

Lymeská neuroborrelióza

doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.

Klinika dětských infekčních nemocí, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta MU Brno

Lymeská borrelióza je multisystémové onemocnění způsobené borreliemi ze sérokomplexu *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Hlavním vektorem borrelií v Evropě je klíště *Ixodes ricinus*. Všechna stadia klíštěte (larva, nymfa a dospělec) mohou hrát roli v přenosu. Nejvíce neurotropní jsou dvě borrelie: *B. garinii* a *B. bavariensis*. Lymeská neuroborrelióza (LNB) je akutní postižení centrální a periferní nervové soustavy, které se vyvíjí za několik týdnů po sání klíštěte. Nemoc se projevuje jako bolestivá meningo-radikuloneuritida u dospělých a meningoneuritida u dětí. Nejčastější kraniální neuritidou je jednostranná či oboustranná obrna lícního nervu. Vyšetření mozkomíšního moku vykazuje lymfocytární pleocytózu a prokazatelnou intratekální syntézu protilátek proti borreliím. V léčbě LNB jsou doporučena parenterální antibiotika.

Klíčová slova: lymeská neuroborrelióza, *Borrelia burgdorferi*, obrna lícního nervu, intratekální syntéza.

Lyme neuroborreliosis

Lyme borreliosis is multisystemic disease, caused by a Lyme borrelia from a serocomplex of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. The main vector of borreliae in Europe is *Ixodes ricinus*. All stages of a tick (larvae, nymphae and adults) play a role in the transmission of the disease. Two borrelial species seem to be the most neurotropic: *B. garinii* and *B. bavariensis*. Lyme neuroborreliosis (LNB) is an acute involvement of central and peripheral nervous system which develops usually within a few weeks after a tick-bite. The disease presents as painful meningo-radikuloneuritis in adults or as meningoneuritis in children. Cranial neuritis such as unilateral or bilateral facial palsy is the most typical manifestation. Examination of cerebrospinal fluid shows a lymphocytic pleocytosis with evidence of intrathecal production of antibodies to borreliae. Parenteral antibiotic treatment is recommended for LNB.

Key words: lyme neuroborreliosis, *borrelia burgdorferi*, facial palsy, intrathecal synthesis.

Úvod

Lymeská borrelióza (LB) je multisystémové onemocnění způsobené borreliemi ze sérokomplexu *Borrelia burgdorferi sensu lato*. V současnosti je v tomto sérokomplexu více než 20 borrelií a prokazatelně patogenní borrelie v Evropě jsou *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. bavariensis*, *B. spielmanii*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* a pravděpodobně i *B. bissettii* (Stanek et Reiter, 2011). Všechny patogenní borrelie mohou způsobit primární kožní postižení erythema migrans. Některé borrelie jsou více dermatotropní, jiné artritogenní nebo neurotropní. Neurotropismus je nejvíce prokázán u *B. garinii* a *B. bava-*

riensis, ale i jiné borrelie mohou proniknout do nervového systému a způsobit zánětlivé změny (Coipan et al., 2016; Strle et Stanek, 2009). Hlavním vektorem borrelií v Evropě je klíště obecné *Ixodes ricinus*. Všechna stadia klíštěte (larva, nymfa a dospělec) mohou hrát roli v přenosu. Nejvíce se v přenosu borrelií uplatňují nymfy. Roli hraje i délka sání. Předpokladem přenosu je několikahodinové sání na hostiteli (24 hodin a více), člověk je náhodným hostitelem.

Klinické projevy

V posledních letech se nervové projevy označují v literatuře souhrnně jako lymeská

neuroborrelióza (LNB). Analogicky jako u syfilidy se LNB dělí dle některých autorů na časnou a pozdní formu (tab. 1). Příznaky meningitidy, radikulitidy a kraniální neuritidy nastupují relativně časně, pravděpodobně v důsledku větší spirochétové nálože. Pozvolný nástup klinických projevů u neuroptií a encefalitidy je v pozdním diseminovaném stadiu (Halperin, 2017).

Postižení periferního nervového systému (PNS) je reprezentováno mononeuritis/mononeuropatií multiplex. Tento proces, při kterém je postiženo více nervů individuálně, je obvykle způsoben vaskulitidou. U pacientů s borreliovou mononeuritidou jsou neuro-

Tab. 1. Přehled neurologických postižení časně a pozdní formy neuroborreliózy

Časná neuroborrelióza (95 %)	Pozdní neuroborrelióza (5 %)
Meningoradikuloneuritida (Garinův-Bujadouxův-Bannwarthův syndrom): typicky u dospělých	Encefalomyelitida
Meningoneuritida: typicky u dětí	Meningoencefalitida
Meningitida	Radikulomyelitida
Izolovaná periferní paréza n. facialis	Myelitida
	Mono/poly/radikuloneuropatie: typicky u dospělých ve spojení s chronickým kožním postižením – ACA (acrodermatitis chronica atrophicans)

patologické změny způsobeny vazocentrickými zánětlivými změnami periferního nervstva s lokálním postižením, ale na rozdíl od jiných vaskulitid chybí nekrotické změny cévní stěny. Tyto změny byly prokázány u experimentálně infikovaných primátů (Roberts et al., 1998).

Rozvoj kraniální neuritidy, nejčastěji n. facialis, je typickým doprovodným projevem aseptické meningitidy, ale může se vyskytnout i izolovaně. Vyskytuje se u evropské i americké formy LNB a převažuje v 80 % periferní postižení obou větví lícního nervu. Část pacientů má postižení oboustranné. LNB je jedna z mála diagnóz asociovaná s oboustranným postižením VII. hlavového nervu (jiná např. sarkoidóza, Guillainův-Barrého syndrom nebo HIV infekce). Normalizace mimiky obličejového svalstva je při LNB úplná nebo blízka normě. Z ostatních hlavových nervů mohou být postiženy n. abducens (VI.), n. oculomotorius (III.), n. trochlearis (IV.) a n. vestibulocochlearis (VIII.). Postižení n. optici (II.), který je prakticky součástí CNS, je vzácné.

Dalším typickým postižením PNS je mono- nebo oligoradikulitida/radikulopatie. Popsáno bylo v Evropě již před objevením původce nemoci a rovněž vyslovena hypotéza axonálního šíření borrelií z místa sání. Pacienti s neuropatickou bolestí obvykle udávali erythema migrans po klíštěti na ipsilaterální straně. Motorické a senzorické změny, snížené reflexy doprovázejí typické radikulární postižení. Bolest může být nesnesitelná a dlouhodobá, pronikavá i v noci, rychle ustupuje po antibiotické léčbě. Při absenci léčby přechází do parestezií a paréz. Bolest postihuje končetiny i trup, bolest trupu může imitovat onemocnění orgánů dutiny břišní, ale pečlivé vyšetření objasní povrchovou lokalizaci bolesti. Další postižení PNS jsou popisována extrémně vzácně: jiné typy mononeuropatií od izolovaných mononeuropatií po brachiální a lumbosakrální plexopatie, závažné rychle

progredující polyneuropatie typu Guillainova-Barrého syndromu (Halperin, 2017). Periferní polyneuropatie je v Evropě nejčastěji pozorována u pacientů s chronickou akrodermatitidou (Mygland et al., 2006).

Postižení centrálního nervového systému (CNS) se projevuje jako lymfocytární meningitida. Pacienti mají obdobnou symptomatologii jako u virových meningitid: bolesti hlavy, fotosenzitivitu, ztuhlost šíje, subfebrilie, únavu. Meningeální jevy jsou vyznačeny minimálně. Meningitida se může vyskytnout samostatně, nebo ve spojení s kraniální neuritidou či radikulitidou. Tato klasická triáda je považována za typický projev nervové formy a označuje se jako meningoradikuloneuritida tzv. Garinův-Bujadouxův-Bannwarthův syndrom (Stanek et al., 2011; Strle et Stanek, 2009). Syndrom je častější u dospělých jedinců a převážně se vyskytuje v Evropě, způsoben je evropskými neurotrofními kmeny borrelií. Aseptická meningitida s nebo bez parézy n. facialis je nejčastějším projevem u dětí, probíhá akutně až subakutně a je doprovázena bolestí hlavy a lehkými celkovými projevy s teplotou. Difúzní nebo fokální postižení mozкового parenchymu je vzácné. Lymeská encefalitida může mít na MR mozků ložiska zánětlivých změn, predilekčně v bílé hmotě, zánětlivé změny v likvoru, prokazatelnou intratekální syntézu protilátek proti borreliím a průkaz specifických oligoklonálních páسů v likvoru.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika je nutná u netypických případů pozdního diseminovaného stadia: může jít o první ataku roztroušené sklerózy nebo akutní epizodu ADEM (akutní demyelinizační encefalomyelitida). LNB může imitovat také onemocnění s postižením motorických neuronů: amyotrofickou laterální sklerózu. U LNB jsou více postiženy motorické

kořeny míšních nervů než senzitivní. Z dalších neurologických nemocí je možné zvažovat Parkinsonovu chorobu, demenci, pokles kognitivních funkcí a nový výskyt křečí. Příznaky těchto syndromů bez dalších typických klinických projevů a bez epidemiologické souvislosti není třeba testovat na LNB.

Diagnostika

Pro borreliovou etiologii svědčí: výskyt v období aktivity klíšťat, delší trvání příznaků před přijetím do nemocnice, erythema migrans a současná periferní paréza lícního nervu. Imunitní odpověď na borreliovou infekci začíná za tři až čtyři týdny po inokulaci agens tvorbou IgM protilátek, které jsou namířené hlavně proti dvěma proteinům: OspC a proti flagelárnímu antigenu p41. K poklesu protilátek dochází obvykle během několika týdnů současně s odezněním klinických projevů. Vzácně mohou přetrvávat měsíce i roky. Vzestup specifických IgM je provázen vzestupem celkových IgM protilátek, které prokazují polyklonální stimulaci imunitního systému. Počáteční tvorba IgG protilátek je charakterizována též protilátkami proti OspC a p41, postupně však dochází ke tvorbě IgG protilátek proti několika jiným antigenům: p17, OspA, p83, VlsE. IgG protilátky přetrvávají obvykle několik měsíců, ale i let (Wilske et al., 2007). Imunitní odpověď je u jednotlivých pacientů velmi individuální a liší se také u jednotlivých klinických postižení. U časně neuroborreliózy dochází k poklesu protilátek během několika měsíců. U dětí je tvorba IgM velmi časná a k poklesu IgG protilátek dochází po týdnech až měsících. K pozdním manifestacím dochází při nedostatečné eliminaci borrelií z organismu. Jejich pomnožení doprovází opět zánětlivá reakce, hlavními induktory této reakce jsou lipoproteiny borrelií OspA, OspB a OspC. Polyklonální aktivace B lymfocytů je nebezpečím pro uvolnění autoreaktivních protilátek. Tímto mechanismem vzniká pravděpodobně pozdní autoimunitní onemocnění.

Vyšetření mozkomíšního moku u LNB je esenciální. Přímý mikroskopický průkaz borrelií v mozkomíšním moku může vést k falešně pozitivním výsledkům identifikací struktur podobným borreliím a nález musí být potvrzen barvením monoklonálními protilátkami nebo kultivací. Citlivost kulti-

Tab. 2. Přehled antibiotik doporučených k léčbě LNB

Antibiotikum	Dávkování – dospělí	Dávkování – děti	Délka léčby (dny)
Parenterální podání			
Ceftriaxon	1 × 2 g/d	50–75 mg/kg/d	14–28 ¹
Cefotaxim	3 × 2 g/d	150–200 mg/kg/d	14–28 ¹
Benzylpenicilin (penicilin G)	4–5 mil. IU po 4–6 hod	200–400 tis. IU/Kg/d	14–28 ¹
Perorální podání			
Doxycyklin	2 × 100 mg nebo 1 × 200 mg/d	4 mg/kg/d ²	14–28 ¹
Cefuroxime axetil ³	2 × 500 mg	30 mg/kg/d	14–28 ¹
Amoxicilin ³	3 × 500–1 000 mg	50 mg/kg/d	14–28 ¹

¹ Obvyklá délka je 14 dnů, některá doporučení udávají rozmezí 10–28 dní, většinou bez statisticky signifikantního rozdílu v průběhu (Halperin et al., 2007)

² Doxycyklin není doporučen dětem do 8 let věku (WHO, CDC, SPC), u dětí mladších jen výjimečně, kde není jiná bezpečná volba; není vhodný u těhotných

³ Cefuroxime axetil a amoxicilin jsou alternativou v případě kontraindikace podání doxycyklinu, srovnávací studie chybí

vace z mozkomíšního moku dosahuje 10 až 30 %. PCR metody mají při vyšetření malou citlivost a nejsou pro běžnou praxi využitelné, borreliová DNA je v mozkomíšním moku prokázána jen u 15–30 % testovaných vzorků (Ornstein et al., 2002). V mozkomíšním moku pochází 80 % proteinů z plazmy, jen 20 % je vlastní intratekální syntéza. Nejlepším indikátorem neuroborreliózy je intratekální syntéza specifických protilátek proti borreliím třídy IgG i IgM (Ljostad et al., 2007; Mygland et al., 2010). Průkaz lokální produkce specifických protilátek vyžaduje paralelní odběr mozkomíšního moku a séra, stanovení protilátek v obou tekutinách a matematický výpočet funkce hemato-encefalické bariéry dle Reiberovy rovnice s následným stanovením protilátkového indexu (Reiber et al., 2013). Tzv. protilátkový index (AI = antibody index) stanovuje produkci intratekálně syntetizovaných specifických protilátek. Jeho číselnou hodnotu si stanovuje laboratoř na základě využitých metod. Obvykle je pozitivní při hodnotách vyšších než 1,4–2,0. Absence intratekální syntézy svědčí proti nervové formě, ale u klinických projevů pro nervovou formu typických a lymfocytární pleocytóze nemusí být při krátkém trvání příznaků intratekální syntéza prokazatelná (Blanc et al., 2007). Hladina proteinů v likvoru může být v normě nebo lehce zvýšená, ostatní biochemické parametry v likvoru nevykazují odchylky.

Vedle prokázaných zánětlivých změn a intratekální syntézy protilátek je experimentálně využíváno stanovení hladiny chemokinu CXCL13 u časně neuroborreliózy (Rupprecht et al., 2005) a některých dalších metod: test

transformace lymfocytů, stanovení hladiny subpopulace lymfocytů CD57+/CD3-, detekce „cystických formací“, sféroblastů či L-forem, detekce protilátek vázaných v cirkulujících imunokomplexech. Žádná z těchto metod není však uvedena v diagnostických doporučeních.

Léčba

Dobrá znalost klinických projevů klíšťové borreliózy usnadňuje diagnózu a dle postiženého systému dovoluje zahájit léčbu správným antibiotikem i formu podání. Antibiotická terapie by měla být zahájena při všech klinických manifestacích LB, naopak není doporučena profylakticky po odstranění nasátého klíšťe (Wormser et al., 2006; Mygland et al., 2010). Antibiotika užitá k léčbě LB by měla být účinná na borreliu jak in vitro, tak v klinických studiích. Z experimentálních studií na zvířecích modelech bylo prokázáno, že antibiotika eliminují spirochety velmi rychle (ceftriaxon po dvou dávkách), nicméně v dermis může perzistovat antigenní materiál. Optimální terapeutický postup je cílem řady studií a doporučení (Halperin et al., 2007; Krbková et al., 2018). V současnosti při stanovení diagnózy LB by měla antibiotická terapie být zahájena co nejdříve. Při postižení CNS se preferuje parenterální způsob podání, u izolovaného postižení PNS je možno použít perorální antibiotika. Existují studie u dospělých pacientů, kde perorální léčba doxycyklinem měla stejný efekt jako podání parenterálního ceftriaxonu (Ljostad et al., 2008). Doporučený terapeutický režim pro jednotlivá postižení u LNB je v tabulce 2.

U parézy n. facialis borreliové etiologie není jednoznačně prokázán efekt kortikoidů (Sullivan et al., 2007).

Následky

Následkem po prodělané nervové formě mohou být přetrvávající bolesti hlavy, zvýšená únava a zhoršená schopnost soustředění. Potíže jsou dočasné a odezní do tří měsíců po léčbě. Příznaky encefalopatie jako zapomnětlivost, ospalost, zvýšená dráždivost či změny osobnosti američtí autoři označují jako tzv. posttreatment Lyme disease syndrome (PTLDS) (Wormser et al., 2006). Tento postborreliózový syndrom není dosud přesně definován, evropskými autory je zpochybněn. Pacienti s tímto syndromem po léčbě nemají objektivní klinický nále, udávají subjektivní potíže ve smyslu nejruznějších bolestí, zvýšenou nemocnost, jsou unavení a depresivní. Žádná ze studií pacientů po proběhlé LB s těmito příznaky nesrovnává stejný počet zdravé populace. Neuropsychologické testy včetně objektivního posouzení paměti a soustředěnosti jsou v normě. Vyšetření mozkomíšního moku nevykazuje zánětlivé změny a MR mozku má normální nále. U některých pacientů není prokazatelné, že prodělali skutečně LB. V USA je v současnosti navržena definice tohoto syndromu následovně (Wormser et al., 2006): (a) pacient měl prokazatelně časnou nebo pozdní formu borreliové infekce, erythema migrans bylo diagnostikováno zkušeným lékařem; (b) po antibiotické léčbě (doporučeným antibiotikem v dostatečné dávce a délce podání) došlo k ústupu objektivních známek LB; (c) výskyt subjektivních potíží: únava, svalové bolesti a snížení kognitivních funkcí v průběhu šesti měsíců od diagnózy LB a jejich přetrvávání nebo relapsy v období šesti měsíců od ukončení antibiotické léčby. Subjektivní příznaky jsou natolik závažné, že omezují pracovní i osobní aktivitu jedince. U pacientů, kteří nesplňují tato kritéria a nebyla u nich původně LB diagnostikována, je nutné rozšířit diferenciální diagnostiku a přehodnotit diagnózu. Pacient, který má pouze potíže výše uvedené a pozitivní sérologický nále, nemůže být hodnocen jako PTLDS (Feder et al., 2007). Žádná léčba v medicíně není 100% účinná, důkazy o borreliích rezistentních na léčbu i neindikovaně protrahovanou a o intracelulárním přežívání borrelií jsou sporné. Dlouhodobá léčba týdny až měsíce může vést k řadě nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology* 2007; 69(10): 953–958.
2. Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, Oei GA, Spanjaard L, Hovius JWR, Sprong H. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol* 2016; 42: 66–76.
3. Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP. A critical appraisal of „chronic Lyme disease“. *N Engl J Med* 2007; 357: 1422–1430.
4. Halperin JJ. Neuroborreliosis *J Neurol* 2017;264(6):1292–1297
5. Halperin JJ, 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.
6. Krbková L, Kybicová K, Pícha D, Roháčová H, Smíšková D. Doporučený postup diagnostiky a léčby lymeské borreliózy. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2018; 24(3): 88–99.
7. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(8): 873–876.
8. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, Mygland A. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicenter, non-inferiority, double-blind, randomized trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 690–695.
9. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht I, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8–16.
10. Mygland A, Skarpaas T, Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1213–1215.
11. Ornstein K, Berglund J, Bergstrom S, Norrby R, Barbour A. 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.
12. Reiber H, Ressel CB, Apreer A. Diagnosis of neuroborreliosis – Improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data pattern related interpretations. *Neurol Psych Brain Res* 2013; 10: 159–169.
13. Roberts ED, Bohm RP Jr, Lowrie RC Jr, Habicht G, Katona L, Piesman J, Philipp MT. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis in the Rhesus monkey: the early disseminated and chronic phases of disease in the peripheral nervous system. *J Infect Dis* 1998; 178(3): 722–732.
14. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL13 (BLC): A putative marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005; 65: 448–450.
15. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: Clinical case definition for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 79–79.
16. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 487–493.
17. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme Borreliosis. *Curr Probl Dermatol* 2009; 37: 51–110.
18. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinsty B, Davenport JM, Vale LD, Clarkson JE, Hamersley V, Hayavi S, McAteer A, Stewart K, Daly F. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1598–607.
19. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49(1): 13–21.
20. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.