

Lymeská borrelióza

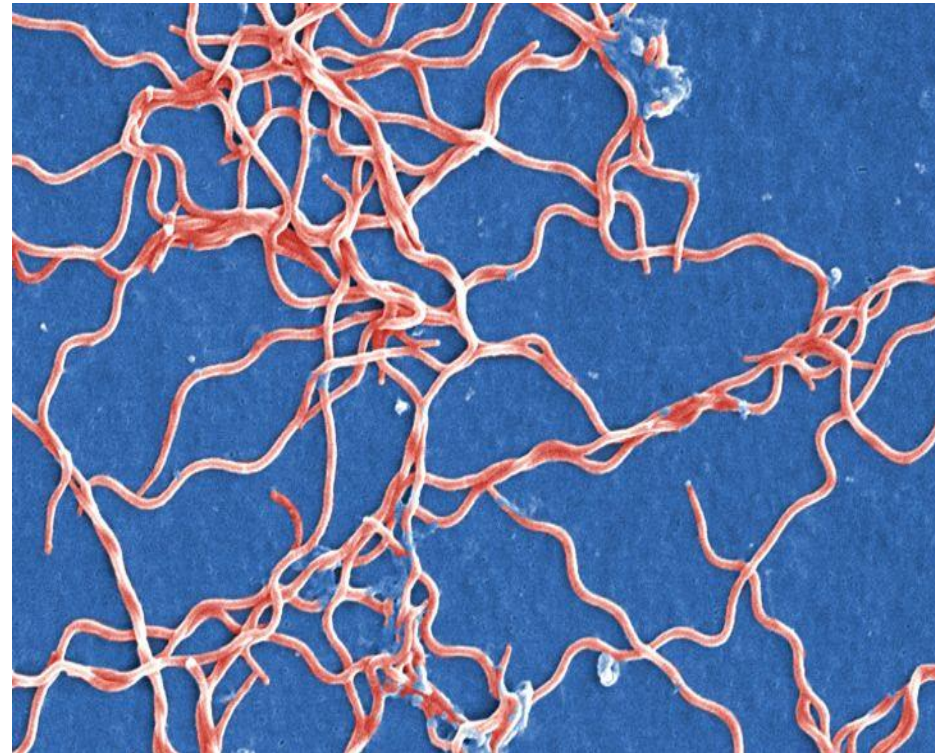
P. Mikolášek

Klinika dětských infekčních nemocí FN Brno

Lékařská fakulta MU Brno

Historie

- 1977 město Lyme v Connecticut (rheumatoid-like arthritis)
- 1982 Willy Burgdorfer na Long Island
- Rozmanitost genotypu i fenotypu bakterií



Etiologie

- G- mikroaerofilní spirochéta / rychlost 2mm/min.
Délka 4-30 μm , průměr 0,2 μm
- *Borrelia burgdorferi sensu lato*
- Rozdílná antigenní výbava, afinita ke tkáním i rezervoár

***B. afzelii* – kožní manifestace**

***B. garinii, B. bavariensis* – neuroforma**

***B. burgdorferi sensu stricto* – kloubní forma**

***B. spielmanii* – kožní a kloubní postižení**

B. lusitaniae, B. valaisiana, B. bisseti

Etiologie a patogeneze

- Extracelulární patogen, prochází tkáněmi i H-E bariérou
- Generační čas 7-20 hodin
- Cystické nonspirální formy? (nízké pH, nedostatek nutrice, únik imunitnímu systému)
- Klíště: imunosupresivní proteiny
- Patogeneze: kontakt s makrofágy vs autoimunitní reakce
- Adheze k endotelu, změna fenotypu, inhibice komplementu, exprese proteinů (Osp)

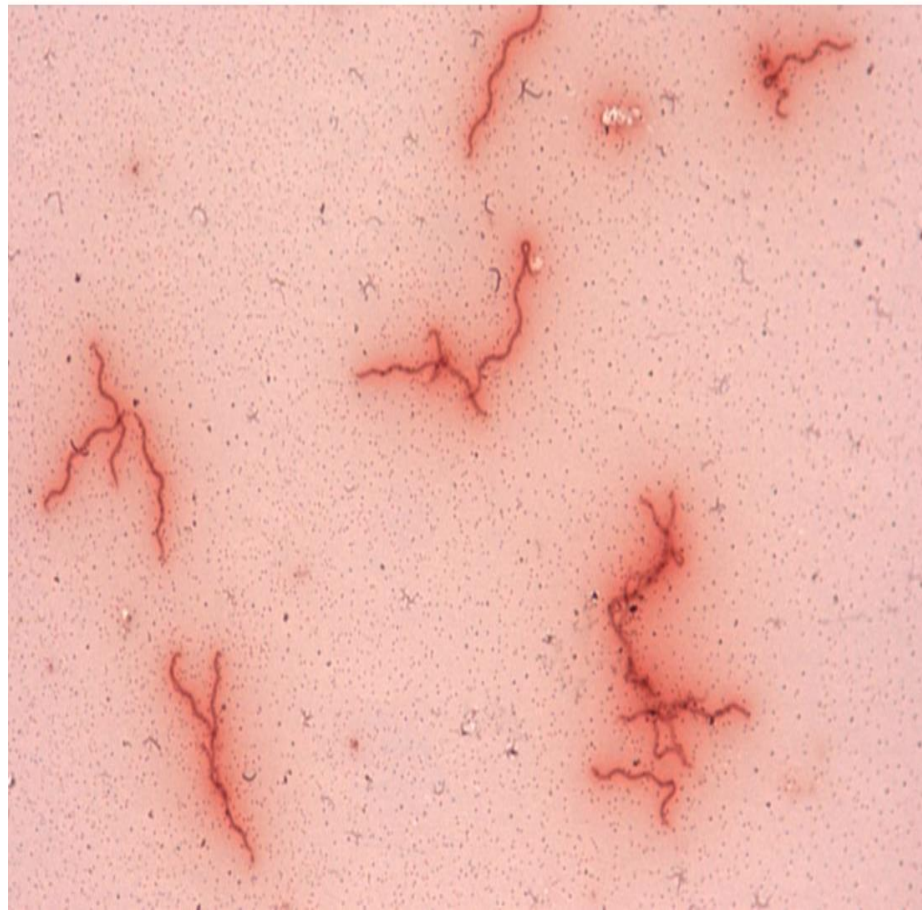
Etiologie a patogeneze

- Destrukce kolagenu, lamininu a fibronektinu => diseminace kůží
- Nespecifická imunitní odpověď: komplement, makrofágy, dendritické buňky, cytokiny, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8
- Diseminace: hematogenně i lymfou, axonálně (24 hodin likvor, 72 hodin klouby)

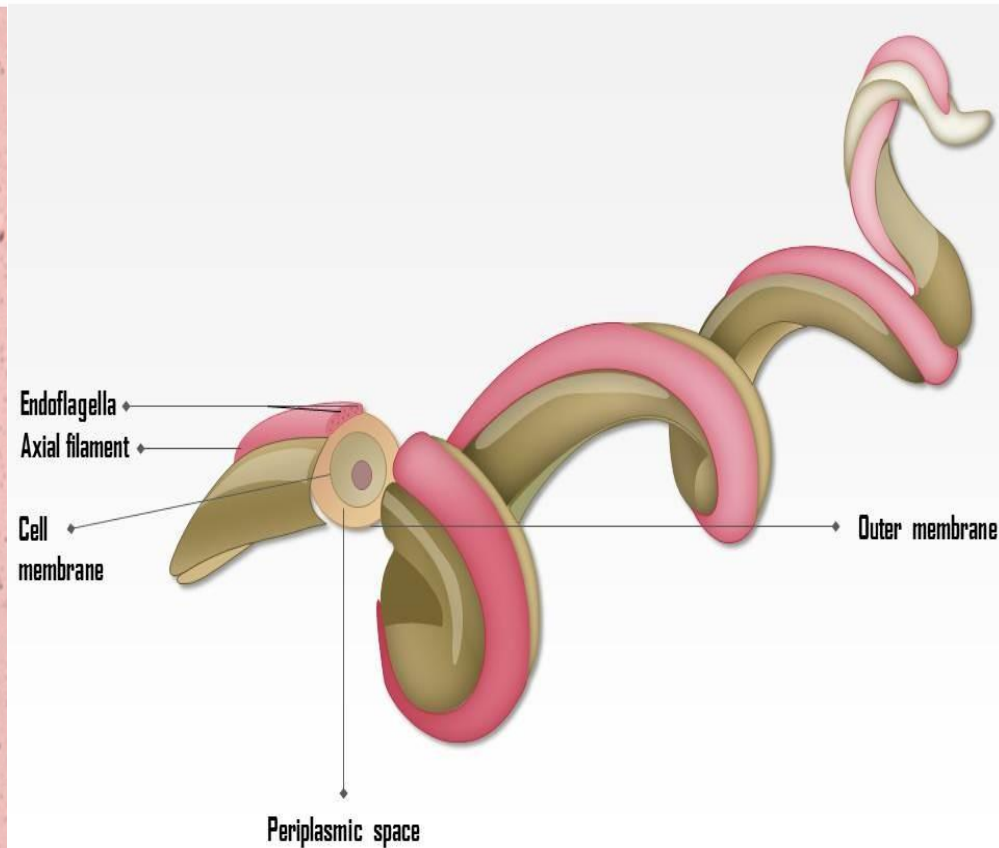
Evropské borrelie - axonálně

Americké borrelie - hematogenně

Borrelia burgdorferi (1000X)

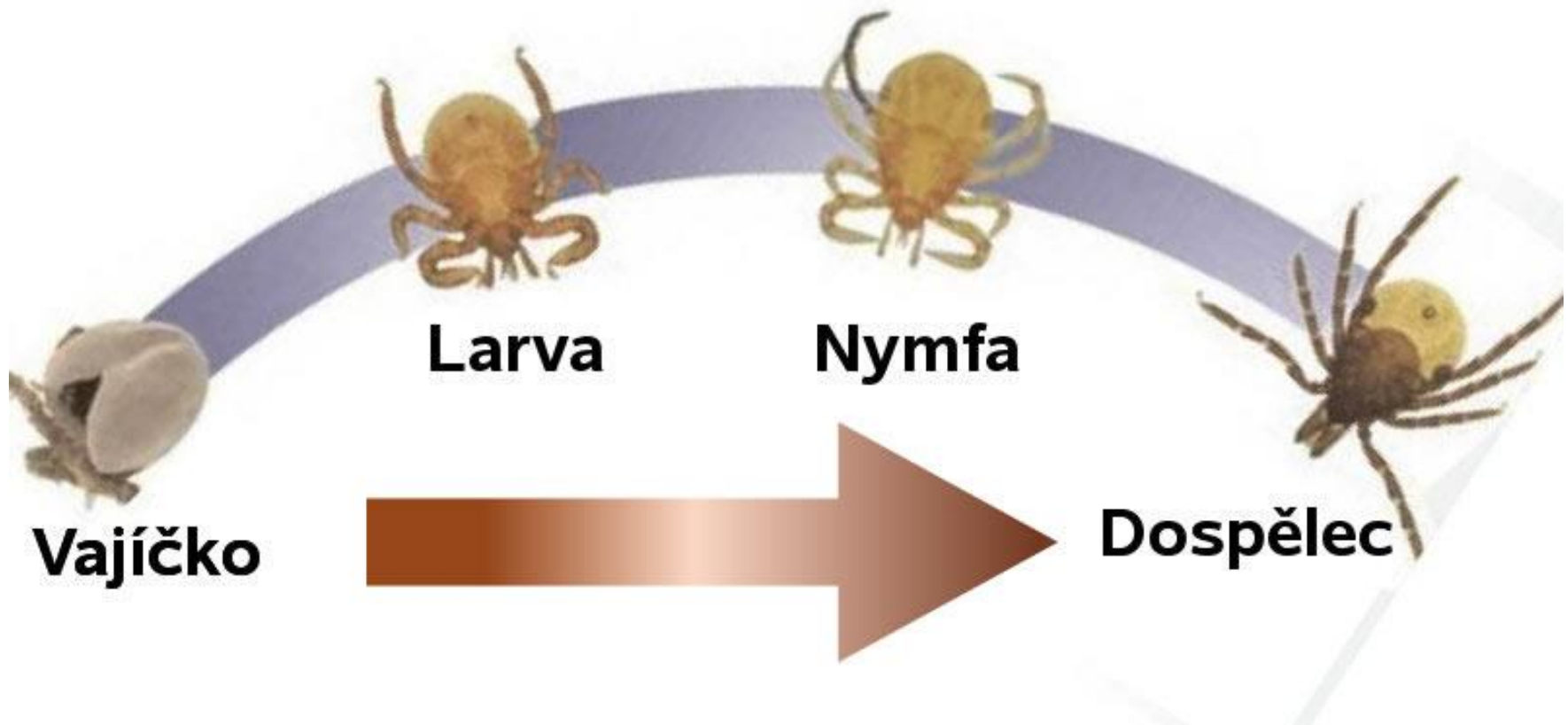


Borrelia Burgdorferi



Vektor

- Klíště obecné (*Ixodes ricinus*)



Epidemiologie

- Rezervoár: savci, plazi, ptáci
- V ČR je infikovaných 10-20% klíšťat
- Odstranění do 24 hodin = riziko 1,4 – 4%
- Sezónní zoonóza (březen – listopad)
- Do nadmořské výšky 800 m.n.m.
- Incidence: 30 – 40/100 000 obyvatel
- Lymeská borrelióza, lymeská nemoc, klíšťová borrelióza,
- Přenos nákazy jiným hmyzem nebyl popsán

Stádia lymeské borreliózy

Časná lymeská borrelióza	Stadium časně lokalizované (dny až týdny po nákaze)	Erythema migrans - někdy s celkovými chřipkovými příznaky
	Stadium časně diseminované (týdny až měsíce po nákaze)	Mnohočetné migrující erytémy Borreliový lymfocytom Akutní neuroborrelióza - kraniální neuritida: paréza n. VII a jiných hlavových nervů - aseptická meningitida, encefalitida - Garin-Bujadoux-Bannwarthův syndrom Lymeská artritida - artralgie, migrující artritidy Lymeská karditida - dysrytmie, myokarditida, perikarditida
Pozdní lymeská borrelióza	Stadium pozdní diseminované (měsíce až roky po nákaze)	Acrodermatitis chronica atrophicans - někdy s celkovými chřipkovými příznaky Pozdní neuroborrelióza - chronická progresivní encefalitida, encefalomyelitida - chronická polyneuritida Pozdní lymeská artritida

Klinické formy

Dermatoborrelióza

- **Erythema migrans (EM):** lokální šíření spirochét centrifugálně (všechny druhy borrelií)

ID: 3-30 dnů, demarkovaná skvrna, v niveau kůže (nepálí, nebolí, nesvědí, centrální výbled), flu like syndrom

Dg.: klinická

Terapie: Doxycyklin, Amoxicilin, Fenoxymethylpenicilin, Cefuroxim-axetil, Azitromycin, Klarithromycin

Délka: 10-14 dnů, (Azitromycin 5 dnů)

Sérologické testy před ani po léčbě EM nejsou nutné!!!



Klinické formy

Dermatoborrelióza

- **Erythema migrans multiple (EMM)**

Hematogenní diseminace (2 a více ložisek)

ID: týdny

Celk. příznaky: myalgie, arthralgie, subfebrílie

Dg.: Klinická + sérologické testy IgM/IgG

Terapie: Doxycyklin, Amoxicilin, Fenoxymethylpenicilin, Cefuroxim-axetil, Azitromycin, Klarithromycin

Délka terapie: 10-14 dnů, (Azitromycin 5 dnů)



Klinické formy

Dermatoborrelióza

- **Borreliový lymfocytom (LB) = (LBC)** – Lymfadenosis benigna cutis
ID: týdny až měsíce

Lymfocytární infiltrace predisponovaných oblastí: ušní lalůček, nosní křídlo, prsní bradavka, scrotum (*B. Afzelii*)

Červenofialové někdy lividní nebolestivé zduření

Dg.: Klinická, ev. sérologické testy, vzácně histologie

Terapie: Doxycyklin, Amoxicilin, Fenoxymethylpenicilin, Cefuroxim-axetil, Azitromycin, Klarithromycin

Délka terapie: 10-14 dnů, (Azitromycin 5 dnů)



Klinické formy

Dermatoborrelióza

- **Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)**

ID: roky až desítky let

Barevné změny na kůži HKK nebo DKK akrálně na extenzorech

1 fáze: zarudnutí s edémem až lividní (prosvítá cévní kresba)

2 fáze: kůže bledne, pigmentuje, atrofuje (cigarette paper skin),
fibrotické uzlíky nad klouby

Dg.: Klinická + sérologické testy / biopsie

Terapie: Doxycyklin, Amoxicilin, Ceftriaxon, Cefotaxim

Délka terapie: 14-28 dnů





Klinické formy

Neuroborrelióza

- Časná neuroborrelióza

ID: 1-12 měsíců, nejčastěji 4-6 týdnů

CNS i PNS

PNS: meningoradikuloneuritida (Garinův-Bujadouxův-Bannwarthův syndrom)

asymetrické postižení provázené kořenovými bolestmi, parézami a poruchami cití (parestézie), bolest někdy i velmi silná. Meningitida je serózního charakteru, bývá přítomna bolest hlavy. Periferní neuritidy se nejčastěji objevují v kraniální lokalizaci a to především jako léze lícního nervu, léze n. abducentis, vzácně plexitidy

CNS: aseptická meningitida, vzácně projevy difúzní encefalitidy, CNS vaskulitida

Klinické formy

Neuroborrelióza

- **Pozdní neuroborrelióza** (chronická)

ID: měsíce až roky

CNS i PNS - Potíže jako u časně NB (kolísavý charakter)

PNS: chronické radikulopatie, mononeuropatie a polyneuropatie – v souvislosti s ACA

CNS: (vzácná) chronická encefalitida s disperzními projevy
- kognitivního, senzorického, motorického a jiného deficitu

Neuroborrelióza

- Diagnóza vysoce pravděpodobná: klinika + zánětlivý nález v moku + IT syntéza protilátek + séropozitivita
- Diagnóza pravděpodobná: klinika + zánětlivý nález v moku/IT syntéza protilátek + séropozitivita
- Diagnózu nelze vyloučit: klinika/zánětlivý nález v moku + protilátky v moku/bez IT syntézy + séropozitivita

Neuroborrelióza

- Terapie: Doxycyklin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Benzylpenicilin (Penicilin G)

Délka terapie: 14-28 dnů

Muskuloskeletální postižení

Lymeská artritida

- **Časná fáze:** migrující bolesti kloubů až artritidy, bolesti šlach, úponů, kostí, intermitentní otoky velkých kloubů

ID: týdny

- **Pozdní fáze:** mono/oligoartritida velkých kloubů (často s výpotkem a synovialitidou)

ID: měsíce až roky

Po léčbě: synovitis persistans – týdny trvající bolesti – refrakterní

Chronická artritida: Treatment resistant lyme arthritis => imunopatologický proces (predisponovaný jedinec v HLA systému) retreatment bez efektu

Terapie: Doxycyklin, Amoxicilin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefuroxim-axetil

Délka terapie: 14-28 dnů

Lymeská karditida

Vzácná (0,3-4%) všech průběhů lymeské nemoci, častěji muži 3:1

ID: týdny po EM

bolesti na hrudi, dušnost, nepravidelný srdeční rytmus, synkopa, poruchy rytmu A-V blokády 2-3 stupně, prodloužený interval PQ nad 300ms, fatální arytmie raritní

Dg.: klinika + séropozitivita IgM/IgG

Terapie: Doxycyklin, Amoxicilin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefuroxim-axetil

Délka terapie: 14-28 dnů

Oční manifestace

Ve všech stadiích LB:

ID: týdny až roky

konjunktivitida, uveitida, keratitida a episkleritida, raritně orbitální myozitida, diplopie (neuritis n. optici)

Dg.: klinická + séropozitivita IgM/IgG

Terapie: Doxycyklin, Ceftriaxon, Cefotaxim, Benzylopenicilin (Penicilin G)

Délka terapie: 14-28 dnů

Postborrelióзовý syndrom

- Post-Lyme Disease Syndrome (PLDS)
- Chronické nevysvětlitelné subjektivní příznaky po prokázané a přeléčené LB
- bolesti hlavy, poruchy spánku, poruchy kognitivních funkcí, depresivní syndrom, letargie, parestézie, muskuloskeletální bolest, únava a další
Rozvoj ≤ 6 m od diagnózy a zahájení terapie LB
Trvání ≥ 6 m po skončení terapie LB
- Dg.: neexistuje biomarker ani jiné klinické či zobrazovací vyšetření
- Terapie: standardní i opakovaná bez efektu
- Psychosomatický podíl

Diagnostika

- **Přímá**: mikroskopie, histologie, kultivace, PCR
- PCR: materiál (synoviální tekutina, bioptické vzorky, mozkomíšní mok)

Senzitivita PCR je závislá na vzorku

Synoviální tekutina 78%

Kůže 69%, u ACA 76%

Mozkomíšní mok 40%

Sérum 20%

Nerozlišuje DNA mezi živými a mrtvými borreliemi

Neexistuje jednotný metodický protokol

Diagnostika

- **Nepřímá**: průkaz specifických protilátek (ELISA + Western Blot)
- Vysoká senzitivita, nižší specifita
- IgM protilátky: max. 3-6 týden od klíštěte
- IgG protilátky: max. 6-10 týden od klíštěte
- Koncentrace stoupá s délkou infekce (50% lidí s EM nemá protilátky)
- Neuroborrelióza: IT syntéza = Antibody index (AI) = nutný odběr séra i moku ve stejný den
- Pozdní formy: IgG pozitivita ev. jejich dynamika

Sérologická úskalí

- IgM pozitivita:
přechodná a u 50% kožních forem negativní
polyklonální imunitní stimulace
častá falešná pozitivita!!!
- IgG pozitivita:
vysoká populační séroprevalence
negativita u imunokompromitovaných
séronegativní průběhy LB
dlouhá perzistence (i léta)

Pomocná a experimentální diagnostika

- Chemokin CXCL13 - likvor u neuroborreliózy
- Detekce specifických antigenů v séru mozkomíšním moku i moči
- Detekce specifických protilátek vázaných v cirkulujících imunitních komplexech
- Test průkazu transformovaných lymfocytů
- ELISPOT (Enzyme-linked ImmunoSpot Assay)
- CD57/CD3 subpopulace lymfocytů

Diagnostika

Manifestace	Klinická definice	Laboratorní průkaz	Pomocná vyšetření
Erythema migrans	Šířící se červená nebo modročervená obvykle skvrna s centrálním výbledem, postupující okraj je odlišný, výrazněji zbarvený, není vyvýšený	Žádný	Kultivační průkaz borrelií z biopsie Průkaz specifických IgM protilátek
Borreliový lymfocytom	Nebolestivý modročervený uzlík na ušním lalůčku, boltci, na bradavce prsní nebo skrotu, častější u dětí než u dospělých	Séropozitivita IgM/IgG specifických protilátek ¹⁾	Histologický nález
Acrodermatitis chronica atrophicans	Dlouhotrvající červené nebo modročervené léze, obvykle na extenzorové straně končetin, na začátku těstovitý otok, postupně progreduje do atrofie, možné kožní indurace nad kostěnými výběžky	Séropozitivita IgG specifických protilátek ¹⁾	Histologický nález Kultivační průkaz borrelií z biopsie
Časná neuroborrelióza	Meningo/radikulo/neuritida	Lymfocytární pleocytóza v moku Lokální syntéza specifických IgM/IgG protilátek v moku ²⁾	Průkaz DNA borrelií pomocí PCR v moku Kultivační průkaz borrelií v moku Signifikantní hladina CXCL13 v moku Séropozitivita IgM/IgG ¹⁾
Pozdní neuroborrelióza	Meningo/encefalitida Encefalomyelitida Radikulomyelitida	Lymfocytární pleocytóza v moku Lokální syntéza specifických IgG protilátek v moku ²⁾	Séropozitivita IgG protilátek ¹⁾ Specifické oligoklonální pásy v moku
Postborrelióзовý syndrom	Chronické nevysvětlitelné subjektivní příznaky (poruchy kognitivních funkcí, depresivní syndrom, letargie, muskuloskeletální bolest, únava) Rozvoj ≤6 m od diagnózy a zahájení terapie LB Trvání ≥6 m po skončení terapie LB ³⁾	Žádný	
Muskuloskeletální postižení	Ataka/y otoku jednoho nebo několika velkých kloubů, sporadicky progredující do chronické artritidy	Séropozitivita IgM/IgG ¹⁾ Přítomnost specifických IgG v synoviální tekutině	Průkaz DNA borrelií pomocí PCR v synoviální tekutině Kultivační průkaz borrelií ze synoviální tekutiny/tkáně
Lymeská karditida ⁴⁾	Nově vzniklý AV blok nebo jiná arytmie, projevy myokarditidy/ pankarditidy	Séropozitivita IgM/IgG Sérokonverze	
Oční postižení ⁴⁾	Konjunktivita, pan/uveitida, episkleritida, orbitální myozitida	Séropozitivita IgM/IgG Sérokonverze	Průkaz DNA borrelií pomocí PCR v nitrooční tekutině

¹⁾ průkaz specifických protilátek IgM/IgG – vždy prokazatelné v imunoblotu

²⁾ lokální (intratekální) syntéza specifických protilátek v likvoru – vždy vyšetření současně s vyšetřením séra na základě stanovení parametrů hemato-likvorové bariéry

³⁾ bez primárně verifikovaného onemocnění LB nelze takové příznaky označit jako postborrelióзовý syndrom (bez/se séropozitivitou specifických IgG protilátek v imunoblotu)

⁴⁾ u netypických postižení vyloučení jiné příčiny, erythema migrans nebo přísátí klíštěte v anamnéze

Terapie

Antibiotikum	Diagnóza	Délka léčby (dny)	Dávkování - dospělí	Dávkování - děti
Perorální aplikace				
Doxycyklin ¹	Kožní LB, NB, LA, LK	10-14	2x 100 mg nebo 1x 200 mg/d	4 mg/kg/d ¹)
Amoxicilin ²	Kožní, LA, LK	10-14	3x 500-1000 mg/d	50 mg/kg/d
Fenoxymethylpenicilin ²	EM, EMM, BL	10-14	3x 1-1,5 mil. IU/d	80-100 tis. IU/kg/d
Cefuroxim-axetil	EM, EMM, BL, LA, LK	10-14	2x 500 mg/d	30 mg/kg/d
Azitromycin ³	EM, EMM, BL	5	1. den: 2x 500 mg 2.-5. den: 1x 500 mg	1. den: 20 mg/kg 2.-5. den: 10 mg/kg
Klaritromycin ³	EM, EMM, BL	10-14	2x 500 mg/d	15 mg/kg/d
Intravenózní aplikace				
Ceftriaxon	NB, LA, ACA, LK	14-28	1x 2 g/d	50-75 mg/kg/d
Cefotaxim	NB, LA, ACA, LK	14-28	3x 1 g/d	150-200 mg/kg/d
Benzylpenicilin (penicilin G)	NB	14-28	4-5 mil. IU à 4-6 hod.	200-400 tis. IU/kg/d

Tabulka 2: Přehled antibiotik doporučených k léčbě LB

LB = lymeská borrelióza, EM = erythema migrans, EMM = erythema migrans multiplex, BL = borreliový lymfocytom, LA = lymeská artritida, LK = lymeská karditida, NB = neuroborrelióza

¹ doxycyklin není doporučen u dětí do 8 let věku (WHO, CDC, SPC), u dětí mladších jen výjimečně, kde není jiná bezpečná volba; není vhodný u těhotných

² penicilin i amoxicilin přecházejí do mateřského mléka, nejsou vhodné v době kojení

³ azitromycin a klaritromycin mohou vést k riziku prodloužení QT intervalu a následnému rozvoji ventrikulární arytmie a ventrikulární tachykardie typu torsade de pointes; azitromycin není vhodný u těhotných

Terapie dětí a těhotných

- **Děti:**

Horní hranice dávkování léků na kg/věk

Doxycyklin do 8 let věku kontraindikován

Lékem volby do 8 let věku: peniciliny a cefalosporiny

Alergie na penicilin => makrolidy

Neuroborrelióza alergie na peniciliny a cefalosporiny => flurochinolony

- **Těhotné:**

Nebyl popsán transplacentární přenos

první volba peniciliny, cefalosporiny

Doxycyklin kontraindikován, Azitromycin výjimečně

Specifika dětského věku

- psychosomatizace
- informace rodičům
- formy výchovy:
 - policajti
 - učitelé
 - partneři

Závěr

- LB dokáže být self limited nemoc
- Děti jsou naše zrcadla a našimi učiteli
- Správný rodič je jak zahradník
- Velký člověk je ten, co dělá malé věci s velkou láskou (jako děti)



Děkuji za Váš čas a pozornost