

Lymeská borrelióza – hodnocení laboratorních výsledků a indikace léčby

MUDr. Hana Roháčová

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, FN Na Bulovce, Praha

Lymeská borrelióza patří na území České republiky k poměrně často se vyskytujícím onemocněním. Klinické obrazy lymeské borreliózy jsou velmi rozmanité, takže se s pacienty s tímto onemocněním může setkat lékař v řadě oborů. Jasně klinické formy diagnostické potíže většinou nečiní. Avšak existuje celá řada klinických obrazů, které nejsou zcela typické, takže rozhodnutí, zda se o toto onemocnění jedná či nikoliv, je daleko obtížnější. Právě zde je velmi důležitá znalost hodnocení laboratorních nálezů. Článek by měl napomoci v rozhodování při diagnostice tohoto onemocnění a jeho léčbě. Nicméně již v úvodu je třeba konstatovat, že ne vždy i odborník zabývající se touto problematikou si je naprosto jist při úvodním vyšetřování pacienta. Často teprve další průběh, respektive efekt léčby, přinese jasno v diagnóze.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, postborreliový syndrom, sérologické vyšetření, polymerázová řetězová reakce, elektronová mikroskopie, antibiotická léčba.

Lyme borreliosis – evaluation of laboratory results and indication for treatment

Lyme borreliosis numbers among the relatively common illnesses occurring in the Czech Republic. The clinical picture of Lyme borreliosis is extremely varied; therefore, doctors from a range of specialties can encounter these patients. While clear-cut cases most often do not present a diagnostic problem, there is a whole number of clinical pictures that are not at all typical. As a result, determining whether or not the illness in question is indeed Lyme borreliosis can be much more difficult. This fact makes a knowledge of laboratory findings assessment very important. This article should be of help in decision-making in the diagnosis and treatment of the illness. However, it should be said at the outset that even specialists in this field can't be completely certain of their diagnosis in the course of an initial examination. Often it is only after the disease has progressed or the effects of treatment have become apparent that the diagnosis is certain.

Key words: lyme borreliosis, post-borreliosis syndrome, serological examination, polymerase chain reaction, electron microscopy, antibiotic treatment.

Med. Pro Praxi 2010; 7(8 a 9): 344–346

Epidemiologie

Lymeská borrelióza (LB) je zoonóza, která je na území České republiky hlášena v počtu několika tisíc ročně. V roce 2008 to bylo 4 350 hlášených onemocnění, v roce 2009 3 863 onemocnění. Rezervoárem jsou teplokrevná zvířata od drobných zemních savců až po vysokou zvěř. Nedávný výzkum prokázal například velkou proměřenost u černé zvěře, kde se séroprevalence LB pohybovala průměrně ve krajích na hodnotě 12,8 % (1). Vektorem přenosu na zvířata i člověka je klíště *Ixodes ricinus*. Je nutno zdůraznit, že samotný fakt přisátí klíštěte může být důležitou anamnestickou stopou, avšak ani údaj negativní v tomto směru LB nevylučuje (2). Zárodečné formy klíštěte jako jsou larvy a nymfy jsou velmi často zdrojem infekce také. Pro jejich vzhled a velikost jsou často přehlédnutelné. Tedy i samotný údaj o pobytu člověka v přírodě je významným epidemiologickým faktem. Důležitá je také doba přisátí klíštěte, která musí být obvykle nejméně 24 hodin, aby mohlo dojít k proniknutí bakterií do těla hostitele. Přenos hmyzem, který může borreliie obsahovat (3), je prakticky odmítán. Nelze vyloučit, že při kontaminaci kůže nebo

spojivek rozdrčeným tělem hmyzu mohou pohyblivé bakterie penetrovat mikrooděrkami. Tento způsob přenosu je však jen okrajový.

Etiologie

Vyvolavatelem onemocnění je pohyblivá spirochetální bakterie rodu *Borrelia*. Při jejím objevení v 80. letech dvacátého století se mělo za to, že se jedná o jeden antigenní druh. V současné době je již známa celá řada patogenních druhů borrelií a jejich počet bude pravděpodobně narůstat. Nejvýznamnější z hlediska výskytu lidských onemocnění je komplex *Borrelia burgdorferi* sensu lato, který obsahuje *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* a *B. afzelii*. Ve všech druzích se dají rozlišit ještě antigenní subtypy (4). Borreliie jsou bakterie poměrně komplikovaně utvářené a byla u nich zjištěna celá řada antigenních struktur, které jsou zodpovědné za vyvolání protilátkové odpovědi. Avšak tyto reakce mohou být v řadě případů zkřížené s jinými bakteriemi například s treponematy, leptospirami a dalšími. Tento fakt významně znesnadňuje hodnocení sérologických výsledků při netypickém klinickém obraze. Borreliie obsahují antigeny bičíkové,

povrchové i cytoplazmatické. Je známa afinita jednotlivých druhů borrelií k určitým tkáním. U *B. afzelii* ke kůži, u *B. garinii* ke tkání nervové, u *B. burgdorferi* sensu stricto ke kloubům. Nicméně je prokázáno, že tato afinita není absolutní a že všechny patogenní druhy borrelií jsou schopny vyvolat postižení různých tkání.

Imunologická charakteristika borrelií je důležitá pro pochopení patogeneze, sérodiagnostiky a konečně i pro vývoj očkovací látky. Imunodominantní proteiny jsou odpovědné za časnou protilátkovou odpověď. Jde především o antigeny OspC a p41. U pozdních forem je potom nacházeno široké spektrum antigenů.

Patogeneze a histopatologie onemocnění

Ne každé klíště, které obsahuje borreliie, je zdrojem onemocnění lymeskou borreliózou. Vliv hrají imunologické faktory makroorganismu, ale i antigenní výbava mikroorganismu, jeho schopnost odolávat fagocytóze, adherovat k epiteliálním či mozkovým buňkám a pronikat do nich. Po proniknutí do kůže se borreliie množí. Mohou zůstat v místě primární léze a vést ke vzniku

migrujícího erytému a/nebo se dostávají do záchytných míst retikuloendotelového systému, tj. mízních uzlin, kde vyvolají primární imunologickou odpověď. V obraně makroorganismu hraje roli buněčná i protilátková odpověď.

Klinické formy

Jsou velmi pestré. Onemocnění se dělí schematicky do několika stadií na časně lokalizované a diseminované a pozdní diseminované. Chronických forem je v pozdním stadiu jen zhruba 10%. U nemocných s chronickými potížemi je však někdy obtížné zhodnotit, zda se nejedná o změny v rámci postborreliového syndromu, kdy se mohou významně uplatnit i změny psychosomatické. Mezi nejčastější postižení při LB patří kožní formy. Jde o migrující erytém (EM), borreliový lymfocytom, chronickou atrofickou akrodermatitidu (ACA). Také postižení muskuloskeletálního aparátu se objevuje v několika klinických formách jako artritidy, tendovaginitidy, bursitidy aj. Hojně je zastoupena i forma neurologická se zánětlivým postižením centrální i periferní nervové soustavy a s typickým postižením hlavových nervů. Vzácná je naopak forma kardiální nebo oční či jaterní (5, 6). Působením infekčního agens v diseminovaném pozdním stadiu může dojít až k navození imunopatologických změn, které mají charakter systémové odpovědi a sama antibiotická léčba může mít již nedostatečný efekt.

Diagnostické možnosti

Diagnostické možnosti LB jsou sice poměrně široké, ale v řadě případů stále narážejí odborníci na problém, zda se jedná o aktivní LB, stav po tomto onemocnění či jen nespecifickou protilátkovou odpověď. Při vyšetřování LB lze využít tzv. přímých i nepřímých metod. Tj. v prvním případě vyšetření pomocí elektronového mikroskopu, velmi vzácně kultivace či naopak dnes prakticky běžně používaných genetických sond v podobě polymerázové řetězové reakce (PCR) a jejích modifikací. Rutinně jsou však při prvním vyšetření používány metody nepřímé, tj. vyšetření pomocí protilátek. Toto vyšetření však, jakkoliv je přínosné, má celou řadu možných úskalí.

Po objevení LB byla využívána nejprve metoda nepřímé imunofluorescence. Vzhledem k nízké specifitě a senzitivitě se nepřímá imunofluorescence však dnes využívá málo. Rovněž málo se používá metoda nepřímé hemaglutinace. Jako první test, který se v současné době při podezření na LB provádí, je test imunoenzymatický technikou ELISA. Při jeho použití jsou vyšetřovány protilátky typu IgM i IgG. Vyšetřují se jak

z krve, tak z mozkomíšního moku i synoviální tekutiny. Tvorba protilátek je však poměrně pozdní. Jejich detekce začíná ve 2.–4. týdnu po infekci, kdy se tvoří nejprve protilátky třídy IgM, následovány jsou protilátkami IgG. Vrchol tvorby protilátek typu IgM je mezi 3.–8. týdnem. U většiny nemocných hladiny protilátek typu IgM klesají, u části osob však přetrvávají velmi dlouho, někdy i řadu let (7)! Bylo však prokázáno, že při včasné zahájení antibiotické léčby nemusí vůbec dojít k tvorbě protilátek a aktivace imunitního systému se projeví pouze silnou proliferací T lymfocytů. Přestože moderní ELISA testy jsou značně senzitivní, může při jejich použití dojít jak výsledkům falešně pozitivním, tak falešně negativním. Pomineme-li v obou skupinách možnost laboratorní chyby, pak příčinou falešné positivity může být zkřížená reakce s jinými spirochetálními bakteriemi, tj. s leptospirami nebo treponematy, nepatogenními borreliemi, které jsou součástí normální flóry dutiny ústní. Při polyklonální aktivaci například při infekci virem Epstein a Barrové jsou též často detekovány pozitivní protilátky, totéž platí při pozitivitě revmatoidního faktoru či pozitivních autoprotilátkách (antinukleární faktor). Také u gravidních žen jsou zaznamenávány falešně pozitivní nálezy. Při testování zdravých dárců krve bylo zjištěno, že zhruba 10% z nich je sérologicky pozitivních na LB. Při falešně negativním výsledku může jít o počáteční stadium infekce, kdy protilátky ještě nejsou vytvořeny nebo je jejich množství pod detekovatelnou hranicí, či se nevytvořily při promptním nasazení antibiotika. Další možnou příčinou je tvorba imunokomplexů antigen-protilátka. K odhalení poslední příčiny falešné negativy zahájily některé laboratoře detekci těchto imunokomplexů v představě, že tento způsob vyšetřování povede ke zjištění velké části séronegativních osob s klinickými projevy LB. Ukázalo se však, že tato metoda není příliš přínosná, a proto se prakticky neprovádí. Posun v nepřímé laboratorní diagnostice byl zaznamenán při vyšetřování testy, které využívají jednotlivých antigenů borrelií. Jedná se o testy imunodot a western blot.

Vzhledem k různým klinickým obrazům, které se mohou při LB objevit a které často nejsou zcela přesvědčivé i vzhledem k možným pozitivním sérologickým nálezům, patří LB mezi onemocnění, v jejichž diagnostice a léčbě se poměrně často chybí. Nelze dát v řadě případů jednoznačný návod, resp. pacienta zařadit do určité „škatulky“, ale je třeba mít vyznačen směr, který by možný omyl ošetřujícího lékaře omezil na minimum.

Kdy má lékař pomýšlet na onemocnění LB? Jasně klinické jednotky obvykle potíže nečiní. Patří mezi ně EM, borreliový lymfocytom, ACA. Rovněž u přesvědčivě vyjádřeného Bannwarthova syndromu je diagnóza již v úvodu vyjádřena s velkou pravděpodobností. Naproti tomu stavy provázené nespecifickými potížemi, jako jsou artralgie, myalgie, bolesti hlavy, únavnost a řada dalších, bývají chybně uzavřeny jako LB při nálezu pozitivních protilátek proti této nemoci, aniž by byly laboratorně dále ověřeny konfirmačním testem či se pátralo po jiné možné příčině. LB se do značné míry stala „módní“ diagnózou při různých nespecifických potížích. Není chybou na LB pomýšlet i v těchto případech, ale je nutné ji pregnantně potvrdit či vyloučit.

U pacienta přicházejícího s projevy EM není diagnóza potíže. V epidemiologické anamnéze zjišťujeme údaje o přísátí klíštěte, pobytu v přírodě. Tyto údaje jsou však jen pomocné. EM je důvodem k podání léčby bez znalosti dalších laboratorních vyšetření. Tedy negativní protilátková odpověď neznamená, že terapie nebude zahájena. Protilátky v době EM nemusí být totiž ještě vůbec vytvořeny a nelze vyloučit, že neléčené EM může vést ve větším procentu k vývoji pozdních stadií LB než v případech, kdy byla léčba časně stadium správně podána. Diagnostické rozpaky mohou nastat v případě nespecifických potíží chřipkového charakteru, které mohou časně stadium provázet. Zde již musíme vycházet ze sérologických nálezů, event. doplněných přímou metodikou. Právě v těchto případech je zjišťování epidemiologických dat nezbytné. Pokud je v anamnéze uváděno přísátí klíštěte, nelze zapomenout na jinou možnou příčinu těchto potíží. Tou je klíšťová encefalitida nebo ehrlichioza (anaplazmóza). I jejich prodromální příznaky bývají chřipkového charakteru. Typický je pro první z nich dvoufázový průběh, kdy ke druhé fázi dojde po několikadenním bezpříznakovém období. Diagnostika je sérologická a obvykle nečiní potíže. Čili pokud se nepotvrdí jiná příčina potíží a dojde k sérokonverzi protilátek proti LB či se jejich hladina významně změní, lze s velkou pravděpodobností předpokládat, že se o toto onemocnění jedná a zahájit léčbu běžnou pro časně stadium LB.

Naprostě se však nedoporučují odběry „pro jistotu“. Stává se, že se klient chce ujistit, že je zdrav například po absolvování dovolené, kdy měl přísáté klíště. Aniž má jakékoliv potíže žádá odběr na LB. Pokud lékař podlehe a odběr provede, vystavuje možným dalším problémům nejen klienta, ale i sebe. Poměrně velká část

naší populace má detekovatelnou pozitivní protilátkovou odpověď, jejíž možný původ je zmíněn. Po obdržení výsledku je tedy konstatováno, že protilátková odpověď je pozitivní a tedy, že klient má LB. V některých laboratořích je nález ještě doplněn textem, že se jedná o LB akutní či chronickou, v pozdním stadiu, relaps onemocnění apod. Tyto údaje však mohou být zavádějící. Je pouze na ošetřujícím lékaři, jak nález vyhodnotí. Ve všech případech je nutno zdůraznit posouzení klinických a laboratorních nálezů komplexně. Pokud je nález interpretován chybně, je zahájena antibiotická léčba u zdravého člověka, která bývá mnohdy opakována, protože protilátky dále přetrvávají. Do specializované poradny se nezdá dostávat klient po absolvování několika antibiotických kúr s tím, že má LB, kterou se nedaří léčit. Řada z těchto „nemocných“ přijímá s úlevou vysvětlení problému. U nemalého počtu z nich však jsou již navozeny problémy psychosomatického charakteru, které se daří zvládat jen obtížně. Vždy varujícím momentem je sdělení klienta, že se mu při antibiotické léčbě uleví, ale do týdne po jejím ukončení jsou potíže zpět.

Jak postupovat

Správně

1. validní odběr epidemiologické anamnézy
2. klinické vyšetření
3. při podezření na LB odběr protilátek
4. další rozhodnutí dle výsledku

Nesprávně

1. odesílat materiál na průkaz protilátek jako screening
2. požadovat vyšetření protilátek na žádost pacient například proto, že měl přísáté klíště
3. opakovaně „léčit“ protilátkovou odpověď, aniž má pacient potíže
4. při nespecifických potížích se uspokojit nálezem pozitivních protilátek a zahájit léčbu domnělé LB, může dojít k tomu, že není odhalena pravá příčina potíží
5. opakovaně používat antibiotika, pokud má pacient necharakteristické potíže provázené pozitivní protilátkovou odpovědí

Léčba

Léčba LB je antibiotická. Pro její zahájení je nezbytná jak znalost laboratorních nálezů, tak objektivní nález. Tyto dva parametry musí být posuzovány vždy současně. Spektrum antibiotik podávaných při LB se významně nemění, i když byla prováděna celá řada studií zaměřena na druhy antibiotik, délku jejich podávání i jejich kombinace s přípravky imunomodulačními, kortikosteroidy apod. Základem zůstávají perorální antibiotika doxycyclin, amoxicillin, azithromycin, cefuroxim axetil. U neurologických a kardiálních forem potom cefalosporiny 3. generace cefotaxim, ceftriaxon, krystalický penicilin. Doba podávání se liší podle jednotlivých stadií a kolísá mezi 2 až 4 (6 týdnů). U azithromycinu je vzhledem k jeho vlastnostem výhodou přerušované

podávání. Opakované podávání antibiotik je indikováno při reinfekci LB, relapsu onemocnění, nikoliv při přetrvávajících protilátkách po léčbě (8, 9).

Literatura

1. Juricová Z, Hubálek Z. Serologic Survey of the Wild Boar for *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 2009; 9(5): 479–482.
2. Roháčová H. Lymeská borrelióza. Jesenius Maxdorf, 2005.
3. Hubálek Z, et al. Investigation of hematophagous arthropods for borreliae, summarized data 1988–1996. Folia parasitologica 1998; 45: 67–72.
4. Bisset ML, et al. Charakterization of *Borrelia burgdorferi* strains isolated from *Ixodes pacificus* ticks in California. Journal of Clinical Microbiology 1984; 25: 2296–2301.
5. Říčařová R, Štruncová V, Plíšková Š, et al. Přední uveitida při Lymeské borrelióze. Čs. Oftal. 1995; 51(1): 34–38.
6. Bartůňek P, Mrázek V, et al. Boréliová infekce při dilatační kardiomyopatii: coincidence nebo příčina?, Cor Vasa 1998; 40(1): 50–54.
7. Craft IE, et al. Antibody response in Lyme disease: evaluation of diagnostic tests. J. Inf. Dis, 1984; 149: 789–785.
8. Selzer EG, et al. Long term outcomes of person with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609.
9. Gardner P. Long term outcomes and management of patients with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 658.

MUDr. Hana Roháčová

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, FN Na Bulovce
Budínova 2, 181 81 Praha 8
hana.rohacova@fnb.cz

