral borreliar vasculitis	Doksycyklina	2 x 100 mg	doustnie	14–28 dni
	Ceftriakson	2 g	dożylnie	
encephalomyelitis, radiculoneuritis, meningitis, occlusive vasculitis, cerebral infarct	Ceftriakson	2 g	dożylnie	21–28 dni

8. Wnioski

Mechanizmy szerzenia się zakażenia krętkami *Borrelia* nadal pozostają w dużym stopniu niejasne. Badania pokazują, że bakterie te stosują zróżnicowane strategie unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza, a także wykorzystują wyszukane i dość skomplikowane mechanizmy rozprzestrzeniania się w obrębie organizmu, co sprawia, że objawy choroby mogą przez długi czas być mało nasilone i niespecyficzne. W szczególności nie jest w pełni jasne, w jaki sposób krętka przenikają przez barierę krew–mózg ani jak dochodzi do uszkodzenia neuronów. Intrygujący jest fakt, że *Borrelia* nie produkuje żadnych toksyn, lecz wykorzystuje cytotoksyczne substancje wytwarzane przez komórki gospodarza.

Potrzebne są dalsze prace badawcze nad mechanizmami szerzenia się infekcji boreliozy, nad sposobami unikania reakcji układu odpornościowego oraz nad procesami uszkodzania komórek gospodarza przez krętka. Badania te zaowocują poszerzeniem wiedzy na temat patofizjologii boreliozy, co jest warunkiem opracowania skuteczniejszych metod jej diagnostyki, profilaktyki i leczenia.

Piśmiennictwo

1. Rorat M, Kuchar E, Szenborn L, Małyńczak K. *Narastający lęk przed boreliozą i jego przyczyny*. Psychiatr. Pol. 2010; 44(6): 895–904.
2. Hubálek Z. *Epidemiology of Lyme borreliosis*. Curr. Probl. Dermatol. 2009; 37: 31–50.
3. Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Voure'h GI, Neteler M, Rosà R. *Lyme borreliosis in Europe*. Euro Surveill. 2011; 16(27): pii=19906. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19906>.
4. Paradowska-Stankiewicz I, Chrześcijańska I. *Borelioza w Polsce w 2012 roku*. Przegl. Epidemiol. 2014; 68: 375–377.
5. Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T, Grygorczuk S, Kondrusik M, Pancewicz SA, Czeczuga A i wsp. *Neuroborelioza*. Polski Przegląd Neurologiczny 2006; 2(1): 13–21.
6. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. *Inflammation and central nervous system Lyme disease*. Neurobiol. Dis. 2010; 37(3): 534–541.
7. Szulżyk T, Flisiak R. *Lyme borreliosis*. Ann. Parasitology 2012; 58(2): 63–69.
8. Fallon B, Nields JA. *Lyme disease: A neuropsychiatric illness*. Am. J. Psychiatry 1994; 151(11): 1571–1583.
9. Halperin JJ. *Lyme neuroborreliosis*. CNS Drugs 2000; 14(4): 257–266.
10. Fallon BA, Nields JA, Burrascano JJ, Liegner K, DelBene D, Liebowitz MR. *The neuropsychiatric manifestations of Lyme borreliosis*. Psychiatr. Q. 1992; 63(1): 95–117.
11. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HA. *The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: From infection to inflammation*. Mol. Med. 2008; 14(3–4): 205–212.
12. Grab DJ, Perides G, Dumler JS, Kim KJ, Park J, Kim YV i wsp. *Borrelia burgdorferi, host-derived proteases and the blood barrier*. Infect. Immun. 2005; 73(2): 1014–1022.
13. Singh SK, Girschick HJ. *Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi*. Lancet Infect. Dis. 2004; 4(9): 575–583.

14. Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. *Survival strategies of Borrelia burgdorferi, the etiologic agent of Lyme disease*. Microbes Infect. 2004; 6(3): 312–318.
15. Fikrig E, Narasimhan S. *Borrelia burgdorferi – travelling incognito?* Microbes Infect. 2006; 8(5): 1390–1399.
16. Pulzova L, Bhide MR, Andrej K. *Pathogen translocation across the blood-brain barrier*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2009; 57(3): 203–213.
17. Ramesh G, Alvarez AL, Roberts ED, Dennis VA, Lasater BL, Alvarez X i wsp. *Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: Borrelia burgdorferi lipoproteins induce both proliferation and apoptosis in rhesus monkey astrocytes*. Eur. J. Immunol. 2003; 33(9): 2539–2550.
18. Ma Y, Seiler KP, Tai KF, Yang L, Woods M, Weis JJ. *Outer surface lipoproteins of Borrelia burgdorferi stimulate nitric oxide production by the cytokine-inducible pathway*. Infect. Immun. 1994; 62(9): 3663–3671.
19. Ramesh G, Santana-Gould L, Inglis F, England JD, Philipp M. *The Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi induces inflammation and apoptosis in cells from dorsal root ganglia*. J. Neuroinflammation 2013; 10: 88–101.
20. Ramesh G, Didier PJ, England JD, Santana-Gould L, Doyle-Meyers LA, Martin DS i wsp. *Inflammation in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis*. Am. J. Pathol. 2015; 185(5): 1344–1360.
21. Ramesh G, Bengel S, Pahar B, Philipp M. *A possible role for inflammation in mediating apoptosis of oligodendrocytes as induced by the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi*. J. Neuroinflammation 2012; 9: 72–87.
22. Sigal LH. *Cross reactivity between Borrelia burgdorferi flagellin and a human axonal 64 000 molecular weight protein*. J. Infect. Dis. 1993; 167(6): 1372–1378.
23. Alaedini A, Latov N. *Antibodies against OspA epitopes of Borrelia burgdorferi cross-react with neural tissue*. J. Neuroimmunol. 2005; 159(1–2): 192–195.
24. Chandra A, Wormser GP, Klempner MS, Trevino RP, Crow MK, Latov N i wsp. *Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms*. Brain Behav. Immun. 2010; 24(6): 1018–1024.
25. Mygland Å, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, European Federation of Neurological Societies. *EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis*. Eur. J. Neurol. 2010; 17(1): 8–16.
26. Halperin J. *Nervous system Lyme disease*. Handb. Clin. Neurol. 2014; 121: 1473–1483.
27. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. *Lyme neuroborreliosis*. Handb. Clin. Neurol. 2013; 115: 559–575.
28. Pancewicz S, Garlicki A, Moniuszko-Malinowska A, Zajkowska J, Kondrusik M, Grygorczuk S i wsp. *Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych*. Przegl. Epidemiol. 2015; 69: 421–428.

Adres: Tadeusz Nasierowski
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Psychiatryczna
00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27
e-mail: tadeusz.nasierowski@psych.waw.pl

Otrzymano: 22.09.2017

Zrecenzowano: 8.01.2018

Otrzymano po poprawie: 29.06.2018

Przyjęto do druku: 5.10.2018