

616.98-022.912:576.895.421

LYMSKÁ BORELIÓZA - ETIOLOGIE, DIAGNOSTIKA, KLINICKÝ OBRAZ, TERAPIE A PREVENCE

MUDr. Karel HONEGR, doc. MUDr. Václav DOSTÁL, MUDr. Pavel GEBOUŠKÝ
 Infekční klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové
 (přednosta: doc. MUDr. Václav DOSTÁL.)

Úvod

Lymeská borelióza je multisystémové onemocnění vyvolané bakterií *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

Novodobá historie tohoto onemocnění je spojena se severoamerickým kontinentem, kde Steer v roce 1975 popsal epidemický výskyt oligoartritid v časové souvislosti se zákusem klíštěte. Původce onemocnění byl popsán Burgdorferem v roce 1981. Nejedná se o onemocnění nové, některé vyhraněné klinické obrazy byly na evropském kontinentě popisovány od počátku 20. století - viz následující tabulka.

Původce onemocnění

Spirocheta rozměrů 20-30 μm x 0,2-0,25 μm . Klinický obraz Lymeské boreliózy vyvolávají následující typy borelií:

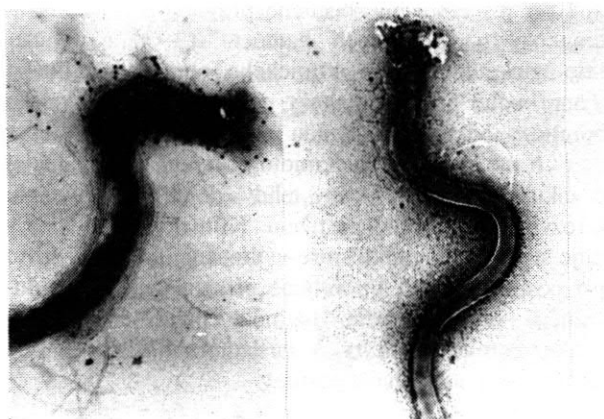
a) *Borrelia burgdorferi* sensu stricto

- b) *Borrelia garinii*
 c) *Borrelia afzelii* = skupina VS 461
 d) *Borrelia japonica*

Tabulka 1

1902	Herxheimer, Hartmann - acrodermatitis chronica atrophicans
1909	Afzelius, Lipschutz - erythema chronicum migrans
1922	Garin, Bujadoux - meningitida po zákuse klíštěte
1941	Bannwarth - meningopolyneuritida
1948	Lenhoff - spirochety v biotickém vzorku z ECM
1975	Steer - epidemická oligoartritida - Lyme arthritis
1981	Burgdorfer - objev původce onemocnění

Na území České republiky jsou onemocnění vyvolaná především *B. afzelii* a *B. garinii*. Výskyt *B. burgdorferi* sensu stricto je výjimečný (ústní sdělení - dr. Hulínková). Na obrázku 1 je fotografie *Borrelie*



Obr 1

burgdorferi sensu lato (*B. afzelii*?) v likvoru pacienta infekční kliniky. Zvětšení 14 000krát, značeno monoklonální protilátkou McAbH₅₃₃₅ (OspA). Na obrázku 2 je příčný řez borelií (fotografie - dr. Hulínská, SZÚ Praha).

Epidemiologie

Zdrojem nákazy pro člověka v Evropě mohou být všechna vývojová stadia klíštěte *Ixodes ricinus* - larva, nymfa a dospělý jedinec. Zákusu klíštěte si je vědomo méně než 50 % infikovaných. U části infikovaných lze v anamnéze zjistit sání jiného hmyzu, ale u značného počtu pacientů zůstane zdroj nákazy neobjasněn. Za rizikové je považováno i rozdrčení infikovaných klíšťat rukou při jejich odstraňování z kůže jiných osob nebo zvířat. Zdrojem nákazy pro larvu jsou drobní hlodavci, kteří jsou považováni za rezervoárový zdroj těchto spirochet (*Apodemus* spp. a *Clethrionomys* spp.). Nymfy parazitují na drobných hlodavcích, ptácích, ale také na větších savcích. Imago parazituje na středních a větších savcích. U klíšťat je možný transovariální přenos a přenos na následná vývojová stadia. V endemických oblastech je počet infikovaných dospělých klíšťat větší než počet infikovaných nymf a larev. Počet infikovaných klíšťat na území ČR kolísá od 1 % do 25 %. Na obrázku 2 je možno porovnat velikost jednotlivých stadií klíštěte *Ixodes ricinus*. Strana nejmenšího čtverce měří 1 mm. Larva je vpravo nahoře, nymfa vlevo dole, imago obou pohlaví ve zbývajících částech. V jiných oblastech světa se na přenosu nákazy podílejí další typy klíšťat a klíšťáků. Riziko přenosu nákazy po zákusu infikovaného klíštěte je závislé na délce sání. Do 24 hodin po zákusu je riziko přenosu malé, naopak po 72 hodinách je značně vysoké. Morbidita Lymfské boreliózy je v ČR udávána 14-17/100 000.



Obr 2

Patogeneze onemocnění

Není příliš známá. V místě vstupu infekce dojde k pomnožení borelií a u některých jedinců k časně hematogenní diseminaci (i při léčbě antibiotiky). V lidském organismu lze nalézt borelie jak extracelulárně, např. v krvi a likvoru, tak intracelulárně, např. ve fibroblastech nebo Langerhansových buňkách. Perzistence borelií v lidském organismu je možná, a to i po opakovaném dlouhodobém podávání vysokých dávek antibiotik. Reinfekce jiným subtypem borelie je prokázána a reinfekce stejným typem je pravděpodobně možná. Na poškození orgánů se podílí:

- poškození endotelu cév zásobujících daný orgán
- přítomnost borelií přímo v cílovém orgánu
- v některých případech pravděpodobně i imunitní odpověď hostitele.



Klinický obraz

U většiny infikovaných proběhne nákaza inaparentně nebo s nevýraznými celkovými příznaky. Toto tvrzení je možno doložit vysokým výskytem specifických IgG protilátek u zdravé populace, který v ČR kolísá od 5,9 % v jižních Čechách až po 45 % v okrese Mladá Boleslav. Klinicky manifestní formy jsou obvykle tříděny do následujících skupin:

- a) časné lokalizované onemocnění
- b) časné diseminované onemocnění
- c) chronické (perzistující) nebo pozdní onemocnění.

Časné lokalizované onemocnění

Vzniká 1-32 dnů po záuku klíštěte a může být provázeno celkovými příznaky ve formě subfebrilií, myalgií, artralgií, bolestí hlavy a generalizované lymfadenopatie. Stejně příznaky mohou být i projevem diseminace a poškození orgánů. Kožní projevy tohoto stadia jsou velmi rozmanité. Klasický migrující erytém je přítomen v 50-70 %, zbývající počet je tvořen netypickými makulami, papulami a vezikulami.

Časné diseminované onemocnění

Postižení jednoho nebo více orgánů vzniká týdnem až měsíci po nákaze. Nejméně u poloviny nemocných se jedná o první projev nákazy. V Evropě je méně časté postižení kloubů a myokardu než v USA, výrazně častější je postižení CNS a periferních nervů. Za možnou příčinu tohoto stavu je považován rozdíl ve výskytu jednotlivých subtypů borelií na obou kontinentech.

Nejčastější projevy postižení jednotlivých orgánů:

CNS: encefalitidy, meningoencefalitidy, postižení periferních nervů, polytypní radikulitidy, meningopolyneuritida Garin-Bujadoux-Bannwarth, myelitidy, periferní neuropatie.

Kůže: sekundární anulární projevy, lymfadenosis benigna cutis.

Srdce: nejčastějším projevem jsou A-V bloky, myokarditidy jsou vzácnější.

Pohybový aparát: monoartritidy nebo oligoartritidy, myositidy.

Méně časté je postižení jater, oka, lymfatického systému a dalších orgánů.

Chronické (perzistující) onemocnění

Vzniká měsíce a roky po nákaze a u řady pacientů se jedná o vůbec první projev nákazy. Postižení CNS probíhá pod obrazem chronické encefalitidy, radikulomyelitidy, poškození mozkových nervů. Pro možné kombinace a velkou variabilitu je často používán termín chronická neuroborelióza. Periferní neuropatie jsou často asociovány s kožními projevy chronické boreliózy, které jsou známy pod názvem acrodermatitis chronica atrophicans. Chronické artritidy, nejčastěji kolenních kloubů, jsou obecně známé, ale průkaz vztahu boreliové infekce k postižení kloubů patří k nejobtížnějším.

Diagnostika

I při respektování obecného pravidla pro stanovení diagnózy u přenosných nemocí, tj. využití epidemiologické anamnézy, klinického obrazu a přímého a nepřímého průkazu nákazy, jsme v praxi u Lymfické boreliózy odkázáni většinou na poslední ze tří uvedených možností. V epidemiologické anamnéze je údaj o záuku klíštěte přínosný tehdy, dojde-li po erytému k rozvoji orgánového poškození. Klinický obraz umožňuje stanovit diagnózu spíše výjimečně, a to především při postižení kůže. Ve většině případů zůstává nejdůležitější pro stanovení diagnózy přímý a nepřímý průkaz boreliové nákazy. V následujícím přehledu jsou shrnuty nejpoužívanější postupy.

Přímý průkaz:

- přímá mikroskopie v zástinu nebo mikroskopie s fázovým kontrastem
- imunoelektronová mikroskopie
- PCR
- kultivace a následná mikroskopie

Nepřímý průkaz:

- humorální imunita - průkaz protilátek proti směsi antigenů metodou ELISA
- průkaz protilátek proti definovanému antigenům (Western blot)
- buněčná imunita - proliferace T-lymfocytů

Úskalí těchto metod:

Kultivace - vyžaduje finančně náročné Kellyho médium, pomalý růst, malá zachytlost.

Přímá mikroskopie biologického materiálu - zanedbatelná zachytlost.

Imunoelektronová mikroskopie - náročná, málo dostupná, zachytlost do 50 %, pozitivní nález však nelze zpochybnit.

PCR - ani tato perspektivní metoda nemá 100% senzitivitu a specifčnost, pro velkou citlivost jsou možné falešně pozitivní výsledky.

Sérologie - při použití celotělového sonifikovaného antigenu (resp. směsi antigenů) jsou časté falešné pozitivní i falešné negativní výsledky. Falešná pozitivita může být způsobena antigenní příbuzností s jinými patogenními a nepatogenními bakteriemi, stimulací B-lymfocytů při jiné chorobě a dále při vysokém titru ANF nebo RF. Falešná negativita je přičítána vyvázání protilátek v imunokomplexech nebo špatně nastaveným laboratorním soupravám. Vyšetření protilátek proti definovaným antigenům má také řadu praktických úskalí, která nezaručují uspokojivou senzitivitu a specifčnost.

Terapie

Kauzální terapie je limitována následujícími problémy. Citlivost in vivo neodpovídá citlivosti in vitro.

Zlepšení klinického stavu, např. ústup erytému, nemusí znamenat eliminaci borelie z organismu. Průkaz borelií v krvi či likvoru se daří i po opakovaném a dlouhodobém podávání vysokých dávek penicilínu nebo ceftriaxonu a je zřejmé, že perzistence v organismu je možná a u některých jedinců obtížně ovlivnitelná. V současné době jsou doporučována následující antibiotika:

Časné lokalizované stadium

dospělí:

deoxymykoin 2x 100 mg 10-30 dnů

amoxicilin 3x 500 mg 10-30 dnů

erytromycin 4x 250 mg 10-30 dnů (jen při nemožnosti podat předchozí antibiotika)

děti do 9 let:

amoxicilin 60 mg/kg/den

V-PNC 50 000 j/kg/den vše 10-30 dnů

erytromycin 30 mg/kg/den

Časné diseminované stadium a chronická forma.

První kúra vždy parenterálně podaným antibiotikem
dospělí:

ceftriaxon 3-4 g/den

cefotaxim 3-6 g/den vše 3-4 týdny

PNC-G 24 mil.j./den

při alergii na PNC a cefalosporiny

CHLMF 50 mg/kg/den

děti:

ceftriaxon 75-100 mg/kg/den

cefotaxim 90-180 mg/kg/den vše 3-4 týdny

PNC-G 300 000 j/kg/den

Prevence

Při pobytu v přírodě nosit vhodný světlý oděv s uzavěrem přechodu mezi obuví a kalhotami doplněný o použití repelentů. Po návratu pečlivá prohlídka povrchu těla a včasné odstranění klíšťat. Aktivní imunizace je zatím problematická.

Závěr

Po téměř dvaceti letech výzkumu a praktických zkušeností zůstává Lymská borelióza medicínským problémem po stránce diagnostické i terapeutické. Diagnóza je jednoznačná pouze v případech, kdy po zákusu klíštěte dojde k rozvoji vyhraněného klinického obrazu provázeného sérokonverzí nebo je borelie prokázána v postiženém orgánu. Mnohem častější jsou případy, kdy klinický obraz připouštějící jak boreliózu, tak jinou diagnózu, je provázen přítomností IgG protilátek proti boreliím. Tyto situace jsou velmi časté vzhledem k vysokému výskytu protilátek proti boreliím v populaci a polymorfním klinickým projevům boreliózy. Rozhodnutí o léčbě pak musí být vždy individuální. Lze jen doufat,

že se v dohledné dobělepší naše diagnostické a terapeutické možnosti a výsledky našeho snažení budou uspokojivější.

Literatura

1. BURGDORFER, W. et al.: Lyme Disease - a tick-borne spirochetosis? Science, 216, 1982, p. 1317-1319.
2. COUCH, P. - JOHNSON, C. E.: Prevention of Lyme Disease. AJHP, 49, 1992, s. 1164-1173.
3. COYLE, P. K.: Neurologic Complications of Lyme Disease. Rheum. Dis. Clin. North Amer., 19, 1993, č. 4, s. 993-100.
4. GRUBHOFFER, L. et al.: Hemagglutination activity of Borrelia burgdorferi and B. recurrentis, Institute of Parasitology, Czech Academy of Science.
5. HANSEN, H.: Lyme Neuroborreliosis: Improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark 1985-1990. Acta Neurol. Scand., Suppl., 89, 1994, č. 151, s. 1-44.
6. HULINSKÁ, D.: Isolation and Characterization of Spirochetes from Skin, Cerebrospinal Fluid, Blood of Patients with Clinical Lyme Borreliosis. 1th Czechoslovak Days on Borreliosis. Abstrakta. October 29.-30. 1992, Prague.
7. JANOVSÁ, D. et al.: Lyme borreliosis in Czech Republic - The Comparison of Three Antigens by ELISA. Abstrakta. 1th Czechoslovak Days on Borreliosis. Abstrakta. October 29.-30. 1992, Prague.
8. JANOVSÁ, D. et al.: Epidemiological Survey of Lyme Disease in Czech Republic. 1th Czechoslovak Days on Borreliosis. Abstrakta. October 29.-30. 1992, Prague.
9. JANOVSÁ, D. et al.: Detection of Antibodies to Borrelia burgdorferi in Circulating Immune Complexes. 1th Czechoslovak Days on Borreliosis. Abstrakta. October 29.-30. 1992, Prague.
10. KAWABATA, H. - MASUZAWA, T. - YANAGIHARA, Y.: Genomic Analysis of Borrelia japonica Sp. Nov. Isolated from Ixodes ovatus in Japan. Microbiol. Immunol., 37, 1993, p. 843-848.
11. MAGID, D. et al.: Prevention of Lyme Disease after Tick Bites. A Cost-Effectiveness Analysis. New England J. Med., 327, 1992, č. 8, s. 534-563.
12. NOCTON, J. et al.: Detection of Borrelia burgdorferi DNA by Polymerase Chain Reaction in Synovial Fluid from Patients with Lyme Arthritis. New England J. Med., 330, 1994, s. 229-234.
13. OSTROCK, B. E. - ATHREYA, B. H.: Lyme Disease - Difficulties in Diagnosis and Management. Pediatr. Clin. North Amer., 38, 1991, č. 3, s. 535-553.
14. PREAC-MURSIC, V. et al.: Active Immunization with pC Protein of borrelia burgdorferi Protects Gerbils against B. burgdorferi Infection. Infection, 20, 1992, č. 6, s. 342-349.
15. STEERE, A. C. et al.: Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum., 20, s. 7-17.
16. STEERE, A. C.: Current Understanding of Lyme Disease. Hospital Practice., 1993, s. 37-44.
17. STERNSTEDT, G.: Therapeutic Aspect of Lyme Borreliosis. Clin. Dermatol., 11, 1993, s. 423-429.
18. TILTON, R. C. - RYAN, R. W.: The Laboratory Diagnosis of Lyme Disease. J. Clin. Immunology, 16, 1993, č. 3, s. 208-214.
19. WEBER, K. - BURGDORFER, W.: Aspects of Lyme Borreliosis. Berlin-London-New York, Springer-Verlag 1992, s. 1-384.

Klíčová slova: Lymská borelióza; Sérodiagnostika - metody; Immunoblotting; PCR; Immuno capture elektronová mikroskopie.

Do redakce došlo 1. 12. 1994