

NEUROBORRELIÓZA - SOUČASNÉ NÁZORY NA PATOGENEZI, DIAGNOSTIKU A LÉČBU

doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika, FN Motol Praha

Lymeská borrelióza, jedna z nečastějších antropozoonóz, probíhá u vnímavých jedinců jako postižení řady orgánů. Místním projevem je asi u 50 % pacientů erythema migrans, často s příznaky nezávažné chřipkovité infekce. Původci spirochetové infekce jsou nejčastěji v Evropě *Borrelia afzelii* nebo *Borrelia garinii*, přenášené zpravidla klíšťaty. Kožní projevy jsou přítomny u 70 % pacientů, artralgie a borreliová artritida u 16 % pacientů. K postižení nervového systému dochází u 10 % osob, k postižení myokardu u 0,3 % případů. Incidence se v České republice pohybuje mezi 2 000–6 000 případů/rok, což zahrnuje několik set případů neuroborreliózy - postižení mozkových nervů, meningitidu, meningoencefalitidu, meningomyeloradikulitidu a radikuloneuropatie. V diseminovaném pozdním stádiu nastupuje encefalopatie nebo myelopatie, které připomínají demyelinizační či degenerativní choroby. Pro diagnostiku neuroborreliózy je důležité vyšetření mozkomíšního moku s přímým i nepřímým průkazem borrelií. Roste význam magnetické rezonance mozku a míchy i elektrofyziologických vyšetření. Počáteční stadia neuroborreliózy při malém nálezu v moku lze léčit širokospektrými antibiotiky perorálně. U rozvinuté a komplikované neuroborreliózy je nezbytný parenterálně podávaný benzylpenicilin či cefalosporiny po 2–3 týdny. Prognóza závisí na vnímavosti jedince, imunitním profilu, psychosociální dispozici, zejména však na včasném stanovení diagnózy a zahájení léčby širokospektrými antibiotiky.

Klíčová slova: borrelióza, autoimunita, antibiotika, mok, multiorgánové postižení.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF LYME'S DISEASE. CURRENT OPINIONS ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Lyme's disease, one of the most frequent vector-borne infections, produces many organ disturbances in susceptible individuals. The clinical hallmark in 50 % of patients is an early, locally expanding erythema migrans, very often accompanied by insignificant flu-like symptoms. In Europe the disease is caused by the spirochete *Borrelia afzelii* or *Borrelia garinii* and it is transmitted via a tick bite. Skin lesions can be found in 70 % of patients, arthralgia and Lyme's arthritis in 16 % of patients. 10 % of patients develop abnormalities of the nervous system and 0,3 % of patients develop a cardiac involvement. Its incidence in the Czech Republic is from 2 000 to 6 000 cases per year, including some hundreds of cases of neurological involvement such as cranial neuritis, meningitis, meningoencephalitis, meningomyeloradiculitis and radiculoneuropathy. Encephalopathy and myelopathy, resembling demyelinating and degenerative disorders, can be detected during the late disseminated stage. Examination of the cerebrospinal fluid and direct and indirect identification of the *Borrelia* are of great importance in the diagnosis of neurological involvement in Lyme's disease. Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord plus electrophysiological examination have become increasingly important. Early neurological abnormalities, with only a small involvement in the CSF can be treated with oral broad-spectrum antibiotics. When it is disseminated and with complicated manifestations a parenteral application of antibiotics becomes necessary for 2–3 weeks (treatment regimen includes benzylpenicillin or cephalosporins). The prognosis depends on the patient's susceptibility, immunological profile, psychosocial disposition, but most of all, on early diagnosis and immediate initiation of therapy with broad-spectrum antibiotics.

Key words: Lyme's disease, autoimmunity, antibiotics, cerebrospinal fluid, multiple organ involvement.

Úvod

Lymeská borrelióza, spirochetová infekce způsobená jednou z borrelií – zejména *Borrelia afzelii* nebo *Borrelia garinii* – poutá pozornost jak odborné, tak širší veřejnosti v České republice již od poloviny devadesátých let. Tehdy poukázal na její výskyt v Evropě i v České republice a význam v infekčním lékařství i v dalších oborech klinické medicíny Doutlík se spolupracovníky (1, 2). Věnovali se systematickému výzkumu nové a v té době zcela neznámé antropozoonózy, jejíž původce byl objeven teprve v roce 1981. Významně přispěli spolu s vědeckými pracovníky z Institutu hygieny a epidemiologie v Praze k rozvoji spolupráce především se švédskými a německými odborníky. Napomohli tak k rychlému rozvoji laboratorního i klinického výzkumu Lymeské borreliózy v České republice. Záhy bylo prokázáno, že incidence i prevalence Lymeské borreliózy v České republice je srovnatelná s výskytem Lymeské borreliózy ve Švédsku nebo v SRN (3).

Bylo potvrzeno, že podobně jako v těchto zemích představuje Lymeská borrelióza i u nás závažný zdravotnický, epidemiologický i ekonomický problém. Vzhledem k postižení řady orgánů, k diagnostickým nesnázím u některých forem borreliózy, vyžaduje péče o nemocné s multiorgánovou formou komplexní mezioborový přístup (4, 5). Je nezbytný i s ohledem na tendenci Lymeské borreliózy přecházet do chronicko-progredientního průběhu, kdy roli hrají imunitní i autoimunitní pochody.

V počátečních týdnech onemocnění jsou v popředí erytemové a chřipkovité příznaky, pro něž infikované osoby vyhledávají nejčastěji praktického lékaře a dermatologa. Po prvním měsíci přibývá orgánových příznaků. Pacienti s možnou borreliózou podmiňující bolesti kloubů či svalů se obracejí na revmatology. Neurologa žádají o pomoc obvykle při postižení mozkových nervů nebo při zánětu míšních kořenů a mozkomíšních plen – při Bannwarthově syndromu. U několika

procent pacientů se mohou v prvních měsících projevit poruchy srdečního rytmu, myokarditida, endokarditida a postižení dalších orgánů s regionální lymfadenitidou (5).

Po necelých dvaceti letech, jež uplynuly od publikování prvních sdělení o Lymeské borrelióze v České republice, převládá u řady praktických lékařů i specialistů standardní a nepochybně racionální postup. Podat neprodleně při rozvoji typických kožních projevů širokospektrá antibiotika na dobu nejméně dvou týdnů. Vyvarovat se prodlevy, která dříve byla podmíněna čekáním na výsledek sérologických testů. Další diagnostický a léčebný postup je přizpůsoben vývoji aktuálního klinického nálezu a laboratorních nálezů (5, 6).

Historie Lymeské borreliózy a její znovobjevění

Chronické kožní projevy Lymeské borreliózy byly popsány v roce 1883 Buchwaldem jako acrodermatitis chronica atrophicans. Erythema migrans – nejrozšířenějšímu a nejznámějšímu projevu borreliózy – se věnoval Afzelius, který je do klinické praxe zavedl v roce 1909. Meningopolyradikuloneuritida, kterou diagnostikovali v roce 1922 Garin a Bujadoux, představuje i dnes závažné a nápadné postižení nervového systému. Zevrubně se „revmatologickým“ projevům a postižení nervstva při „erysipelu“ věnoval Bannwarth, který rozvinul poznatky francouzských lékařů. Jejich jmény je označována borreliová meningoradikulitida, vyznačující se krutými bolestmi a obrnami končetin s možným postižením mozkových nervů (5).

Po zavedení antibiotik do klinické praxe přibývalo v Evropě a v sedmdesátých letech i v Československu sdělení, poukazujících na vztah mezi přisátím klíštěte, kožními a případně i dalšími orgánovými projevy. Byl prokázán příznivý vliv podávání penicilinu. Nadále však byla za nepřijatelnou považována hypotéza o spirochetovém původu choroby. Teprve průkopnická práce Steera, který se spolu pracovníky popsal v roce 1977 epidemický výskyt juvenilní artritidy, inspirovala Burgdorfera k úspěšnému pátrání po původci staronové choroby. Podařilo se ho nalézt v roce 1981. Jednalo se o mikroaerofilní gramnegativní spirochetu z rodu borrelii, nadanou řadou vlastností velmi podobných *Treponema pallidum*. Borrelie z městečka Old Lyme, kde děti sužovala podivná artritida, se vydaly na vítězné tažení Novým i Starým světem. Borrelióza se rázem stala jednou z módních „nově se objevivších“ infekcí. Přitom se však její historie počítá na staletí (5, 6).

Epidemiologie

Lymeská borrelióza (A 69.2) patří mezi infekční choroby podléhající v České republice povinnému hlášení již od roku 1986. Představuje jednu z nejčastějších antropozoonóz v střední Evropě i v České republice. V roce 1995 bylo hlášeno 6 302 případů nově diagnostikované Lymeské borreliózy, v roce 1999 pak 2 722 onemocnění borreliózou a 490 případů klíšťové meningoencefalitidy. Každoročně je nahlášeno pětkrát až sedmkrát více případů Lymeské borreliózy než klíšťové meningoencefalitidy. Panuje shoda v tom, že uvedené údaje podávají jen přibližný obraz skutečného výskytu Lymeské borreliózy v naší populaci, který bude nepochybně podstat-

ně vyšší (5). Platí to zejména pro nekomplikované průběhy borreliózy s kožními projevy, příznivě reagujícími na podání běžných širokospektrých antibiotik. Prevalence Lymeské borreliózy, která zahrnuje nemocné s chronickou formou borreliózy nebo s tzv. postborreliovým syndromem, není známa.

Přisátí klíštěte *Ixodes ricinus*, které je spolu se svými dvěma vývojovými formami hlavním přenašečem borrelii, uvádí zhruba 50 % pacientů, u nichž je Lymeská borrelióza diagnostikována. Na základě údajů získaných Státním zdravotním ústavem Praha v letech 1993–1999 v České republice uvádí Janovská, že kožní projevy borreliózy jsou hlášeny u 70 % pacientů. Erythema migrans se vyskytuje u 97 % pacientů s kožními projevy borreliózy. Muskuloskeletální projevy borreliózy, zahrnující i časté a nápadné kloubní postižení – artralgie a borreliovou artritidu – jsou diagnostikovány asi u 16 % pacientů a postižení nervového systému u 10 % osob, u nichž je v České republice Lymeská borrelióza diagnostikována. Projevy kardiologického rázu jsou pozorovány u 0,3 % případů (5).

Lymeská borrelióza patří mezi nákazy s přírodní ohniskovostí a sezónním výskytem, což je podmíněno jak vývojovým cyklem *Ixodes ricinus*, tak bioklimatickými faktory. Ty ovlivňují jak aktivitu klíšťat, tak vzestup pobytů a rekreačních činností v zaklíštěných oblastech s vysokým výskytem infikovaných klíšťat.

Patogeneze neuroborreliózy

Borrelia burgdorferi sensu lato vstupuje do organismu v naprosté většině případů prostřednictvím přisátého a infikovaného klíštěte, jehož slinami se borrelie dostává již přes poraněnou pokožku do krve nakažené osoby. K přenosu spirochet může též vzácně dojít při odstraňování přisátého klíštěte nechráněnou rukou nebo zanesením výkalů klíštěte do oděrek. Ojedinele může být patrně přenašečem i infikovaný létavý hmyz. Vnímavost vůči spirochetové infekci je značná. Přesto je vhodné upozornit na to, že vysoké procento borreliových infekcí probíhá asymptomaticky nebo jen s nevýraznými a netypickými příznaky. Tomu nasvědčují výsledky studií vyšetřujících protiborreliové protilátky u zdravých osob a u osob s profesionálně podmíněným vyšším rizikem infekce. Prodělaná infekce vzhledem k existenci šesti poddruhů borrelii i biologickým vlastnostem organismu obvykle nechrání před reinfekcí (5). Tato okolnost neobvykle ztěžuje i přípravu účinné vakcíny.

Postižení nervového systému je v Evropě ve většině případů podmíněno infekcí *Borrelia garinii*. Původcem erythema migrans je naproti tomu nejčastěji *Borrelia afzelii*. Znalosti o patogenetických pochodech byly získány díky pokusům na makacích. U těchto primátů bylo možno sledovat korelaci klinických projevů obdobných lidské neuroborrelióze s laboratorními nálezy (7).

Na počátku diseminovaného stádia neuroborreliózy hraje důležitou roli zejména přímé zánětlivé a toxické působení borrelii. Po překonání hematoencefalické bariéry pronikají borrelie, které jsou vybaveny lokomočními bičíky, do nervového systému a poškozují neurony i glii. Postupně se dostávají do popředí imunitní pochody navo-

né dlouhodobým přežíváním v buňkách endotelu, glie a v moku – ať již v aktivní nebo cystické formě. Rozvíjí se monocytární a lymfocytární infiltrace se zánětlivými projevy a aktivizací buněčných i humorálních imunitních pochodů. Endotel reaguje vaskulitidou. Ta je vykládána jako důsledek působení imunokomplexů, tvořených borreliovými antigeny, na něž jsou navázány protiborreliové protilátky spolu s komplementem. Je narušena funkce vasa nervorum a drobných cév, což podmiňuje hypoxické léze postihující mozkou tkáň, míchu a periferní nervy (8, 9).

U části pacientů dochází v rozvinutém nebo v pokročilém diseminovaném stádiu, případně po přechodu do chronického stádia k nástupu autoimunitní odpovědi. Na jejím vzniku se patrně spolupodílí u disponovaných jedinců tvorba autoantigenů, zaměřených proti jednotlivým orgánům a často proti nervovému systému. Dále se významná role přisuzuje kromě bílkovin tvořících zevní pouzdro spirochet – OspA a OspB – při rozvoji primární autoimunitní reakce biologickým vlastnostem zevního bičíkového antigenu borrelii. Ten je strukturálně podobný bílkovině obsažené v axonech periferních nervů. Imunitní a následně i autoimunitní pochody působí počáteční poškození myelinových axonálních pochev s projevy axonální léze kombinující se i se segmentární demyelinizací (5, 8, 9). Podobné autoimunitní děje se budou zřejmě uplatňovat i při postižení myokardu, jater a muskuloskeletálního aparátu (5).

Mozkomíšni pleny, obaly míšních kořenů a drobné cévy vyživující nervový systém jsou záhy postiženy zánětlivým procesem s edémem, horším oběhem a poruchou metabolismu. Klinicky se projeví jako meningoencefalitida, myelitida, radikulitida a neuritida mozkových nebo periferních nervů.

V rozvinutém diseminovaném stádiu dochází vedle poškození nervových buněk i k aktivaci mikrogliie a k tvorbě demyelinizačních plak. Poškození axonů centrálních i periferních neuronů se projeví jako neuropatie s poruchami citlivosti, trofiky a obrnami. Může se rozvinout encefalopatie, myelopatie a radikuloneuropatie s nevýraznými zánětlivými, případně i atrofickými změnami. U části pacientů jsou poškozeny zadní kořeny míšní s příznaky připomínajícími neurolues - tabes dorsalis. Vyšetření CT a zejména MRI odhalí u některých pacientů s neuroborreliózou a ložiskovými nebo psychopatologickými projevy i ložiskovou nebo difúzní atrofii mozku nebo míchy.

Klinické projevy neuroborreliózy

U vnímavých jedinců se kromě postižení pokožky, které je nejčastějším projevem borreliové infekce, rozvíjí i velmi různorodé postižení periferního, vegetativního a centrálního nervstva. Obvykle bývá označováno jako neuroborrelióza. Ta představuje v Evropě, jak již bylo uvedeno, po kožních a kloubních projevech třetí nejčastější orgánové postižení vyvolané borreliovou infekcí (5).

Časně postižení nervového systému často nastupuje někdy během odeznívajících příznaků lokalizovaného stádia, které se projevuje především erytémem. Ten bývá provázen i příznaky vyskytujícími se u horečnatých infekčních onemocnění. To vede k záměně těchto projevů borrelió-

zy s banální virovou infekcí. Někdy již na sklonku prvního měsíce lokalizovaného stádia borreliózy bývají postiženy mozkové nervy. Kraniální neuritida, významný syndrom neuroborreliózy, se rozvíjí zejména u dětí a mladistvých. Svědčí pro ni především postižení lícního a statoakustického nervu. Periferní obrna lícního nervu, která je projevem neuroborreliózy, bývá zaměňována za izolovanou, idiopatickou periferní obrnu lícního nervu – Bellovu obrnu. Z tohoto důvodu nebývá pátráno po příčině a infekce zůstává neléčena (6). K podezření na neuroborreliózu má vždy vést rozvoj oboustranné obrny lícních nervů. Ta je podstatně častější než akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (AIDP), která diferenciativně diagnosticky přichází v úvahu. Nápadným, velmi typickým projevem diseminované borreliózy postihující častěji dospělé osoby, je zmíněný Garin – Bujadoux Bannwarthův syndrom, označující meningoencefalomyeloradikuloneuritidu. Má se na ni vždy pomýšlet při diferenciativní diagnostické rozvaze u nemocných trpících krutými kořenovými bolestmi, které se zhoršují v noci, zejména jsou-li provázeny stavy neklidu a zmatenosti. Nastupují obrny dolních nebo i horních končetin, zaměnitelné s plexitidou. Při rozvoji kraniální neuritidy, nálezu v moku – lymfocytární či monocytární pleocytóza a častá vyšší bílkovina – je neuroborrelióza takřka jistou diagnózou. Neuroborrelióza může dále probíhat jako rhombencefalitida se závratěmi a postižením některých funkcí mozku kmene nebo jako meningoencefalitida. Někdy jen s abortivními, jindy naopak s výraznými ložiskovými projevy. Je vhodné upozornit na rozvoj hemiparézy, mozečkových syndromů, nebo i různých poruch vědomí. Ojedinelé jsou v literatuře zmiňovány epileptické záchvaty. Akutní paréza nebo paraparéza dolních končetin s poruchou sfinkterů na počátku Bannwarthova syndromu vede k úvaze o častějším diskogenním nebo spondylogenním syndromu míšní kaudy nebo míšního konu.

V diseminovaném pozdním stádiu borreliózy, dříve tzv. třetí stádium, může dojít k víceložiskovému postižení nervového systému pod obrazem encefalopatie, myelopatie, nebo jejich kombinace. Časté jsou i současné nebo samostatné polyradikulopatické a neuropatické projevy, které mohou vyvolat i podezření na metabolicky podmíněnou poruchu nebo neurolues. Pozdní diseminované stádium neuroborreliózy může vést k úvaze o roztroušené skleróze mozkomíšní. Obvykle však, na rozdíl od nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní, jsou při neuroborrelióze přítomny projevy nebo údaje o postižení dalších orgánů. Při pochybnosti nemají být v takovýchto případech podceňeny zánětlivé kožní, vazivové a kloubní příznaky. Důležité jsou i projevy kardiovaskulární nebo viscerální, které nejsou typické pro roztroušenou sklerózu. Cenné je cílené upřesnění anamnézy zaměřené na epidemiologické údaje a na typické příznaky borreliózy, které zprvu nebývají dávány do souvislosti s pozdním postižením nervového systému. Porucha kognitivních a paměťových funkcí, kterou nelze opomenout při výčtu pozdních projevů diseminované borreliózy, může být zaměňována s některou z neurodegenerativních chorob nervového systému, nejčastěji z okruhu Alzheimerovy choroby (5, 6).

Diagnostika a diferenciální diagnostika neuroborreliózy

Při zvažování podezření na neuroborreliózu je nutno provést rozbor anamnestických a epidemiologických údajů. Zásadní význam má objektivní nález, který nelze zůžít pouze na neurologické vyšetření. Důležité je posouzení kožních projevů, jež v časném, ale i v pozdním stádiu nemoci – u akrodermatitidy sdružené s neuropatií – přispívá k stanovení diagnózy (5).

Pro klinickou praxi je vhodné opakovaně upozornit na to, že při počátečních projevech možné borreliózy, především při erytému, je chybné vyčkávat s diagnózou na výsledky laboratorních vyšetření. Nemá se v takovýchto případech čekat na výsledky sérologického vyšetření. Vedle metody ELISA je v ČR stále více dostupné vyšetření specifických protiborreliových protilátek metodou Western blotting, která v nejasných případech zpřesní diagnostiku. Často se čeká na výsledky sérologických vyšetření, a tak dochází ke dvou až třítydenní prodlevě. Opožděné nasazení antibiotik při typických kožních projevech zvyšuje riziko méně příznivého efektu léčby (5, 6).

Podobně při podezření na orgánové postižení včetně postižení nervového systému, které navazuje na erythema migrans po přisátí klíštěte, má i bez znalosti výsledku sérologických testů, které ostatně nejsou při jasném erytému nezbytné, vést k nasazení doxycyklinu, makrolidu či betalaktamového antibiotika.

Při bolestech hlavy, příznacích meningeálního dráždění, závratích, lehké poruše čítí nebo hybnosti je indikováno neurologické vyšetření. Při pochybnosti je menší chybou zajistit hospitalizaci na infekčním nebo neurologickém oddělení a provést lumbální punkci. Podrobné vyšetření mozkomíšního moku představuje v takových případech nejdůležitější diagnostickou metodu.

V časném diseminovaném stádiu neuroborreliózy – u periferních obrn lícního nervu, kraniálních neuritid nebo Bannwarthova syndromu – bývá pleocytóza, zprvu monocytární či lymfocytární (100–1000/3). Provází ji obvykle i několikanásobné zvýšení hladiny bílkovin.

V mozkomíšním moku dochází ke tvorbě nespecifických globulinů – IgM a IgG třídy. Průkaz plazmocytů a imunohistochemické ověření tvorby IgM a IgG protilátek v jejich cytoplazmě v mozkomíšním moku je diagnosticky cenný. Nezbytnou podmínkou pro potvrzení neuroborreliózy je průkaz intratekální, tj. v nervovém systému vznikající, tvorby specifických protiborreliových protilátek (10, 11, 12).

U některých pacientů s neuroborreliózou lze podobně jako u některých dalších infekcí prokázat i oligoklonální proužky (kyselé i zásadité), jež jsou charakteristické především pro roztroušenou sklerózu mozkomíšní a další demyelinizační onemocnění. Pozitivní izofokuzace tedy nemusí vést k diagnóze roztroušené sklerózy.

V diagnostice sporných a nejasných případů neuroborreliózy a případného postižení dalších orgánů hraje stále větší roli přímý průkaz borreliové DNA v moku a v krvi metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) (5). Tato metoda nahrazuje přímý průkaz přítomnosti borrelií kul-

tivační metodou. PCR je celosvětově dávána přednost také před průkazem borrelií v krvi, moku a tkáních elektronovým mikroskopem. Tato metoda byla dovedena do velké dokonalosti ve Státním zdravotním ústavu a v České republice je na rozdíl od většiny evropských relativně dobře dostupná (5, 13).

Rutiní laboratorní vyšetření jako sedimentace (FW), krevní obraz (KO), vyšetření jaterních testů (JT) a ledvinových funkcí jsou součástí běžného protokolu. V nejasných případech se provádějí i séroreakce na lues. Dále nelze opominout revmatologické testy, včetně C reaktivního proteinu (CRP) a imunologické vyšetření. Nezbytná je vždy i elektrokardiografie (EKG). Při abnormním nálezu, zejména arytmií, je vhodné konzultovat kardiologa majícího zkušenosti s borreliovou myokarditidou nebo perikarditidou (5).

Při neuroborrelióze s ložiskovými příznaky, které vzbuzují podezření na cévní mozkovou příhodu nebo mozkový nádor, je indikováno vyšetření počítačovou tomografií (CT). Je-li zvažován zánětlivý původ potíží, pak má přednost magnetická rezonance. Magnetická rezonance (MRI) mozku a míchy zobrazí i drobná zánětlivá, ischemická, případně hyperintenzní ložiska, která CT vyšetření neprokáže. Při nejasnostech je nutno sledovat vývoj MRI nálezu, případně vyšetřit po podání gadolinia. Platí, že MRI mozku významně přispívá k rutinní diagnostice atypických forem neuroborreliózy. Přesto však nelze přínos MRI přeceňovat. Nálezy je nutno hodnotit v celkových klinických souvislostech a se znalostí vyšetření moku (6, 14).

U míšních forem neuroborreliózy může MRI míchy přinést velmi důležité informace.

Elektroencefalografické (EEG) vyšetření může přispět u neuroborreliózy k posouzení funkčního stavu nervového systému – zejména u pozánětlivých záchvatových bolestí hlavy, připomínajících migrénu a u záchvatových poruch navazujících na neuroborreliózu.

Elektromyografické (EMG) vyšetření stanoví závažnost postižení u neuritid, neuropatií a u případných poruch neuromuskulárního přenosu, vzbuzujících podezření na myastenii.

Vyšetření evokovaných potenciálů různých modalit (VEP, BAEP, SSEP) a elektronystagmografické vyšetření (ENG) jsou prováděna u pacientů s postižením mozkových nervů, mozkového kmene, případně mozečku.

Diferenciálně diagnosticky je nutno u nemocných bez erytému při podezření na neuroborreliózu uvažovat především o klíšťové meningoencefalitidě (15). V úvahu přicházejí i jiné neuroinfekce – herpetické viry, leptospiróza, exantémové choroby nebo postižení nervového systému parainfekčního původu. Zmiňována je i lidská monocytární či granulocytární ehrlichioza, která je i v České republice ojediněle diagnostikována. Může připomínat borreliózu. Liší se však méně častými projevy postižení nervového systému a změnami v krevním obrazu – trombocytopenie, leukocytopenie a anémie (6, 16).

Periferní obrnu lícního nervu je nutno diferenciálně diagnosticky odlišit od obrny při herpetické infekci – HSV 1, 2, varicela zoster virus a Epstein Barrové virus nebo od idiopatické obrny lícního nervu. Důležité je vyšetření mozkomíšního moku. To spolu s metodami nepřímého a přímého prů-

kazu borrelii v moku odliší neuroborreliózu od akutních demyelinizačních polyneuropatií – AIDP, syndrom Guillain – Barreův – nebo od ataky roztroušené sklerózy (6, 14, 17).

Na možnost retrobulbární neuritidy (RBN) a postižení oka se při borrelióze příliš často nepomýšlí, přestože zdaleka není při neuroborrelióze vyloučena. Vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEP) je vhodné doplnit vyšetřením mozkomíšního moku. V rámci diferenciálně diagnostické úvahy při možné borreliové RBN oproti demyelinizační RBN pomůže vyšetření MRI.

U chronicko-progredientních průběhů neuroborreliózy může vést nedokonalé vyšetření mozkomíšního moku a zběžné posouzení MRI nálezu k záměně s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Při kognitivním nebo paměťovém deficitu, který není u neuroborreliózy vyloučen, se pomýšlí na neurodegenerativní choroby nervové soustavy, nejspíše na počáteční stádium Alzheimerovy choroby nebo na Parkinsonovu nemoc.

Pozornost zasluhuje již zmíněná zkušenost, že radikulitidy při Bannwarthově syndromu bývají zaměňovány s kompresivními radikulárními syndromy spondylogenního nebo diskogenního původu, vzácně pak s nádorem míšním. Při thorakalgiích může být vysloveno podezření na nádor plic nebo nádor zažívacího traktu. Atypický erytém může být někdy považován za herpes zoster. Při podezření na cévní onemocnění mozku nebo míchy (COM) je vhodné u pacientů s pozitivní anamnézou a v předchorobí prodělaným erytémem a při ne zcela jednoznačném nálezu CT či MRI a atypickém vývoji klinického nálezu zvážit možnost neuroborreliózy nebo neurolues. Podrobné vyšetření mozkomíšního moku má i v době CT a MRI u části cévních příhod mozkových význam pro stanovení správné diagnózy. Přispívá k rozhodnutí o kauzální léčbě (6, 14).

Při encefalomyeloneuropatických projevech provázených subfeбриliemi, lymfadenopatií, muskuloskeletálními bolestmi, průjmy, úbytkem váhy a velkou únavou je třeba vyloučit lupus erythematoses, sarkoidózu, infekci HIV a Whippleovu chorobu. Dále je vhodné pátrat po paraneoplastickém poškození nervového systému při nádorovém onemocnění nebo hemoblastóze.

Léčba a prognóza neuroborreliózy

Perorální podávání antibiotik je označováno za postačující léčbu u osob s projevy možné nastupující neuroborreliózy na sklonku časného lokalizovaného stádia s erytémem. Přichází v úvahu i při diseminovaném stádiu borreliózy, kdy není ještě dostatek důkazů pro diagnózu neuroborreliózy.

Lze podávat:

- **doxycyklin** v dávce obvykle 2×100 mg/den raději po dobu 21–28 dnů
- **amoxicilin** v dávce 3×1 g/den po dobu 21 dnů
- **makrolidy** (erythromycin, roxithromycin) v běžném dávkování po tři týdny.
- **azalidy** – azithromycin se podává v dávce 500 mg/den po tři dny s pětidenní pauzou a následným opakovaním třídenní léčebné kúry

- **cefalosporiny** – zejména 2. generace podávané perorálně lze v indikovaných případech, při alergii nebo projevech intolerance, též užít – cefuroxim, případně i cefalexin.

U nemocných při ověřené nebo velmi pravděpodobné diagnóze neuroborreliózy, podpořené přesvědčivým a typickým nálezem v moku, je indikována parenterální léčba širokospektrým antibiotikem přestupujícím hematoencefalickou bariéru. Při výrazném klinickém nálezu je odůvodněné zahájit léčbu před obdržением výsledků sérologických vyšetření nebo PCR (5).

Lékem volby nadále v České republice zůstává:

- **benzylpenicilin** podávaný v dávce 4×5 mil. jednotek/den v infuzích po dva až tři týdny. Při alergii na penicilin, při flebitidě nebo při neúspěchu léčby benzylpenicilinem se obvykle využívá k zahájení léčby nebo častěji k přeléčení
- **ceftriaxon** v dávce 2 g/den v infuzi, ojedinele i nitrosvařově po dobu dvou týdnů, případně i po dobu tří, vzácně čtyř týdnů
- **cefotaxim** v dávce 3×2 g/den v infuzi po dva týdny
- **ceftriaxim** v dávce 3×1 g/den v infuzích po dobu dvou týdnů.

K doléčení nemocných s důvodnou obavou z možné persistence borrelii lze po skončení obvykle dvoutýdenní parenterální léčby užít doxycyklin v dávce 2×100 mg/24h po dobu 14–21 dnů. Je uváděn přestup jak intracelulárně, tak přes zánětlivě postižené mozkomíšní pleny i přes hematoencefalickou bariéru. Připouští se též účinnost azithromycinu a některých makrolidů i u neuroborreliózy. Teoreticky by přicházelo v úvahu i podávání chloramphenikolu u osob s alergií na betalaktamová a další běžně podávaná antibiotika.

Paušální a opakované podávání antibiotik při podezření na borreliózu jen na základě zvýšených titrů specifických protiborreliových protilátek je považováno za neindikované. Pozitivita protiborreliových protilátek třídy IgM či IgG zjištěná metodou ELISA či Western blotting nemá být považována za průkaz recidivy či aktivity borreliové infekce. Podobně jako u dalších perzistujících infekcí hraje v patogenезi borreliózy důležitou roli porucha činnosti imunitního systému. Je třeba pamatovat na to, že u některých vnímavých pacientů dochází k indukované tvorbě protilátek vyvolaných infekcí jiným infekčním agens. Dále pak i na to, že s pozitivitou protiborreliových protilátek ve třídě IgM se lze častěji setkat u jedinců s dysgamaglobulinémií (6, 9). K ovlivnění únavových a pseudoneurastenických projevů lze vyzkoušet různé léčebné a režimové postupy, které ovlivňují činnost imunitního a nervového systému.

Bývá doporučován isoprinozin, levamizol nebo transferfaktor. Popisuje se příznivý účinek roborancí a nootropik. Zkouší se kognitiva a při depresivně-somatizujícím ladění také antidepresiva ze skupiny SSRI (citalopram, fluoxetin, sertralin).

Přibývá dokladů o přínosu krátkodobé léčby kortikosteroidy pro jejich protizánětlivý a imunosupresivní účinek. Jsou podávány v tří až pětidenním pulzu pacientům s prokázanou aktivitou autoimunitních mechanismů. Ne-

zbytná je ovšem současná léčba antibiotiky. Borreliová artritida a muskuloskeletální bolesti příznivě reagují na nesteroidní antirevmatika. Při sekundární depresivitě u chronických bolestí přináší úlevu anxiolytika, antidepresiva a antineuralgika. Využívá se alprazolam, clonazepam, dosulepin, gabapentin, karbamazepin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). U angiopatie a ověřených vaskulitid jsou indikovány vazoaktivní léky.

Farmakoterapii je nezbytné kombinovat s individuální krátkodobou psychoterapií s přihlédnutím k osobnostním rysům. Ta musí u některých chronických průběhů neuroborreliózy s chronickou bolestí využívat i rodinnou terapii a nelze pomínout ani psychosociální okolnosti. Včasné zahájení fyzioterapeutické a rehabilitační péče prospívá zejména nemocným s periferními i centrálními obrnami. Právě tak se u osob trpících poruchami hybnosti a držení při neuroborrelióze nelze obejít bez cílené a kvalitní rehabilitace a fyzioterapie (5, 6).

Při reziduálním poškození pohybového aparátu s poruchami hybnosti, depresivně-neurastenickými a algickými stavy je indikována lázeňská léčba v lázních. Vhodné jsou zejména lázně mající zkušenost s komplexní péčí o nemocné s komplikacemi po infekčních chorobách postihujících nervový, hybný a opěrný systém – Janské lázně, Jeseník, Libverda, Mšené, Třeboň, Velké Losiny.

U více než 70 % nemocných s neuroborreliózou, jimž byla po potvrzení diagnózy neprodleně podána širokospektrální antibiotika, je prognóza onemocnění dobrá. Choroba se zhojí bez trvalých následků. Zhruba 20 % pacientů, přeléčených nebo případně neléčených antibiotiky, trpí následně projevy poškození nervového systému. Jsou diagnostikovány poruchy motorických, senzoryckých i kognitivních funkcí. Rozvíjí se psychické poruchy. Může jít jak o projevy perzistující borreliové infekce, tak o projevy tzv. postborreliového syndromu. Obě skupiny nemocných jsou léčebně nevděčné a obtížně ovlivnitelné. Zejména je neuspokojivá prognóza v případech, kdy se po nekomplikované a antibiotiky přeléčené borrelióze či neuroborrelióze vyvinou bez objektivizovatelného korelátu únavové, pseudoneurastenické a depresivní potíže. Vztah k borrelióze je obtížně prokazatelný. Přidružují se

projevy somatoformního rázu a deprese vyžadující často i dlouhodobou péči psychiatra nebo psychoterapeuta (5, 18). Posuzování zdravotního stavu takto trpících osob je svízelné. Nevývratně totiž své potíže spojují pouze s prodělanou či možnou borreliózou, kterou se však dostupnými diagnostickými metodami nedaří prokázat. Na nejrizičnějších pracovištích opakovaně požadují přezkoumání zdravotního stavu. Uchylují se k alternativním a neověřeným diagnostickým a léčebným postupům. Poukazují na možnost postborreliového syndromu a jeho podobnost se syndromem chronické únavy. Snaha po průkazu borreliové infekce jako základní příčiny všech potíží u těchto pacientů představuje obtížný posudkový i psychosociální problém. Při nevelkém nebo sporném objektivním nálezu a nepřesvědčivých laboratorních nálezech nelze dospět k posudkovým závěrům splňujícím očekávání pacientů ani jejich příbuzných. Tito pacienti často udávají pro tělesnou či duševní slabost neschopnost soustavného vykonávání výdělečné činnosti. Nakonec podávají i opakované stížnosti. Důrazně se dožadují stanovení správné diagnózy a dlouhodobého podávání účinných antibiotik. Problémem, který může nakonec handicapovat více než případné somatické onemocnění, se stává nikdy nekončící úsilí o přiznání odepírané diagnózy a „přeléčení“. Posouzení vývoje onemocnění ztěžuje často i skutečnost, že zdravotní dokumentace takovýchto pacientů bývá velmi obsáhlá. Je po částech uložena u více lékařů a je z více důvodů – někdy i účelově – předávána jako nekompletní. Dále je třeba pamatovat i na to, že se může ukázat, že mnohé požadavky směřují ve svých důsledcích nepřímo i přímo k jednání o přiznání invalidního důchodu.

Mortalita podmíněná neuroborreliózou je na rozdíl od morbidit velmi nízká. Ojedinelá úmrtí, dávající do vztahu k prodělané neuroborrelióze, byla obvykle zaznamenána u pacientů poškozených kromě neuroborreliózy i jinou závažnou chorobou. Jednalo se obvykle o úmrtí podmíněná víceméně náhodnou komplikací, mající jen nepřímý vztah k neuroborrelióze.

*Práce podpořena VVZ Univerzity Karlovy v Praze
č. 111300003 a 111300004.*

Literatura

1. Doutlík S, Hančíl J, Kulková H, et al. Je také v ČSSR „Lymeská nemoc“? Čas Lék čes 1985; 124:49, 1526.
2. Doutlík S, Hančíl J, Kulková H, et al. První sérologický průkaz Lymeské nemoci u dětí v ČSSR. Čs pediatrie 1986; 41: 648.
3. Jirouš J, Pokorný J, Svátková J, Doutlík S, Bojar M. First experience with ELISA serosurvey for tick-borne borreliosis (Lyme disease) in Czechoslovakia. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1987; 3: 254.
4. Doutlík S. Infekce a nervová soustava. Avicenum Praha 1987: 250.
5. Bartůněk P, et al. Lymeská borrelióza. Grada Praha 2001: 90.
6. Bojar M. Lymeská borrelióza. Diagnostika, léčba poškození nervového systému. Maxdorf-Jesenius Praha 1996: 224.
7. Pachner AR, Delaney E, O'Neil T, Major E. Inoculation of nonhuman primates with the N40 strain of Borrelia burgdorferi leads to a model of Lyme neuroborreliosis faithful to the human disease. Neurology 1995; 45 (1): 165-172.
8. Antel J, Birnbaum G, Hartung HP – Edits. Clinical Neuroimmunology. Blackwell Science 1998: 423.
9. Havrdová E, et al. Neuroimmunologie. Maxdorf-Jesenius Praha 2001: 451.
10. Janovská D, Bojar M, Meluzinová E, Effler J, Piňha J, Hulinská D, Bašta J. Nálezy cirkulujících imunokomplexů v mozkomíšním moku u Lymeské borreliózy. Čes a slov neurol a neurochir 1994; 6: 227.

11. Glosová L, Bojar M, Meluzinová E. Zjišťování protilátek IgG a IgM v buňkách mozkomíšního moku imunocytochemickou metodou. Čes a slov Neurol Neurochir 2001; 5: 273.
12. Picha D, Moravcová L, Marešová V. Intratekální syntéza specifických antiborreliových IgG protilátek v mozkomíšním moku u pacientů s neuroborreliózou. Čes a slov Neurol Neurochir 2000; 5: 279.
13. Hulinská D, Jirouš J, Valešová M, Herzogová J. Ultrastructure of Borrelia burgdorferi in tissue of patients with Lyme disease. J Bas Microbiol 1989; 29: 73.
14. Coyle PK, Goodman JL, Krupp LB, Logigian EL, Reik L Jr. Lyme Disease. Continuum. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1999: 156.
15. Doutlík S, Hančíl J, Picha D. Klišová encefalitida a lymeská borrelióza: možnosti diferenciální diagnostiky a současného výskytu. Čes Neurol Neurochir 1991; 54/87: 262.
16. Doutlík S. Změny ve spektru neuroinfekcí za posledních 30 let. Čes Neurol Neurochir 1991; 54/87: 124.
17. Moravcová L, Picha D, Marešová V, Štěpánová G. Průkaz borreliových antigenů (vnějšího membránového proteinu OspB a flagelárního proteinu) v mozkomíšním moku u pacientů s neuroborreliózou. Čes a slov Neurol Neurochir 2001; 64/97: 3: 162.
18. Fallon BA, Nields JA. Lyme Disease: A Neuropsychiatric Illness. Am J Psychiatry 1994; 151: 1571.