

MAŁGORZATA BADEŁEK-IZDEBSKA, MAŁGORZATA DĘBSKA, *LIDIA ZAWADZKA-GŁOS

Profil pacjenta diagnozowanego w kierunku boreliozy na przykładzie pacjentów szpitala pediatrycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2013-2015

Profile of a patient diagnosed with lyme disease in the years 2013-2015 on the example of patients of the pediatric hospital Medical University of Warsaw

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Lidia-Zawadzka Głós

Summary

Introduction. Lyme borreliosis is the most frequent tick-borne disease in Europe and North America. It is a chronic, multi-organ disease, with phasic course. The diagnosis is based on clinical symptoms and serologic findings at the patient bitten by the tick.

Aim. Aim of this study was to analyze the recommendations for the tests towards the Lyme disease at patients of the Pediatric Hospital of Medical University of Warsaw.

Material and methods. We conducted a retrospective analysis of medical data of children hospitalized at the Pediatric Hospital in the period from January 2013 to the end of February 2015, who had performed diagnostic tests for *Borrelia burgdorferi* infection.

Results. In the period from 1st January 2013 to 28th February 2015 tests for antibodies to *Borrelia burgdorferi* were ordered in 226 patients, including 119 girls and 107 boys. The ELISA test was performed in 219 patients, Western blot test was performed in 25 patients, and the presence of antibodies in the cerebrospinal fluid was examined in 2 patients. Diagnosed patients presented various symptoms. Patients from the two largest groups reported with articular complaints and heart symptoms. The group of patients diagnosed with fever, headache and facial nerve paralysis was less numerous. A small group of patients had a history of tick bite and presented with erythema.

Conclusions. Patients of the Pediatric Hospital of the Medical University of Warsaw, who were ordered to perform tests for Lyme disease, presented symptoms from various organs and systems. These symptoms overlap with ailments and symptoms described in people who have been diagnosed with Lyme disease in both the early and late stages of the disease. The serological tests in connection with the medical history and physical examination are an important element in the diagnostics of Lyme disease in children.

Keywords

Lyme borreliosis, diagnostic methods, ELISA, Western blot

WSTĘP

Borelioza z Lyme, zwana też chorobą z Lyme, jest przewlekłą wielonarządową chorobą wywoływaną przez krętki *Borrelia burgdorferi*. Jest najczęściej występującą w Europie oraz Stanach Zjednoczonych chorobą przenoszoną przez kleszcze *Ixodes ricinus* (1-3). Dotyczy z podobną częstością płci męskiej i żeńskiej i atakuje pacjentów w każdym wieku (4).

Dla celów klinicznych borelioza z Lyme została podzielona na trzy okresy (1, 2, 4). W okresie pierwszym (od kilku dni do kilku tygodni od zakażenia) występują wczesne zlokalizowane zmiany skórne. Charakterystycznym objawem wczesnego zlokalizowanego zakażenia jest zmiana skórna w postaci rumienia wędrującego *Erythema migrans* pojawiająca się zwykle w ciągu miesiąca od ugryzienia przez zakażonego kleszcza. Wystąpieniu rumienia mogą towarzyszyć: stany gorączkowe lub podgorączkowe, bóle głowy, osłabienie, objawy grypopodobne, powiększenie węzłów chłonnych. W przypadku stwierdzenia rumienia wędrującego w połączeniu z wywiadem ugryzienia przez kleszcza nie jest konieczne wykonywanie badań serologicznych. Jest to bowiem jedyny pewny objaw wystąpienia zakażenia *Borrelia burgdorferi*, co wystarcza do włączenia antybiotykoterapii.

W drugim okresie (trwającym do około pół roku od zakażenia) mamy do czynienia z rozsiewem krętka do poszczególnych narządów i układów, takich jak: tkanka podskórna, mięśnie, stawy, serce, układ nerwowy. Dominujące w tym okresie są: męczliwość, osłabienie, bóle mięśniowe (5), bóle i stany zapalne stawów kończyn górnych oraz dolnych, często o charakterze wędrującym (6). Ze strony serca najczęściej stwierdzane są zaburzenia przewodnictwa w postaci bloków przedsionkowo-komorowych, zaburzeń rytmu komorowych i nadkomorowych, zaburzeń repolaryzacji. Rzadziej może występować zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, kardiomiopatie zastoinowe lub rozstrzeniowe. Najczęstszą postacią rozsianego zakażenia krętkami *Borrelia* jest neuroborelioza. Mogą występować bóle i zawroty głowy, bóle korzeniowe, porażenia lub niedowłady nerwów obwodowych, w tym czaszkowych (najczęściej nerw twarzowy), objawy oponowe, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia mózgu (7).

Trzeci okres choroby – borelioza późna – w przypadku dalszego rozwoju choroby (po upływie pół roku od zakażenia), trwający nierzadko latami, charakteryzuje się utrwaleniem zmian w zakresie tkanek i narządów wymienionych wcześniej. Neuroborelioza późna objawia się zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego z objawami przypominającymi stwardnienie rozsiane, a także obwodową polineuropatią pod postacią parestezji i zaburzeń czucia z niedowładami. Licznie opisywane są zmiany w narządzie wzroku – stany zapalne nerwu wzrokowego, naczyńki, tęczęwki czy rogówki. Mogą występować również zaburzenia psychiczne, poznawcze, otępienne. W tym okresie również można stwierdzić *acrodermatitis chronica atrophicans* w postaci zanikowych zmian skórnych.

Diagnostyka boreliozy – badanie obecności przeciwciał IgM i IgG w surowicy krwi – przebiega w protokole dwuetapowym: najpierw test ELISA (ang. *enzyme linked immunosorbent assay*), następnie Western blot. W interpretacji badań należy

skorelować wyniki serologiczne z objawami klinicznymi oraz wywiadem ugryzienia przez kleszcza.

CEL PRACY

Celem pracy była analiza wskazań do wykonania badań w kierunku boreliozy z Lyme u pacjentów Szpitala Pediatricznego WUM w Warszawie.

MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowiły historie chorób 226 pacjentów hospitalizowanych w poszczególnych oddziałach specjalistycznych Szpitala Pediatricznego WUM w Warszawie w okresie od początku stycznia 2013 roku do końca lutego 2015 roku. Wśród analizowanych pacjentów było 119 dziewczynek i 107 chłopców. Najmłodszy pacjent miał 7 miesięcy, najstarszy 17 lat i 11 miesięcy.

Wykonano retrospektywną analizę danych medycznych dzieci hospitalizowanych w Szpitalu Pediatricznym WUM w Warszawie w okresie od stycznia 2013 roku do końca lutego 2015 roku. Przeanalizowano dane z wywiadu, dolegliwości i stwierdzane objawy, wyniki badania klinicznego oraz badań dodatkowych, takich jak: morfologia z rozmazem, EKG, badanie ogólne moczu. U prezentowanych pacjentów zlecano badania serologiczne w kierunku zakażenia *Borrelia burgdorferi*, badano obecność przeciwciał w surowicy krwi oraz płynie mózgowo-rdzeniowym. U 217 pacjentów wykonano badanie krwi metodą immunoenzymatyczną ELISA oceniające obecność swoistych przeciwciał w klasie IgM oraz IgG. Dwóch pacjentów z tej grupy miało powtórnie wykonane badanie. Technikę Western blot z antygenami rekombinowanymi zastosowano w próbkach surowicy krwi w przypadku 26 pacjentów, wśród których jednemu powtórzono badanie, u 18 wykonano badanie w drugim etapie diagnostyki – po badaniu ELISA, natomiast u 9 badanie nie było poprzedzone testem ELISA. U dwóch pacjentów oznaczono poziom przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym. Pierwszy z nich miał wykonane badanie PMR po teście ELISA oraz Western blot, drugi pacjent miał to badanie zlecone po teście ELISA. U żadnego z opisywanych dzieci nie wykonywano badania metodą PCR z krwi, wycinka skórniego, płynu stawowego ani też płynu mózgowo-rdzeniowego.

WYNIKI

W okresie 26 miesięcy, które zostały przeanalizowane na potrzeby prezentowanego badania, wyszczególniono grupę 226 pacjentów, którzy byli hospitalizowani zarówno w trybie planowym w celu rozpoczęcia lub kontynuacji diagnostyki, jak i w trybie pilnym ze względu na prezentowane dolegliwości i objawy, wymagające przyjęcia dziecka do szpitala. Wśród analizowanych pacjentów wyodrębniono grupy według następujących kryteriów:

1. Zgłaszane przez pacjentów dolegliwości, takie jak: bóle głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, bóle stawowe, bolesne skurcze mięśni, drżenie kończyn, parestezje, bóle w klatce piersiowej, uczucie kołatania serca, zaburzenia widzenia, pogorszenie słuchu.
2. Zaburzenia wykryte podczas badania przedmiotowego: asymetria twarzy będąca efektem porażenia nerwu twarzowego, zaburzenia ruchomości języka w wyniku

niedowładu nerwu podjęzykowego, obrzęki stawów – głównie kończyn górnych i dolnych, arytmie, gorączka, zmiany rumieniowe oraz guzowate na skórze, zmiany o typie atopowego zapalenia skóry, przewlekła pokrzywka, drgawki, zaburzenia zachowania, powiększone węzły chłonne.

3. Nieprawidłowości w badaniach dodatkowych: małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, białkomocz, zaburzenia rytmu serca, limfadenopatia.
4. Rozpoznane choroby: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, kardiomiopatia, zwężenie zastawki aortalnej z niedomykalnością, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie naczyńówki oka, zapalenie twardówki, białaczka szpikowa, jadłowstręt.
5. Pacjenci w trakcie diagnostyki: stwardnienie rozsiane, niskorosłość.
6. Borelioza w wywiadzie.
7. Ugryzienie przez kleszcza: świeże, w wywiadzie, ekspozycja na kleszcze.

Należy w tym miejscu wyjaśnić, iż przedstawione kryteria nie mają na celu przyporządkowania konkretnego pacjenta do ściśle określonej grupy. Przeciwnie, każdy pacjent może spełniać kryteria wielu z tych grup.

W szczegółowej analizie pacjentów diagnozowanych w kierunku boreliozy największą grupę stanowiły dzieci z dolegliwościami i objawami ze strony stawów – 58 pacjentów. Dominującym problemem były bóle i obrzęki stawów, głównie kończyn dolnych: kolanowych i skokowych oraz rzadziej biodrowych, a także stawów kończyn górnych: łokciowych, nadgarstka, śródreżca i międzypaliczkowych. W 4 przypadkach dolegliwości miały charakter wędrujący. Jeden pacjent skarżył się na parestezje i zaburzenia czucia w obrębie palców rąk.

Równie liczną grupą byli pacjenci z dolegliwościami ze strony serca – także 58 pacjentów. Ogromna większość z nich – 37 dzieci – prezentowała zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego w postaci bloku przedsionkowo-komorowego, nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca, przedwczesnych pobudzeń, tachykardii oraz zaburzeń repolaryzacji. U 9 pacjentów rozpoznano zapalenie mięśnia sercowego. Zapalenie osierdzia stwierdzono u 3 pacjentów. Dwoje dzieci miało rozpoznaną kardiomiopatię rozstrzeniową, natomiast u jednego dziecka stwierdzono zwężenie oraz niedomykalność zastawki aortalnej. Pozostałych 6 pacjentów skarżyło się na ból i klucie w klatce piersiowej, bez stwierdzonej wyraźnej patologii w obrębie serca.

Kolejną grupą pacjentów – 26 dzieci – u których zlecono badania w kierunku *Borrelia*, były osoby ze stanami gorączkowymi, które stwierdzano zarówno w czasie badania dziecka w Izbie Przyjęć, jak i w okresie przedszpitalnym w ciągu kilku poprzedzających dni. Stany podgorączkowe u niektórych pacjentów utrzymywały się od kilkunastu dni.

Bóle głowy jako dominujący objaw prezentowało 26 pacjentów. Najczęściej był to jeden z kilku równocześnie występujących objawów. 12 dzieci podawało epizod zawrotów głowy w wywiadzie lub też skarżyły się one na obecnie trwające dolegliwości, w kilku przypadkach występowały wymioty.

W grupie 21 pacjentów z zaburzeniami w zakresie nerwów czaszkowych tylko 1 dziecko prezentowało niedowład nerwu XII. Pozostali pacjenci mieli stwierdzany różny zakres niedowładu nerwu VII, aż do całkowitego porażenia nerwu. U wszystkich badanych były to zmiany jednostronne.

U 11 pacjentów z zespołem nerczycowym, stwierdzanym białkomoczem lub też rozpoznany kłębuszkowym zapaleniem nerek, zlecono testy ELISA i/lub Western blot.

Rumień o różnym obrazie i charakterze był powodem diagnostyki u 6 pacjentów, ponadto 3 dzieci prezentowało izolowane zmiany o charakterze pokrzywki, rumienia guzowatego, zmian AZS-podobnych.

U 4 pacjentów powodem hospitalizacji i następnej diagnostyki w kierunku boreliozy były drgawki.

Nieprawidłowości w badaniach hematologicznych (małopłytkowość, leukopenia i neutropenia) obserwowano u 9 pacjentów. Diagnostykę wdrożono u 8 dzieci z limfadenopatią.

Zmęczenie, osłabienie lub senność zgłaszało 5 dzieci. Zaburzenia widzenia w postaci dwojenia i zapalenia naczyńówki/twardówki stwierdzono również u 5 pacjentów. Zaburzenia zachowania o niesprecyzowanym charakterze prezentowało 3 dzieci. Badania w kierunku boreliozy zlecono ponadto u 1 pacjenta z niskorosłością.

Dwoje dzieci będących rodzeństwem badano na obecność Ig p/borelioze z powodu podejrzenia stwardnienia rozsianego.

Jeśli weźmiemy pod uwagę pacjentów diagnozowanych w przeszłości w kierunku infekcji *Borrelia burgdorferi*, to w analizowanym okresie czasu było hospitalizowanych 2 dzieci z przebyłą w przeszłości boreliozą.

Ostatnie kryterium w postaci stwierdzonego ugryzienia przez kleszcza spełniało 24 pacjentów. Wśród nich tylko u 5 dzieci stwierdzono świeże ugryzienie (w ciągu ostatnich 4 tygodni). Pozostali pacjenci zgłaszali epizody jedno- lub kilkukrotnego pogryzienia. Dwóch pacjentów zgłaszało ekspozycję na kleszcze (uczeń technikum leśnego oraz pacjent z niespecyficznymi śladami po ugryzieniach).

DYSKUSJA

W przeanalizowanym okresie 26 miesięcy praktycznie wszystkie dolegliwości i objawy prezentowane przez pacjentów Szpitala Pediatrycznego zawierały się w obrazie klinicznym boreliozy z Lyme. Najliczniejsza grupa badanych pacjentów prezentująca dolegliwości stawowe jest odzwierciedleniem wyników badań potwierdzających, że poza *Erythema migrans* najczęściej stwierdzanym schorzeniem u dzieci zainfekowanych krętkami *Borrelia burgdorferi* jest *arthritis* (1, 4, 8). W przypadku dolegliwości ze strony serca niektórzy autorzy podkreślają mniejszą częstotliwość występowania objawów boreliozy w postaci *carditis* w Europie w porównaniu do USA (1, 4). Jednak w przypadku wyraźnego podejrzenia boreliozy pacjentów tych należy zdiagnozować serologicznie (9-11). Dość liczna grupa naszych pacjentów z porażeniem lub niedowładem nerwu twarzowego koreluje z opisywanymi w literaturze najczęstszymi postaciami neuroboreliozy u dzieci właśnie w postaci zaburzeń nerwu VII (12, 13). Opisano natomiast kilka przypadków pacjentów z patologiami w obrębie nerek indukowanymi przez krętka *Borrelia* (14).

U takich pacjentów Szpitala Pediatricznego – głównie były to dzieci z zespołem nerczycowym – zbadano poziom przeciwciał p/boreliozy. Niewielka liczba pacjentów prezentujących zmiany rumieniowe mogła wynikać z braku w obrębie Szpitala Pediatricznego oddziału dermatologicznego i obserwacyjno-zakaźnego w badanym okresie lub z zaleceń mówiących o niewykonywaniu badań serologicznych potwierdzających obecność przeciwciał p/boreliozy u pacjentów z rumieniem wędrującym. Jedynym objawem, którego nie zaobserwowano u żadnego pacjenta, był *acrodermatitis chronica atrophicans*, jednakże zmiana ta, typowa dla późnego okresu boreliozy, występuje u dzieci rzadko (6, 8).

WNIOSKI

W związku z wielonarządowym i częstokroć niecharakterystycznym obrazem zmian stwierdzanych w boreliozy diagnostyka potwierdzająca tę chorobę jest wskazana w przypadku pacjentów z wysoce prawdopodobnym zakażeniem *Borrelia burgdorferi* (15). Celowe jest wykonanie badań serologicznych w systemie dwuetapowym (ELISA, Western blot) (16-19). Badań tych nie należy zlecać w przypadku stwierdzenia charakterystycznego rumienia wędrującego (6), którego obecność w połączeniu z wywiadem ugryzienia przez kleszcza jest wystarczająca do postawienia rozpoznania boreliozy (6, 20, 21).

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Lidia Zawadzka-Głos
Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: + 48 (22) 317-97-21
e-mail: laryngologia@litewska.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Nau R, Christen HJ, Eiffert H: Lyme disease – current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(5): 72-82.
2. Marques AR: Laboratory diagnosis of Lyme disease: advances and challenges. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(2): 295-307.
3. Biesiada G, Czepiel J, Leśniak MR et al.: Lyme disease: review. *Arch Med Sci* 2012; 8(6): 978-982.
4. Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK et al.: Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(8): 489-500.
5. Bitar I, Lally EV: Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. *Med Health R I* 2008; 91: 213-215.
6. Ołdak E, Flisiak I, Chodyncka B: Borelioza z Lyme u dzieci. *Przegl Dermatol* 2009; 96: 146-151.
7. Marques AR: Lyme neuroborreliosis. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21(6 Neuroinfectious Disease): 1729-1744.
8. Aquero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwarz I et al.: Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 484-509.
9. Patel KP, Farjo PD, Juszkowich JJ et al.: Early-onset Lyme carditis with concurrent disseminated erythema migrans. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7(2): 53-56.
10. Kostić T, Momčilović S, Perišić ZD et al.: Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol* 2017; 232: 24-32.
11. Fishe JN, Marchese RF, Callahan JM: Lyme myocarditis presenting as chest pain in an adolescent girl. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32(7): 459-461.
12. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R: Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 386: 1-75.
13. Ołdak E, Rozkiewicz D, Sulik A: Clinical manifestation of Lyme borreliosis in children with positive and negative Western blot results. *Przegl Epidemiol* 2008; 62 (suppl. 1): 77-82.
14. Florens N, Lemoine S, Guebre-Egziabher F et al.: Chronic Lyme borreliosis associated with minimal change glomerular disease: a case report. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 51.
15. Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U et al.: Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012; 171(11): 1619-1624.
16. van Gorkom T, Kremer K, Voet W et al.: Disagreement between the results from three commercial tests for the detection of *Borrelia*-specific serum antibodies in the Netherlands associated with antibiotic treatment for Lyme borreliosis: a retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(11): 2137-2146.
17. Kalish RA, McHugh G, Granquist J et al.: Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6): 780-785.
18. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J et al.: The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 140.

nadesłano: 05.02.2018

zaakceptowano do druku: 26.02.2018

19. Pancewicz SA: Borelioza z Lyme – zasady rozpoznawania i leczenie. *Pediatr Med Rodz* 2014; 10(2): 163-173.
20. Müllegger RR, Glatz M: Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 355-368.
21. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F: Lyme borreliosis. *Lancet* 2012; 379: 461-473.