

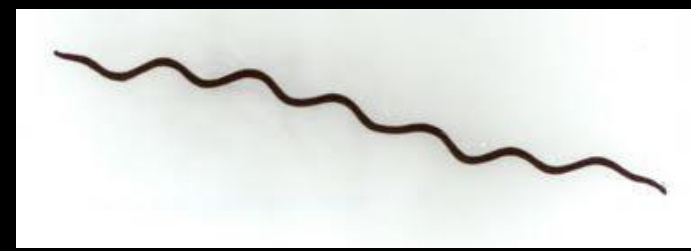
# NEUROBORELIÓZA



MUDr. Martin Krobot

Neurologie SN Opava

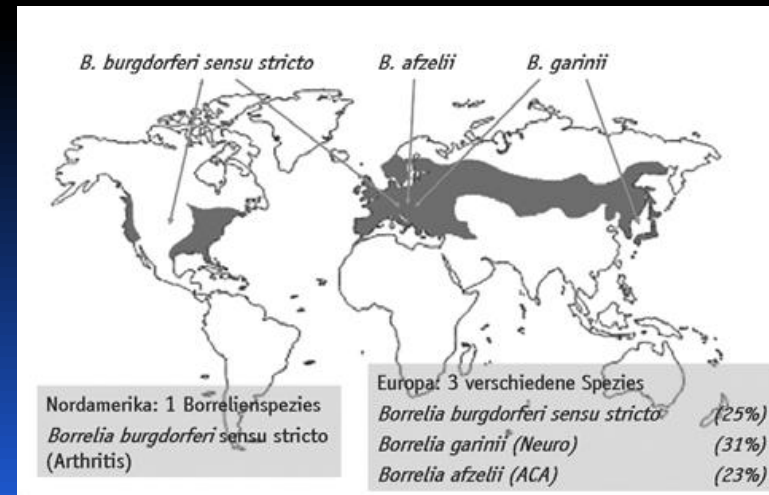
# Úvod



- Lymeská borelióza (LB) je nejčastější antropozoonóza rozšířená v mírném pásmu severní polokoule
- LB je multiorgánové infekční onemocnění způsobené spirochetou komplexu *Borelia burgdorferi sensu lato*
- 31 druhů borelií, rozdílný organotropismus (USA/EU)
- V ČR dominuje sérotyp *B. garini*, který vykazuje vysokou afinitu k nervovému systému
- Borelie jsou přenášeny klíšťaty

rodu *Ixodes ricinus* (přenos jiným krev sajícím hmyzem nebyl doposud prokázán)

Sezónní výskyt 3-11 (max 5,9)



# Epidemiologie

- V 2012 hlášeno 3.304 případů LB v ČR
- Odhadovaná incidence **30-(300)/100.000/R**
- Každoroční nárůst incidence
- LB je 6x častější než KE (která je také přenášena klíšťaty)
- *Borelia burgdorferi* je 3. nejčastějším vyvolavatelem aseptických zánětů CNS (u dětí 2. nejčastější)

# Historie

- 1883 první literárně doložený popis ACA
- 1922 publikován případ meningopolyneuritidy navazující na kožní erytém (Garin- Bujadoux)
- Po 20-ti letech popsal Bannwarth pacienty s radikulitidou či multifokálním postižením NS po přisátí klíštěte
- 1976 infekce začala být systematicky zkoumána, sezónní endemický výskyt artritid u dětí, Old Lyme, Connecticut, USA
- 1982 Burgdorfer: Lyme disease- a tick-borne spirochetosis (Science)

# Manifestace LB

Velká rozmanitost klinických projevů

**Postižen především pohybový aparát, kůže, nervový systém a kardiovaskulární aparát**



- **Kůže:** ECM, lymfocytom (časné), ACA (pozdní)
- **Pohybový aparát:** migrující asymetrická mono-oligoartritida kloubů, bolesti šlach a svalů
- **Nervový systém:** meningitis, kraniální neuritis, Bannwarth (časné), meningoencefalitida a polyneuritida (pozdní)
- **Srdce:** AVB I-III, myokarditida
- Oční: konjunktivitida, chorioiditis, keratitis (chron.)
- Jiné: hepatopatie, nespecifické celkové „chřipkové“ projevy (únava, subfebrílie, cefalea, bolesti kloubů a svalů, zvětšení LU)

# Stádia LB s typickými neurologickými projevy

- 1. časné lokalizované 3-30 dnů po zákusu
  - 2. časné diseminované 2-12 týdnů (většinou 4-6 týden) ..
  - 3. pozdní diseminované po 6M ..
- 
- Ad 1, bez neurologické manifestace
  - Ad 2, typická triáda (meningitis, léze n. facialis, bolestivá radikulitis)
  - Ad 3, progred. meningoencefalitis, polyneuritis

# Jaké je riziko LNB aneb co se děje po přisátí klíštěte

- Promořenost klíšťat 7-22%
- Riziko přenosu infekce během prvních 24h po přisátí klíštěte je velmi nízké (zvětšuje se délkou přisátí a nevhodným způsobem odstranění klíštěte)
- Při přenosu infekce v naprosté většině případů pouze **asymptomatická** tvorba ab či **subklinický** průběh infektu (subfebrilie, cefalea, únavnost, bolesti kloubů, LU), **klinická manifestace** pouze u 0.3-1.4% infikovaných
- Symptomatické formy- postižení: 1. kůže 65%; 2. muskuloskeletálního systému 20%; 3. nervového systému 15%
- Poměr časných a pozdních nervových forem 95 : 5%

# Patogeneze neuroboreliózy

## Invaze do CNS

- poměrně časná, ale klinické projevy mohou mít latenci až několik MM (šíření hematogenní, retrográdní podél nervů)
- Max zánětlivá aktivita prokázána v oblasti leptomening, zadních rohů míšních a nervových kořenů

## Ochranné mechanismy borelií

- intracelulární perzistence
- ovlivnění komplementové odpovědi
- změna nebo potlačení povrchových atg
- přežívání v imunologicky privilegovaných orgánech (CNS, oko, klouby)

## Mechanismus poškození nervového systému

- přímé toxické působení borelie na buňky (cytotoxický efekt)
- nepřímo rozvojem zánětlivé odpovědi (chronický zánět)
- indukce tvorby zkřížených protilátek proti atg nervové tkáně (imunopatologická odpověď)
- indukce vaskulitidy (ukládání IMK do cévní stěny)



# Lymeská neuroborelióza (LNB)




- Způsobena diseminací borelií do NS
- Kožní nález lokalizovaného časného stádia (20-30%) ani údaj o zákusu klíštěte (40-50%) nemusí být přítomen a neurologické příznaky mohou být prvním projevem boreliové infekce
- Inkubační doba se pohybuje u LNB okolo 5T
- Projevy LNB kulminují v letních měsících
- Vzhledem k relativně dlouhé inkubační době se LNB může projevit kdykoliv během roku





# Klasická triáda časného neurologického postižení

- aseptická (lymfocytární) meningitida
  - kraniální neuropatie
  - bolestivá radikulitida
- 

# Aseptická meningitida

- Někdy s minimálními klinickými projevy a dramatickým likvorovým nálezem
- Přibližně 2/3 pacientů s LNB má lymfocytární meningitis
- Boreliová etiologie meningitidy je daleko PST, pokud je současná kraniální neuropatie

# Kraniální neuropatie

- Dominuje postižení n. facialis u  $\frac{3}{4}$  pacientů
- z toho v  $\frac{1}{4}$  případů oboustranné postižení
- Až  $\frac{1}{4}$  lézí facialisu během letního období je způsobena LB
- Typická manifestace v dětském věku (55%)
- Mohou být postiženy i ostatní hlavové nervy- častěji ty rostrálnější (okohybné- okulomotorius, abducens)
- Léze trigeminu a n. statoakustiku daleko méně časté
- Pouze izolované případy postižení n. IX-XII.

# Bolestivá radikulopatie

(Bannwarth, **lymfocytární meningoradikulitida**)

- Boreliová radikuloneuropatie PST velmi často špatně diagnostikovanou entitou
- Obvykle považována za mechanickou radikulopatii
- Charakter mononeuropatia multiplex (mnx) manifestující se jako mononeuropatie (**asymetrické chabé parézy s radikulární bolestí**), brachiální či LS plexopatie, může imponovat jako difuzní neuropatie (splývající mnx)
- Raritně obraz GBS
- Typické noční zhoršení bolestí

# Vzácnější neurologické manifestace časně LNB

- Encefalitida (vzácně i exy sy)
- Meningoencefalitida
- Myelitida
- Encefalomyelitida
- Pseudotumor cerebri (papiloedém, NLH)
- Izolovaný tinitus
- Sfinkterové obtíže (myelitis, polyradikulitis distálních kořenů kaudy )
- Myositis

# Pozdní neuroborelióza

(Late Lyme disease)

Měsíce až léta po nákaze

Imunopatologické procesy (nepřiměřená a špatně regul. im. odpověď)

Genetická dispozice (prokázaná asociace HLA DR2, HLA DR4 s chronickou artritidou)

Klinické projevy pozdního stádia lymeské boreliózy- artritida, ACA a chronické postižení CNS:

## Chronická progredující encefalomyelitida

- Poruchy kognitivních funkcí (org. psychosy až demence) + ložiskové postižení (centr. parézy, mozečkový sy, sfinktery)
- Nález na MR může připomínat RS

## Chronická polyradikulitida (polyneuritida)

- Asymetrické parestezie, bolesti, parézy a poruchy čítí v kořenové distribuci (široká ddg), asociace s ACA
- Dg kritéria: periferní PNP, ACA, antiboreliové ab v séru

# Laboratorní průkaz LNB

## PŘÍMÝ

- PCR (DNA borelie)
- Elektronová mikroskopie (spirochety)
- Kultivace

## NEPŘÍMÝ

- Stanovení protilátek- ELISA (vyhledávací kvantitativní test, hladina ab IgG, IgM, ↑Se ↓Sp)
- Průkaz antigenu- Western blot (potvrzující kvalitativní test, ↑ Sp )



# Nevýhody serologické diagnostiky

Často falešně pozitivní výsledky:

- laboratorní chyba (14 testových souprav v ČR)
- zkřížená reakce s treponemami, leptospirami či ústními spirochetami
- pozit. IgM při pozitivitě RF či u infekční mononukleózy (EBV)
- nespecifická polyklonální aktivace B lymfocytů u SLE, sklerodermie, thyreoiditidě, IE, u polyvalentních alergiků

5-10% zdravých osob má protilátky proti LB

Naopak jsou nemocní s LB, u kterých protilátky neprokážeme ani  
V pokročilých stádiích nemoci

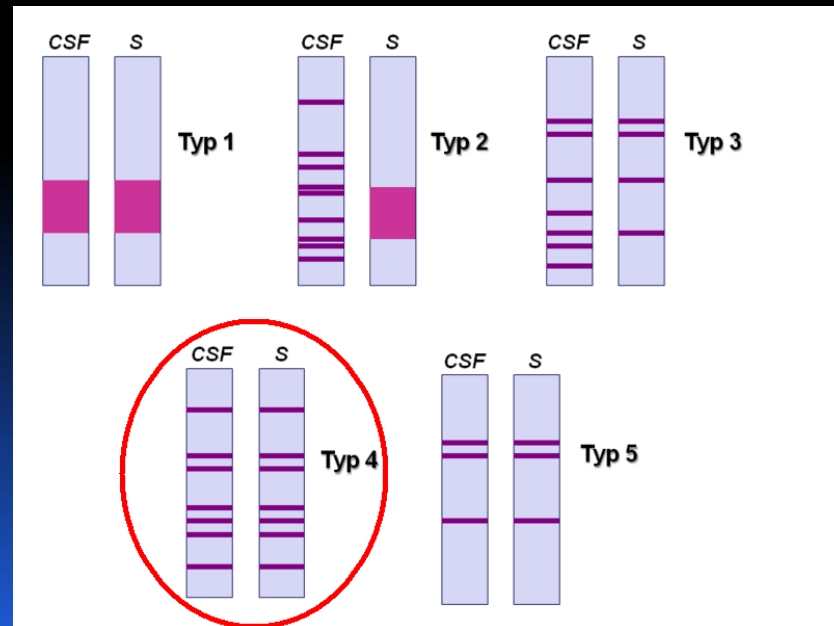
# Úskalí serologické diagnostiky

- Opožděná tvorba protilátek (do 4T po přisátí klíštěte bez tvorby ab, 5-6T nespolehlivé, pokud serologie, tak po 6T od zákusu !!)
- Výška titru protilátek nám nic neříká o aktivitě či závažnosti infekce a není ani indikátorem úspěšnosti léčby (přetrvává často mnoho let)
- Přetrvávání protilátek neznamena selhání léčby ani pokračování infekce
- Posuzování změny titrů v různých odběrech je bezcenné
- Nízká specifita serologie (specifičtější IgG)
- Protilátky jsou pouze nepřímým průkazem infekce
- Výsledek nutno vždy hodnotit v korelaci s klinickým obrazem a event. likvorovým nálezem

# Likvor

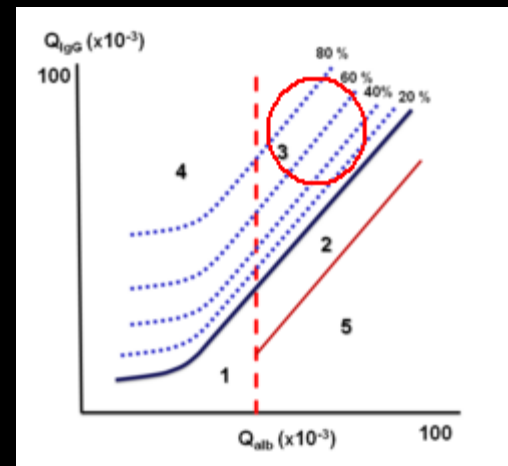
- **Cytologie** (lymfocytární oligo- až pleiocytoza, 10-1000/3, přítomnost plazmocytů)
- **Bílkovina** (zvýšena), normální glykorhachie
- **F-ce HLB** (porucha HEB,  $QA_{lb} > 7.5 \cdot 10^{-3}$ )
- **Hladina Ig** (celková hladina IgG a IgM zvýšená)
- **Přítomnost ith. syntézy antiboreliových ab**
- **Přímý průkaz** (PCR, el. mikroskopie, kultivace)
- **OCB** (dle IEF vzorec typu 4, stejné OCB v séru i likvoru, obvykle v kyselé oblasti)

$$Q_{alb} = \frac{Alb_{CSF}}{Alb_{sérum}}$$



# Intratekální syntéza

- Nález ith. syntézy specifických ab v MM je považován za vysoce specifický pro LNB
- Senzitivita je ale odhadována pouze na 55% (u časně 80%, u pozdní 100%)
- Princip- paralelní vyšetření séra a likvoru, za norm. okolností prochází do likvoru asi 1% sérových Ig
- Průkaz ith. produkce porovnáním koncentrace specifických Ig v likvoru a séru s matematickou korekcí na celkové hladiny Ig v obou kompartmentech
- Vyjádřena protilátkovým indexem (AI), který zohledňuje stav HLB (N 1, hran. 1.3-1.5, pozit. > 1.5)
- Pozit AI může přetrvávat roky po úspěšné terapii



$$IgG_{index} = \frac{IgG_{CSF} / IgG_{sérum}}{Alb_{CSF} / Alb_{sérum}}$$

# Diagnostika LB

- Anamnéza (zákus klíštěte udává do 50% pacientů, pátrání po ECM)
  - Klinický obraz
  - Laboratorní průkaz
- 
- Stabilizace nebo úprava objekt. příznaků po přeléčení ATB

# Diagnóza lymeské neuroboreliózy

- Neurologické příznaky odpovídající LB
- Pleiocytóza v likvoru
- Intratekální syntéza specifických protilátek

Při splnění všech 3 kritérií je dg jistá

Při splnění 2 kritérií (bez intratekální.  
syntézy) je dg pravděpodobná

# Léčba neuroboreliózy

- Nutné ATB s průnikem přes HEB
- Délka podání 14-21 dnů, výjimečně 28 dnů
- Používaná ATB (u LNB):

**peniciliny:** G-PNC 4x5mil iv., phenoxymetylPNC 3x1-1.5mil p.o., amoxicilin 3x500-1000mg p.o.

**cefalosporiny:** ceftriaxon 1x2g iv., cefotaxim 3x2g iv., cefuroxim-axetil 2x500mg p.o.

**tetracykliny:** doxycyklin 2x100mg p.o.

**makrolidy:** azitromycin 1x500mg p.o., claritromycin 2x500mg p.o. (méně vhodné: při KI, alergii, intoleranci výše uvedených skupin)

# Doxycyklin

- Oral doxycycline is as efficient as intravenous ceftriaxone for the treatment of European adults with Lyme neuroborreliosis

Ljøstad; Lancet Neurol 2008

- ..use of oral doxycycline in adults with meningitis, cranial neuritis, and radiculitis (level B)..reserving parenteral regimens for patients with parenchymal CNS involvement..

Halperin; Neurology 2007

- Oral doxycycline (200mg daily) and IV ceftriaxone (2g daily) are equally effective and comparably safe in patients with symptoms confined to the peripheral nervous system, including meningitis (level A)
- Patients with CNS manifestations (myelitis, encefalitis, vasculitis) should be treated with IV ceftriaxone (2g daily) for 14 days and late LNB (symptom duration >6 months) for 3 weeks..

Mygland; EFNS guidelines; Eur J Neurol 2010



# Doxycyklin

- Doxycyklin dosahuje spirochetocidních koncentrací v CNS a je vysoce efektivní v léčbě LNB (Mygland, EFNS guideline)
- Indikován k léčbě ECM a neparenchymatózních forem NLB (meningitis, kraniální neuritis, Bannwarthův sy)
- Dávkovací schéma: 2xd 100mg po dobu 14d
- Preparáty: Deoxymykoin, Doxybene, Doxycyclin, Doxyhexal
- Užívat po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny
- Upozornit pacienta na možnost zažívacích obtíží
- Fotosenzibilizace (zákaz slunění)
- KI: těhotné, kojící, děti do 8 let věku (nad 8 let 4-8mg/kg/D)
- Při AA na TTC atb a KI alternativou **amoxicilin** 3x500-1000mg (50mg/kg/d) 14d, při AA na PNC atb **azitromycin** 1x500mg (10mg/kg/d) 10d či **cefuroxim axetil** 2x500mg (20-30mg/kg/d) 14d

# Obecné zásady ATB léčby LB

- Izolovaná séropozitivita není důvodem k podání ATB (5-20% populace)
- ATB kůra jakékoliv formy trvající déle než 28d není vhodná (optim. 14-21 dnů)
- Opakování léčby v odstupu menším než několik měsíců se nedoporučuje
- Podávat ATB léčbu u příznaků spojovaných s LB více než 3x není účelné (!! reinfekce možná, antiboreliové ab nemají protektivní charakter !!)

# Postboreliový syndrom

(Post- Lyme disease syndrom)

- Neurčitá klinická jednotka (v Evropě existence této jednotky zpochybňována)
- Zahrnuje polymorfní obtíže přetrvávající po prodělané a adekvátně přeléčené LNB
- Nespecifické stesky (únava, malátnost, bolesti hlavy, kloubů a svalů, poruchy soustředění, ↑ dráždivost, parestezie)
- Podobnost s chronickým únavovým sy či fibromyalgií
- Objektivní nálezy bývají normální
- Vyšetření na přítomnost borelií negativní
- Opakovaná ATB léčba nepřináší efekt
- Obvykle do několika měsíců spontánně odezní
- Lze předpokládat, že LB je pouze spouštěcím momentem jiných somatických, somatizovaných či psychických problémů
- Ddg: psychosomatika, projevy deprese, jiné ?

# Prevence

- Předcházet přisátí klíštěte (repelenty, vhodný oděv)
- Časné a správné odstranění klíštěte (do 24 hod, pinzeta nebo spec. klíšťky, pak dezinfekce)
- Preventivní podání ATB po zákusu se nedoporučuje (výjimka těhotné ??, amoxicilin)
- Po odstranění klíštěte po dobu 30dnů kontrolovat místo přisátí (ECM)
- Očkovací látka není dostupná



# Prognóza

- Časně formy LB odezní zpravidla spontánně
- ATB urychlí vymizení příznaků a sníží riziko perzistence borelie v organismu
- Pozdní formy mohou perzistovat či progredovat i po ATB léčbě
- Asi u 10% pacientů zůstávají drobná rezidua v neurologickém nálezu po časně neuroborelióze

# Závěr 1

- Borelióza zneklidňuje svým variabilním průběhem (velký imitátor), obtížností diagnostiky (10% seropozitivita zdravých osob, mnohaleté přetrvávání titrů ab, část nemocných bez protilátkové odpovědi) a mnohdy i přetrváváním obtíží po správně vedené kauzální ATB léčbě

## Závěr 2

- V současné době je většina pacientů správně diagnostikována a dobře léčena ATB již v časných fázích onemocnění
- „Overdiagnosis and overtreatment of suspected Lyme disease“
- „Sečtělý“ pacient dožadující se dlouhodobé ATB léčby

# Závěr 3

- LB je relativně benigní onemocnění, které má jen velmi zřídka fatální průběh.