

SAVREMENI ASPEKTI LAJMSKE BOLESTI

Biljana Popovska, Predrag Čanović
Infektivna klinika, KC Kragujevac

CURRENT ASPECTS OF LYME DISEASE

Biljana Popovska, Predrag Canovic
Clinic of Infectious Disease, Clinical Center of Kragujevac

SAŽETAK

Lajmska bolest je infektivna, multisistemska bolest izazvana spirohetama iz roda *Borrelia*, sa najčešćim kliničkim manifestacijama na koži, nervnom sistemu, srcu i zglobovima. Bolest se prenosi ubodom zaraženog krpelja roda *Ixodes*. S obzirom na povećanu incidenciju oboljevanja od ove spirohetoze, cilj rada je da ukaže na najnovija saznanja vezana za sve aspekte Lajmske bolesti, u prvom redu na kompleksna patogenetska zbivanja, kao i na različite kliničke manifestacije koje prate ovu infekciju. Dijagnoza lajmske bolesti zasniva se na prepoznavanju karakterističnih kliničkih manifestacija bolesti, podatku o ubodu krpelja i dokazivanju antitela na *Borrelia burgdorferi*, koja se određuju ELISA i Western blot testovima. Postoje algoritmi za lečenje borelioze, ali još uvek postoje dileme oko dužine lečenja i potrebe za ponavljanjem lečenja. Ishod terapije umnogome zavisi od mogućnosti da se eliminišu borelije, njihovi antigeni ili posledice njihovog dejstva.

Ključne reči: Lajmska bolest, savremeni aspekti.

UVOD

Lajmska bolest je multisistemska infektivna bolest izazvana *Borrelia burgdorferi*. Mogu biti zahvaćeni svi organi, a najčešće: koža, nervi sistem, zglobovi i srce (1). Ovaj nozološki entitet poznat je od 1975. godine, i to pod raznim nazivima, no uglavnom je povezan sa imenom lokaliteta Lyme u severnoameričkoj državi Connecticut, gde se bolest prvi put pojavila u epidemij-skim razmerama (2). Od tog vremena registruje se povećana incidencija oboljevanja, što je s jedne strane posledica boljeg poznavanja kliničkih manifestacija, a s druge strane egzaktnije dijagnostike (2). Tako je u SAD u 2000. god. registrovano 18.000 bolesnika sa Lajmskom bolešću, što je 6,3 puta veća incidencija u odnosu na 1975. godinu (3).

U Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama bolest izazivaju najmanje tri srodne vrste borelija: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* i *Borrelia afzelii*. Genotipske razlike među ovim borelijama delom su odgovorne za različita klinička ispoljavanja kod inficiranih osoba (4).

Bolest prenose razni krpelji iz kompleksa *Ixodes ricinus/persulcatus*. U SAD je glavni vektor *Ixodes scapularis*, u Evropi *Ixodes ricinus*, a u Aziji *Ixodes persulcatus* (5).

ABSTRACT

Lyme borreliosis is an infectious multisystemic disease caused by the spirohete belonging to the genus *Borrelia* with most common clinical manifestations on skin, nervous system, heart and joints. Disease is transmitted to humans by the bite of infected tick belonging to several species of the genus *Ixodes*. Considering increased incidence rate of this tick-borne disease, the main objective of this article is to point out the latest acknowledgements related to all aspects of Lyme disease, specifically complex pathogenetic events as well as different concomitant clinical manifestations. Lyme disease, diagnosed clinically is based on symptoms, distinctive objective physical findings, a history of possible exposure to infected ticks, as well as blood tests that measure antibodies made in response to the infection. The serological laboratory tests most widely available and employed are the Western blot and ELISA. Treatment algorithms are mainly used, but still there are dilemmas about treatment length and requirement for treatment repeating. An effect of therapy mostly depends on capability of elimination *Borrelia burgdorferi*, their antigens or consequences of their activity.

Key words: Lyme borreliosis, current aspects.

CILJ RADA

Cilj rada je da sistematizuje najnovija saznanja o Lajmskoj bolesti, da ukaže na njene najvažnije kliničke manifestacije, određene dijagnostičke dileme, kao i da se iznesu savremeni stavovi i preporuke u lečenju ove spirohetoze.

PATOGENEZA

Posle uboda krpelja i inokulacije *B. burgdorferi* u kožu, one se mogu širiti lokalno u koži ili putem krvi i limfe po telu. U tankom crevu krpelja borelije ispoljavaju OspA i OspB protein, a nakon uzimanja krvnog obroka i prelaska u pljuvačne žlezde krpelja, ispoljavaju i OspC i druge proteine što je važno za patogenezu bolesti (6). Nakon inkubacije od 3 do 32 dana, uzročnici se mogu lokalno širiti i izazvati karakterističnu kožnu promenu *erithema migrans*. Ulaskom u krv dolazi do diseminacije borelija, tokom koje mogu zahvatiti razne organe, a pre svega one prema kojima pokazuju tropizam kao što su centralni nervni sistem, zglobovi, srce i koža. Diseminaciji borelija značajno doprinosi i njihova sposobnost da se

vežu za trombocitne integrine (6). Osim toga, imunski odgovor na infekciju se razvija tek posle nekoliko nedelja, što takođe doprinosi diseminaciji uzročnika bolesti. Najpre se razvija snažan ćelijski, posle čega sledi sporiji humoralni imunski odgovor (7). Sva zahvaćena tkiva pokazuju histološki infiltraciju limfocitima i plazma ćelijama, uz propratni vaskulitis (8).

KLINIČKE MANIFESTACIJE LAJMSKE BORELIOZE

Bolest se najčešće razvija kroz tri stadijuma (tabela 1). Prva dva stadijuma odgovaraju ranoj, a treći stadijum kasnoj infekciji. Stadijumi bolesti se mogu preklapati, većina bolesnika ne prolazi kroz sve stadijume, a do serokonverzije može doći i kod asimptomatskih osoba (2).

I stadijum (lokalizovani eritema migrans)

Posle uboda krpelja i inokulacije borelija u kožu uzročnik se širi lokalno i u 60 do 80% bolesnika nastaje *erythema migrans*, koji može biti praćen temperaturom i /ili regionalnim limfadenitisom. Crvenilo se širi centrifugalno, može biti homogeno ili prstenasto sa središnjim bledilom, dostižući prosečno 15 cm u prečniku (9). *Erythema migrans* obično bleđi i nestaje tokom 3 do 4 nedelje, a u nelečenih bolesnika može se održavati i do 14 meseci. Antibiotiska terapija obično skraćuje trajanje eritema i u značajnoj meri prevenira kasne manifestacije bolesti (9).

II stadijum (diseminovana infekcija)

Već nekoliko dana ili nedelja posle uboda krpelja, borlije se mogu proširiti po celom organizmu. Diseminovana infekcija je često povezana s karakterističnim simptomima na koži, nervnom i mišićno-koštanom sistemu. Kod oko 20% bolesnika u SAD i oko 2-8% bolesnika u Evropi pojavljuju se sekundarne

kožne lezije u obliku manjih EM, tj. prstenastih kožnih lezija. Od neuroloških manifestacija najčešće se javljaju limfocitni meningitis, meningo-radikuloneuritis (Bannwarthov sindrom), kranijalni neuritis, a znatno ređe encefalitis, mijelitis i cerebralni vaskulitis (1, 2). U Evropi se kao najčešća neurološka manifestacija javlja Bannwarthov sindrom, koga čini trijas: limfocitni meningitis, Bellova paraliza i radikulopatija sa jakim, povremeno iridirajućim ili migratornim bolovima. Kardijalne manifestacije se javljaju kod 4-8% bolesnika sa Lajmskom boreliozom (10). Najčešće se sreću različiti stepeni atrioventrikularog bloka (blok prvog stepena, Wenckebachova periodika ili, retko, blok treće stepena) (11). Kod nekih bolesnika opisan je akutni mioperikarditis i perikarditis. Osim ranije pomenutih kožnih manifestacija u ovom stadijumu može se videti i *limphocytoma* ili *limphadenosis benigna cutis* (LBC). Radi se o solitarnom crevnom ili ljubičastom čvoriću ili plaku, veličine od nekoliko santimetara, smeštenom obično na ušnoj resici kod dece ili na bradavicama kod odraslih (1, 2).

U kliničkoj praksi posebne probleme zadaje tzv. post lajm sindrom. Bolesnici se žale na povremene artralgijske, mijalgije, bolove u vratu, glavobolju i umor. Patogeneza ovog entiteta nije jasna, ali se smatra da simptomi nastaju kao rezultat imunoloških zbivanja podstaknutih ovom infekcijom. Tegobe po pravilu spontano prolaze za manje od 6 meseci (12, 13).

III stadijum (perzistentna infekcija)

U ovom stadijumu bolesti se može javiti hronični progresivni artritis koji je definisan trajanjem dužim od godinu dana. Zahvaćen je jedan ili nekoliko zglobova, sinovija pokazuje viloznu hipertrofiju, prisustvo fibrinskih naslaga i infiltrate mononukleranim ćelijama (13). Hronični lajmski artritis se češće javlja kod osoba koje poseduju HLA-DR2 i HLA-DR4 (14).

I Stadijum	Rana infekcija (dani)	Lokalizovani eritema migrans
II Stadijum	Diseminovana infekcija (dani ili nedelje)	Diseminovani eritema migrans, meningitis, kranijalni neuritis, radikuloneuritis, karditis
III Stadijum	Pozna (perzistentna) infekcija (meseci ili godine)	Periferna neuropatija, encefalopatija, artritis, encefalomijelitis, acrodermatitis chr. atrophicans

Tabela 1. Stadijumi Lajmske bolesti.

Najbolje definisana kasna neurološka manifestacija Lajmske bolesti je progresivni encefalitis. Za razliku od Bonnwarthovog sindroma, progresivni encefalomijelitis se ne povlači spontano. Javljaju se problemi sa pamćenjem, depresija, glavobolja, dezorganizovanost. U CST ovih bolesnika se mogu naći antitela na *B. burgdorferi*, a na NMR mozga se često mogu videti punktififormne lezije bele mase (15).

Kožna manifestacija karakteristična za treći stadijum je *Acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA). Obično se javlja kod starijih osoba asimetrično na distalnim delovima ekstremiteta. U početku se javljaju plavkasto-crvenkaste promene i otok kože koji može trajati godinama, a kasnije dolazi do atrofije kože i potkožnog tkiva (2, 3). Klinička dijagnoza se potvrđuje biopsijom kože iz koje se može izolovati *B. burgdorferi*, ponekad i posle 10 godina od početka bolesti.

KONGENITALNA INFEKCIJA

Postoji sumnja da *B. burgdorferi* može izazvati oštećenje ploda, mada to nije egzaktno dokazano. Pre dvadesetak godina je dokazan transplacentarni prenos borelija kod dvoje dece koja su umrla u prvoj nedelji posle rođenja, a čije su majke prebolele LB za vreme trudnoće (1, 2). U jednoj retrospektivnoj studiji od 19 slučajeva LB prebolele za vreme trudnoće u 5 slučajeva došlo je do različitih fetalnih oštećenja, ali nije egzaktno dokazana njihova povezanost sa ovom infekcijom (1, 2). Slovenački stručnjaci preporučuju za sve oblike LB kod trudnica parenteralno lečenje ceftriaksonom, mada ne postoji opšti stav o terapiji trudnica (2).

DIJAGNOZA

Dijagnoza Lajmske borelioze postavlja se na osnovu kliničkih manifestacija, epidemioloških podataka (ubod krpelja) i seroloških analiza. Definitivna dijagnoza se može postaviti jedino kultivisanjem *B. burgdorferi*, što najčešće uspeva kod eritema migrans, dok se iz likvora i sinovijalne tečnosti ređe može kultivisati. I pored toga što serološke analize imaju visoku specifičnost i senzitivnost, dobijaju se i lažno pozitivni i lažno negativni rezultati, što može stvoriti velike dijagnostičke probleme.

Specifična IgM antitela se javljaju između 2. i 4. nedelje posle primarne infekcije, maksimalan titar dostižu između 3. i 6. nedelje, a zatim titar postepeno opada (16). Specifična IgG antitela se mogu detektovati 6 do 8 nedelja posle infekcije i mogu ostati detektabilna duži vremenski period, čak i doživotno (17). Značajno je istaći da nivo IgG, a manjim delom i

IgM antitela može ostati duže vremena povišen, bez obzira na primenjenu antibiotsku terapiju (16, 17). Od seroloških testova se najčešće koristi ELISA ili IFA, a kao potvrdni se najčešće primenjuje Western blot test (WB).

LEČENJE

Lečenje Lajmske borelioze zavisi, pre svega, od stadijuma bolesti. U prvom stadijumu (*erythema migrans*) bolest se leči oralno antibioticima, dok se za reumatske i neurološke manifestacije preporučuje parenteralna primena antibiotika (1). Za ranu Lajmsku bolest preporučuje se azitromicin i to za odrasle prvi dan 1000 mg, a zatim 4 dana po 500 mg. Deci se daje 20 mg/kg tt, tokom 3 dana u obliku sirupa ili tableta. Kao alternativa, odraslima se mogu davati i doksiciklin (2x100 mg/dan), amoksicilin (4x500 mg/dan), ili cefuroksim (2x500 mg/dan) tokom 14 do 21 dan (18).

Za lečenje neuroloških manifestacija borelioze, najčešće se primenjuje ceftriakson (2 gr dnevno tokom 2 do 4 nedelje). Kao alternativa, može se koristiti i cefotaksim (3 x 2 gr na dan) ili kristalni penicilin (4 x 5 mil. i.j. i.v. 20-30 dana).

Za reumatske manifestacije, najčešće se preporučuje doksiciklin (2 x 100 mg) ili amoksicilin (3-4 x 500 mg) 30 do 60 dana, mada se mogu primeniti i ceftriakson (2 gr dnevno) ili kristalni penicilin (20 mil. i.j. u 4 dnevne doze) tokom 14-30 dana.

Konačno, za lečenje lajmskog karditisa koristi se ceftriakson (2 gr dnevno) ili doksiciklin (200 mg/dan), tokom 2-4 nedelje (10).

PROGNOZA I PREVENCIJA

Terapijski odgovor je najbolji kada se sa lečenjem započne u ranoj fazi bolesti. U kasnijim fazama Lajmske bolesti lečenje je takode delotvorno, ali je oporavak bolesnika znatno duži. Većina obolelih na kraju se oporavi uz minimalne rezidualne deficite ili bez njih.

Danas u SAD postoji vakcina za prevenciju Lajmske bolesti. Ona se sastoji od rekombinantnog lipoproteina A spoljašnje membrane sa adjuvansom (19). Primenjuje se u tri doze 0, 1. i 12. meseca, s tim što treću dozu treba dati u aprilu, tako da vakcinisana osoba maksimalni titar antitela postigne za vreme letnje sezone.

ZAKLJUČAK

Od otkrića Lajmske bolesti 1975. godine, registruje se povećana incidencija oboljevanja, što je najvećim delom posledica boljeg poznavanja kliničkih manifestacija i bolje laboratorijske dijagnostike. Bolest se mani-

festuje čitavim spektrom različitih kliničkih manifestacija, pre svega na koži, nervnom sistemu, srcu i zglobovima. Bazična saznanja, prvenstveno vezana za razumevanje patogeneze bolesti, omogućila su razumevanje nekih kliničkih zapažanja, kao što su rekrudescencija simptoma vezanih za poznu fazu bolesti, ne reagovanje nekih bolesnika na terapiju i dr. Serološki testovi imaju značaja u postavljanju dijagnoze Lajmske bolesti ali samo u sklopu kliničkih nalaza, a sami za sebe ne mogu biti presudni u postavljanju etiološke dijagnoze. Lečenje Lajmske borelioze zavisi, pre svega, od stadijuma bolesti, ali se u kliničkoj praksi najčešće primenjuje doksiciklin.

SKRAĆENICE

- LB - Lajmska boreliozna
EM - Erythema migrans
LBC - Limphadenosis benigna cutis
ACA - Acrodermatitis chronica atrophicans
NMR - Nuklearna magnetna rezonanca
ELISA - Imunoenzimski test

LITERATURA

1. Čanović P, Gajović O, Nešić LJ, Mijailović Ž, Čanović D. Savremeni pristup terapiji različitih formi lajmske bolesti. *Medicinski časopis* 2006; 1-2: 64-7.
2. Dulović O. Aktuelni problemi i aspekti lajmske bolesti. *Acta Yugoslav Infect* 2002; 3: 7-10.
3. Orloski KA, Hayes EB, Campbell GL, Denis DT. Surveillance for Lyme Disease-United States, 1992-1998. *MMWR CDC Surveill Summ* 2000; 49: 1-11.
4. Ryffel K, Poter O, Rutti B, Suard A, Dayer E. Scored antibody reactivity determined by immunoblotting shows an association between manifestations and presence of *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* and *B. valasiana* in humans. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3965-70.
5. Marconi RT, Hohenberger S, JaurisHeipke S, La Vole CP, Rossler D, Wilske B. Genetic analysis of *Borrelia granii* Osp A serotype 4 strains associated with neuroborreliosis: evidence for extensive genetic homogeneity. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3965-70.
6. Bojić I. Patogeneza Lajmske borelioze. *Acta Yugoslav Infect* 2002; 7: 11-21.
7. Zakowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T. New aspects of the pathogenesis of Lyme disease. *Przegl Epidemiol* 2002; 1: 57-67.
8. Ebnet K, Brown KD, Siebenlist KK, Simon MM, Shaw S. *Borrelia burgdorferi* activates nuclear factor-kappa B and is a potent inducer of chemokine and adhesion molecule gene expressions in endothelial cells and fibroblast. *J Immunol* 1997; 158: 32885-92.
9. Centar for Disease Control and Prevention. Lyme disease: Case definition for public health surveillance. *MMWR* 1990; 39: 19-21.
10. Vasiljević Z, Milentijević B, Dmitrović R, Karadžić A, Stefanović B, Radovanović N et al. Lajmski miokarditis kao urgentno kardiološko oboljenje: desetogodišnje iskustvo. *Acta Infectol Yugoslav* 2002; 7: 41-5.
11. Vlay SC. Complete heart block due to Lyme disease. *N Engl Med* 1986; 315, 1418.
12. Shadick NA, Phillips CB, Sanga O. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999; 131: 919-26.
13. Steere AC. Lyme disease. *NEJM* 2002; 345: 115-25.
14. Đunajdar Kerimović M, Dmitrović R, Peklar P. Kliničke i epidemiološke karakteristike lajmskog artritisa. *Acta Infectol Yugoslav* 2002; 7: 47-53.
15. Pavlović D. Lajmska neuroboreliozna. *Acta Infect Yugoslav* 2002; 7: 29-35.
16. Žerjav S. Serološka dijagnoza lajmske bolesti. *Acta Infectol Yugoslav* 2002; 7: 23-7.
17. Goossens HA, Van den Bogaard AE, Nohlmans MK. Serodiagnosis of Lyme borreliosis using detection of different immunoglobulins (sub)classes by enzyme-linked assay and Western blotting. *Clin Lab* 2001; 47: 41-9.
18. Pavlović M, Dulović O. Terapijski pristup različitim formama lajmske bolesti. *Acta Infectol Yugoslav* 2002; 3: 55-9.
19. Steere AC. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998; 339: 209.