

Actualizaciones

La enfermedad de Lyme

Marta Fajardo, Luis Fajardo

La enfermedad de Lyme es una borreliosis transmitida por garrapatas del género *Ixodes* que parece estar limitada a las zonas templadas, especialmente del hemisferio norte. En Norteamérica y Europa ha adquirido gran importancia clínica y epidemiológica desde 1975. Se caracteriza clínicamente por tres etapas sucesivas. En la temprana localizada, se presente eritema alrededor del sitio de picadura de la garrapata y puede haber síntomas constitucionales. En la temprana diseminada hay lesiones dermatológicas, síntomas constitucionales severos y manifestaciones neurológicas, articulares o cardíacas. En la etapa tardía hay alteraciones crónicas en articulaciones, piel o sistema nervioso. Usualmente los pacientes no presentan ni todas las etapas ni todos los síntomas. El diagnóstico se basa más a menudo en hallazgos clínicos que en métodos de laboratorio, debido a la falta de reproducibilidad de estos últimos. En las etapas iniciales la enfermedad de Lyme responde bien a antibióticos: tetraciclinas (especialmente doxiciclina) y penicilinas. Puesto que actualmente no hay vacuna, la prevención consiste en evitar el contacto con plantas que tengan ixodes, y en remover tales artrópodos de la ropa o la piel, lo más pronto posible.

En la costa de Connecticut, entre los ríos Connecticut y Támesis, hay unos pueblitos tranquilos, bucólicos, tan modestos que casi pasan desapercibidos al viajero: Oid Lyme, South Lyme, East Lyme.

Dra. Marta Fajardo E.: Departamento de Pediatría. Santa Clara Valley Medical Center, San José, California; Dr. Luis F. Fajardo L-G: Departamento de Patología, Universidad de Stanford, Stanford, California..

Solicitud de separatas a la Dra. Fajardo.

En 1975 investigadores de la Universidad de Yale (Steere y cols) observaron una epidemia de artritis en niños provenientes de esa área (1, 2). Estudios ulteriores, microbiológicos, inmunológicos y epidemiológicos, revelaron que se trataba de una enfermedad infecciosa de amplia distribución. También mostraron que la enfermedad tenía varias fases clínicas, una de las cuales, la dermatológica, había sido descrita a principios de este siglo por científicos europeos (1). Ellos la habían asociado con picaduras de garrapata e inclusive habían hallado espiroquetas en las lesiones de la piel.

De 1977 para acá varios centros de investigación han delineado la etiología y patogenia de la enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme (E. de Lyme). En poco tiempo se ha reconocido su importancia clínica: hoy se la considera la enfermedad transmitida por vectores artrópodos más importantes de los Estados Unidos (E.E.U.U.) (3). En la imposibilidad de citar todas las numerosas publicaciones sobre E. de Lyme, en esta revisión incluimos solamente una bibliografía representativa.

ETIOLOGIA

El agente causal es la *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta aislada en 1982 (4). Es un organismo microaerófilico, difícil de cultivar, más largo (20 - 30 micrómetros) y más angosto que las otras borrelias. Se conocen por lo menos 30 proteínas diferentes en la *B. burgdorferi*, varias de las cuales están localizadas en la superficie, incluyendo los flagelos (1). Hay diferencias entre las borrelias aisladas por varios investigadores: en general las halladas en Europa son más variables que las americanas y difieren con respecto a estas últimas en morfología, proteínas superficiales, homología del ADN, etc. Algunas cepas tienen actividad de endotoxina y otras no (1).

EPIDEMIOLOGIA

Varios vertebrados son reservorios silvestres de *B. burgdorferi* (5). El mejor estudiado en los E.E.U.U. es el ratón de patas blancas *Peromyscus leucopus*, el cual tolera la espiroquetemia sin desarrollar respuesta inflamatoria (6). Los venados de cola blanca, en general abundantes en las regiones endémicas, son los hospederos más conocidos del vector adulto (*Ixodes*), pero no los únicos (1, 7).

Aunque *B. burgdorferi* se ha encontrado en varios artrópodos, incluyendo mosquitos, moscas y garrapatas, para efectos prácticos sólo un género de estas últimas (*Ixodes*) transmite la enfermedad de Lyme*. Las larvas de estas garrapatas se alimentan del ratón, infectándose al final del verano, y cuando tales larvas maduran a ninfas en la primavera o verano del siguiente año, infectan a otro ratón cerrando el ciclo (6). Al rozar su piel o ropa con plantas sobre las cuales están los *Ixodes*, los humanos se convierten en hospederos accidentales de estas garrapatas (Figura 1).

Las especies de *Ixodes* que transmiten la E. de Lyme varían geográficamente: en las regiones noreste y norcentral de los E.E.U.U. es el *Ixodes dammini* (rebautizado como *I. scapularis*); en la costa occidental es el *I. pacificus*; en la mayoría de Europa es el *I. ricinus*, y en Asia el *I. persulcatus* (algunos autores consideran que todas estas garrapatas son miembros del complejo *Ixodes ricinus*) (3).

La transmisión de la *B. burgdorferi* de la garrapata al humano no es inmediata; requiere entre 36 y 48 horas de adherencia (introducción de la probosis) del artrópodo a la piel. Aunque las garrapatas adultas pueden inocular la *Borrelia*, la mayoría de las infecciones es transmitida por las ninfas, que son pequeñas y a menudo pasan desapercibidas (5) (Figura 1). De hecho, menos de 50% de los pacientes recuerda la picadura de garrapata. En los E.E.U.U. la incidencia máxima de E. de Lyme es entre mayo y agosto (primavera y verano), lo cual corresponde a la mayor densidad

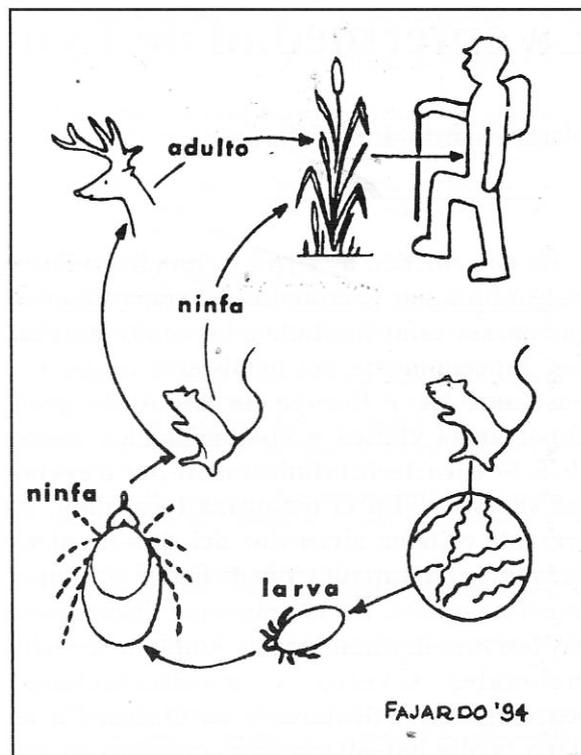


Figura 1. Transmisión de la enfermedad de Lyme. El reservorio de la *Borrelia burgdorferi* en la naturaleza es el ratoncito silvestre *Peromyscus leucopus*. La *Borrelia* se transmite horizontalmente de un ratón a otro por medio de la garrapata *Ixodes*: la larva se alimenta de un ratón, ingiriendo las borrelias, abandona tal ratón, y madura en las plantas llegando al estado de ninfa, en más de ocho meses. La ninfa se adhiere a otro ratón y cuando se alimenta de su sangre lo infecta con saliva, cerrando el ciclo natural. Los humanos se infectan accidentalmente rozando las plantas sobre las cuales reposan las ninfas. Menos frecuentemente, pueden ser infectados por *Ixodes* que, sobre la piel de otros mamíferos (especialmente venados), han madurado al estado de adultos (y por eso se llaman "garrapatas de venado").

de ninfas y al mayor número de humanos en contacto con la naturaleza. La *Borrelia burgdorferi* puede ser transmitida a través de la placenta pero hasta ahora no hay prueba definitiva de que cause enfermedad fetal o defectos congénitos.

La E. de Lyme se ha descrito en 48 estados de E.E.U.U., en Canadá, Europa Central, Escandinavia, varios países de la antigua Unión Soviética, China, Japón y Australia. La gran mayoría de los casos en E.E.U.U. ocurre en la costa noreste y en

* Se ha informado un caso de probable transmisión por picadura de mosca. (N Engl J Med 1990; 322: 1752 (carta)).

los estados norcentrales. Aunque hay *Ixodes* tanto en Africa como en Suramérica, la E. de Lyme (hasta donde hemos sido informados) no se ha reportado en tales continentes (1). Superficialmente parece no ocurrir en el trópico, pero no sabemos si se han hecho estudios sobre la distribución climática de esta enfermedad. Como se anotó antes, es una de las infecciones transmitidas por artrópodos más importantes actualmente: en la década de 1982 a 1992 se reportaron casi 50.000 casos en Estados Unidos y en 1992 más de 9.600 (3). Como se podría esperar la infección ocurre en ambos sexos y a cualquier edad (3).

PATOLOGIA

Hay pocas descripciones de la anatomía patológica de esta enfermedad en humanos. Nosotros hemos examinado la piel de tres casos de picadura de garrapata, en dos de los cuales se reconocieron *Ixodes* y se produjo el eritema típico del estadio temprano (8). En ambos había inflamación aguda, severa, localizada en un área de pocos milímetros, y caracterizada por exudado de neutrófilos, eosinófilos, fibrina y necrosis focal de la dermis. La lesión más importante fue vasculitis aguda en capilares, arteriolas y vénulas, con trombosis. Una biopsia de la región periférica del eritema (el área en donde se pueden hallar las borrelias) mostró sólo vasodilatación e infiltrado linfocitario perivascular mínimo. Creemos que tales alteraciones severas en el sitio de la picadura son producidas por toxinas del artrópodo y no están necesariamente relacionadas con la borreliosis (8).

Las lesiones humanas en los estadios avanzados se han estudiado especialmente por medio de biopsias sinoviales (Alan C. Steere. Comunicación personal, 1994). En el segundo estadio (infección diseminada) los tejidos afectados muestran una infiltración linfocitaria con abundantes plasmocitos.

En el estadio tardío también las articulaciones y otros tejidos afectados muestran un infiltrado linfocitario rico en plasmocitos (9). Algunos plasmoblastos pueden ser atípicos, simulando inmunoblastos. Puede haber vasculitis ligera, focal en varios tejidos (9). La borrelia se ha encontrado en

piel, corazón, retina, hígado, músculo esquelético, hueso y membrana sinovial, pero en general es difícil hallarla en los tejidos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las características clínicas progresivas de la E. de Lyme recuerdan las de la sífilis: fases sucesivas que afectan varios sistemas y que pueden simular otras enfermedades (3, 10). Es una entidad inflamatoria con manifestaciones agudas y crónicas. Se divide en tres etapas (estadios clínicos), dos tempranas y una tardía (3). En los individuos no tratados estas etapas pueden estar claramente separadas o superpuestas. Usualmente los pacientes no presentan ni todas las etapas ni todas las manifestaciones principales, lo cual dificulta el diagnóstico (3).

Etapla temprana localizada: esta es la etapa más fácil de reconocer. La lesión característica aparece 7 a 10 días (varía de tres a 31 días) después de la picadura. Se trata de un eritema que ocurre en 60 a 80% de los casos (3) y se ha denominado "eritema crónico migratorio" (1, 3). Comienza alrededor de la pápula o mácula que ocurre en el sitio de la picadura y se expande durante días o semanas llegando a veces a diámetros de 30 cm o más (8). El área central es pálida, en tanto que el borde es rojo. En los casos no tratados la erupción desaparece poco a poco en tres o cuatro semanas, pero puede recurrir. Con el tratamiento específico desaparece rápidamente.

Acompañando al eritema hay a menudo síntomas constitucionales ligeros o moderados: fiebre baja, cefalea, fatiga, malestar general, linfopatía regional, artralgias y mialgias. Otras manifestaciones descritas incluyen eritema malar o eritema difuso (independientes del sitio de la picadura), conjuntivitis, edema periorbitario y rigidez ligera de la nuca (1).

Etapla temprana diseminada: días a semanas después de la infección la espiroqueta se disemina por vía hematogena y linfática, causando múltiples síntomas (1,3). Aproximadamente en 50% de los pacientes se producen lesiones cutáneas secundarias más pequeñas, de varias formas (a menudo anulares) y tamaños y con tendencia variable a la

confluencia (1, 11). El malestar general, fatiga y debilidad se hacen más severos y pueden ser las manifestaciones predominantes. Hay fiebre y linfadenopatía generalizada y los pacientes tienen claramente aspecto enfermizo (1).

En este estadio también hay lesiones neurológicas (15 a 20% en E.E.U.U.). La más común en los E.E.U.U. es parálisis facial (de Bell), la cual puede ser uni o bilateral (1, 3) y puede aparecer durante el eritema. En Europa lo más común es dolor radicular. Puede haber meningoencefalitis, con pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (100 linfocitos por mm^3), aumento de proteína y glucosa normal. En Europa la meningoencefalitis es rara en esta etapa (1).

La artritis aparece en promedio seis meses después de la infección (dos semanas a dos años). En la mayoría de los casos no tratados es inicialmente una oligoartritis en las rodillas u otras articulaciones mayores, que dura días a semanas. Sin embargo, puede recurrir varias veces, con remisiones de meses (3). El líquido sinovial contiene 500 a 110.000 leucocitos por mm^3 , la mayoría neutrófilos. Siempre se hallan complejos inmunes (1).

De 4 a 8% de los pacientes presenta signos cardíacos que duran entre tres días y seis semanas. Lo más frecuente es un bloqueo atrioventricular de severidad variable: bloqueo de primer grado, de Wenckebach, o bloqueo cardíaco completo. Generalmente no se requiere marcapaso temporal. Ocasionalmente se han descrito manifestaciones más severas: miopericarditis, cardiomegalia y hasta pericarditis fatal (1).

Hay conjuntivitis frecuentemente pero otras complicaciones oculares son raras (iritis, coroiditis, panoftalmitis, exudado de retina, etc.). En Europa se ha descrito ocasionalmente infiltración linfocitaria focal, benigna ("linfocitoma") en la piel de las orejas o en el pezón (1). Otros órganos (p. ej. hígado) pueden estar afectados.

Etapas tardías (infección persistente). Este es el estadio final, meses a años después de la infección, con compromiso intermitente de articulaciones, piel o sistema nervioso. Los episodios de artritis, usualmente asimétrica, duran meses en cambio de semanas e implican una o unas pocas

articulaciones, especialmente la rodilla. La artritis crónica de Lyme se define como aquella que persiste por lo menos durante un año. Ocurre en 10% de los pacientes (generalmente adultos) no tratados y desaparece espontáneamente en varios años. Es raro que se afecte el hueso y el cartílago, causando incapacidad permanente (1, 3). Se ha sugerido que los pacientes que poseen los alelos de histocompatibilidad HLA-DR2 y HLA-DR4 tienen mayor tendencia a la artritis crónica y a la resistencia a los antibióticos (12). Se ha postulado que (en individuos genéticamente predispuestos) la *Borrelia burgdorferi* desencadena una respuesta autoinmune con inflamación que persiste más allá de la muerte de la espiroqueta (1).

La manifestación neurológica más común de este período es encefalopatía subaguda. Hay déficit sutil de la capacidad cognitiva, cambios de humor y alteraciones en el sueño que pueden persistir más de 10 años. Se puede desarrollar polineuropatía axonal o, rara vez, leucoencefalopatía. Las lesiones tardías de la piel incluyen la acrodermatitis crónica atrófica (3).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la E. de Lyme se basa principalmente en las manifestaciones clínicas y en la epidemiología. Los métodos de laboratorio descritos a continuación son inexactos e inconstantes. El lector se dará cuenta por lo tanto de que reconocer esta enfermedad en el período característico temprano requiere cierta experiencia; reconocerla en los estadios intermedios es difícil, aun en los focos endémicos; y reconocerla en la fase final, sin historia de eritema, es casi imposible.

La técnica de ELISA ("enzyme-linked immunosorbent assay") para buscar anticuerpos es la más usada. La inmunoglobulina M (IgM) llega a su máximo tres a seis semanas después de la infección; la IgG aumenta más lentamente, llegando a su máximo cuando ocurre la artritis. La mayoría de los pacientes, después de algunas semanas, tiene ELISA positiva. Sin embargo, hay gran variabilidad en los títulos de un laboratorio a otro, y aun dentro de un mismo laboratorio (13). Los resultados falsos positivos son frecuentes.

Además los niveles de anticuerpos disminuyen con el tratamiento de antibióticos. El "Western immunoblot" se usa para verificar la ELISA positiva, pero también es inconsistente. La prueba más específica es la demostración de la *Borrelia burgdorferi* por cultivo, pero esta es difícil como se anotó previamente, y por lo tanto es la menos práctica. Generalmente esta espiroqueta se ha aislado en la lesión inicial de la piel, pero se la ha encontrado también en sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido sinovial. Se están perfeccionando otros métodos; detección de antígeno, detección de material genético por polimerización en cadena, etc. (12-14).

TRATAMIENTO

El tipo de tratamiento por usar y su resultado dependen del estadio y la severidad de la E. de Lyme. La *Borrelia burgdorferi* parece responder bien a los antibióticos pero hay pocas series controladas. Los expertos recomiendan tratar el eritema con doxiciclina a dosis de 200 mg/día por 21 a 30 días, y este régimen es efectivo en la mayoría de los casos (15). En niños de menos de nueve años, en cambio de usar tetraciclinas se recomienda usar penicilinas, incluyendo amoxicilina (11).

Las lesiones tardías son tratadas con doxiciclina u otras tetraciclinas, o con amoxicilina o penicilina G (15). Si hay signos severos se recomienda tratar con antibióticos intravenosos o por más tiempo. Los resultados en los estadios avanzados no son tan satisfactorios aunque, debido a la inespecificidad de las técnicas diagnósticas, es difícil determinar la eficacia del tratamiento.

PREVENCIÓN

La prevención de esta enfermedad depende de evitar el contacto con las garrapatas en áreas endémicas usando ropa adecuada (mangas y pantalones largos) y evitando el rozar las plantas que albergan las garrapatas. Es importante inspeccionarse después haber estado en áreas endémicas y remover las garrapatas lo más pronto posible. Los repelentes de insectos son a veces efectivos. Los pacientes en E. de Lyme (o sospe-

cha de la misma) no deben donar sangre hasta que reciban tratamiento, porque la espiroqueta puede circular en la sangre, aunque no sabemos de ningún caso documentado de transmisión por transfusión. Las lesiones externas (por ejemplo el eritema migratorio) no parecen ser directamente contagiosas. No hay prueba de que el tratar la picadura de garrapatas con antibióticos (previo al eritema) tenga valor profiláctico alguno.

Actualmente no existe vacuna contra la E. de Lyme. Sin embargo, hay varios grupos desarrollando métodos de inmunización, y algunos ya han pasado por las dos primeras fases de ensayo (Alan C. Steere, comunicación personal, 1994). Si tienen éxito, quizá antes del final de siglo se podrá prevenir esta enfermedad por vacunación.

COMENTARIO

Los autores se preguntan por qué esta enfermedad infecciosa parece estar restringida a las zonas templadas: ¿Limitación de vectores? ¿Limitación de reservorios? ¿Restricción climática de la *Borrelia*? En todo caso es afortunado que al parecer la E. de Lyme no se ha descrito en Colombia. El país no necesita más enfermedades.

ABSTRACT

Lyme disease is caused by a borrelia; it is transmitted by ticks of the genera ixodes and it seems limited to warm climates mostly in the northern hemisphere. In North America and Europe the disease has acquired significant proportions clinically and epidemiologically. Clinically it consists of three successive steps. Initially where the tick attaches itself, there is a localized erythema with or without constitutional symptoms; later there are severe constitutional complaints and the neurologic, articular and cardiac system can be involved. In the late presentation there are chronic joint problems as well as others of the skin and nervous system. It is unusual that every patient goes through every phase and every complaint. The diagnosis is mostly based on clinical findings rather than laboratory assays due to lack of reproducibility of the latter. At the onset, Lyme disease

responds to antibiotics: tetracyclines (specially doxycycline) and penicillins. Since there is no vaccine against it, preventive measures to avoid contact with ticks is of utmost importance as well as to remove the arthropods from clothes and skin as soon as possible.

AGRADECIMIENTOS

Los fondos 1 HMZ 108 de la Universidad de Stanford y FAJ0004 de Veterans Affairs fueron usados en parte para esta publicación. Donna L. Buckley ayudó en la preparación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. **Steere AC.** Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; **321**: 586-596
2. **Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM.** Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 7-17.
3. **Spach DH, Liles WC, Campbell GL, Quick RE, Anderson DE, Fritsche TR.** Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 1993; **329**: 936-947.
4. **Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP.** Lyme disease. A tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; **216**: 1317-1319.
5. **Anderson JF.** Mammalian and avian reservoirs for *Borrelia burgdorferi*. *Ann N Y Acad Sci* 1988; **539**: 180-191.
6. **Levine JF, Wilson ML, Spielman A.** Mice as reservoirs of the Lyme disease spirochete. *Am J Trop Med Hyg* 1985; **34**: 355-360.
7. **Burgess EC.** *Borrelia burgdorferi* infection in Wisconsin horses and cows. *Ann N Y Acad Sci* 1988; **539**: 235-243.
8. **Fajardo LF.** Accession No. SB3581 of 1993. The South Bay Pathology Society, Oakland, California y Observaciones no publicadas.
9. **Duray PH, Steere AC.** Clinical pathologic correlation of Lyme disease by stage. *Ann N Y Acad Sci* 1988; **539**: 65-79.
10. **Szer IS, Taylor E, Steere AC.** The long-term course of Lyme arthritis in children. *N Engl J Med* 1991; **325**: 159-163.
11. Lyme disease. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, 22nd Edition, 1991: 296-300.
12. **Rahm DW.** Lyme disease. Where is the bug? Editorial. *N Engl J Med* 1994; **330**: 282-283.
13. **Luger SW, Krauss E.** Serologic tests for Lyme disease: Interlaboratory variability. *Arch Intern Med* 1990; **150**: 761-763.
14. **Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC.** Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 229-234.
15. **Jacobs RA.** Lyme disease (Lyme borreliosis). En: LM Tiemey, et al. Eds, Current Medical Diagnosis and Treatment, Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1993: 1104-1106.