

LYMSKÁ BORELIÓZA – BIOLOGIE, PATOGENEZE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Mgr. Michal Křupka, MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D., prof. MUDr. Evžen Weigl, CSc.

Ústav imunologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

Práce shrnuje základní fakta týkající se patogenese, diagnostiky, prevence a léčby lymeské boreliózy. Toto multisystémové onemocnění je v současnosti nejčastější antropozoonózou na území Evropy a USA. Onemocnění postihuje nejen kůži, ale i nervový systém, pohybový aparát a kardiovaskulární systém. Původcem jsou spirochety z druhové skupiny *Borrelia burgdorferi*. Ačkoliv znalosti o nemoci za poslední roky zaznamenaly značné pokroky, některé aspekty zůstávají nejasné. Problém vakcinace také dosud nebyl vyřešen.

Klíčová slova: lymeská borelióza, *Borrelia burgdorferi*, spirochety.

LYME DISEASE – BIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Paper reviews basic facts about pathogenesis, diagnostics, prevention and treatment of Lyme disease. This multisystemic disease is the most frequent zoonosis in Europe and the USA. The disease affects not only skin, but also nervous system, motoric apparatus, and cardiovascular system. Causative agent of the disease are spirochetes from *Borrelia burgdorferi* species group. In spite of considerable research progress in recent decades, some features of this disease remain obscure. Similarly, the problem of vaccination is still unresolved.

Key words: Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, spirochaetes.

Dermatol. praxi 2008; 2(5–6): 236–239

Úvod

Příznaky lymeské boreliózy jsou popisovány různými autory již z přelomu devatenáctého až dvacátého století (2), ale až v roce 1982 došlo k popisu původce popisovaných příznaků – spirochety později nazvané *Borrelia burgdorferi* (3). Postupně došlo k popisu dalších blízkých příbuzných druhů, takže druhová skupina *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) v současnosti čítá dvanáct druhů a je možné, že toto číslo není dosud konečné (9). Z popsáných druhů se jako patogeny na Euroasijském kontinentu uplatňují hlavně tři – *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *Borrelia garinii* a *Borrelia afzelii*. Vzácněji jsou hlášeny případy patogenity *Borrelia valaisiana* a *Borrelia lusitanae*. Na Severoamerickém kontinentu se jako patogen uplatňuje pouze *B. burgdorferi* s.s., která byla do Ameriky dle výsledků fylogenetických studií přenesena z Evropy.

Borelie z druhové skupiny *B. burgdorferi* jsou bakterie přenášené nejčastěji klíšťaty rodu *Ixodes*, ale přenos je pravděpodobně možný i prostřednictvím hmyzu sajícího krev, i když k tomuto jevu dosud chybí přesvědčivé důkazy.

Přírodním hostitelem v přírodě jsou především drobní hlodavci, ale i ptáci a vysoká zvěř. Člověk je slepým článkem ve vývojovém cyklu, k dalšímu šíření již nedochází. V současné době je lymeská borelióza nejčastěji diagnostikovanou antropozoonózou na území Evropy a Severní Ameriky. Její výskyt má navíc místy stoupající tendenci, což lze vysvětlit několika faktory. Mezi nejvýznamnější z nich patří zavedení specifitějších a citlivějších diagnostických metod a širší povědomí praktických lékařů o projevech choroby. Dochází tak k zachytu případů, které by v minulosti nebyly diagnostikovány. Významné

jsou pravděpodobně i změny klimatu posledních let – mírné zimy, které umožňují masivní přežívání klíšťat jako přenašečů choroby. Lokálně se může uplatnit i pokračující urbanizace oblastí s endemickým výskytem choroby.

Počty hlášených případů v České republice jsou uvedeny v grafu 1.

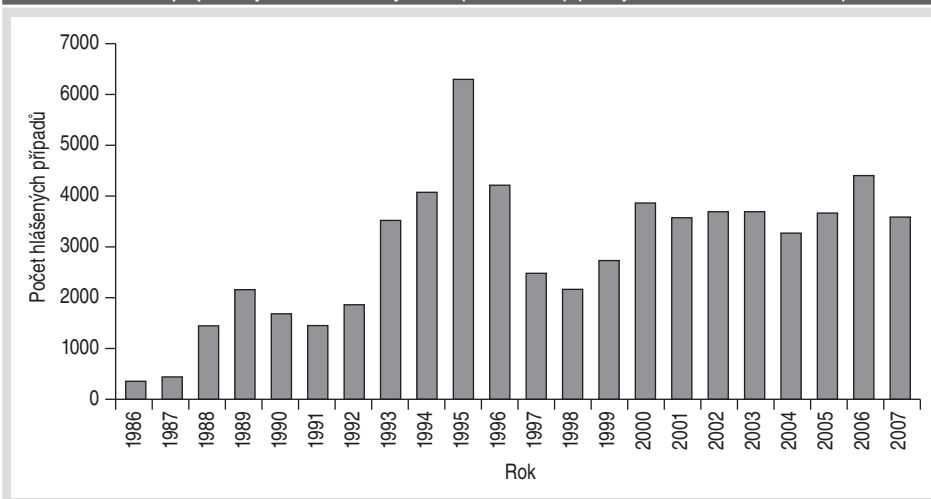
Mikrobiologie

Borelie ze skupiny *Borrelia burgdorferi* s.l. jsou jako všechny bakterie ze skupiny spirochet typické svým protáhlým spirálovitým tvarem (obrázek 1), který jim umožňuje šroubovitý pohyb výhodný v místech jejich nejčastějšího výskytu – ve viskózním prostředí mezibuněčné hmoty. Borelie jsou schopny vyvinout rychlost přesahující 2 mm/minutu. Pro srovnání – neutrofilní granulocyt je za stejných podmínek schopen migrovat pouze rychlostí 4 μm/minutu (11).

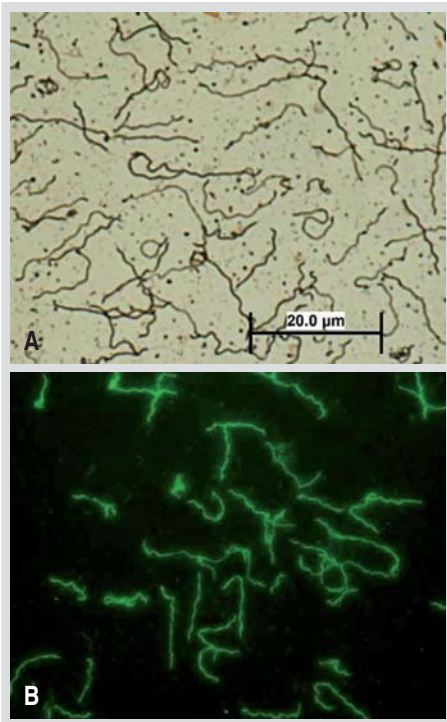
Tento způsob pohybu umožňuje boreliím překonat epiteliální bariéru a rovněž i jinak vysoce účinnou hematencefalickou bariéru. Borelie jsou také schopné vstupovat do buněk, například fibroblastů, dendritických buněk a makrofágů, a v nich nadále přežívat.

Díky své nekompletní metabolické výbavě jsou borelie plně závislé na svém hostiteli, a nejsou tak schopny růstu ve vnějším prostředí. Chybí jim enzymy pro syntézu aminokyselin, mastných kyselin a nukleotidů, které získávají z hostitelského organismu. Borelie jsou adaptovány na nízké hladiny železa, jejichž aktivní snižování v tělesných tekutinách je jedním z hlavních mechanismů nespecifické protibakteriální obrany hostitele. Zajímavou a ne dosud plně vysvětlenou vlastností borelií je schopnost tvořit různé „non-spirální“ formy (obrázek 2). Tvorba cystických forem a odškrabovaných váčků obsahujících složky cytoplazmy je pozorována při

Obrázek 1. Počet případů lymeské boreliózy v ČR (1986–2007) (zdroj: Státní zdravotní ústav)



Obrázek 1. Morfologie *B. burgdorferi*: A: barvení stříbrem (Warthin-Starry), B: imunofluorescence



vystavení klasické spirální formy suboptimálním životním podmínkám, jako je nízké pH, nedostatek nutričních zdrojů nebo nízký osmotický tlak. Tyto formy se sníženou metabolickou aktivitou jsou většinou schopny reverze v plně metabolicky aktivní spirální formu. Tento jev se může uplatnit při „ukrývání“ se před nepříznivými faktory, jako je působení imunitního systému nebo antibiotická léčba (13), a také komplikuje mikroskopický průkaz borelií.

Patogeneze choroby

Borelie se během svého vývojového cyklu musejí vyrovnat s velmi odlišnými podmínkami okolního prostředí – musí být schopny osídlit trávicí trakt klíštěte, po nasátí krve se skrze slinné žlázy klíštěte dostat do krevního oběhu hostitele, zde uniknout imunitním mechanismům hostitele a rozšířit se do cílových orgánů. To je umožněno přesnou regulací exprese povrchových proteinů – Outer surface proteins (Osp). V trávicím traktu klíštěte jsou na povrchu borelií exprimovány hlavně proteiny OspA a OspB, které zde mají funkci adhezivních molekul. V průběhu sání krve klíštětem se snižuje exprese těchto proteinů a zvyšuje se exprese OspC, což umožňuje bakteriím opuštění trávicího traktu a přechod do slinných žláz klíštěte. OspC má schopnost vázat imunoregulační protein Salp15 obsažený ve slinách klíštěte, a pomáhá tak boreliím překonat imunitní reakci v iniciální fázi infekce hostitele. Během přechodu do diseminované fáze choroby dochází k poklesu exprese OspC a na povrchu borelie se objevuje protein VlsE vyznačující se vysokou antigenní variabilitou, která je

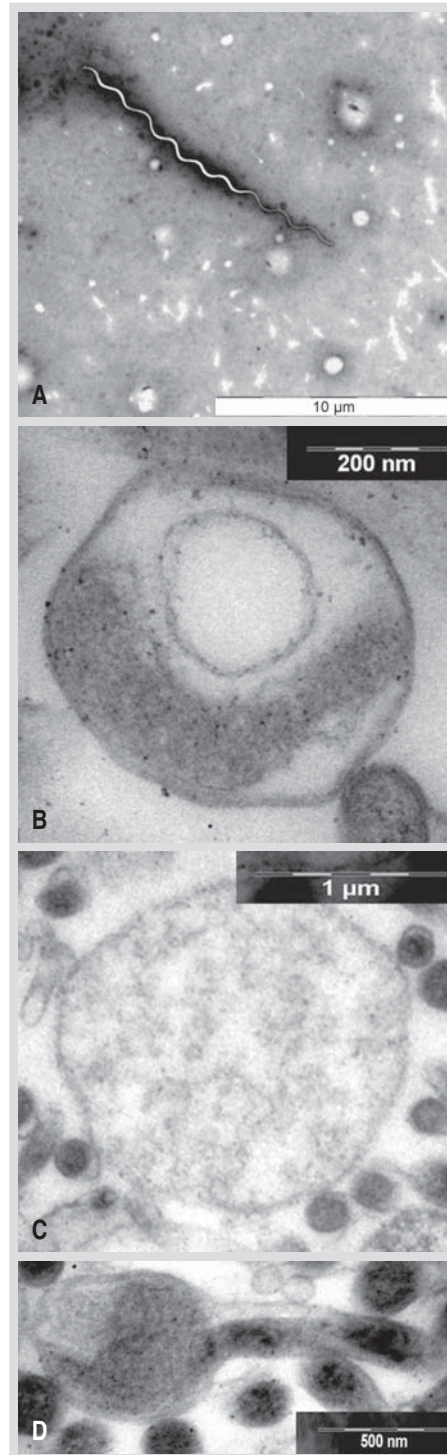
podmíněna genovou rekombinací multidoménového VlsE genu. Expresí VlsE borelie aktivně omezuje působení rozvíjející se specifické imunitní odpovědi hostitele a umožňuje přechod do chronické fáze infekce. V těle teplokrevného hostitele borelie dále exprimují molekuly vážící H-faktor zapojený do regulace aktivace komplementové kaskády. Tyto molekuly pomáhají uniknout mechanismům nespecifické imunity. Patří sem povrchové proteiny z rodiny Erp (OspE/F related proteins). Dále borelie exprimují adhezivní molekuly umožňující uchycení v hlavním cíli – pojivové tkáni. Mezi nejvýznamnější se řadí tzv. Decorin binding protein (Dbp) A a B, Fibronectin binding protein (BBK 32) a Borelia glycosaminoglycans binding protein (Bgp). V pozdní fázi infekce se na povrchu borelií znovu objevují adhezivní proteiny OspA a OspB (9).

Z pohledu hostitelského organismu probíhá onemocnění ve třech fázích – časně lokalizované, časně diseminované a pozdní diseminované. Borelie po přenosu do krevního řečiště procházejí stěnou cév a objevují se v perivaskulárním prostoru, kde vzniká zánětlivá reakce s mononukleární celulizací. Reakce je spojena s tvorbou IFN- γ a polarizací buněčné imunitní reakce směrem k typu Th1 (20). Tato časná fáze se manifestuje v 70 % případů kožními příznaky ve formě erythema migrans. Dalším znakem časně fáze infekce je přítomnost protilátek třídy IgM se specifitou k OspC a antigenu bičíků (flagelin – p39). V této fázi dochází často ke spontánnímu uzdravení. Pokud bakterie nejsou eliminovány imunitním systémem a onemocnění zůstává neléčeno, mohou se borelie šířit z kůže do dalších orgánů a způsobovat poškození nervového systému (periferní obrna lícního nervu, meningoencefalitida, polyradikulopatie) nebo kloubů (lymská artritida) či způsobit další kožní projevy (sekundární erythema migrans, boreliový lymfocytom a později acrodermatitis chronica atroficans), případně vzácněji lymskou karditidu či poškození očí. U části pacientů mohou potíže přetrvávat i po léčbě antibiotiky. V těchto případech se pravděpodobně začínají uplatňovat autoimunitní mechanismy. Prokázána byla souvislost mezi přítomností protilátek anti-OspA a anti-OspB a trváním projevů artritidy, zvláště u pacientů s fenotypem HLA-DR4. Předpokládá se zde zkřížená reaktivita mezi OspA a homologní aminokyselinovou sekvencí na lidské adhezivní molekule LFA-1 (6). Podobně se předpokládá zkřížená reaktivita protilátek mezi jinými antigeny borelií a strukturami nervové tkáně (10).

Kožní příznaky

Kožní příznaky lymské boreliózy se mohou projevovat ve všech třech stádiích onemocnění a vyskytují se až u 80 % případů (14). Pro první sta-

Obrázek 2. Různé morfologické formy *B. burgdorferi*: A: helikální forma, B, C: cystické formy, D: přechodná forma. Foto z transmisního elektronového mikroskopu autor RNDr. Radko Novotný, Ph.D.



dium je charakteristické erythema migrans, které je patognomickým příznakem boreliózy. Tato primární forma erytému má anulární či makulární konfiguraci, vzácnější je typ koncentrický. Velikost erytému přesahuje zpravidla 5 cm; erytém se objevuje průměrně jeden týden po přísátí klíštěte. V raném diseminovaném stadiu se může objevovat erytém i na jiných místech než v oblasti vstupu infekce – jde o sekundární formu, která se u nás vyskytuje vzácně, častější je však v USA (7). Dalším kožním projevem raného

stadia nemoci zvláště u dětí je boreliový lymfocytom. Nejčastější lokalizací je ušní lalůček, prsní bradavka nebo skrotum. Po nasazení léčby lymfocytom mizí obvykle do jednoho měsíce. Lymfocytom je nejméně se objevujícím kožním příznakem choroby, bývá pozorován jen asi v 5 % případů (12, 14).

Typickým projevem pozdní fáze boreliózy je Acrodermatitis chronica atrophicans (1). Objevuje se měsíce až roky po vstupu infekce, častější je v Evropě, v USA je tento projev popisován vzácně. Typicky se objevuje u dospělých, výskyt u dětí je vzácný (5). Často tuto fázi choroby provázejí příznaky postižení nervového systému, způsobena bývá především druhem *B. afzelii*. Akrodermatitida typicky začíná zánětlivou fází charakterizovanou červenavými lézemi se zduřením a, pokud není onemocnění léčeno, přechází do fáze atrofické, kdy kůže získává vzhled cigaretového papíru a objevují se teleangiectázie (7).

Dosud nebyla vyjasněna souvislost mezi boreliovou infekcí a lokalizovanou formou sklerodermie (morphea, skleroderma circumscripta) či lichen sclerosus et atrophicus. U těchto onemocnění byl opakovaně zjištěn zvýšený výskyt antiboreliových protilátek a borelie byly opakovaně prokázány v biotických vzorcích (4, 16,17). Ve výsledcích však panuje značná geografická variabilita a objevují se rozdílné názory na úlohu borelií v patogenezi těchto onemocnění (19).

Diagnostika

Základem diagnózy bývají obvykle klinické příznaky, hlavně přítomnost erythema migrans. Významné je, pokud si pacient vzpomíná na předchozí přisátí klíštěte. Expozice klíštěti ale často uniká pozornosti, zvláště pokud jde o nedospělá stadia nenápadná svou velikostí.

K průkazu *Borrelia burgdorferi* v organizmu pacienta je možné použít několik metod přímého nebo nepřímého důkazu přítomnosti bakterií. Z přímých metod se uplatňují mikroskopické (barvení metodou Warthin-Starry, elektronová mikroskopie, imunofluorescence) či kultivační metody, které ale obvykle neposkytují dostatečnou citlivost. Důvodem je obtížná mikroskopická vizualizace borelií a jejich nízká hustota ve tkáních. Kultivace vyžaduje komplexní médium Barbour-Stoner-Kelly (BSK) obohacené o sérum a bývá často neúspěšná. Standardně se z nepřímých metod používá detekce tvorby protilátek proti boreliovým antigenům s využitím metody ELISA a následná konfirmace metodou Western blot. Zde

je však nutné pamatovat na časovou prodlevu mezi nástupem infekce a tvorbou specifických protilátek, v případě negativního výsledku je vhodné test opakovat s několikatydenním odstupem. Citlivá, ale pro svoji nákladnost nepříliš rozšířená, metoda je průkaz boreliové DNA z tkáňové biopsie pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Méně citlivá je PCR z krve pacienta. V případě pokročilejší fáze onemocnění s tkáňovým postižením se využívají vyšetření mozkomíšního moku na intratekální syntézu imunoglobulinů při podezření na neuroboreliózu, vyšetření kloubního punktátu při postižení kloubů či elektrokardiografické vyšetření při podezření na boreliovou karditidu.

K definitivnímu vyslovení diagnózy lymské boreliózy a zahájení antibiotické léčby je nutné zvážit jak klinické, tak laboratorní nálezy. Častý je totiž výskyt specifických protilátek u osob bez projevů onemocnění, stejně jako absence specifických protilátek u pacientů s klinickými potížemi. Samotný nález specifických protilátek by tedy neměl být indikací k antibiotické léčbě.

Léčba a prevence

V současné době se preventivní opatření omezuje pouze na omezení rizika přisátí klíštěte, na jeho včasné odstranění a ošetření vzniklé ranky. Při pohybu v přírodě je vhodné používat známé prostředky ochrany před parazity – oděv s dlouhými nohavicemi, repelent a prohlídka těla po návratu z přírody. Přenos bakterií z klíštěte trvá více než 24 hodin, tudíž jeho co nejrychlejší objevení a odstranění je poměrně spolehlivým preventivním opatřením. Borelie mohou být přeneseny i z rozmáčkutého klíštěte, proto je při odstraňování nutná opatrnost, následná desinfekce místa přisátí a bezpečná likvidace vytaženého klíštěte. Lidová doporučení o repelentním účinku česneku a vitaminů skupiny B nebyla spolehlivě ověřena, a nelze se na ně tudíž spoléhat.

Již velice krátce po popisu *Borrelia burgdorferi* se objevují snahy o vytvoření účinné vakcíny. Jako první kandidátní antigen byl použit protein OspA, který vykazuje schopnost vyvolat protektivní imunitu proti homolognímu kmeni borelií. Vakcína založená na tomto proteinu působí neobvyklým způsobem – vzhledem k expresi proteinu hlavně v bakteriích nacházejících se v klíštěti působí protilátky vzniklé při vakcinaci mimo tělo vakcinované osoby. Krev obsahující protilátky je nasáta klíštětem a borelie jsou tak inaktivovány v jeho trávicím traktu dříve, než mohou být přeneseny na člověka. K tomuto efektu je však

nutné udržovat trvale vysoký titr specifických protilátek, který vzhledem k absenci kontaktu mezi borelií a imunitním systémem vakcinovaného postupně klesá pod účinnou hodnotu. Ve spojených státech byla na trh uvedena vakcína Lymerix® založená na aplikaci rekombinantního OspA. Tato vakcína však byla roku 2002 stažena z trhu kvůli nízkému prodeji, který byl kromě vysoké ceny jedné dávky (více než 60 dolarů) způsoben hlavně obavami z indukce autoimunitní reakce, přestože tato nebyla dostatečně prokázána. Vakcína Lymerix® byla namířena pouze proti *Borrelia burgdorferi* s. s., která je v Evropě minoritní, tudíž by tato vakcína nebyla na našem území dostatečně účinná. Vývoji použitelné vakcíny na území Evropy zatím brání variabilita povrchových boreliových proteinů, která je vysoká jak mezi jednotlivými druhy, tak i v jejich rámci. Přesto práce na vývoji vakcíny dále pokračují – směrem k hledání nových antigenů a přístupů k vakcinaci.

Různé názory panují na možnost jednorázového profylaktického podání antibiotik po přisátí klíštěte. Statisticky se podařilo prokázat účinnost jednorázového podání 200 mg doxycyklinu v době do 72 hodin po přisátí klíštěte. Vzhledem k poměrně nízkému riziku přenosu nemoci však rutinní používání této metody aplikace antibiotik nelze doporučit (15, 18).

Diagnóza lymské boreliózy je indikací k léčbě antibiotiky. Pro dospělé se doporučuje k léčbě raných stadií doxycyklin (např. Deoxymykoin, Doxyhexal, Doxybene) v dávce 200 mg denně, pro děti amoxicilin (např. Amoclen, Duomox, Augmentin) dle váhy dítěte. Doba trvání léčby by neměla být kratší než 3 týdny. Pro léčbu pokročilých forem se používá penicilin G, případně ceftriaxon. Dlouhodobější podávání antibiotik u perzistujících forem lymské boreliózy se ukázalo jako neúčinné (8). Objevující se informace o alternativních přírodních prostředcích určených k léčbě boreliózy lze užít maximálně jako doplněk k antibiotické léčbě.

Poděkování RNDr. Radku Novotnému, Ph.D.,
z laboratoře mikroskopických metod LF UP
za zhotovení fotografií.

Práce vznikla za podpory grantu Ministerstva
školsství, mládeže a tělovýchovy 6198959223.

Mgr. Michal Křupka

Ústav imunologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: majkl.krupka@centrum.cz

Literatura

1. Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne *Borrelia spirochetes*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1985; 118: 1–63.
2. Bartůněk P. Historie. In: Bartůněk P, a kol. Lymeská borelióza. Praha: Grada publishing, 2006: 11.

3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? Science. 1982; 216:1317–1319.
4. Breier FH, Aberer E, Stanek G, Khanakha G, Schlick A, Tappeiner G. Isolation of *Borrelia afzelii* from circumscribed scleroderma. Br J Dermatol. 1999; 140: 925–930.

5. Brzonova I, Wollenberg A, Prinz JC. Acrodermatitis chronica atrophicans affecting all four limbs in an 11-year-old girl. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 375–378.
6. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, Ito K, Nagy ZA, Field JA, Steere AC, Huber BT. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science*. 1998; 281: 703–706.
7. Hercogová J, Dobrá N, Vaňousová D. Lymeská borelióza. *Čes-slov. Derm.* 2005; 80: 309–320.
8. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid 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. Křupka M, Raška M, Běláková J, Horynová M, Novotný R, Weigl E. Biological aspects of Lyme disease spirochetes: Unique bacteria of the *Borrelia burgdorferi* species group. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007: 175–186.
10. Kuenzle S, von Büdingen H-Ch, Meier M, Harrer MD, Urich E, Becher B, Goebels N. Pathogen Specificity and Autoimmunity Are Distinct Features of Antigen-Driven Immune Responses in Neuroborreliosis. *Infect. Immun.* 2007; 75: 3842–3847.
11. Malawista SE, de Boisfleury Chevance A. Clocking the Lyme Spirochete. *PLoS ONE* 3(2): e1633.doi:10.1371/journal.pone.0001633; 2008.
12. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljic E, Jurca T, Picken RN, Strle F. Solitary borreliac lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114: 515–523.
13. Murgia R, Cinco M. Induction of cystic forms by different stress conditions in *Borrelia burgdorferi*. *APMIS*. 2004; 112: 57–62.
14. Müllegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 296–309.
15. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Agüero-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP, Tick Bite Study Group. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*. 2001; 345: 79–84.
16. Neubert U, Gerstner H, Meuer M, et al. Spirochetal antibodies in morphea. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 336.
17. Schnepf C, Bocklage H, Lange R, et al. Further evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 717–720.
18. Stanek G, Kahl O. Chemoprophylaxis for Lyme borreliosis? *Zentralbl Bakt.* 1999; 289: 655–665.
19. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 636–644.
20. Widhe M, Jarefors S, Ekerfelt C, Vrethem M, Bergstrom S, Forsberg P, Ernerudh J. *Borrelia*-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis in humans: association with clinical outcome. *J Infect Dis.* 2004; 189: 1881–1891.