

Súčasné trendy v diagnostike a liečbe neuroboreliózy

MUDr. Ladislav Gurčík

Neurologické oddelenie VNSP Levoča

Lymeská borelióza je u nás v súčasnosti najčastejšie kliešťom prenášané ochorenie. Aby sa mohla infekcia preniesť z vektora na človeka, doba prisatia kliešťa musí byť minimálne 12–24 hodín. Ochorenie sa môže veľmi často prejavovať necharakteristickými symptómami, čo nezriedka vedie k diagnostickým omylom. V jednotlivých štádiách boreliózy môžu byť u pacientov tak typické, ako aj atypické symptómy. V prvom štádiu sa u cca 60 % infikovaných jedincov vyskytuje erythema migrans (EM), medzi ďalšie typické príznaky patria bolesť hlavy, kĺbov, svalov a únava. Po niekoľkých týždňoch nasleduje druhé štádium včasnej diseminovanej infekcie s neurologickým, kardiovaskulárnym alebo kĺbnym postihnutím. Tretie, neskoré štádium Lymeskej boreliózy, je charakterizované mono- alebo oligoartritídou najčastejšie kolenného kĺbu, chronickou atrofickou akrodermatitídou, chronickou encefalomyelitídou, polyneuritídou alebo progresujúcou encefalo(myelo)patiou. Diagnóza neuroboreliózy sa stanoví väčšinou na základe anamnestických údajov, klinického obrazu, zobrazovacích metód (MRI, SPECT) s pomocou nepriamych a priamych sérologických a likvorologických analýz. V liečbe neuroboreliózy je liekom voľby parenterálne aplikovaný ceftriaxon.

Kľúčové slová: neuroborelióza, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus*.

Current trends in diagnosing and treatment of neuroborreliosis

Currently, Lyme borreliosis is the most common tick-borne disease in our country. For a vector-to-human transmission to occur, an infected tick has to be attached for at least 12–24 hours. The disease may frequently be manifested by nonspecific symptoms, which may commonly result in misdiagnosis. In particular stages of borreliosis, many patients may present with both typical and atypical symptoms. In the first stage, approximately 60 % of infected individuals present with erythema migrans (EM), other typical symptoms include headache, joint ache, muscle ache, and fatigue. The second stage of early disseminated infection follows several weeks later, with neurological, cardiovascular, or articular involvement. The third, late stage of Lyme borreliosis, is characterized by mono- or oligoarthritis, most commonly of the knee joint, acrodermatitis chronica atrophicans, chronic encephalomyelitis, polyneuritis, or progressive encephalo(myelo)pathy. The diagnosis of neuroborreliosis is mostly based on the patient's history, clinical presentation, imaging techniques (MRI, SPECT) and by using direct and indirect serological and cerebrospinal fluid analyses. The drug of choice in the treatment of neuroborreliosis is parenteral ceftriaxone.

Key words: neuroborreliosis, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes ricinus*.

Neurol. pro praxi 2009; 10(3): 184–190

Zoznam skratiek

BBK32 – fibronectin-binding lipoprotein on *Borrelia burgdorferi*
BSK medium – Barbour-Stoenner-Kelly medium
CXCL13 – chemokine (C-X-C motif) ligand 13 (B-cell chemoattractant)
DbpA – decorin-binding protein A
EM – erythema migrans
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay
Osp – oligodendrocyte specific protein
PCR – polymerase chain reaction
SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
VlsE – variable surface antigen

Úvod

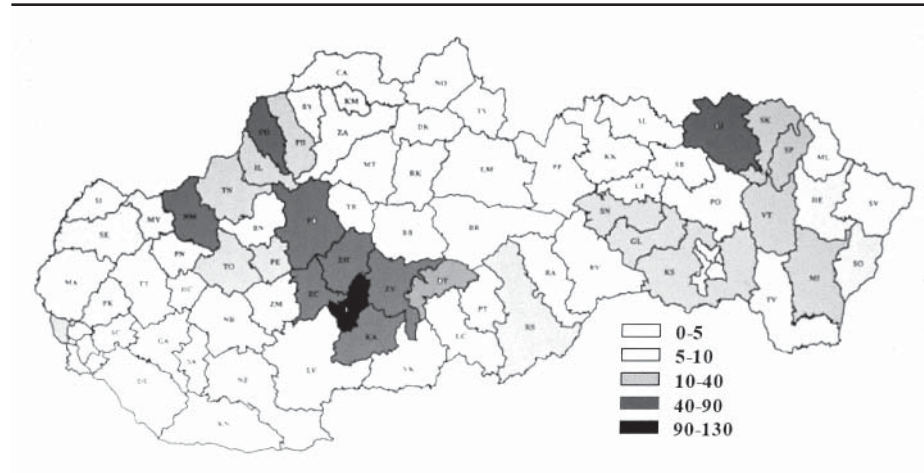
Lymeská borelióza je antropozoonóza, rozšírená v miernom pásme severnej pologule, vyvolaná spirochétou *Borrelia burgdorferi* sensu lato. V súčasnej dobe patrí medzi najčastejšie sa

vyskytujúce neuroinfekcie. Jej incidencia má na našom území cyklický charakter a v poslednom desaťročí predstavovala na Slovensku 12,7 prípadov/100 000 obyvateľov ročne s typickým sezónnym maximom. Oblasť s najvyšším rizikom výskytu ochorenia sú na Slovensku v okolí Banskej Štiavnice, Zvolena, Žiaru nad Hronom, Nového Mesta nad Váhom, Púchova a Bardejova (obrázok 1), v Česku je najviac hlásených prípadov v okresoch Frýdek-Místek a Příbram (obrázok 2). Údaje sú skreslené jednak neochotou zodpovedných pracovníkov boreliózu hlásiť a jednak skutočnosťou, že sa často infikujú rekreatanti a chalupári, ktorí majú trvalé bydlisko v iných okresoch. Podľa Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (U. S. CDCP) zostáva v USA 6–12 % prípadov Lyme disease nehlásených.

Prvý literárne podložený údaj o acrodermatitis chronica atrophicans ako o jednom z prejavov boreliózy sa objavil pravdepodobne

už v roku 1883. V roku 1922 publikovali Garin a Bujadoux prípad meningopolyneuritídy, ktorá nadväzovala na výskyt kožného erytému. Asi po 20 rokoch referoval Bannwarth o viacerých pacientoch, u ktorých sa po prisatí kliešťa rozvinuli príznaky radikulitídy alebo multifokálneho postihnutia nervového systému. Vzťah medzi EM a meningoradikuloneuritídou uviedol až v roku 1966 Schaltenbrand, ani ten však ešte neobjasnil etiopatogenetickú súvislosť oboch klinických prejavov. Názov ochorenia vznikol v roku 1978, kedy Steere so spolupracovníkmi z Reumatologického oddelenia Yalskej univerzity zistili príčinnú súvislosť medzi epidemickým výskytom artritíd a prisatím kliešťa typu *Ixodes dammini* v mestečku Old Lyme v štáte Connecticut (USA) u 39 detí a 12 dospelých. V roku 1982 izoloval Burgdorfer z kliešťov *Ixodes dammini* pôvodcu ochorenia – spirochétu, ktorá bola

Obrázek 1. Incidencia Lymeskej boreliózy na 100 000 obyvateľov v jednotlivých okresoch Slovenska v rokoch 1994–2003 (Bazovská et al., 2005)



Obrázek 2. Výskyt Lymeskej boreliózy na 100 000 obyvateľov v jednotlivých okresoch Česka v rokoch 1993–2004 podľa miesta získania infekcie (Bartůněk et al., 2006)



zaradená medzi borélie a meno dostala podľa svojho objaviteľa. Z uvedených informácií vyplýva, že Lymeská borelióza nepredstavuje nové ochorenie, ale až objavenie jej pôvodcu odštartovalo pátranie po epidemiologických súvislostiach a mikrobiologických charakteristikách borélií, spoznávanie pestrého klinického obrazu ochorenia a rozmach diagnostických a terapeutických postupov.

Pôvodca Lymeskej boreliózy sa udržiava v zvieracích rezervoároch. Ide hlavne o jeleniu alebo srnčiu zver, myši, veveričky, hraboše, ovce, kozy, psy, vtáky... Ohniská infekcie bývajú aj na území nášho štátu hlavne v oblastiach listnatých a krovinatých porastov, odkiaľ sa šíria prostredníctvom vektorov (u nás predovšetkým kliešť *Ixodes ricinus*, v USA *Ixodes dammini*) na vnímavé osoby. Tieto bývajú väčšinou posledným

článkom infekčného reťazca, od ktorého sa infekcia ďalej nešíri. Dôležitým faktorom pri prenose nákazy je skutočnosť, že kliešte majú tri vývojové štádiá (larva, nymfa, imago), z nich predstavitelia prvých dvoch dosahujú veľkosť 1–2 mm, môžu byť na ľudskom tele ľahko prehliadnuté, borélie však prenášajú do tela človeka rovnako účinne ako dospelé kliešte (Bartůněk et al., 2006).

V súčasnej dobe sú identifikované viaceré patogénne kmene borélií, z nich najdôležitejšie sú *B. burgdorferi sensu stricto* s afinitou ku kĺbovým, *B. afzelii* ku kožným prejavom a *B. garinii* s afinitou k postihnutiu nervového systému. Je známa existencia najmenej 11 genospecies borélií, ich schopnosť meniť antigénne vlastnosti a možnosť asymptomatickej či subklinickej infekcie, o čom svedčí séropozitivita antiboreliových protilátok v triede IgG

cca u 10–20 % zdravej populácie. Monitoring kliešťov a rezervoárových zvierat potvrdzuje výskyt všetkých patogénnych druhov borélií na Slovensku – *B. burgdorferi sensu stricto*, *afzelii*, *garinii*, takisto aj *B. valaisiana* a *B. lusitanae*, ktoré boli ešte v nedávnej dobe považované za nonpatogénne (Hancinová et al., 2003). V USA si na kontakt s kliešťom nespomína 30 %, v Európe až 64 % postihnutých. Neurologické manifestácie sú najčastejšie v západnej Európe, v strednej a severnej prevládajú kožné lézie, v USA kĺbové prejavy. Ochorenie postihuje všetky vekové skupiny, veková distribúcia je bimodálna, pretože výrazný vzostup výskytu ochorenia pozorujeme u 5–14 ročných detí a u dospelých vo veku 55–70 rokov. Ženy sú vo všeobecnosti náchylnejšie na ochorenie než muži v pomere 1,7:1 (Bartůněk et al., 2006). Premorenosť kliešťov boréliami je na Slovensku v priemere asi 10 %, v niektorých ohniskách môže byť vyššia. Známy je aj ich sezónny výskyt s maximom v mesiacoch apríl až november. Okrem boreliózy môžu byť kliešte vektorom aj pre iné antropozoonózy, spomeniem napríklad kliešťovú encefalitídu (5–7 × zriedkavejšia ako Lymeská borelióza), babeziózu, ehrlichiozu alebo tularémiu (Tärnvik et al., 2004). Borélie sú schopné preniknúť do tela človeka aj cez drobné exkoriácie, trhlínky alebo iné kožné defekty, napríklad pri neopatrnom a nechránenom odstraňovaní infikovaného kliešťa. Usídľujú sa v črevnej stene infikovaného kliešťa, počas nasávania krvi sa rýchlo pomnožia, exprimujú vonkajšie proteíny Osp A, B, C, D, E, F, p66, pG, VlsE, prenikajú cez stenu čreva a hemolymfou sú distribuované do všetkých orgánov, vrátane slinných žliaz. K infekcii rany dochádza regurgitáciou natráveného obsahu alebo potriesnením trusom kliešťa. K nakazeniu človeka je potrebná doba prisatia minimálne 12–24 hodín a pravdepodobnosť infekcie stúpa s dĺžkou prisatia kliešťa. Vnímanosť k infekcii je pravdepodobne všeobecná, vyskytujú sa aj reinfekcie. Najčastejšou klinickou formou ochorenia je asymptomatická. Postihnutie nervového systému sa pri Lymeskej borelióze (neuroborelióza) uvádza v 10–15 % (Désirée a Jeffrey, 2007). Inkubačná doba trvá od troch dní až po niekoľko mesiacov, vo väčšine prípadov je v rozsahu 7–14 dní. Pri prepuknutí klinických prejavov môže **choroba prebiehať v troch štádiách**:

■ **I. štádium včasnej lokalizovanej infekcie** – postihuje hlavne kožu v zmysle erythema migrans. Kožná lézia má vo väčšine prípadov priemer väčší ako 5 cm. Najčastejšie nadobú-

da makulárny a anulárny tvar. Zriedkavejšie sa vyskytuje multinodulárny obraz, atypický tvar, tvar streleckého terča, volského oka alebo malý EM s rozmermi menšími ako 5 cm v priemere. Do erytému sa borélie dostanú z miesta prisatia kliešťa per continuitatem. Pre toto štádium nie je typická vysoká teplota, erytém mierne svrbí. Medzi ďalšie príznaky patrí cefalea, únava, myalgie, artralgie – nastupujú približne po mesiaci od vzniku EM a môžu sa zameniť za fibromyalgický syndróm. Pri prítomnosti vysokých teplôt môže ísť o koexistenciu s babeziózou (Wormser et al., 2006).

- **II. štádium včasnej diseminovanej infekcie** – začína týždeň až niekoľko mesiacov po prisatí kliešťa následkom lymfogénneho a hematogénneho šírenia borélií, pričom dochádza k akútnemu zápalu centrálnemu a periférnemu nervového systému, srdca, kĺbov alebo kože. Diseminácia borélií do CNS je závislá na schopnosti adherovať a penetrovať cez cievny endotel a hematoencefalickú bariéru, ktorej napomáha aj určitá proteolytická aktivita borélií a aktivácia systémových cytokínov a ďalších mediátorov zápalu. Pri postihnutí CNS vzniká buď lymfocytárna meningitída, meningopolyradikuloneuritída (Garin-Bujadoux-Bannwarthov syndróm), meningoencefalomyelitída alebo meningoencefalomyelopolyradikuloneuritída s prítomnosťou antiboreliových protilátok v likvore. Meningoencefalomyelopolyradikuloneuritída je charakterizovaná parézami končatín a krutými koreňovými bolesťami akcentovanými nočnými. Bolesťi sú lokalizované prevažne asymetricky na trupe a na končatinách a nedostatočne odpovedajú na bežnú analgetickú liečbu. V akútnom diseminovanom štádiu bývajú pozitívne meningeálne javy (cefalea, opozícia šije, fotofóbia...). Často sú uvedené príznaky kombinované s paraparézou či hemiparézou, organickým psychosyndrómom s nočnými stavmi zmätenosti a kraniálnou neuritídou (s predominantným postihnutím n. VII, nezriedka obojstranným, n. II, V, VIII, okohybných nervov, kraniálnou mononeuropatiou multiplex). V literatúre boli publikované mnohé neurologické a hormonálne abnormality asociované s týmto štádiom ochorenia, napr. mozgový pseudotumor, izolovaný tinnitus alebo SIADH (Perkins, 2006; Steenhoff, 2006). K najbežnejším neurologickým prejavom tohto štádia Lymeskej boreliózy patria meningitída a periférna lézia tvárového

nervu, ktorá býva zamieňaná za Bellovu obrnu a preto sa po jej etiológii nepátra a pravá príčina nelieči. Pri každej periférnej a hlavne obojstrannej lézii tvárového nervu je preto potrebné vylúčiť neuroboreliózu ako jednu z častých etiologických faktorov. Vznik radikuloneuritídy sa vysvetľuje dvomi patomechanizmami – postihnutím nervov hematogénnou cestou alebo šírením infekcie po EM pozdĺž nervov, čo sa označuje termínom spádová neuropatia, plexopatia alebo radikulopatia. Histopatologicky sú prítomné axonálne aj demyelinizačné lézie periférnych nervov s nálezom perivaskulárnych infiltrátov. Najčastejšie býva iritačné senzitivne postihnutie hrudných a lumbosakrálnych koreňov, zvyčajne je asymetrické a nález býva najvýraznejší v dermatóme, na ktorom bol prisatý kliešť. Afekcie cervikálnej intumescencie a cervikálna radikulitída sa vyskytujú – podobne ako afekcie torakálnych a lumbosakrálnych segmentov – relatívne frekventne. Nebývajú však diagnostikované a sú považované za následok spondylogénnej alebo diskogénnej lézie. Meningopolyradikuloneuritída sa niekedy ťažko odlišuje od izolovanej myelitídy, ktorá sa ako samostatná klinická jednotka pri neuroborelióze vyskytuje relatívne zriedkavo, cca u 4 % postihnutých (obrázok 3). K postihnutiu sfinkterov môže viesť okrem myelitídy aj radikulitída L4-S5, čo sa však opäť často vysvetľuje ako syndróm kaudy diskogénnej etiológie, pretože likvor sa v takýchto prípadoch spravidla nevyšetruje.

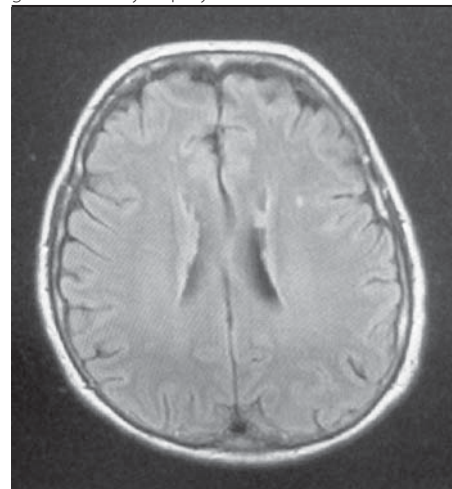
Medzi klinické manifestácie neuroboreliózy u detských pacientov patria bolesti hlavy, meningitída, meningoencefalitída, kraniálne neuropatie (hlavne lézie n. VII, často obojstranné), epileptické paroxysmy, ataxia, chorea, transversálne myelitídy, vestibulárne syndrómy...

- **III. štádium neskorej diseminovanej infekcie** – zasiahnuté orgány sú postihnuté chronickým zápalom v zmysle chronickej encefalomyelitídy (unifokálne alebo multifokálne postihnutie CNS), progredujúcej encefalopatie alebo chronickej polyneuritídy. Vzhľadom na skutočnosť, že väčšina pacientov s Lymeskou boreliózou je diagnostikovaná a liečená už v priebehu choroby, v neskorom štádiu sa ocitne len malé percento postihnutých. Progresia ochorenia do tohto štádia nastane častejšie v organizme oslabenom inou chorobou. Borélie môžu perzistovať

Obrázok 3. T2 vážený MRI obraz boréliovej myelitídy



Obrázok 4. T1 vážený MRI obraz ojedinelých cerebrálnych lézií u pacientky s boréliovou meningoencefalomyelopolyradikuloneuritídou



v organizme mesiace až roky, prevažne vo väzivových štruktúrach.

Chronická encefalomyelitída môže klinicky imitovať prvý atak relaps remitujúcej formy roztrúsenej sklerózy alebo primárne progresívnu formu roztrúsenej sklerózy, v porovnaní s nimi sú však prítomné aj známky postihnutia iných orgánov a prítomnosť špecifických protilátok v sére a likvore. V likvore zvyčajne býva v tomto štádiu lymfocytárna pleiocytóza, mierna až vysoká hyperproteínorachia často s pozitívnymi oligoklonálnymi prúžkami aj pri opakovaných odberoch a normálna glykorachia. Nie je však zriedkavosťou ani normálny likvorový nález. V laboratórnej diagnostike sa na potvrdenie neskorej neuroboreliózy vyžaduje ELISA a imunoblot pozitívita v sére súčasne s dôkazom intratekálnej syntézy antiboreliových protilátok. Je potrebné rozlišovať intratekálne syntetizované pro-

tilátky, vychádzať i z Reiberovho indexu a v prípade pochybnosti vyšetrenie likvoru opakovať, eventuálne pridať aj PCR a elektrónovomikroskopické vyšetrenie. Senzitivita PCR v detekcii boréliovej DNA v likvore je však v chronickom štádiu nízka. Lymeská encefalopatia je klinicky charakterizovaná narušením kognitívnych a behaviorálnych funkcií. Prejavuje sa miernou zmätenosťou buď izolovane (prevažne v nočných hodinách, častejšie vo vyššom veku) alebo v spojení s iným orgánovým postihnutím. Väčšinou chýbajú objektívne príznaky zápalu a v diagnostike býva nápomocná analýza likvoru, MRI a SPECT (u tejto skupiny pacientov a ďalej u pacientov s pseudoneuras-tenickými a exhaustívnymi ťažkosťami po „spornej“ neuroborelióze).

Pri chronickej polyneuritíde je najčastejším klinickým nálezom znížená vibračná citlivosť, elektrofyziologicky dominuje mierne vyjadrená splyvavá mononeuropatia multiplex. Prejavom chronickej boreliózy hlavne po perorálnej ATB liečbe môže byť aj artritída, postihujúca predovšetkým veľké kĺby perzistujúcimi alebo rekurentnými opuchmi a bolestivosťou. Vyskytuje sa častejšie v USA ako v Európe, objavuje sa 3–9 mesiacov po infekcii. Okrem nervového systému a veľkých kĺbov býva chronickou boreliózou zasiahnutá aj koža s klinickým obrazom chronickej atrofickéj akrodermatitídy, prejavujúca sa červenofialovými kožnými léziami lokalizovanými predilekčne na rukách a nohách. Jedná sa však často i o pigmentácie s atrofiou podkožia, svalov, eflúviom chlupov a opuchmi, ktoré sa ponášajú na postflebitický syndróm a žilovú insuficienciu, za ktoré sa často aj zamieňajú. Ostatné orgány bývajú v chronickom štádiu boreliózy postihnuté zriedkavejšie. V posledných rokoch vystupuje do popredia existencia psychiatrickej komorbidity neuroboreliózy, ktorá sa manifestuje ako prvý príznak ochorenia alebo v rámci chronického diseminovaného štádia. Môže sa prejavovať rôzne vyjadrenými poruchami kognitívnych, behaviorálnych, mnestických funkcií, depresiou, anxiou, poruchami spánku, organickými psychózami a demenciou.

Ak nedôjde po I. štádiu ochorenia k potlačeniu infekcie buď vlastným imunitným systémom alebo antibiotikami, dochádza k rozvoju diseminovaného štádia. Po prieniku do nervového

systému spôsobujú borélie toxické a zápalové reakcie, pohybujú sa perineurálne, v likvorových cestách, deštruujú neuróny, gliové bunky, mozgové obaly aj nervové korene. V CNS sa vyskytujú intracelulárne v mobilnej aj cystickej forme hlavne v endotelových a gliových bunkách. Ich činnosťou dochádza k aktivácii bunkovej a protilátkovej imunity, ukladaniu cirkulujúcich imunokomplexov do mikrocirkulácie za vzniku vaskulitídy a následnej trombózy vasa vasorum a nervorum s ischémizáciou mozgu, miechy, koreňov aj periférnych nervov. V neskorších štádiách zohrávajú v patogenéze ochorenia dôležitú úlohu hlavne autoimunitné pochody. V rozvinutom diseminovanom štádiu dochádza k tvorbe demyelinizačných plakov podobne ako pri sclerosis multiplex, štrukturálne zmeny niekedy tiež pripomínajú zmeny pri pokročilých štádiách neuroluesu.

Diagnostické metódy

V diagnostike neuroboreliózy nesmie chýbať analýza cerebrospinálneho moku. Vo včasnom diseminovanom štádiu býva v likvore pleiocytóza spočiatku monocytárna, neskôr prevažne lymfocytárna s počtom elementov 50–1000/3. Obyčajne býva hyperproteinorachia a pozitívna Pándyho testu. Nevyhnutnou podmienkou pre stanovenie diagnózy neuroboreliózy je intratekálna prítomnosť špecifických antiboreliových protilátok tvorených v CNS. Diagnostickým problémom sú hlavne včasné a chronické formy ochorenia, pretože napriek nespornému pokroku v tejto oblasti nie sú hlavne pre neskoré formy neuroboreliózy bežne dostupné dostatočne citlivé a špecifické diagnostické postupy. V súčasnosti používané diagnostické postupy:

- Stanovenie antiboreliových protilátok v sére a likvore metódou ELISA patrí medzi nepriame metódy, má vysokú senzitivitu, avšak nízku špecificitu vzhľadom na vysokú séroprevalenciu (10–20 % dospelých populácie), výskyt skrížene reagujúcich protilátok a výskyt séronegatívnych foriem, čo môže byť v niektorých prípadoch spojené s rizikom stanovenia chybných diagnóz (Perkins et al., 2006). V období včasnej lokalizovanej infekcie býva séropozitivita špecifických protilátok približne v 20–50 %, vo včasnom diseminovanom štádiu v 70–90 %, v neskorom štádiu sa blíži ku 100 % (Wilske et al., 2007). Podobne ako u iných infekcií, aj tu dochádza najskôr k tvorbe protilátok triedy IgM (3–6 týždňov od prisatia kliešťa) s následným switchom na protilátky triedy IgG (po 6 týždňoch). Tieto môžu pretrvávajúť mesiace až roky a bez prítomnosti klinic-

kých symptómov ich pozitivita nie je dôvodom na nasadenie ATB liečby. Intratekálna produkcia antiboreliových protilátok potvrdzuje diagnózu neuroboreliózy, hoci ako nepriama metóda poukazuje na prebiehajúcu alebo už prekonanú infekciu. Naproti tomu prítomnosť samotných borélií možno dokázať pomocou PCR alebo elektrónovou mikroskopiou. Kultivácia z likvoru, krvnej plazmy alebo synoviálnej tekutiny je úspešná zriedkavo (výnimkou je kultivácia bioptického materiálu z ložiska EM). Môže sa stanoviť aj index antiboreliových protilátok ELISA likvor/sérum, pričom hodnota indexu vyššia ako 1 svedčí pre produkciu protilátok v CNS.

- Western blot sa používa ako konfirmačná metóda a využíva sa najmä pri nejasných alebo rozporných výsledkoch základných sérologických metód. Umožňuje analýzu reakcie protilátok proti jednotlivým antigénovým proteínom borélií alebo detekciu rekombinantných antigénov VlsE, BBK32, DbpA, čo eliminuje nízku špecificitu ELISA metódy. Vyšetrenie špecifických protilátok metódou Western blot sa vykonáva s antigénnym lyzátom resp. rekombinantnými antigénmi B. afzelii, B. garinii a B. burgdorferi sensu stricto (v recomblote je zahrnutý aj antigén VlsE).
- Detekciu oligoklonálnych pásov v likvore s následným imunoblotom sa odhalí antigénna špecificita protilátok voči boreliovým antigénom v diferenciálnej diagnostike so sclerosis multiplex.
- Vo včasnej diagnostike neuroboreliózy sa ukazuje prínosné stanovenie hladiny B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) v likvore (Ljostad a Mygland, 2008).
- Dôkaz prítomnosti borélií je v organizme ťažký, no v niektorých prípadoch (hlavne včasné štádiá, chronické infekcie alebo preliečení pacienti) je indikáciou k nasadeniu špecifickej liečby. K takémuto dôkazu je možné využiť kultiváciu, elektrónový mikroskop alebo detekciu špecifickej DNA v tkanivách a telesných tekutinách.
- Elektrónový mikroskop – jeho využitie veľmi závisí na skúsenostiach pracoviska. Má nízku senzitivitu a vysokú špecificitu, vyšetrenie je možné doplniť aj imunodetekčnými metódami.
- Bežné kultivačné metódy (kultivačné pôdy BSK-II, EMEM, Sigma...) slúžia väčšinou na výskumné účely, charakterizuje ich nízka senzitivita vzhľadom na nízke koncentrácie borélií v telesných tekutinách. Kultivácia

Borrelia burgdorferi trvá 2–6 týždňov, z telesných tekutín sa využíva likvor alebo krvná plazma, zo séra je kultivácia zvyčajne neúspešná. V indikovaných prípadoch slúži na dôkaz prebiehajúcej infekcie alebo perzistencie infekcie v tele človeka.

- Detekcia boréliovej DNA pomocou PCR je v súčasnosti jedinou širšie aplikovateľnou priamou metódou dôkazu boréliovej infekcie. Koncentrácia borélií v periférnej krvi je extrémne nízka, vhodnejšie materiály predstavujú v tomto smere bioptická vzorka kože z EM (50–70 % pozitivita), synoviálna tekutina z postihnuteho kĺbu (50–70 % pozitivita) alebo likvor (10–30 % pozitivita) (Wilske et al., 2007). Na pokusoch in vitro bolo dokázané, že borélie sa môžu transformovať v likvore z „mobilnej“ do tzv. „cystickej“ formy, v tomto stave strácajú niektoré antigény a vtedy nie je možné detekovať antiboreliové protilátky pomocou ELISA, len niektoré antigény a DNA baktérií pomocou PCR. Metóda je vhodná aj na potvrdenie perzistencie alebo rekurencie boreliózy. Real-time PCR je modernou diagnostickou metódou, ktorá umožňuje detekciu a kvantifikovanie DNA borélií vo vzorke likvoru, synoviálnej tekutiny alebo moču pomocou špecifickej teploty topenia. Väčšina pacientov je po ATB terapii PCR negatívna (Bartůnek et al., 2006).

Určitým prelomom pre štandardizáciu laboratórnej diagnostiky bolo stanovenie pravidiel U. S. CDCP, kde sa v dvojfázovom sérologickom protokole určuje použitie vysokosenzitívnej screeningovej ELISA, ktorá je nasledovaná imunoblotom alebo Western blotom s vysokou špecificitou za účelom konfirmácie všetkých pozitívnych a hraničných hladín protilátok v triede IgM a IgG. Úlohou ďalšieho výskumu je vyvinúť rýchly screeningový test na diagnostiku Lymeskej boreliózy. Spočiatku sľubná diagnostická metóda Lyme Urine Antigen Test nie je v súčasnej dobe odporúčaná FDA, U. S. CDCP ani Americkým ústavom pre Lymeskú boreliózu.

MRI mozgu a miechy môže v diseminovanom štádiu zobrazit drobné, ale aj rozsiahle a splyvavé, hyperintenzívne aj hypointenzívne, roztrúsenej skleróze podobné lézie s predominantným postihnutím bielej hmoty. Ložiská nemajú topickú predilekciu, bývajú lokalizované v mozgu aj v mieche a ich obraz závisí aj od načasovania výkonu a kvality MRI prístroja. Za účelom skvalitnenia diagnostiky bielo-hmotných lézií sa odporúča kombinácia techník

FLAIR a magnetizačného transferu (Fallon et al., 2008).

Užitočnou metódou v diagnostike cerebrálneho postihnutia pri neuroborelióze je aj SPECT, ktorá môže znázorniť multifokálne arey zníženej perfúzie v kortexe aj subkortikálnej bielej hmoty. Navyše možno využiť fúziu MRI a SPECT, čo prináša nové dôkazy organického pôvodu „neurasteniformných“ ťažkostí v chronickom štádiu.

V MRI obraze môže byť zachytená aj radiokulitída, ktorá je charakterizovaná výrazným enhancementom postihnutých koreňov v T2 vážených obrazoch (Hattingen et al., 2004). EMG upresní prítomnosť neuritíd, radiokulitíd a polyneuropatií. Sluchové a zrakové evokované potenciály prinášajú cenné informácie u pacientov s postihnutím mozgového kmeňa a statoakustickou alebo optickou neuritídou, v diagnostike koreňových lézií možno využiť dermatómové či segmentálne SEP.

Odporúčaná liečba

Diagnóza Lymeskej boreliózy je predovšetkým diagnózou klinickou a v prípade, že pacient nemá neurologické, kožné, kĺbne alebo kardiálne ťažkosti, pozitivita laboratórnych parametrov sa nelieči. V tomto odseku je dôležité upozorniť na fakt, že ak je podozrenie na neuroboreliózu podporené anamnézou prisatia kliešťa s následným erytémom alebo artritickým syndrómom, je chybou pri pozitívnom náleze v likvore vyčkávať s terapiou do potvrdenia positivity antiboreliových protilátok. V rozvinutom štádiu sa pri typickom náleze hyperproteínorachie, lymfocytárnej a mononukleárnej pleiocytózy v likvore odporúča nasadiť ATB liečbu ihneď. V roku 2006 Infectious Diseases Society of America (IDSA) vydalo updatované guidelines pre epidemiológiu, diagnostiku, klinickú manifestáciu, liečbu a prevenciu Lymeskej boreliózy, ehrlichózy a babeziózy a v máji 2007 vydala American Academy of Neurology (AAN) nové guidelines pre terapiu neuroboreliózy u detských aj dospelých pacientov, ktoré sa v niektorých aspektoch líšia od odporúčaní v európskych krajinách.

Antibakteriálna terapia v jednotlivých štádiách ochorenia:

- **Štádium včasnej lokalizovanej infekcie** – liekom prvej voľby je doxycyklin 2 × 100 mg 10–21 dní. Pri alergii, intolerancii alebo kontraindikáciách sa odporúča cefuroxim 2 × 500 mg 14–21 dní ev. amoxycillin 3 × 500 mg 14–21 dní perorálne, u detí 8 rokov a mladších amoxycillin v dávke

50 mg/kg/deň. Makrolidy (azitromycin, klaritromycin, erytromycin) sú podľa IDSA v porovnaní s uvedenými ATB menej účinné, avšak metaanalýza 6 štúdií preukázala rovnakú klinickú účinnosť liečby EM azitromycínom počas piatich dní v celkovej dávke 3 g ako liečba doxycyklinom alebo amoxicilínom (Barsic, 2000; Jarčuška a Novotný, 2007). Cefalosporíny I. generácie sa v súčasnosti obvykle nepodávajú, väčšina autorov neodporúča ani skôr používané betalaktámové ATB.

- **2. štádium** – liekom voľby je ceftriaxon 2 g i.v. 14–21 dní v infúziách, prijateľnou alternatívou sú cefotaxim 3 × 2 g i.v. 14–21 dní alebo benzylpenicilin 6 × 3–4 mil. j. á 4 hodiny intravenózne počas 14–21 dní. Jedna európska štúdia ukazuje, že u pacientov s neuroboreliózou s obrazom lézie tvárového nervu a pleiocytózou v likvore bol v liečbe účinný perorálny doxycyklin (Dotevall a Hagberg, 1999).
- **3. chronické štádium** – liečba ako v 2. štádiu, jej trvanie 2–4 týždne.

Pri multiorgánovom postihnutí má svoje opodstatnenie aj symptomatická terapia – priaznivý efekt môžu mať imunomodulancia, vitamíny, nootropiká, antidepresíva, kortikosteroidy v 1–3 pulzoch. Kortikosteroidy sa odporúčajú hlavne pri postihnutí miechových koreňov a periférnych nervov, znižujú tiež riziko Jarisch-Herxheimerovej reakcie, ktorá sa vyvinie asi u 15 % pacientov v iníciaľných 24 hodinách liečby a manifestuje sa febrilitami, bolesťami hlavy, potením a agitovanosťou. Prítomnosť edému papil alebo lézie VI. nervu môže poukazovať na zvýšený intrakraniálny tlak, v takom prípade sa odporúča aplikovať parenterálne kortikosteroidy alebo perorálne acetazolamid. Významnú úlohu hlavne pri postihnutí nervového a muskuloskeletálneho systému zohráva fyzioterapia, ktorej patrí v komplexnej starostlivosti o týchto pacientov neodmysliteľné miesto. Väčšina neuroborelióz po určitom čase spontánne alebo pomocou ATB končí eradikáciou ochorenia. Aj v gravidite predstavuje adekvátne liečená boreliová infekcia len nízke riziko pre matku a plod, avšak v zriedkavých prípadoch môže v závislosti na dobe infekcie matky nastať rôzny stupeň závažnosti ohrozenia plodu od orgánového postihnutia až k jeho vnútromaternicovému odumretiu. Borélie možno v týchto prípadoch identifikovať elektrónmikroskopicky alebo pomocou PCR v plodovej vode alebo chorio-

vých klkoch. Ak plánuje tehotenstvo žena po prekonanej borelióze, adekvátne preliečená choroba by nemala mať patologický vplyv na budúcu graviditu.

Prejavy poškodenia nervového, pohybového alebo oporného systému po prekonanej neuroborelióze má približne pätina postihnutých. U 2–3 % pacientov dochádza aj napriek ATB liečbe k perzistencii spirochét v tkanivách (hlavne väzivovom) a k rozvoju chronického diseminovaného štádia. U „vyliečených“ prípadov pretrvávajú v určitom percente muskuloskeletálna bolesť, artralgie (bez objektívnych známk artritídy), únavnosť, kognitívna dysfunkcia, poruchy nálady, radikálna bolesť, parestézie alebo dyzestézie bez objektívnych príznakov fokálnej alebo multifokálnej neurogénnej lézie pri klinickom vyšetrení, pričom interferujú a normálnou aktivitou človeka. Môže pritom ísť aj o opakovane preliečených pacientov, ktorí však nemusia byť vyliečení. V diagnostike je vtedy dôležitá dĺžka sledovania a voľba diagnostických metód. V týchto prípadoch dochádza okrem iného aj ku kolísaniu positivity Western blotu či PCR v telesných tekutinách v závislosti na časovom odstupe od podávania širokospektrálnych ATB. Pokiaľ nie je tento stav konzistentný s perzistenciou borélií v organizme a pozitívou laboratórných zápalových parametrov, nazývame ho postboreliový syndróm (boreliofóbia, post-Lyme disease). Termín „postboreliový syndróm“ sa používa pri pretrvávajúcej ťažkosti, kedy nie je jednoznačne rozhodnuté o možnej organicite, na druhej strane môže byť tento termín zneužívaný – ako diagnosticky, tak aj v posudkovej oblasti. Existuje určitý zmätok a kontroverzie v názoroch na frekvenciu výskytu tohto syndrómu a vlastne aj jeho samotnú existenciu vzhľadom na absenciu diagnostických kritérií a laboratórných parametrov identifikujúcich takýchto pacientov. U časti pacientov (hlavne s pseudoneurastenickými ťažkosťami, kognitívnu dysfunkciu či exhauscio) sú však pozitívne SPECT nálezy, taktiež kontrolné vyšetrenie likvoru (vrátane PCR) nebýva vždy normálne.

V najrozsiahlejšej klinickej štúdii zamierenej na liečbu postboreliového syndrómu boli do štúdie zaradení pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná adekvátne ATB preliečená Lymeská borelióza a u ktorých vzniká uvedená symptomatika do 6 mesiacov po liečbe a pretrvávajú najmenej ďalších 6 mesiacov. Títo pacienti sa často dožadujú dlhotrvajúcej ATB liečby, ktorá však na základe výsledkov troch randomizovaných kontrolovaných štúdií

nemá opodstatnenie (Klempner et al., 2001). Najmenej dve prospektívne štúdie však zistili priaznivý efekt opakovanej a intenzívnej terapie ceftriaxonom na bolestivosť a kognitívny deficit, výsledky však neboli podporené long-term monitoringom pacientov (Logigian et al., 1999). U **neskorej boreliózy** (preferovaný termín je late Lyme disease pred chronic Lyme disease) je na rozdiel od postboreliového syndrómu indikovaná ATB liečba a to väčšinou parenterálne v trvaní 2–4 týždne. Do tohto štádia môže vyústiť ktorákoľvek forma boreliózy vrátane adekvátne liečenej. Mnohé lekárske autority a inštitúcie (Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology) neodporúčajú dlhodobú mnohotýždňovú liečbu chronickej neuroboreliózy pre jej neefektívnosť a vedľajšie účinky (Fallon et al., 2008; Halperin et al., 2007). Chronická borelióza predstavuje závažný medicínsky problém, pretože takto postihnutí pacienti sú často opakovane vyšetřovaní, preliečení, no ťažkosti aj napriek adekvátnej liečbe ustupujú veľmi pomaly a často neúplne. Sú však aj optimistické práce, jedna z nich napr. uvádza, že pacienti s chronickou lymeskou encefalopatiou mali v SPECT obrazoch multifokálne redukovanú cerebrálnu perfúziu v oboch hemisférach a po intravenózne ATB liečbe vykazovali objektívne zlepšenie prekrvenia (Logigian et al., 1999). Pri koreňových bolestiach má význam nasadenie gabapentínu (Weissenbacher et al., 2005).

Nové možnosti sa črtali na poli prevencie boreliózy, avšak táto napriek mnohým pokusom nie je uspokojivá. Problémom je hlavne variabilita a neustála zmena povrchových antigénov borélií. Vakcíny, ktoré boli dostupné na prevenciu ochorenia, boli stiahnuté z distribúcie. Veľké nádeje sa vkladali napríklad do vakcíny LYMErix, avšak v roku 2002 bola jej produkcia zastavená pre limitujúci efekt, vysokú cenu a možnú asociáciu s rozvojom autoimunitnej artritídy. Hoci na trh prichádzajú stále nové vakcíny, jedinou overenou prevenciou aj v súčasnosti ostáva vyhýbanie sa listnatým lesom, hlavne v ich okrajových častiach, krovinovým porastom, ochrana pred prísatím kliešťa nosením ochranných odevov, voľba svetlejších odevov, používanie repellentov s obsahom N,N – diethyl-m-toluamidu (DEET), včasná a dôkladná prehliadka kože po každom návrate z prírody a rýchle a kompletne odstránenie prisatého kliešťa. Pri odstraňovaní kliešov je dôležité používanie ochranných rukavíc, pretože borélie sú prítomné vo výkaloch kliešov a do makroorganizmu sa môžu dostať aj cez zdanlivo neporušenú pokožku. U osôb

po odstránení kliešťa IDSA odporúča monitorovanie miesta prisatia počas 30 dní po jeho odstránení (Wormser et al., 2006).

Záver

Predkladaný článok rozoberá využitie jednotlivých diagnostických modalít pri stanovení diagnózy a manažment liečby neuroboreliózy v klinickej praxi z pohľadu neurológa. Základným predpokladom, a týka sa to predovšetkým atypického priebehu ochorenia, je myslieť na možnosť boreliózy. Pri podozrení na túto klinickú jednotku je dôležitá analýza likvoru (aj opakovaná) vrátane stanovenia hladín antiboreliových protilátok, Western blotu, PCR či využitie elektrónovej mikroskopie. V diagnostike hrá významné miesto aj MRI mozgu a miechy (vrátane FLAIR a magnetizačného transferu), v nejasných prípadoch možno využiť SPECT či fúziu MRI + SPECT. Pri typickom likvorovom náleze netreba vyčkávať na stanovenie hladín antiboreliových protilátok, ale nasadiť antibiotickú liečbu čo najskôr.

V práci zdôrazňujem potrebu komplexnej ATB, symptomatickej a fyziatrickej liečby neuroboreliózy. Vyzdvihujem tiež potrebu individuálneho prístupu a opakovania vyšetření hlavne v prípadoch s pretrvávajúcimi ťažkosťami po liečbe a potrebu vylúčenia chronickej infekcie alebo reinfekcie u týchto pacientov.

Literatúra

1. Barsic B, Marecic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of Azithromycin and Doxycycline in the Treatment of Erythema migrans. *Infection*. 2000; 28(3): 153–156.
2. Bartunek P, Bojar M, Calda P, Diblík P, Herzogová J, Hoza J, Hulinská D, Janovská D, Pícha D, Valešová M. Lymeská borelióza. Praha: Grada – Avicenum 2006.
3. Bazovská S, Machacová E, Spaleková M, Kontrosová S. Reported incidence of Lyme disease in Slovakia and antibodies to B. burgdorferi antigens detected in healthy population. *Bratisl Lek Listy*. 2005; 106(8–9): 270–273.
4. Désirée L, Jeffrey S. New Guidelines Issued for Nervous System Lyme Disease. *Neurology*. May 30: 2007.
5. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease – associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 569–574.
6. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, Slavov I, Cheng J, Dobkin J, Nelson DR, Sackeim HA. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13): 992–1003.
7. Halperin J, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 69(1): 91–102.
8. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993; 43: 169–175.

9. Hancinová K, Tarageľová V, Koci J. Association of *Borrelia garinii* and *Borrelia valaisiana* with songbirds in Slovakia. *Appl Environ Microbiol.* 2003; 69: 2825–2830.
10. Hattingen E, Weidauer S, Kieslich M, Boda V, Zanella FE. MR imaging in neuroborreliosis of the cervical spinal cord. *Europ Radiol.* 2004; 14(11): 2072–2075.
11. Jarčuška P, Novotný R. Použitie azitromycínu v liečbe erythema migrans. *Via practica.* 2007; 4(4): 192–196.
12. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60(12): 1916–1922.
13. Klemperer MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 345(2): 85–92.
14. Ljostad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2008; 255(5): 732–737.
15. Logigian EI, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis.* 1999; 180: 377–383.
16. Perkins MP, Shumway N, Jackson WL. Lyme Neuroborreliosis Presenting as the Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone Secretion. *Medscape General Medicine* 2006; 8(3): 71.
17. Rauscher M. Chronic Lyme Disease Patients Often Have Comorbid Psychiatric Illness. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1742–1749.
18. Steenhoff AP, Smith MJ, Shah SS, Coffin SE. Neuroborreliosis with progression from pseudotumor cerebri to aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(1): 91–92.
19. Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: An epidemiological overview. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36: 250–255.
20. Weissenbacher S, Ring J, Hofmann H. Gabapentin for the symptomatic treatment of chronic neuropathic pain in patients with late-stage Lyme borreliosis: a pilot study. *Dermatology (Basel).* 2005; 211(2): 123–127.
21. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbial and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 2007; 49(1): 13–21.
22. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(9): 1089–1134.

MUDr. Ladislav Gurčík

Neurologické oddelenie VNsP Levoča
Probstnerova cesta 2, 054 01 Levoča
lacigur@yahoo.com
