

Lymeská borrelióza

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 1., 2., 3. LF a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Lymeská borrelióza patří k onemocněním, jejichž etiologie byla objasněna teprve nedávno. Vyvolávající agens, tj. spirochetální bakterie rodu *Borrelia*, byla objevena v 80. letech dvacátého století. Na území České republiky se lymeská borrelióza vyskytuje poměrně často. Její klinické obrazy jsou velmi rozmanité, takže se s pacienty s tímto onemocněním může setkat lékař v řadě oborů. Jasně klinické formy diagnostické potíže většinou nečiní. Avšak u řady nemocných nejsou objektivní nálezy přesvědčivé, takže rozhodnutí, zda se o toto onemocnění jedná či nikoliv, je daleko obtížnější. Především pozdní stadium lymeské borreliózy činí v tomto ohledu značné potíže. K rozpoznání, zda se jedná o aktivní onemocnění lymeskou borreliózou, nebo je příčina potíží jiná, může sloužit celá řada diagnostických testů. Nicméně již v úvodu je třeba konstatovat, že ne vždy i odborník zabývající se touto problematikou má při úvodním vyšetřování pacienta naprostou jistotu. Často teprve další průběh, respektive efekt léčby přinese jasno v diagnóze.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, migrující erytém, borreliový lymfocytom, chronická atrofická akrodermatitida, neuroborrelióza, post-lyme syndrom, diagnostika, léčba, prevence.

Lyme borreliosis

Lyme borreliosis is a disease whose aetiology has only been uncovered relatively recently. The causative agent the spirochetal bacteria genus *Borrelia* – was discovered in the 1980's. Lyme borreliosis is relatively common in the Czech Republic. Its clinical picture is very diverse; therefore, physicians from a variety of specialisations may encounter patients with this illness. Usually, classic symptoms are not difficult to diagnose; however, findings in many patients are not so clear cut, thus deciding if the patient does or does not have the disease is much more difficult. Particularly the later stages of Lyme borreliosis, from this perspective, present special difficulty. There are a whole range of diagnostic tests for determining if the cause of the patient's condition is the presence of active Lyme borreliosis or something else. Nevertheless, it is necessary to state here at the beginning that even specialists in the disease are not always completely sure about a diagnosis in the initial examination of the patient. Often it is only after further course of treatment and its effects that a truly clear diagnosis can be reached.

Key words: lyme borreliosis, erythema migrans, borrelial lymphocytoma, acrodermatitis chronica atropicans, post-lyme syndrome, diagnostic, treatment, prevention.

Interní Med. 2012; 14(5): 203–205

Etiologie

Lymeská borrelióza (LB) je onemocnění, které způsobuje gramnegativní mikroaerofilní bakterie komplexu *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Tento komplex obsahuje několik druhů, z nichž pro lidskou patologii jsou nejvýznamnější *B. garinii*, *B. afzelii* a *B. burgdorferi* sensu stricto. Na území Evropy i České republiky se vyskytují převážně první dvě. Třetí zmiňovaná se vyskytuje hojně na území Spojených států. V Evropě je její výskyt mnohem méně častý, ale na rozdíl od své americké příbuzné má i jiné antigenní složení. Je znám vztah některých borrelií k určitým klinickým projevům (*B. garinii* k nervovým formám, *B. afzelii* k chronickým kožním formám), ale obecně lze říci, že borrelie jsou schopny nezávisle na druhu vyvolat jakoukoliv klinickou jednotku. Kromě zmíněných borrelií byly objeveny i další druhy, u nichž byla již patogenita prokázána či se předpokládá.

Epidemiologie

K infekci dochází v naprosté většině po přisátí klíštěte. K přenosu je potřeba určitý časový

interval. Udává se, že pro infekci hostitele je nutná doba alespoň 24 hodin. Borrelie nepřenášejí jen dospělá klíšťata, ale též jejich vývojové formy, tj. larvy a nymfy (1), jež jsou malé a obtížně rozpoznatelné na kůži. Přenos hmyzem je v současné době odmítán. Popsán byl přenos transplacentárně. Na území ČR je nakaženo v závislosti na lokalitě 2–22 % klíšťat. Pozitivní protilátky jsou nacházeny asi u 10–12 % populace. Ani po přisátí infikovaného klíštěte se nemusí infekce projevit. K sérokonverzi dojde u cca 5 % osob (2). Z těch jen u malého procenta dojde ke klinickým projevům.

Patogeneze

Vznik onemocnění je podmíněn celou řadou faktorů. Vliv hrají imunologické faktory makroorganismu, ale i antigenní výbava mikroorganismu, jeho schopnost odolávat fagocytóze, adherovat k epiteliálním či mozkovým buňkám, pronikat do nich, indukovat zánětlivou odpověď (3). Po proniknutí do kůže se borrelie množí. Mohou zůstat v místě primární léze a vést ke vzniku migrujícího erytému a (nebo) se dostávají do záchytných míst retikuloendotelového systému, tj. mizních uzlin.

V obraně makroorganismu hrají roli jak faktory buněčné, tak protilátkové odpovědi. I v jednotlivých druzích borrelií jsou ještě antigenní subtypy. Imunitní odpověď je namířena proti typu, který infekci vyvolal. Tedy po onemocnění lymeskou borreliózou nezustává imunita proti jiným typům borrelií a člověk se může opakovaně nakazit.

Klinický obraz

Onemocnění LB je řazeno do 3 stadií. První je stadium časně lokalizace, druhé časně diseminace a třetí pozdní diseminace. První dvě stadia jsou akutní, kdy změny jsou vyvolány bakterií samou. Ve třetím stadiu se již mohou uplatnit i změny imunopatologické. Inkubační doba kolísá podle jednotlivých stadií od několika dnů až po několik let (4). V prvním stadiu je typickým projevem migrující erytém na kůži (EM). K méně charakteristickým projevům patří chřipkovité příznaky, cefalgie, lymfadenitida (5). EM vzniká až po několika dnech po přisátí klíštěte. Inkubační doba se pohybuje mezi 2–30 dny. Afekce je nebolestivá, postupně se rozšiřující až do velikosti několika desítek cm. Postupně se od

středu dekoloruje. Neléčena může přetrvávat několik měsíců. Do druhého stadia jsou řazeny kožní projevy sekundárního EM. Na rozdíl od popsaného mohou být menší, je jich několik, nekorespondují s místem přísátí klíštěte. Pro druhé stadium je charakteristický borreliový lymfocytom (BL) s predilekční lokalizací na uchu, nose, v podpaží, na prsní bradavce či na šourku. Jedná se o červenofialové zduření, které je měkké a nebolestivé. Typické je pro dětský věk. Do druhého stadia patří dále postižení muskuloskeletálního aparátu ve formě tendovaginitid, bursitid, myositid, migrujících artralgií až artritid. Oční forma s možnou vitritidou, iridocyklitidou aj. je vzácná stejně jako forma kardiální. Ta je provázena poruchami srdečního rytmu (6) a může svému nositeli způsobit nepříjemné potíže vyvolané atrioventrikulárními blokádami různých stupňů. Postižení nervového systému je naopak poměrně časté. V Evropě vzniká u 10–40 % pacientů po neléčeném EM (7). Jde o encefalitidu, meningoencefalitidu, časté jsou obrny hlavových nervů, především lícního nervu. Typickou jednotkou je lymfocytární meningomyeloradikuloneuritida označovaná jako Garin-Bujadoux-Bannwarthův syndrom. Vyskytuje se především u dospělých pacientů. Je charakterizován kořenovými bolestmi, poruchami kožního cití, obrnami končetin a/nebo obrnami hlavových nervů. Inkubační doba časného diseminovaného stadia kolísá od několika týdnů do několika měsíců. V pozdním stadiu, u něhož se inkubační doba pohybuje v řádu měsíců až let, může dojít k postižení kloubů. Zpočátku mívá intermitující charakter a potíže odeznívají nejdříve i bez léčby. Jde o mono či oligoartritidu s častým postižením kolenního, loketního či ramenního kloubu. Neléčená artritida může přejít i do chronické formy trvající více než 1 rok. Chronické postižení kůže je označováno jako chronická atrofická akrodermatitida (ACA). V erytematózním stadiu dochází k začervenání kůže především na akrech horních a dolních končetin i k lehkému prosáknutí podkoží. Neléčena přechází ACA do stadia atrofického, kdy dochází k úbytku elastických vláken, kůže se stává atrofickou a zranitelnou na vnější vlivy. Pozdní neurologické formy LB jsou vzácné. Termín chronická forma byl uveden poněkud nešťastně v 80. letech minulého století. Byl použit pro osoby, které mají nespecifické potíže, jako jsou artralgie, myalgie, zvýšenou únavnost, poruchy koncentrace, paměti apod. Tito pacienti se nyní dělí do 4 kategorií (8).

1. Pacienti, kteří nemají objektivní známky klinické manifestace nebo laboratorní průkaz *B. burg-*

dorferi a u kterých byla LB diagnostikována na základě nespecifických symptomů, jako je únavnost, noční pocení, sucho v krku, artralgie, myalgie, poruchy spánku, špatná koncentrace, zvýšená dráždivost, deprese apod.

2. Pacienti, kteří mají jiné onemocnění, než je LB, mohou i nemusí mít v anamnéze LB, nemají laboratorně potvrzenou infekci LB
3. Pacienti, kteří nemají objektivní známky LB, ale mají pozitivní protilátkovou odpověď proti LB v séru
4. Pacienti mající symptomy, které odpovídají tzv. post-lyme syndromu (PLS)

Termín post-lyme syndrome (PLS) (9) nebo post-treatment lyme syndrome (PTLS) (10) je syndrom, jehož příčina není zcela jasná. Je popisován jako stav po adekvátní léčbě LB zhruba u 10–20 % případů (9) jako perzistentní či relabující potíže 12 měsíců po léčbě. Nejběžnějšími potížemi jsou únavnost, artralgie, myalgie, bolesti hlavy, parestezie, poruchy spánku a paměti apod. Příčina těchto potíží je zřejmě multifaktoriální. Předpokládá se postinfekční únavový syndrom, možné autoimunní mechanismy i potíže ve smyslu psychosomatických změn. Pozdní projevy prokázané LB včetně nervových LB jsou vzácné. Popisována je lymeská encefalopatie, kdy dochází k poruchám kognitivních funkcí, v mozkomíšním moku je normální nález nebo zvýšená hladina bílkoviny, jsou pozitivní protilátky v séru i mozkomíšním moku, PCR v mozkomíšním moku je negativní. Patogeneticky jsou zvažovány toxické nebo metabolické vlivy. Další klinickou jednotkou je periferní neuropatie se séropozitivitou LB, v mozkomíšním moku je nález normální nebo jsou přítomny lehké nespecifické změny. Extrémně vzácná je encefalomyelitida, která je častěji popisována v Evropě než v USA a bývá označována jako chronická (progresivní) neuroborrelióza. Jsou při ní zachycovány neurologické abnormality (ataxie, dysartrie, organický psychosyndrom až demence), v mozkomíšním moku je přítomen zánětlivý nález, mohou být zachyceny zánětlivé léze v mozkové tkáni při vyšetření magnetickou rezonancí, jsou přítomny pozitivní protilátky proti *B. burgdorferi*.

Právě celá řada otázek, které se vztahují k pozdním formám lymeské borreliózy, vedla k provedení četných studií, ve kterých bylo zkoumáno opakované podání antibiotické léčby u pacientů s nespecifickými potížemi v porovnání s osobami, které měly tytéž potíže a opakovaně nebyly antibioticky léčeny. V těchto studiích nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými jednou antibiotickou kúrou a opakova-

ným podáním antibiotika (10, 11, 12). Předpoklad přežívání borrelií ve tkáních, který je některými lékaři či laiky zmiňován, není podpořen žádnými objektivními klinickými známkami či obecně uznávanými laboratorními testy, které by přežívání těchto bakterií potvrdily (13, 14, 15).

Diagnostika

Zánětlivé parametry u všech forem LB zůstávají nízké, krvní obraz je bez odchylek. Někdy může být přítomna lehká hepatopatie parenchymatózního typu. Při zánětu nervové soustavy je v likvoru obraz aseptické neuroinfekce. K vylovení či potvrzení diagnózy LB je tedy nutné použít sérologických, tedy nepřímých metod či některý z přímých průkazů. Mezi nepřímé metody patří několik typů sérologických vyšetření. Základním používaným testem v diagnostice LB je imunoenzymový test ELISA. Pomocí něj se určují protilátky jak třídy IgG, tak třídy IgM, které se vyšetřují z krve. Tvorba protilátek je u LB poměrně pozdní. V testu ELISA jsou detekovatelné IgM protilátky až po 2–4 týdnech onemocnění, IgG ještě později. Je možné vyšetření i z dalších médií, kterými jsou mozkomíšní mok, kloubní punktát, pupečnická krev. Nezastupitelné při diagnostice neuroborreliózy je vyšetření likvoru s cytologickým a biochemickým vyšetřením a vyšetřením sérologické odpovědi, intratrácheální syntézy protilátek, stanovením hemato-encefalické bariéry i přímých metod, z nichž nejčastěji využívanou je PCR. Problémem obecně při vyšetřování LB zůstává možná mezilaboratorní diskrepance a poměrně významný podíl možných falešných pozitivit. Pozitivní protilátky mohou být kromě aktivní LB či stavu po jejím proběhnutí (paměťové protilátky) přítomny i v případě zkřížených reakcí. Tyto reakce mohou nastat mezi patogenními a nepatogenními typy borrelií, mezi jinými spirochétami (leptospiry, treponemy), k jejich aktivaci může dojít při polyklonální aktivaci imunitního systému například při aktivitě viru Epstein Baarové (EBV), rovněž jsou zachycovány při pozitivitě revmatoidního faktoru. Tyto falešné positivity mohou být do určité míry eliminovány pomocí imunoblotových testů (používán western blot – WB), kdy jsou detekovány protilátky proti jednotlivým antigenům. Borrelie obsahují celou řadu antigenů, kterými jsou antigeny povrchové, bičíkové, antigen periplazmatického prostoru, glykosamidový receptor aj. Dnes nejvyužívanější z přímých metod je technika hybridizační, založená na přímé detekci nukleových kyselin. Polymerázová řetězová reakce (PCR) je metodou sice velmi přínosnou, ale i zde se mohou objevit chyby v podobě falešně

negativních či pozitivních výsledků. Ve snaze zmenšit tuto chybovost a zkvalitnit vyšetření byla vyvinuta i amplifikační metoda (nested PCR) a kvantitativní analýza syntetizovaných kopií (real time PCR). Je možná též kultivace borrelií, která je však obtížná a je jí využíváno spíše pro laboratorní účely než v běžné praxi.

V případě jasných klinických jednotek diagnostika není obtížná. Problémem zůstávají ty, u nichž klinický obraz připouští celou řadu jiných onemocnění a v řadě případů se nejedná ani o problém organického původu. První a zřejmě i nejdůležitější informace je vyšetřovat LB jen v případech podezření na ni. Někdy se stává, že lékař indikuje vyšetření často i na žádost klienta jen „pro jistotu“ například u osob, které měly klíště bez reakce a jsou bez potíží. Event. nespecifická pozitivita je potom brána jako průkaz infekce a klient je často i opakovaně léčen antibiotiky, neboť protilátková odpověď zůstává nadále pozitivní i po léčbě. Při určování diagnózy je nutno posoudit vždy zároveň laboratorní nález a klinickou symptomatologii. Kontroly pacientů po léčbě je doporučováno provádět až s určitým odstupem – nejméně 2–3 měsíce. Hodnocení má být klinický stav spolu s laboratorními nálezy. Pozitivita protilátek není důvodem ke znepokojení a také není indikací k další léčbě. Bylo zjištěno, že i protilátky typu IgM mohou přetrvávat i řadu let. Kontroly se provádějí v intervalech 3, resp. 6 měsíců po dobu 2 let. Opakování léčby antibiotiky jen na podkladě pozitivní sérologie je neindikované, neboť protilátky samozřejmě nejsou ovlivněny antibiotiky, navíc se v klientovi často probouzí obava, že infekce je chronického charakteru. Pokud je lékař na rozpacích, zda indikovat další vyšetření či léčbu, je lépe kontaktovat specializované pracoviště a po konzultaci zvolit další postup.

Léčba

Léčba LB je antibiotická. Má být zahájena jen v případě jasné a přesvědčivé klinické formy,

podepřené laboratorními nálezy. Výjimku tvoří EM, kdy je léčba zahájena okamžitě. V době vzniku EM totiž protilátky ještě nemusí být vůbec detekovatelné, jejich pozitivní či negativní nález tedy nemá na zahájení léčby vliv. U typicky vyjádřených klinických jednotek, jakými je borreliový lymfocytom, event. Bannwarthův syndrom zvláště jsou-li podpořeny anamnestickými údaji, se někdy lékař rozhodne též pro bezprostřední zahájení léčby, avšak u těchto projevů je laboratorní potvrzení následně bezpodmínečné. Užívanými antibiotiky první volby zůstávají u všech forem s výjimkou formy neurologické a kardiální doxycyclin, u gravidních žen a dětí do 8 let amoxycilin. Dále je možno podat penicilin, cefuroxim axetil, azithromycin. U kardiálních a neurologických projevů se podávají antibiotika parenterálně (ceftriaxon, cefotaxim, popř. penicilin G). Doba podávání antibiotik se liší podle jednotlivých stadií. V časném lokalizovaném stadiu trvá 10–14 dnů, u azithromycinu 5 dnů, v časném diseminovaném 2–3 týdny a v pozdním 2–4 týdny dle klinické formy. U kloubní formy jsou to 4 týdny, u ACA 3 týdny, u neuroborreliózy 2–4 týdny. Opakování antibiotické léčby se až na výjimky po adekvátně vedené terapii nedoporučuje, což platí i pro post-lyme syndrom.

Prevence spočívá v současné době pouze v ochraně před klíštěty, resp. jejich včasném odstranění. Očkovací látka dosud není k dispozici.

Závěr

LB je onemocnění, které svými polymorfními projevy zasahuje do řady medicínských oborů a jeho diferenciální diagnostika je široká. V současné době je k dispozici celá řada vyšetřovacích metod, pomocí nichž můžeme správnou diagnózu ve většině případů stanovit. Léčba LB pomocí antibiotik je úspěšná v okamžiku, kdy se o toto onemocnění skutečně jedná. U nemocných s netypickými projevy je nezbytné

pokračovat ve vyšetřování jiné možné příčiny, neboť uspokojení z „objevení nemoci“ pomocí protilátek proti LB může vést k tomu, že není odhalena správná příčina nemoci. Konečně nelze zapomínat na spíše rostoucí počet nemocných s potížemi psychosomatického charakteru.

Literatura

1. Hubálek Z, et al. Investigation of hematophagous arthropods for borreliae, summarized data 1988–1996. *Folia parasitologica* 1998; 45: 67–72.
2. <http://www.infekce.cz/DoporLB1.htm>.
3. Duniewicz M, Adam P. Neuroinfekce. Praha: Maxdorf, 1999.
4. Denis DT, Hayes X. In Gray JS, et al. Lyme borreliosis. *Biology Epid. and Control*, CABI Publishing 2002; Ch. 10: 251–273.
5. Dlouhý P. Lymeská borelióza v praxi. Psychiatrické centrum, Praha 1996.
6. Bartůněk P, a kol. Lymeská borelióza. Praha: Grada, 2001.
7. Honegr K. Lymeská borelióza. In Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén 2009.
8. Feder, et al. Critical Appraisal of „Chronic Lyme Disease“. *New Eng. J. Med.* 2008; 357: 1422–1430.
9. Marques A. Chronic lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 341–360.
10. Klemperer MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85–92.
11. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomised double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60: 1923–1930.
12. Kaplan RF, Travino RP, Johnson GP, et al. Cognitive function in post treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60: 1916–1922.
13. Reid MC, Schoen RT, Evans J, et al. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease, an observational study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 354–362.
14. Steere AC, Tarr PI, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269: 1812–1826.
15. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 1990; 88: 577–581.

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2012
Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2012

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 1., 2., 3. LF a Nemocnice Na Bulovce, Praha
Budinova 2, 181 81 Praha 8
rohacovh@fnb.cz

