

Diagnostika a léčba lymeské borreliózy

MUDr. Dita Smíšková, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Dušan Pícha, CSc.¹

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

²Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Lymeská borrelióza je bakteriální infekce přenášená klíšťaty, která postihuje řadu orgánů a tkání. Diagnostické obtíže působí hlavně rozmanitost klinických projevů a malá dostupnost a využitelnost přímých laboratorních metod. Základem laboratorní diagnostiky je v současné době průkaz specifických IgM a IgG protilátek, potvrzující kontakt s infekčním agens, nikoliv aktivitu infekce. Předpokladem správné diagnózy je pečlivé zhodnocení klinického obrazu v korelaci s výsledky laboratorních testů. Základními skupinami antibiotik účinných na léčbu borreliové infekce jsou tetracykliny, penicilinová antibiotika, cefalosporiny a makrolidy. Nedostatečná nebo žádná klinická odpověď by měla vést k přehodnocení diagnózy a rozšíření diagnostického postupu o jiné, i neinfekční příčiny obtíží. Opakování ani prodlužování léčby antibiotiky není doporučováno.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, erythema migrans, Bannwarthův syndrom, neuroborrelióza, diagnostika, léčba.

Diagnosis and treatment of Lyme Disease

Lyme borreliosis is a bacterial infection transmitted by ticks that affects various organs and tissues. Diagnostic difficulty is caused mainly by diversity of clinical manifestations and low availability and applicability of direct laboratory methods. Identification of specific IgM and IgG antibodies is still the basis of laboratory diagnostics nowadays. However, serological tests merely confirm contact with the disease, but do not correlate with activity of the infection. To make the right diagnosis, thorough evaluation of the clinical manifestation as well as laboratory results is necessary. Tetracyclines, penicillins, cephalosporins and macrolides are the main groups of antibiotics effective against Lyme disease. Unsatisfactory clinical response to antibiotic treatment should lead to reevaluation of the diagnosis and consideration of other, non-infectious causes of the symptoms. Repeating or prolonging of the antibiotic treatment is not recommended.

Key words: lyme disease, erythema migrans, Bannwarth syndrome, neuroborreliosis, diagnostics, treatment.

Úvod

Lymeská borrelióza je infekční onemocnění, jehož příznaky byly poprvé popsány před více než sto lety, vyvolávající agens však teprve nedávno, v 80. letech minulého století. Borrelie mohou atakovat hned celou řadu orgánů a tkání. Některé orgánové projevy jsou poměrně specifické, zejména v časných fázích nemoci. Terapie zahájená v těchto fázích je obvykle klinicky úspěšná a onemocnění dále neprogreduje. Diagnosticky i terapeuticky komplikovanější mohou být některé pozdější fáze nemoci, kdy jsou klinické symptomy méně specifické. Diagnostické postupy, které jsou

v současné době doporučované, jsou schopné potvrdit kontakt organismu s infekčním agens průkazem specifických protilátek. Avšak proto, že přímý průkaz infekčního agens je v klinické praxi hůře dostupný, není diagnostika aktivního onemocnění stále ideální a intenzivně se pracuje na výzkumu a zavádění dalších metod. Laboratorní výsledky musí být vždy hodnoceny v korelaci s klinickými projevy. Vnímání této nemoci je v řadě evropských zemí zkreslené díky aktivitě médií a různých zájmových skupin, patogenita bakterie a diagnostické a terapeutické problémy jsou někdy neadekvátně zveličovány (1).

Etiologie a epidemiologie

Lymeská borrelióza je nejčastější klíštětem přenášená infekce v Evropě. V roce 2015 bylo v České republice hlášeno do centrálního systému Epidat 2913 případů. Je vyvolána gram-negativní spirochétou z komplexu *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Nejvýznamnějšími patogenními borreliemi ve střední Evropě jsou *B. garinii*, která má větší afinitu k nervové tkáni a *B. afzelii*, způsobující častěji postižení kůže. V poslední době jsou popisována i ojedinělá onemocnění vyvolaná dalšími druhy borrelií (např. *B. bissetii*, *B. valaisiana*). Onemocnění je přenášeno infikovaným klíštětem, které musí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dita Smíšková, Ph.D., dita.smiskova@bulovka.cz
Dismanova 2624/2, 158 00 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(2): 77–80

Článek přijat redakcí: 29. 12. 2016

Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2017

Tab. 1. Klinické projevy lymeské borreliózy

Systém	Časná infekce		Pozdní infekce
	Lokalizované stadium	Diseminované stadium	Pozdní diseminované stadium
Kůže	Erythema migrans (EM)	Sekundární EM	Acrodermatitis chronica atrophicans
		Lymfocytom	Lokalizované sklerodermoidní léze
Pohybový aparát		Migrující polyartralgie spíše malých kloubů	Chronická monoartritida
		Bolesti šlach, svalů	
Nervový systém		Serózní meningitida	Chronická encefalomyelitida
		Kraniální neuritida (nejčastěji n. VII, méně n. VI, n. III, n. IV)	
		Polyradikulitida	Chronická axonální polyradikulopatie
		Vzácně: encefalitida, myelitida, vaskulitida mozkových cév	
Kardiovaskulární systém		Arytmie, AV blok	Chronická dilatovaná kardiomyopatie
		Myoperikarditis	
Lymfatický systém	Regionální lymfadenopatie	Regionální nebo generalizovaná lymfadenopatie	
		Splenomegalie	
Další projevy		Konjunktivitida	Keratitida, uveitida
		Hepatopatie	
		Suchý kašel	
Celkové projevy	Žádná nebo mírná únava, subfebrilie, bolesti svalů a kloubů	Nevolnost a únava	Chronická únava, pseudoneurastenický syndrom

být prisáto alespoň 24 hodin. Přenos jinými druhy hmyzu nebyl doposud potvrzen. Česká republika patří k zemím s nejvyšším počtem infikovaných klíšťat, v průměru 12 %, v některých lokalitách však více než 20 %.

Klinické projevy onemocnění

Kožní projevy

Prvním projevem po prisátí infikovaného klíštěte a přenosu infekce je **erythema migrans (EM)**. Objevuje se na kůži v místě prisátí klíštěte nejdříve za tři dny a jeho velikost by alespoň v jenom rozměru měla dosahovat 5 cm. Centrální výbled není podmínkou, může být patrný až u déle trvajících a rozsáhlejších lézí. U části pacientů se EM nevytvoří. **Borreliový lymfocytom** je obvykle lokalizován na ušním boltci, bradavce nebo skrotu, je častější u dětí. Bez terapie může perzistovat i několik měsíců. Dalším kožním projevem je až v pozdní fázi onemocnění **acrodermatitis chronica atrophicans**, pomalu progredující atrofie kůže především na extenzorových částech končetin. Častěji jsou postiženy ženy, u dětí je raritní.

Nervový systém

K postižení nervového systému může dojít v časně i pozdní fázi nemoci (tabulka 1). Častým projevem je aseptická meningitida, která však mívá hlavně u dospělých relativně málo vyjádřené typické klinické projevy, horečka a meningeální příznaky často chybí (2). Může být provázena obrnou hlavových nervů, především n. facialis, méně často n. oculomotorius, n. trochlearis a n. abducens. U dospělých pacientů je relativně častá bolestivá radikulitida. Tyto tři příznaky tvoří tzv. Garinův-Bujadouxův-Bannwarthův syndrom (meningopolyradikuloneuritida, Bannwarthův syndrom). Je-li kompletně vyjádřen, včetně klinicky nápadné parézy lícního nervu, je správná diagnóza stanovena obvykle v krátké době. Diagnosticky náročnější je tzv. nekompletní Bannwarthův syndrom, bez parézy lícního nebo jiného hlavového nervu, kdy prakticky jediným klinickým projevem je u dospělých pacientů radikulární bolest. Zánět míšního kořene může progredovat až k paréze postižené končetiny, ev. dalších svalů (trupu nebo břišní stěny). Chronická borreliová infekce nervového systému je vzácná. Může probíhat jako **progresivní encefalomye-**

litida s poruchami paměti, osobnosti, chování, s narušením spánku, depresi až demencí (organický psychosyndrom) nebo jako **chronická polyradikulitida a polyneuritida** (asymetrické parestézie, bolesti, parézy a poruchy cití v kořenových oblastech a na distálních částech končetin) (3). V rámci diferenciální diagnostiky neuroborreliózy nelze však opomínat další onemocnění s podobnými projevy, například diskopatie, polyneuropatie jiné etiologie, neurosarkoidózu, sclerosis multiplex a další autoimunitní záněty nervového systému, u bilaterální parézy lícního nervu pak primoinfekci HIV nebo Guillain-Barré syndrom (2).

Postižení pohybového aparátu

V časně diseminované fázi infekce mohou být přítomny necharakteristické polyartralgie nebo polymyalgie. Projevy jsou málo specifické a diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit i jiné příčiny, například autoimunitní onemocnění, parainfekční artritidy apod. (1). Zcela typickým, avšak v našich podmínkách relativně vzácným projevem pozdní infekce, je pak monoartritida některého z velkých kloubů, nejčastěji kolenního. Chronické polyartritidy drobných kloubů svědčí spíše proti diagnóze borreliové infekce. Tyto a další, méně časté klinické projevy jsou shrnuty v tabulce 1.

Diagnostika

Diagnostika onemocnění je založena především na klinických příznacích a podpořena laboratorními nálezy. Diagnosticky cenný je především údaj o prisátí klíštěte s následným rozvojem erythema migrans, případně s pozdějšími kožními příznaky (borreliový lymfocytom, acrodermatitis chronica atrophicans). U řady pacientů údaj o prisátí klíštěte chybí, což však diagnózu borreliózy nevylučuje. Klíště mohlo být přehlédnuto nebo byla prisátá jeho hůře viditelná forma – larva či nymfa. Ani nepřítomnost erythema migrans nevylučuje další fáze této nemoci. Pro diagnostiku jsou dále významné typické neurologické a kloubní projevy popsané výše.

Přímé laboratorní metody

Přímý průkaz agens je v diagnostice borreliózy využíván vzácně, přímé metody jsou sice specifické, ale málo senzitivní. Kultivace bakterie je možná, je ale zdlouhavá, velmi málo citlivá a technicky náročná. Mikroskopické vyšetření materiálu na

Tab. 2. Doporučená ATB terapie jednotlivých forem lymeské borreliózy

Forma onemocnění	ATB terapie
Erythema migrans ■ celková doba léčby 2 týdny, azitromycin 5–10 dnů	doxycyklin p.o. 200 mg/den v jedné nebo dvou dávkách, děti nad 8 let věku 4 mg/kg/den (max. 200 mg/den) amoxycilin p.o. 3×500–1 000 mg, děti 50 mg/kg/den cefuroxim axetil p.o. 2×500 mg p.o., děti 30 mg/kg/den V-penicilin p.o. 3×1–1,5 MIU, děti 100 000 j/kg/den azitromycin 1×500 mg p.o., děti 10 mg/kg/den, první den dvojnásobná dávka claritromycin 2×500 mg p.o., děti 7,5 mg/kg/den
Borreliový lymfocytom	Stejná terapie jako ECM
Neuroborrelióza, lymeská karditida ■ celková doba léčby 14–21 dnů	ceftriaxon i.v., i.m., 1×2 g, děti 50–75 mg/kg/den cefotaxim 3×2 g i.v., děti 150–200 mg/kg/den penicilin G 4×5 mil. j.i.v., děti 200 000–400 000 j/kg/den při alergii na betalaktamová ATB nebo u parézy n. VII bez likvorového nálezu: doxycyklin 200–400 mg/den p.o., děti nad 8 let 4–8 mg/kg/den
Časná migrující polyartralgie, mnohočetné migrující erytémy ■ celková doba léčby 2–3 týdny	Stejná terapie jako ECM
Pozdní lymeská artritida ■ celková doba léčby 28 dní	doxycyklin 200 mg/den, děti 4 mg/kg/den amoxycilin p.o. 3×500–1 000 mg, děti 50 mg/kg/den cefuroxim axetil p.o. 2×500 mg p.o., děti 30 mg/kg/den azitromycin 1×500 mg p.o., děti 10 mg/kg/den, první den dvojnásobná dávka claritromycin 2×500 mg p.o., děti 7,5 mg/kg/den
Pozdní neuroborrelióza ■ celková doba léčby 21–28 dní	ceftriaxon i.v., i.m., 1×2 g, děti 50–75 mg/kg/den cefotaxim 3×2 g i.v., děti 150–200 mg/kg/den penicilin G 4×5 mil. j.i.v., děti 200 000–400 000 j/kg/den při alergii na betalaktamová ATB: doxycyklin 200–400 mg/den p.o., děti nad 8 let 4–8 mg/kg/den
Acrodermatitis chronica atrophicans ■ celková doba léčby 21 dní	doxycyklin 200 mg/den, děti 4 mg/kg/den amoxycilin p.o. 3×500–1 000 mg, děti 50 mg/kg/den cefuroxim axetil p.o. 2×500 mg, děti 30 mg/kg/den ceftriaxon i.v., i.m., 1×2 g, děti 50–75 mg/kg/den cefotaxim 3×2 g i.v., děti 150–200 mg/kg/den

Pozn. Maximální dětské dávky se rovnají běžným dávkám doporučeným pro dospělé. Makrolidová antibiotika jsou indikována pouze u pacientů, kteří nemohou užívat doxycyklin, amoxycilin, cefuroxim-axetil či penicilin. Dávkování antibiotik je nutné upravit dle obecných pravidel a platných SPC s ohledem na hmotnost pacienta a funkci ledvin a jater.

přítomnost spirochet má velmi nízkou senzitivitu a pokud není spojeno s použitím monoklonálních protilátek, i malou specifitu (4). Jediná přímá metoda, kterou lze v diagnostice použít, je průkaz DNA borrelie pomocí PCR, i toto vyšetření však má své limity. Senzitivita metody se značně liší podle vyšetřovaného materiálu. Zatímco u synoviální tekutiny a vzorku z biopsie kůže může dosáhnout až 75 %, v mozkomíšním moku dosahuje při použití jednoho amplifikačního systému maximálně 15–35 % (5–7). Pro vyšetření séra má tato metoda nedostatečnou citlivost (3).

Nepřímé metody

Základem diagnostiky je v současné době průkaz specifických IgM a IgG protilátek metodou ELISA. Nejčastěji se stanovují ze séra, ale možný je i průkaz v mozkomíšním moku a v synoviální tekutině. V případě pozitivitu protilátek metodou ELISA se provádí konfirmace pomocí Western-blottingu (WB). Protilátky IgM jsou pozitivní při časně fázi infekce, od 3. měsíce hladiny

klesají. Někteří pacienti nevytvoří IgM protilátky vůbec, u jiných je pozorována dlouhodobá perzistence IgM protilátek, aniž by měli klinické obtíže korelující s borreliózou. IgG protilátky mohou přetrvávat i řadu let. V případě podezření na neuroborreliózu je nezbytné vyšetření mozkomíšního moku, kde je obvykle přítomna lymfocytární pleocytóza a intrathekálně produkované specifické protilátky. Pro potvrzení kloubní formy je velmi cenným materiálem synoviální tekutina získaná punkcí postiženého kloubu, ve které prokazujeme nejen specifické protilátky, ale také specifickou DNA pomocí PCR.

Serologická diagnostika má obecně řadu interpretačních úskalí, v případě lymeské borreliózy je potřeba mít na zřeteli zejména tato:

- produkce protilátek začíná až po 2–4 týdnech (IgM), resp. 4–6 týdnů (IgG) po přísátí infikovaného klíštěte,
- mezi borreliemi a jinými spirochetami, případně mezi patogenními a nepatogenními borreliemi mohou být zkřížené reakce,

- někteří pacienti mají řadu měsíců až let pouze izolovanou pozitivitu IgM protilátek. Jsou-li tyto protilátky potvrzené i metodou WB (nejde tedy o falešnou pozitivitu), jedná se s největší pravděpodobností o nespecifickou polyklonální aktivaci imunitního systému. Tu může vyvolat jiné akutní infekční onemocnění (např. infekce virem Epstein Baarové – EBV, parvovirem B19, virem chřádky Dengue) nebo některá autoimunitní onemocnění – systémový lupus, revmatoidní artritida a jiná (8),
- anamnestické protilátky (IgG) jsou v našich podmínkách pozitivní u 10–15 % populace,
- hodnota titru protilátek ani protilátkového indexu neodpovídá aktivitě ani závažnosti onemocnění a jejich pozitivita není důvodem k opakování ATB léčby (3),
- v současnosti používané testy nejsou standardizovány a výsledky různých laboratoří jsou obtížně navzájem porovnatelné.

Pro zpřesnění diagnostiky lymeské borreliózy je vyvíjena i řada nových diagnostických metod. Pozornost je věnována například hladinám chemokinu CXCL13 v mozkomíšním moku. Tato metoda se dle doposud provedených studií jeví užitečnou především v časných stádiích neuroborreliózy, kdy hodnoty specifických protilátek v likvoru ještě nedosahují detekovatelných hodnot (9). Testy zaměřené na specifickou buněčnou imunitu nejsou v současné době pro rutinní diagnostiku doporučovány (10).

Terapie

Léčba je zahajována na základě suspektních klinických příznaků podpořených pozitivitou laboratorních testů. Pouze při podezření na erythema migrans je ATB terapie indikována jen dle klinického nálezu. Vyšetření protilátek je v této fázi nemoci zbytečné, nejsou obvykle ještě detekovatelné. Základními skupinami antibiotik účinných na léčbu borreliové infekce jsou tetracykliny, penicilinová antibiotika, cefalosporiny a ev. makrolidy. Doporučené preparáty, jejich dávkování a celkovou dobu léčby shrnuje tabulka 2.

U většiny zejména časných projevů nemoci je ATB terapie úspěšná. U pozdního stadia je však zvažován i podíl imunopatologických procesů, u kterých je efekt antibiotik minimální. Opakování ani prodlužování terapie obec-

ně není doporučováno, v klinických studiích nebyl prokázán signifikantní rozdíl v ovlivnění příznaků spojených s borreliózou u dlouhodobě léčených pacientů a u pacientů léčených standardními režimy (11–14). Dlouhodobá léčba antibiotiky může mít řadu nežádoucích účinků včetně výrazné střevní dysmikrobie a postantibiotické kolitidy.

Sledování pacientů s lymeskou borreliózou

Při správné a včas zahájené ATB léčbě erythema migrans dojde k ústupu kožního nálezu již v jejím průběhu nebo krátce po ukončení. Další sledování pacienta a vyšetřování hladin protilátek není nutné nemá-li pacient klinické obtíže typické pro diseminovanou formu nemoci. Ambulantní kont-

roly jsou naopak doporučovány u pacientů s neuroborreliózou, zejména byl-li přítomen jakýkoliv neurologický deficit. Při kontrolách v 1–3měsíčních intervalech hodnotíme průběh rehabilitace a ústup neurologických projevů (paréz, parestezií, radikulárních bolestí apod.). Celkový efekt léčby je hodnocen až cca 2 měsíce po jejím ukončení. Antibiotika eliminují infekční agens, úprava orgánového deficitu a tudíž celková prognóza je závislá na rozsahu postižení, funkční rezervě organismu a dalších faktorech. Opakované kontroly hladin protilátek jsou zbytečné, pozitivita bude patrná několik měsíců až let a dle hladiny protilátek nelze hodnotit účinnost terapie ani aktivitu infekce. Přetrvávání pozitivních hodnot protilátek v séru není důvodem k opakování antibiotické terapie.

Závěr

Pečlivé zhodnocení klinických projevů v korelaci s výsledky laboratorních testů je předpokladem pro stanovení diagnózy lymeské borreliózy. Je-li diagnóza správná, terapie antibiotiky přináší pacientovi zmírnění až vymizení klinických obtíží. Nedostatečná nebo žádná klinická odpověď by měla vést k přehodnocení a rozšíření diagnostického postupu. Málo specifické příznaky (zvýšená únavnost, artralgie, myalgie, bolesti hlavy, noční pocení apod.) mohou být projevem jiného onemocnění nejen infekčního, ale také onkologického, imunopatologického nebo psychiatrického. Je-li takovýto pacient léčen opakovanými kúrami antibiotik pro domnělou lymeskou borreliózu, oddálí se nejen stanovení správné diagnózy, ale hlavně zahájení adekvátní terapie.

LITERATURA

1. Stanek G, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(1): 69–79.
2. Prasad A, Sankar D. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. *Postgrad Med J* 1999; 75(889): 650–656.
3. Dlouhý P, Krbková L, Pícha D, et al. Lymeská borrelióza: Doporučený postup v diagnostice, léčbě a prevenci 2011. Dostupný z: <http://www.infekce.cz/DoporLB11.htm>
4. Pícha D, Moravcová L, Vanousová D, et al. DNA persistence after treatment of Lyme borreliosis. *Folia Microbiol (Praha)* 2014; 59(2): 115–125.
5. Ornstein K, et al. Three major Lyme Borrelia genospecies (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* and *B. garinii*) identified by PCR in cerebrospinal fluid from patients with neuroborreliosis in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(5): 341–346.
6. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, et al. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46(10): 3375–3379.
7. Moore A, et al. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(7).
8. Tuuminen T, et al. Acute Parvovirus B19 Infection Causes Nonspecificity Frequently in Borrelia and Less Often in Salmonella and Campylobacter Serology, Posing a Problem in Diagnosis of Infectious Arthropathy. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 2011; 18(1): 167–172.
9. Pícha D, Moravcová L, Smisková D. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. *J Neurol Sci* 2016; 368: 214–220.
10. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA*, 2016; 315(16): 1767–1777.
11. Klempner 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(2): 85–92.
12. Krupp LB, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*, 2003; 60(12): 1923–1930.
13. Kaplan RF, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology*, 2003; 60(12): 1916–1922.
14. Roháčková H. Lymeská borrelióza. *Interní medicína pro praxi* 2012; 14(5): 203–205.