

Czy borelioza może być przyczyną transplantacji serca? – opis przypadku

May Lyme borreliosis lead to heart transplantation? – a case report

Ewa Maroszyńska-Dmoch¹, Beata Woźakowska-Kapłon^{1,2}

¹ I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce

Abstract

A case of a 65-year-old man, who used to work as a forester for many years, with end-stage dilated cardiomyopathy and subsequent heart transplantation is described. Eight years later the diagnosis of Lyme borreliosis was established, which was the likely cause of cardiac disease in this patient.

Key words: Lyme borreliosis, Lyme carditis, end-stage dilated cardiomyopathy, heart transplantation

Kardiologia Polska 2009; 67: 516-520

Wstęp

Borelioza z Lyme (ang. *Lyme borreliosis*, LB; choroba z Lyme – ang. *Lyme disease*, LD; krętkowica kleszczowa) jest przewlekłą chorobą bakteryjną, wywoływaną przez krętka *Borrelia burgdoferi* (BB), przenoszoną na człowieka w wyniku ukąszenia przez zarażonego kleszcza z rodzaju *Ixodes*. Charakteryzuje się szerokim spektrum wielonarządowych, często niespecyficznych objawów klinicznych, głównie skórnych, stawowych, neurologicznych i kardiologicznych. Jako czynnik etiologiczny zidentyfikowano dotychczas trzy chorobotwórcze gatunki: *Borrelia burgdoferi sensu stricto* (s.s.), *Borrelia garinii* i *Borrelia afzelii*, określane wspólnie *Borrelia burgdoferi sensu lato* (s.l.) [1, 2]. Unikalne cechy biologiczne bakterii: polimorfizm (krętek, forma L – bez ściany komórkowej, cysta, *blebs* – pęcherzyki pozakomórkowe), heterogenność i zmienność antygenów jako wyraz adaptacji do zróżnicowanych warunków środowiskowych, umiejscawianie się w strefach immunologicznie uprzywilejowanych, czyli chronionych przed atakiem przeciwciał, jak przestrzeń wewnątrzkomórkowa, mózg, aparat ruchu itp., decydują o zjadliwości krętka BB, dynamice choroby oraz utrudniają proces diagnostyczno-terapeutyczny [1, 3, 4]. Obecnie wyrażany jest pogląd, że borelioza może być traktowana jako zespół infekcji od-

kleszczowych, ponieważ pajęczaki stanowią rezerwuuar wielu innych patogenów, jak np.: *Babesia microti*, *Anaplasma phagocytophilum*, mykoplazmy czy wirusa kleszczowego zapalenia opon mózgowych [1, 5–7]. Koinfekcje, głównie *Anaplasma phagocytophilum* (odpowiedzialna za ludzką anaplazmozę granulocytarną, HGA) i/lub *Babesia microti* (odpowiedzialna za babeszjozę) zaostrzają przebieg LB (atypowa borelioza) oraz komplikują diagnostykę i leczenie.

Ukąszenia przez kleszcze są zjawiskiem powszechnym. Szczególnie narażeni są na nie pracownicy leśni, rolnicy, osoby przebywające w rejonach tradycyjnie endemicznych (województwa podlaskie, warmińsko-mazurskie i opolskie), jednakże cały obszar Polski może być uznany za teren endemiczny. Niepokojący jest silny trend wzrostowy zachorowań na boreliozę w ostatnich latach. Borelioza może być bardzo groźna, jeśli nie jest rozpoznana i odpowiednio wcześniej leczona.

Powszechnie przyjęto podział kliniczny choroby, który zaproponowali Asbrink i Hovmark, na boreliozę wczesną (stadium zakażenia ograniczonego i zakażenia rozsianego) oraz boreliozę późną (stadium zakażenia przewlekłego) [8]. Rumień wędrujący (ang. *erythema chronicum migrans*, ECM), który jest wyrazem wczesnego rozprzestrzeniania się krętków BB w skórze, jest jedynym patognomonicznym objawem choroby i występuje wg jednych auto-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon, I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 41 367 13 01, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 19.09.2008. Zaakceptowana do druku: 01.10.2008.

rów u ok. 50% chorych [5], w opinii innych u 70–80% [1, 6, 9]. Kardiologiczne postacie boreliozy (czasem bez współistniejących objawów ze strony innych narządów) występują u ok. 4–10% zakażonych BB w Ameryce Północnej oraz u 0,3–4% w Europie [4, 6]. Zażycie mięśnia sercowego w przebiegu boreliozy (ang. *Lyme carditis*, LC) następuje z reguły po kilku tygodniach od zakażenia, bywa bezobjawowe, ale najczęściej manifestuje się klinicznie zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego zmiennej stopnia (I–III), rzadziej śródkomorowego [1, 4, 9]. Mniej typowe objawy kardiologiczne choroby to rozmaite formy zaburzeń rytmu serca oraz cechy *myocarditis* lub *pericarditis*, zwykle łagodne, czasem z wysiękiem do worka osierdziowego czy zaburzeniami kurczliwości mięśnia sercowego. Niewiele jest danych o późnych następstwach boreliozowego zapalenia serca, jakkolwiek w piśmiennictwie zagranicznym opisywano progresję do kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. *dilated cardiomyopathy*, DCM) o niekorzystnym rokowaniu, zwłaszcza na terenie Europy i Azji [4, 10–12].

Prezentujemy przypadek zaawansowanej DCM o nieustalonej przyczynie, leczonej – wobec nieskuteczności klasycznej farmakoterapii – transplantacją serca, której czynnikiem etiologicznym, wg opinii autorów, mogła być nierozpoznana borelioza. Przedstawienie tego interesującego i pouczającego przypadku analizowanego retrospektywnie dopiero na etapie instytucji orzeczniczej wydaje się uzasadnione, ponieważ dokumentuje możliwość skrajnie ciężkiego powikłania w przebiegu LC, stanowi punkt wyjścia do rozważań o postępowaniu diagnostyczno-leczniczym w tej chorobie.

Opis przypadku

Mężczyzna 65-letni, leśniczy (aktywnie pracujący na terenach leśnych przez ok. 38 lat), całkowicie niezdolny do pracy zawodowej po transplantacji serca wykonanej w 1999 r., złożył wniosek o przyznanie prawa do renty z tytułu niezdolności do pracy w związku z chorobą zawodową – boreliozą. Dane zebrane od badanego oraz retrospektywna analiza udostępnionej dokumentacji medycznej pozwoliły w sposób chronologiczny odtworzyć przebieg choroby.

W 1994 r., w wieku 51 lat chory był hospitalizowany na oddziale wewnętrznym szpitala rejonowego, gdzie rozpoznano chorobę niedokrwienną serca, uszkodzenie mięśnia sercowego w stanie wyrównania układu krążenia i współistniejące schorzenia pozakardiologiczne: zapalenie błony śluzowej dwunastnicy oraz kamicę nerkową. W zapisach elektrokardiogramów zarejestrowano blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa oraz zaburzenia okresu repolaryzacji w postaci płasko-ujemnych załamek T w odprawieniach I, aVL, V₄–V₆ oraz komorowe zaburzenia rytmu stwierdzone w monitorowaniu EKG metodą Holtera. W 1996 r. mężczyzna zgłaszał obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego, duszność wysiłkową, zaburzenia rytmu serca

oraz bóle w klatce piersiowej i został przyjęty do Kliniki Kardiologicznej w ośrodku akademickim w celu przeprowadzenia diagnostyki. Badanie echokardiograficzne wykazało istotnie poszerzoną jamę lewej komory (LV) 65,7/80,8 mm, uogólnioną hipokinezę mięśnia LV, akinezę ściany dolnej, obniżoną globalną kurczliwość mięśnia LV z frakcją wyrzutową (LVEF) 36%. W badaniu koronarograficznym nie wykazano zmian w tętnicach wieńcowych – wykluczono chorobę wieńcową jako przyczynę dolegliwości chorego. Wentrykulografia ujawniła poszerzoną LV, o kulistym kształcie, w całości hipokinetyczną, z LVEF ok. 20–30%. Cewnikowanie prawostronne wykazało utlenowanie krwi w prawej komorze 75%, ciśnienie w prawej komorze 38/2/8 mmHg. Obraz odpowiadał kardiomiopatii zastoinowej. W celu ustalenia przyczyny niewydolności serca o niewyjaśnionej etiologii wykonano biopsję endomiokardialną. We wszystkich wycinkach stwierdzono obraz uszkodzenia kardiomiocytów z ich pierzastym i ziarnistym rozplemem. Między włóknami mięśniowymi widoczny był rozrost niewielkiej ilości ziarniny z fibroblastami i makrofagami, nielicznymi limfocytami (mniej niż 6 w dużym polu widzenia). Obraz przemawiał za ustępującym zapaleniem mięśnia sercowego, co dodatkowo potwierdzały złogi IgG ograniczone do ściany naczyń i brak złogów komplementu. Część włókien mięśniowych przerosta. Wobec skąpej ilości nacieków w biopsjach nie wdrożono leczenia przeciwwzapalno-immunosupresyjnego. Wykluczono zakażenie wirusami HIV, HBs. Nie wykonano innych badań wirusologicznych. Nie wykonano badań serologicznych w kierunku boreliozy. Zaszeregowano ewentualną transplantację serca. Z powodu nadczynności tarczycy, najpewniej jatrogennej (uprzednio leczony amiodaronem z powodu komorowych zaburzeń rytmu serca), chory był hospitalizowany w szpitalu rejonowym w 1998 r. Ze względu na oporną na leczenie postępującą niewydolność serca w 1999 r. został zakwalifikowany i w trybie pilnym poddany transplantacji serca. W przebiegu pooperacyjnym kilkakrotnie stwierdzano reakcję ostrego odrzucania przeszczepu, którą opanowywano modyfikacją leczenia immunosupresyjnego. Metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) zidentyfikowano przewlekłą infekcję cytomegalowirusem (CMV), obserwowano leukopenię i obniżenie odporności z epizodem ciężkiego zapalenia płuc oraz licznymi nawracającymi zmianami nowotworowymi skóry o różnych lokalizacjach. Mężczyzna był wielokrotnie hospitalizowany z powodu powyższych powikłań, wymagał leczenia przeciwwirusowego, antybiotykoterapii oraz operacyjnego usunięcia zmian skórnych głowy i małżowiny usznej.

W listopadzie 2006 r. wykonano u niego diagnostykę w kierunku boreliozy metodą PCR, która wykrywa materiał genetyczny krętka BB, i uzyskano wynik pozytywny. Obecność w badanej próbce krwi sekwencji genowych specyficznych dla BB świadczy o zakażeniu boreliozą. W badaniu serologicznym metodą ELISA z 2007 r. stwierdzono

wysoki poziom [20,9 BBU/ml (Biomedica Borrelia Unit/ml)] przeciwciał w klasie IgM skierowanych przeciwko krętkom BB, nie stwierdzono przeciwciał w klasie IgG. Według firmy Biomedica, wynik testu ELISA w surowicy uznaje się za ujemny, gdy wynosi < 9 BBU/ml, za wątpliwy w zakresie 9–11 BBU/ml, za dodatni > 11 BBU/ml [13]. Rejonowy inspektor sanitarny na podstawie orzeczenia lekarskiego o rozpoznaniu choroby zawodowej wystawionego przez Poradnię Chorób Zakaźnych w Kielcach stwierdził u badanego chorobę zawodową – boreliozę. W uzasadnieniu powyższej decyzji podkreślono narażenie zawodowe chorego, który przez 38 lat miał ścisły kontakt z ekosystemem leśnym, pracując na stanowisku leśniczego i wielokrotnie był pokąsany przez kleszcze. Rumienia wędrującego nie obserwował.

Omówienie

Narastający problem kliniczny LB wynika z danych epidemiologicznych o coraz większym rozpowszechnieniu tej jednostki chorobowej, trudności diagnostycznych związanych z bogatą, lecz mało swoistą symptomatologią (często atypowa manifestacja choroby) oraz poważnych konsekwencji nieleczonej boreliozy, zwłaszcza w odniesieniu do układu krążenia, nerwowego i mięśniowo-szkieletowego.

Lyme carditis, czyli zajęcie mięśnia sercowego w przebiegu boreliozy, rozwija się przeważnie we wczesnym okresie infekcji rozsianej, po ok. 20–60 dniach, a nawet miesiącach od ukąszenia przez kleszcza. Jak wynika z piśmiennictwa, u ok. 5% chorych zmiany w układzie krążenia wykazują skłonność do utrwalania, przechodzą w proces przewlekły i prowadzą do destrukcji mięśnia sercowego oraz rozwoju kardiomiopatii [14]. Charakterystyczne dla LC bloki przedsionkowo-komorowe o zmiennym nasileniu obserwuje się w przybliżeniu u 70% chorych z objawami kardiologicznymi [14], rzadsze manifestacje to, jak wspomniano, zaburzenia przewodzenia śródkomorowego, arytmie, głównie nadkomorowe, zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia. Kardiomiopatia rozstrzeniowa jako powikłanie przewlekłej boreliozy (ang. *chronic LC*) należy do najrzadziej raportowanych postaci klinicznych i nadal stanowi przedmiot dyskusji, a także kontrowersji [10, 11]. Związek przyczynowy pomiędzy infekcją BB a DCM ujawnili po raz pierwszy w 1990 r. austriaccy badacze, którzy wykryli w biopatatach serca obecność krętków BB u chorych z długoletnią DCM [15]. Dalszych dowodów, że bakteria BB może stanowić czynnik etiologiczny przewlekłej niewydolności serca, szczególnie w populacji osób z obszarów endemicznych, dostarczył ten sam zespół badaczy w 1991 r. oraz autorzy niemieccy w 2000 r. [16, 17]. Przeglądu anglojęzycznej literatury dotyczącej LC indeksowanej w *Medline* od 1975 do 1995 r. dokonali Nagi i wsp., potwierdzając możliwość występowania DCM jako odległego następstwa LD [18]. Interesujący głos w dyskusji na temat zakażenia BB jako realnego czynnika etiologicznego rozwoju DCM zaprezentowali czescy autorzy Bartunek i wsp. [11], którzy w 2006 r. opisali trzy

przypadki kobiet, u których rozwinął się obraz kliniczny DCM w przebiegu boreliozy [11]. W toku wnikliwego procesu diagnostycznego wykluczono inne przyczyny niewydolności serca, a zakażenie krętkiem potwierdzono na podstawie bezpośredniej identyfikacji BB w miokardium (przypadek raportowany jako No. 1), testów ELISA, Western blot i PCR (przypadki No. 2, 3) oraz wywiadu epidemiologicznego. U dwóch chorych obserwowano na skórze ECM. Z powodu progresji choroby, pomimo leczenia zachowawczego, u jednej z kobiet przeprowadzono zabieg ortotopowego przeszczepu serca.

W *Kardiologii Polskiej* opublikowano w 2007 i 2008 r. trzy artykuły dotyczące boreliozy serca, co potwierdza istotność problemu LC w kardiologii i wskazuje na coraz częstsze uwzględnianie zakażenia krętkiem boreliozy w diagnostyce różnicowej chorób serca [6, 9, 12]. Legatowicz-Koprowska i wsp. opisali przypadek późno rozpoznanej LC (wykrycie krętków w materiale biopsyjnym metodą Warthina-Starry'ego) u chorego z DCM z towarzyszącymi zaawansowanymi zaburzeniami rytmu serca, epizodami obrzęków płuc i współistniejącą stabilną chorobą wieńcową [12]. Autorzy podkreślają, że długość okresu objawowej DCM do chwili włączenia leczenia przyczynowego istotnie wpływa na rokowanie i dalszy rozwój choroby [12, 17].

Piśmiennictwo zagraniczne opisuje jednak także wyniki badań negujące udział bakterii BB w powstawaniu DCM i niewydolności serca [19, 20]. Suedkamp i wsp. przebadali metodą PCR próbki tkanki mięśnia sercowego pobrane z serc eksplantowanych od osób z krańcową DCM leczonych transplantacją serca. Chorzy pochodzili z regionów endemicznych dla LD (Bawaria, Dolna Saksonia w Niemczech). W żadnym z 68 biopatatów nie stwierdzono DNA krętka BB [20]. Badania na zwierzętach wykazują jednak wysokie powinowactwo bakterii do tkanki mięśnia sercowego [20].

Ustalenie rozpoznania LC jest zazwyczaj trudne pomimo porządkowania wiedzy na temat tej jednostki chorobowej i wytycznych opracowanych przez instytucje koordynujące prewencję boreliozy w Europie i Stanach Zjednoczonych. W procesie diagnostycznym należy uwzględnić kilka elementów: 1) obraz kliniczny choroby (typowy dla LC blok przedsionkowo-komorowy, mniej typowe: zaburzenia rytmu, objawy zapalenia czy niewydolności serca), 2) wywiad dotyczący kontaktu z kleszczem, obecności zmian skórnych o charakterze ECM, pobytu w rejonie endemicznym lub narażenia na ukąszenia z racji wykonywanego zawodu, 3) dwustopniową diagnostykę serologiczną: test ELISA i Western blot (ograniczona czułość i swoistość, trudności interpretacyjne testów serologicznych), 4) testy wykrywające materiał genetyczny bakterii: PCR i *real time PCR*, 5) ocenę histopatologiczną materiału biopsyjnego w przypadkach wątpliwych (odpowiednie barwienie, impregnacja srebrem metodą Warthina-Starry'ego) oraz 6) reakcję na terapię antybiotykową [3, 12, 13, 21]. Obraz kliniczny LC może sugerować inną chorobę serca:

ostry zespół wieńcowy, nerwicę serca, częstoskurcz napadowy i in. Warto zwrócić uwagę na ewentualnie współistniejące zaburzenia neuropsychiatryczne, neurologiczne, stawowe, które charakteryzują klinicznie boreliozę.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest chorobą niejednorodną zarówno pod względem klinicznym, jak i etiologicznym i stanowi częstą przyczynę niewydolności serca oraz kwalifikacji do przeszczepu serca. Kardiomiopatię rozstrzeniową o nieustalonej przyczynie rozpoznaje się po wykluczeniu niedokrwiennej etiologii niewydolności serca, wieloletniego nadciśnienia tętniczego, naciekowych chorób serca (amyloidoza, sarkoidoza, hemochromatoza i in.), toksycznego działania leków (np. adriamycyny), przewlekłych tachyarytmii, infekcji wirusem HIV. Ostra niewyjaśniona niewydolność serca oporna na leczenie, z szybko postępującym spadkiem LVEF, groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca i podejrzeniem swoistej choroby serca jest wskazaniem do wykonania biopsji endomiokardialnej [22]. Histologicznie aktywne zapalenie mięśnia sercowego rozpoznaje się na podstawie rozsiaśniętego lub wieloogniskowego nacieku limfocytarnego (limfocyty T – komórki CD3+) wraz z uszkodzeniem przyległych kardiomiocytów, zgodnie z kryteriami opublikowanymi przez panel patologów w Dallas w 1984 r. [22]. Według Bilińskiej i wsp. notuje się niski odsetek swoistych rozpoznań uzyskanych metodą biopsji endomiokardialnej, a zatem kryteria histologiczne nie są właściwe do rozpoznawania zapalnej choroby serca u osób z dłuższym wywiadem chorobowym [22]. U prezentowanego przez nas chorego obraz biopsji mięśnia sercowego nie spełniał kryteriów aktywnego zapalenia. Nie wykonano barwienia solami srebra metodą Warthina-Starry'ego na obecność krętków w tkance (przy wyniku pozytywnym należy wykluczyć inne krętkowice) [12].

Ocena histopatologiczna biopsji endomiokardialnych chorych na boreliozę ludzi i ssaków naczelnych wykazuje wieloogniskowe nacieki złożone z komórek jednojądrzastych: limfocytów T, plazmocytów, makrofagów, zlokalizowanych głównie w przestrzeniach międzykomórkowych z cechami uszkodzenia – martwicy kardiomiocytów, włóknienia i obrzęku [4, 6, 11, 23]. Według Cadavidiego i wsp., którzy podjęli próbę charakterystyki histologicznej zmian w sercu u 39 dorosłych małp z gatunku *Macaca mulatta* zakażonych *Borrelia burgdorferi* s.s. szczep N40, proces zapalny w sercu z mobilizacją komórek jednojądrzastych i wzrostem depozytów IgG i IgM jest zjawiskiem powszechnym i ma przeważnie łagodny przebieg u osobników immunokompetentnych [23]. Z piśmiennictwa wynika jednak, że nie w każdym przypadku zajęcia serca w przebiegu boreliozy u ludzi stwierdza się obraz histopatologiczny zapalenia [11, 12]. U małp poddanych immunosupresji obserwowano mnogie, żywe krętki obecne głównie w tkance łącznej przedsionków, komór i aorty (nie zidentyfikowano bakterii wewnątrz makrofagów i kardiomiocytów) [23]. Przyjmuje się, że brak kompetencji immunologicznej – najczęściej

w wyniku przewlekłej immunosupresji – zwiększa podatność na zakażenie, nasila stopień inwazji tkanek serca krętkami BB i wpływa negatywnie na dynamikę procesu chorobowego [6, 23, 24]. U osób po transplantacji serca zaleca się w przypadku LB znacznie dłuższą antybiotykoterapię aniżeli rekomendowana przez aktualne wytyczne [24].

W opisanym powyżej przypadku rozpoznanie LB nastąpiło dramatycznie późno, po 8 latach od transplantacji serca oraz 12 latach od pierwszych udokumentowanych problemów kardiologicznych. Fakty te zrodziły dylemat orzecznicy, czy wieloletnia choroba serca i niezdolność do pracy mogła mieć związek z chorobą zawodową – boreliozą, którą uznano w 2007 r. Nie można wykluczyć, że czynnikiem sprawczym zapalenia mięśnia sercowego z następczą DCM i szybkim rozwojem skrajnie ciężkiej niewydolności serca kwalifikującej chorego do przeszczepu serca mogła być przewlekła borelioza. Za przyjęciem tej hipotezy przemawia szczególnie ekspozycja na ukąszenia przez kleszcze z racji wykonywanego zawodu, nieustalona etiologia kardiomiopatii zastoinowej, oporność na konwencjonalne leczenie niewydolności serca, zaburzenia rytmu serca oraz duża dynamika choroby. Polskie badania seroepidemiologiczne w kierunku boreliozy ujawniły, że w grupach ryzyka (pracownicy leśni) odsetek badanych, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko *Borrelia*, waha się od 24,5% na terenie makroregionu lubelskiego do 71% w Karkonoszach [25]. Nasuwa się pytanie, czy wdrożenie leczenia przyczynowego – intensywnej antybiotykoterapii – na odpowiednim etapie choroby pozwoliłoby uniknąć u naszego chorego tranplantacji serca. W prezentowanym przypadku zwraca również uwagę przebieg okresu pooperacyjnego z licznymi groźnymi powikłaniami w postaci nawracającego, ostrego odrzucania komórkowego, zakażenia wirusem CMV, zapalenia płuc, leukopenii, zmian nowotworowych na skórze głowy i małżowiny usznej. Powstaje kolejne pytanie: czy w patomechanizmie kilkakrotnie stwierdzonych w biopsji miokardium reakcji ostrego odrzucania przeszczepionego serca oraz w występowaniu innych powikłań miało swój udział ewentualne przewlekłe zakażenie krętkiem BB?

Wobec tych wątpliwości dotyczących opisanego wyżej przypadku być może należałoby wdrożyć rutynowe badania w kierunku boreliozy u wszystkich chorych z DCM o nieustalonej etiologii kwalifikowanych do transplantacji serca, nie tylko tych z dodatnim wywiadem epidemiologicznym. Konieczność uwzględniania LC w diagnostyce kardiologicznej i znajomości obowiązujących zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia boreliozy jest tym większa, że tylko wczesna eliminacja bakterii z ustroju gwarantuje wyleczenie.

Piśmiennictwo

1. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093-101.

2. Flisiak R, Szechiński J. Choroby odkleszczowe. In: Szczeklik A (ed.). *Choroby wewnętrzne. Wydanie I. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006; 2141-50.
3. Witecka-Knysz E, Klimczak M, Lakwa K, et al. Borelioza: dlaczego diagnostyka jest tak trudna? *Diagnosta Labor* 2007; <http://www.kidl.org.pl>
4. Grzesik P, Oczko-Grzesik B, Kępa L. Objawy kardiologiczne w przebiegu boreliozy z Lyme. *Przegl Epidemiol* 2004; 58: 589-96.
5. Jurkiewicz-Sokalska M. Borelioza. *Służba Zdrowia* 2007; 80-3: 3681-4.
6. Rostoff P, Konduracka E, Massri NE, et al. Boreliozowe zapalenie serca manifestujące się jako ostry zespół wieńcowy. *Kardiol Pol* 2008; 66: 420-5.
7. Burrascano JJ Jr. Advanced topics in Lyme disease. Diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. 15th ed. *ILADS* 2005.
8. Asbrink E, Hovmark A. Comments on the course and classification of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl. 77: 41-7.
9. Elikowski W, Matek M, Flieger J, et al. Całkowity blok przedsionkowo-komorowy a borelioza z Lyme: opis dwóch różnych przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Kardiol Pol* 2007; 65: 565-70.
10. Haddad FA, Nadelman RB. Lyme disease and the heart. *Front Biosci* 2003; 8: 769-82.
11. Bartunek P, Gorican K, Mrazek V, et al. Lyme borreliosis infection as a cause of dilated cardiomyopathy. *Prague Med Rep* 2006; 2: 213-26.
12. Legatowicz-Koprowska M, Gziut AI, Jezierski J, et al. Borelioza serca – gorzka lekcja czy spóźniony sukces diagnostyczny? Opis przypadku. *Kardiol Pol* 2007; 65: 1228-30.
13. Biesiada G, Czapiel J, Sobczyk-Krupiarz I, et al. Neuroborelioza z objawami pozapiramidowymi: opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 314-17.
14. Flieger J. Borelioza z Lyme (krętkowica kleszczowa). *Przewodnik Lekarza* 2001; 5, 68: 86-9.
15. Stanek G, Klein J, Bittner R, et al. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 249-52.
16. Klein J, Stanek G, Bittner R, et al. Lyme borreliosis as a cause of myocarditis and heart muscle disease. *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl. D): 73-5.
17. Scheffold N, Sucker C, Bergler-Klein J, et al. Acute myocarditis and cardiomyopathy in Lyme borreliosis. *Z Kardiol* 2000; 89: 1046-52.
18. Nagi KS, Joshi R, Thakur RK. Cardiac manifestations of Lyme disease: a review. *Can J Cardiol* 1996; 12: 503-6.
19. Ress HE. No evidence to implicate *Borrelia burgdorferi* in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy in the UK. In: Axford JS, Ress HE (eds.). *Lyme borreliosis. Plenum Press*, New York 1994.
20. Suedkamp M, Lissel C, Eiffert H, et al. Cardiac myocytes of hearts from patients with end-staged dilated cardiomyopathy do not contain *Borrelia burgdorferi* DNA. *Am Heart J* 1999; 138 (2 Pt 1): 269-72.
21. Kajfasz P. Borelioza. *Pol Przegl Med Lotn* 2006; 4: 379-84.
22. Bilińska ZT, Grzybowski J, Skwarek M, et al. Identyfikacja swoistych przyczyn niewyjaśnionej niewydolności serca na podstawie biopsji endomiokardialnej. *Post Kardiol Interw* 2006; 2, 1: 99-107.
23. Cadavid D, Bai Y, Hodzic E, et al. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Lab Invest* 2004; 84: 1439-50.
24. Habedank D, Hummel M, Musci M, et al. Lyme carditis 11 years after heart transplantation: a case report. *Transplantation* 2003; 75: 2156-7.
25. Dybowska D. Borelioza – narastający problem kliniczny. *Wiad Lek* 2006; 59: 23-6.