

Je pozdní forma lymeské neuroborreliózy léčitelná?

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

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

Článek je věnován problematice onemocnění lymeskou borreliózou, a to především jejím pozdním formám s postižením nervové soustavy s důrazem na možnosti její diagnostiky a léčby. Lymeská borrelióza je onemocnění, které se na území České republiky vyskytuje poměrně často a pacienti jsou vyšetřováni i léčeni lékaři různých specializací. Největší problémy většinou činí pozdní formy onemocnění. Nicméně i ty lze úspěšně léčit, pokud je jejich podkladem skutečně aktivní borreliová infekce.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, lymeská neuroborrelióza, post-lyme syndrom, antibiotická léčba.

Is late Lyme neuroborreliosis treatable?

This article is dedicated to the problem of Lyme borreliosis, particularly to its later forms causing damage to the nervous system, and with an emphasis on the possibilities of its diagnosis and treatment. Lyme borreliosis occurs relatively often in the Czech Republic and patients are treated by doctors of various specializations. For the most part, it is the later forms of the disease that cause the biggest difficulties. Nevertheless, even these cases can be successfully treated, if in fact an active borreliosis infection is actually the cause of the symptoms.

Key words: lyme borreliosis, lyme neuroborreliosis, post-lyme syndrome, antibiotic therapy.

Neurol. praxi 2013; 14(4): 200–202

Seznam zkratk

LB – lymeská borrelióza

PCR – polymerázová řetězová reakce

Úvod

Problematika lymeské borreliózy je často diskutována nejen mezi odborníky, ale i laiky. Její pozdní formy jsou opředeny stále jakýmsi mýtem, který zpochybňuje možnost léčby resp. vyléčení tohoto onemocnění. Uvítala jsem nabídku na napsání článku, ve kterém bych se vyjádřila k léčbě pozdní formy lymeské neuroborreliózy. Cílem je objasnit možnosti diagnostiky a především racionální léčby, která je běžně dostupná a pokud je správně volena, vede i k dobrému terapeutickému efektu. Článek by měl pomoci orientovat se v problematice, která je často prezentována i na internetových zdrojích. Tyto jsou mnohdy zavádějící či dokonce nepravdivé a mohou laické čtenáře vyděsit natolik, že nabudou přesvědčení, že pokud je lymeská borrelióza přímo nezahubí, zcela jistě je invalidizuje. Článek by měl rovněž napomoci lékařům, kteří mají pacienty s dále popsanými potížemi ve svých ambulancích, aby se v této problematice mohli lépe orientovat a rozhodnout se o dalším postupu.

Historie

Lymeská borrelióza (LB) je onemocnění, jehož vyvolavatel je znám teprve několik desetiletí. Intenzivní výzkum se datuje do 70. let minulého století. Objevení a určení etiologického agens potom do první poloviny let osmdesátých.

Od té doby se poznatky o tomto onemocnění významně rozšířily, nicméně stále zůstává otevřených mnoho otázek, které směřují především k jeho diagnostice.

Klasické klinické obrazy, které patří k LB, byly popsány v literatuře dávno před tím než byla známa etiologie nemoci. Například v roce 1883 německý lékař Alfred Buchwald popsal kožní onemocnění o označil je jako *acrodermatitis chronica atrophicans*. V roce 1909 Arvid Afzelius poprvé popsal migrující erytém po přísátí klíštěte a další 2 roky nato byl popsán švédským lékařem projev onemocnění nyní označovaný jako borreliový lymfocytom. První migrující erytém a neurologické projevy popsal Garin a Bujadoux v roce 1922. V roce 1941 bylo pozorování rozšířeno o údaje Bannwartha o 15 nemocných se zánětem mozkomíšních blan a lícního nervu (Roháčová, 2005).

Charakteristika etiologického agens

Lymeská borrelióza je onemocnění bakteriální etiologie. V současné době je již známo několik druhů patogenních borrelií, u nichž je schopnost vyvolat onemocnění bezpečně prokázána. U dalších druhů se tato schopnost předpokládá. Nejdůležitějším komplexem v lidské patologii je komplex *Borrelia burgdorferi* sensu lato, který obsahuje 3 hlavní patogenní druhy. Jsou to *Bb. burgdorferi* sensu stricto, *Bb. afzelii* a *Bb. garinii*. Všechny zmíněné druhy se vyskytují i na území České republiky, i když první z nich daleko méně než zbylé dva. Borrelie jsou gram-negativní spirálovité bakterie, patří do řádu *Spirochetes* spolu s treponemami a leptospi-

rami. Jsou opatřeny periplazmatickými bičíky. Jejich počet u popsaného komplexu kolísá mezi 7–11. Bakterie je dále tvořena zevní membránou, protoplazmatickým cylindrem, který obsahuje buněčnou stěnu, cytoplazmatickou membránu a vlastní cytoplazmu s jádrem (Murray, Rosenthal et Pfaller, 2002).

Diagnostické možnosti

Jsou v současné době již velmi široké. K dispozici je celá řada vyšetření, a to jak tzv. přímých, tak nepřímých diagnostických testů. K nepřímým patří vyšetřování protilátkové odpovědi, které má však svá úskalí. Protilátky proti lymeské borrelióze se tvoří poměrně pozdně, tj. několik týdnů po nákaze. Tvorba protilátek typu IgM začíná po 2–4 týdnech, následována protilátkami typu IgG, které jsou detekovány od 4. až 8. týdne (Steere, 2010). Jejich přetrvávání je dlouhodobé a jejich samotná přítomnost po onemocnění je fyziologická a sama o sobě není důvodem opakování antibiotické léčby. Také IgM protilátky mohou přetrvávat dlouho po infekci, uvádí se i léta (Draft et al., 1984; Wilske et al., 1999). Obecně se séropozitivita u osob v České republice pohybuje mezi 10–15%. V některých profesích např. u lesních dělníků je však ještě vyšší. Důvodem není u všech osob aktivní onemocnění LB. U většiny z nich jde o protilátky paměťové, které organizmus ve většině vytvoří jako reakci na antigenní podnět, aniž by došlo ke klinické formě onemocnění. Dalším důvodem positivity protilátek může být zkřížená protilátková odpověď na jiné spirochetální bakterie.

Sérologická pozitivita LB je často zachycována při pozitivním revmatoidním faktoru (Dlouhý, 1996). Pokud klinické známky onemocnění nejsou přesvědčivé, je indikováno vyšetření konfirmačním blotovým testem, kde jsou detekovány protilátky proti jednotlivým antigenům borrelií. K přímým diagnostickým testům patří dnes nejvíce využívaná metoda polymerázové řetězové reakce (PCR), kterou je možno provést z různých medií (mozkomíšní mok, synoviální tekutina, bioptické vzorky, event. krev). Materiál na přítomnost borrelií je možno vyšetřit i pomocí elektronové mikroskopie, kde lze určit počet bičků, morfologii bakterie, apod. Tato metoda se však nyní využívá v klinické praxi jen okrajově. Kultivace borrelií je možná, ale velmi obtížná, takže se v praxi neprovádí. Především při ne zcela jasných klinických projevech je třeba jednoznačně posuzovat klinický obraz spolu s laboratorními výsledky. Samotná sérologická pozitivita nemůže jednoznačně diagnózu určit.

Klinické projevy LB

Jsou rozmanité. Onemocnění se schematicky rozděluje do 3 stadií. Prvním je časně lokalizované stadium, jehož nejtypičtějším představitelem je migrující erytém. Nutno však zdůraznit, že zdaleka ne u všech nemocných, u kterých později dojde k projevům druhého či třetího stadia, je migrující erytém v anamnéze. K projevům prvního stadia mohou patřit i nespecifické potíže, jako jsou chřipkovité příznaky či lymfadenitida. Druhé stadium je stadium časně diseminované s možnými projevy akutní neuroborreliózy, postižením muskuloskeletálního aparátu, kůže (borreliový lymfocytom). Vzácné jsou formy kardiální či oční. Ve třetím stadiu pozdní diseminace může být postižena rovněž nervová soustava, dále může dojít k postižení kůže (acrodermatitis chronica atrophicans) i kloubů (lymeská artritida). Pokud se týká postižení nervové soustavy při LB, je poměrně časté. Uvádí se, že nervová soustava je postižena v 10–15 % všech případů při nákaze LB (Hildenbrand et al., 2009). Jde o projevy ve druhém časně diseminovaném a ve třetím pozdně diseminovaném stadiu. Ve druhém stadiu se může nervová forma projevit jako meningitida, encefalitida resp. meningoencefalitida. Časté jsou obrny hlavových nervů, především nervu lícního. Obrna může být samostatným projevem či může doprovázet zánět mozku. Typickým projevem je syndrom označovaný jako Garin-Bujadoux-Bannwarthův s aseptickým likvorovým nálezem, periferními parézami končetin a radikulárními bolestmi. Někdy je doprovázen i obrnou lícního

nervu. Pozdní neurologické formy jsou vzácné. Označená 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 (Marques, 2008):

- pacienti, kteří nemají objektivní známky klinické manifestace nebo laboratorní průkaz *B. burgdorferi* 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.
- pacienti, kteří mají jiné onemocnění než je LB, mohou i nemusí mít v anamnéze LB, nemají laboratorně potvrzenou infekci LB
- pacienti, kteří nemají objektivní známky LB, ale mají pozitivní protilátkovou odpověď proti LB v séru
- pacienti mající symptomy, které odpovídají tzv. post-lyme syndromu (PLS)

Termín post-lyme syndrome (PLS) (Feder et al., 2008) nebo post-treatment lyme syndrome (PTLS) (Marques, 2008) je syndrom, jehož příčina není zcela jasná. Je popisován jako stav po adekvátní léčbě LB zhruba u 10–20 % případů jako perzistentní či relabující potíže 12 měsíců po léčbě (<http://www.cdc.gov/lyme/postLDS/index.html>). Nejběžnějšími potížemi jsou únavnost, artralgie, myalgie, bolesti hlavy, parestzie, 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. Jak již bylo řečeno, pozdní projevy prokázané LB včetně nervových LB jsou vzácné (Feder et al., 2008). 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, jsou přítomny pozitivní protilátky proti *B. burgdorferi*, mohou

být zachyceny zánětlivé léze v mozkové tkáni při vyšetření magnetickou rezonancí. Nicméně tyto léze nemají jednoznačný specifický charakter, který by byl typický pouze pro neuroborreliózu (Agosta et al., 2006; Aalto et al., 2007).

Chronická progresivní encefalomyelitida může mít projevy, které připomínají demenci vaskulární či jiné etiologie. Diferenciálně diagnosticky v úvahu připadá demence zmíněného typu event. i demyelinizační onemocnění.

Nezastupitelné při diagnostice neuroborreliózy je vyšetření likvoru s cytologickým a biochemickým vyšetřením a vyšetřením sérologické odpovědi, intratékální syntézy protilátek, stanovením hemato-encefalické bariéry i přímých metod, z nichž nejčastěji využívanou je PCR. 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 opakovaným podáním antibiotika (Klempner et al., 2011; Krupp et al., 2003; Kaplan et al., 2003). 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 borrelií potvrdily (Reid et al., 1998; Steere et al., 1993; Sigal, 1990).

Pro podporu hypotézy o přežívání borrelií ve tkáních je často citována studie Philipse a kolegů (Philips et al., 1998). V této studii je uvedeno, že u 43 ze 47 pacientů, kteří byly léčeny dlouhodobou antibiotickou léčbou pro chronickou LB, byla zjištěna perzistence infekce *Borrelia burgdorferi*. Nicméně odborníci jsou v hodnocení této studie rozpačití. Při jejím provádění nebyly použity zcela standardizované postupy, bylo užito nového média pro kultivaci včetně použití vodovodní vody z městského zdroje.

Doporučení antibiotické léčby u nemocných s neuroborreliózou se výrazně nemění. Indikována jsou antibiotika s dobrým průnikem hematoencefalickou bariérou. Používány jsou cefalosporiny 3. generace, ceftriaxon, cefotaxim, možná je léčba krystalickým penicilinem. Doba podávání antibiotik je u časně neuroborreliózy 2–3 týdny, u pozdní 2–4 týdny. Po správné léčbě není doporučováno opakovat antibiotickou kúru. Rezistence borrelií na uvedená antibiotika nebyla popsána. Byly prováděny studie, ve kterých byla zjišťována rezistence na erytromycin,

courmemycin A (21, 22), ze kterých vyplývá, že pod tlakem těchto antibiotik dochází k nárůstu rezistence borrelií. Nicméně tyto přípravky nejsou běžně používány v léčbě LB. Vzhledem k mikroaerofilii borrelií byla zkoumána možnost využití hyperbarické komory (23), tato metoda však nebyla dosud detailně zhodnocena a v léčebném schématu není užívána.

Literatura

1. Aalto A, Sjöwall J, Davidsson L, Forsberg P, Smedby O. Brain Magnetic Resonance Imaging Does Not Contribute to the Diagnosis of Chronic Neuroborreliosis, *Acta Radiol* 2007; (7): 755–762.
2. Agosta F, Rocca MA, Benedetti B, Capra R, Cordioli C, Filippi M. MRI Imaging Assessment of Brain and Cervical Cord Damage in Patients with Neuroborreliosis, *AJNR Am Neuroradiol* 2006; 27: 892–894.
3. Craft IE, et al. Antibody response in Lyme disease: evaluation of diagnostic tests, *J. Inf. Dis.*, 1984; 149: 785–789.
4. Dlouhý P, Grodzicki RL, Shrestha M, Fischer DK, Garcia-Blanco M, Steere AC. Lymeská borrelióza v praxi, Psychiatrické centrum Praha, 1996.
5. Feder HM, Johnson JB, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP. Critical Appraisal of „Chronic Lyme Disease“. *New Eng. J. Med.* 2008; 357: 1422–1430.
6. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis, *AJNR Am Neuroradiol* 2009; 30: 1079–1087.
7. Kaplan RF, Travino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, Evans J, Weinstein A, Schmidt CH, Klempner MS. Cognitive function in post treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60: 1916–1922.
8. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmidt CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, 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: 85–92.
9. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahn S, Dattwyler R, Chander B. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomised double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60: 1923–1930.
10. Marques A. Chronic lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 341–360.
11. Marques A. Chronic Lyme Disease: An appraisal, *Infect. Dis. Clin. Am.* 2008; 22(2): 341–360.
12. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaffler MA. in *Medical Mikrobiologie*, Elsevier 2002; 43: 427–442.
13. Pavia CS, Hitler G. Preliminary in vitro and in vivo findings of hyperbaric oxygen treatment in experimental *Borrelia burgdorferi* infection. In: *Progr Abstr XIII LDF, Conf Lyme Disease and other Tick borne Disord* 2000, Hartford, Connecticut, USA.
14. Phillips SE, Mattman LH, Hulínská D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection* 1998; 26: 364–367.
15. Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horowitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease, an observational study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 354–362.
16. Roháčová H. Lymeská borrelióza, *Jesenius Maxdorf*, 2005.
17. Scott DS, Mach KE, Garon CF. Genetic Transformation of the Lyme Disease Agent *Borrelia burgdorferi* with *Coumarin-Resistant gyrB*, *Journal of Bacteriology*, Oct. 1994: 6045–6049.
18. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 1990; 88: 577–581.
19. Steere AC. *Borrelia Burgdorferi* (Lyme disease, Lyme borreliosis) in Mandell LM, Bennett JE, Dolin R: *Principle and practices of infectious diseases*, seventh edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2010, Ch. 242: 3071–3081.
20. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269: 1812–1826.
21. Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, Schwartz I, Cabello FC. Erythromycin resistance in *Borrelia burgdorferi*, *Antimicrob. Agents Chemoth.* November 2002; 46(11): 3637–3640.
22. Wilske B, Habermann C, Fingerle V, Hillebrand B, Jauris-Heipke S, Lehnert G, Pradel I, Rössler D, Schulte-Spechtel U. An improved recombinant IgG immunoblot for serodiagnosis of Lyme borreliosis, *Med. Mikrobiol. Immunol.* 1999; 188: 139–144.
23. <http://www.cdc.gov/lyme/postLDS/index.html>.

Článek doručen redakci: 23. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 12. 12. 2012

MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.

Klinika infekčních, parazitárních

a tropických nemocí

1., 2., 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce

Budínová 2, 181 81 Praha 8

hana.rohacova@fnb.cz
