

NEUROBORELIÓZA PŘI NEPŘÍTOMNOSTI ANTIBORELIOVÝCH PROTILÁTEK V LIKVORU?

MUDr. Roman Juřencák, MUDr. Josef Tenora, MUDr. Petra Venháčová

Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

V našem sdělení předkládáme kazuistiku devítileté dívky, u které byla diagnostikována boreliová infekce CNS. Zaměřujeme se na současné možnosti diagnostiky neuroboreliózy a na problematiku interpretace pozitivních nálezů anti-boreliových protilátek v séru a likvoru.

Kazuistika

Jedná se o devítiletou dívku ze druhé nekomplikované gravidity, jejíž perinatální anamnéza byla bez pozoruhodností. Prodělala běžné infekční choroby, hospitalizována dosud nebyla. Není dispenzarizována ve specializované ambulanci. Rodinná anamnéza je bezvýznamná.

Na naši ambulanci přichází pro pětidenní anamnézu bolestí hlavy, které lokalizuje do obou parietálních krajín. Bolesti trvají intermitentně cca 1–2 hodiny s akcentací potíží večer a v noci. V den přijetí se poprvé objevuje teplota 38 °C, nauzea a opakované zvracení (3x). Den před přijetím byla pro cefaleu vyšetřena na pohotovostní službě, meningeální příznaky byly negativní. V anamnéze je prisáté klíště před šesti týdny.

Při přijetí

Eutrofická, lucidní, unavená dívka, T 37,5 °C. Uvádala bolest hlavy biparietálně, měla naznačené halonované oči, zornice izokorické, reagující na obě kvality, hrdlo bledé, tonzily klidné, sliznice lehce oschlé. Byla naznačena opozice šije, bradu dotáhla na 1cm, dolní meningeální příznaky byly negativní, na srdci a plicích byl fyziologický poslechový nález, tachykardie 120/min, břicho měkké, hluboce prohmátné, bez organomegalie. Kůže byla čistá, kožní turgor hraniční, periferie teplá, kapilární návrat svižný. Neurotopický nález byl negativní.

Z laboratorních vyšetření

Krevní obraz: Hb 138 g/l, erytrocyty $4,83 \times 10^{12}$ /l, leukocyty $8,60 \times 10^9$ /l, trombocyty 296×10^9 /l, diferenciální rozpočet bílých krvinek v normě. FW 25 mm/hod, CRP <3 mg/l, urea 5,9 mmol/l, natrium 139 mmol/l, kalium 3,95 mmol/l, chloridy 100 mmol/l. Moč+sediment: ketolátky 2, jinak negativní. Hladina anti-boreliových protilátek (PL) v séru: ELISA IgG 1,303 (pozitivní), IgM 1,519 (pozitivní).

Vyšetření likvoru: leukocyty 353×10^6 /l, erytrocyty 6826×10^6 /l, bílkovina 0,66 g/l (zvý-

šeno, norma 0,12–0,6 g/l), chloridy 121 mmol/l (zvýšeno, norma 95–100 mmol/l), laktát 2,7 mmol/l (zvýšeno, norma 0–2,4 mmol/l), glukóza 3,62 mmol/l. Průkaz anti-boreliových PL v likvoru: ELISA: IgG index 0,230 (negativní), IgM index 1,173 (pozitivní), Western blot: IgG vše negativní, IgM slabě pozitivní proti P39, P18, vyhodnoceno jako negativní nález. Přímá mikroskopie i kultivace likvoru byly negativní.

Nízké zánětlivé markery séra a výsledky likvorologického vyšetření svědčí pro zánět CNS virové etiologie. Po přechodném zlepšení potíží po lumbální punkci (LP) začíná pacientka od 4. dne hospitalizace opět udávat bolesti hlavy, jsou vyjádřeny horní meningeální příznaky, znovu se objevuje zvracení a 5. den i teplotní špičky k 39 °C při současně se rozvíjejícím respiračním infektem. Proto bylo přikročeno ke kontrolní lumbální punkci. Vzhledem ke klinickému stavu pacientky a výsledkům nového vyšetření likvoru, kde není od předchozí LP patrné žádné výrazné zlepšení (leukocyty 245×10^6 , erytrocyty 0, bílkovina 0,96 g/l, laktát 2,82 mmol/l), bylo zahájeno podávání antibiotik (Augmentin i. v.) a pacientka byla do obdržení výsledků PCR likvoru na herpetické viry léčena i Herpesinem i. v. Za 24 hodin byl k dispozici negativní výsledek PCR herpetických virů (HSV 1, HSV 2) i negativní ELISA na klíšťovou encefalitu, ale nález protilátkové odpovědi ve druhém vzorku likvoru svědčí pro lymeskou neuroboreliózu (ELISA: IgG index 1,843 – pozitivní, IgM index 2,509 – pozitivní, Western Blot: silně pozitivní IgG proti P 41, P 39, IgM proti P18). Ukončujeme tedy léčbu Augmentinem i Herpesinem a zahajujeme 21 denní kúru Lendacinem (ceftriaxon 2 g/den). Doplnujeme ještě ultrazvukové vyšetření (UZ) břicha se zaměřením na žlučník k vyloučení cholelitiázy – normální UZ nález. Od třetího dne podávání Lendacinu byla pacientka již afebrilní, zcela bez klinických potíží. Po ukončení antibiotické terapie byl proveden kontrolní UZ břicha s průkazem mnohočetných drobných hyperechogenit s akustickým stínem ve žlučníku. Kontrolní UZ břicha s odstupem dvou

týdnů je již bez patologického nálezu na žlučníku a žlučových cestách.

Diskuze

Lymeská borelióza je klíštětem přenášené multisystémové infekční onemocnění, jehož vyvolávajícím organismem je bíčíkatá spirocheta – *Borrelia burgdorferi* sensu lato. V našich podmínkách se nejčastěji uplatňují genotypy *Borrelia garinii* a *Borrelia afzelii*. Jejich rezervoárem jsou především malí savci, na člověka jsou přenášeny kousnutím infikovaným klíštětem. V místě vstupu infekce dochází k pomnožení spirochet, které se u 50–80 % manifestuje jako tzv. erythema migrans. Pokud borelie nejsou eradikovány, šíří se dále do organismu krevní a lymfatickou cestou a choroba přechází do II. stadia a může mj. postihnout nervový systém jako tzv. lymeská neuroborelióza. Jejimi typickými projevy jsou pak difúzní bolesti hlavy trvalého rázu, příznaky meningeálního dráždění – u dětí pouze v 25 % (2) a léze kraniálních nervů. Bellova obrna lícního nervu představuje asi 80 % ze všech postižení hlavových nervů, u poloviny pacientů je paréza oboustranná (5). Nejzávažnější formou je Bannwarthův syndrom, u dětí vzácný, který se prezentuje radikulárními bolestmi a obrnami jak hlavových, tak končetinových nervů.

Pro diagnózu lymeské neuroboreliózy je kromě klinického nálezu nejpřínosnějším vyšetřením analýza mozkomíšního moku, kde nacházíme známky aseptické meningitidy a v bližším určení nám pomůže serologické vyšetření zaměřené na průkaz PL proti boreliím. Orientačně se provádí metodou ELISA, avšak pro vysokou falešnou pozitivitu je nutné pozitivní nález konfirmovat Western blottingem, který stanovuje protilátky proti jednotlivým antigenům borelií a vykazuje vyšší specifitu. Je třeba si však uvědomit, že množství protilátek v likvoru závisí nejen na množství intratékální produkce, ale také na propustnosti hematoencefalické bariéry (HEB) a na množství PL v séru. Kvantifikace intratékální produkce je možná na základě stanovení poměru PL a albuminu v likvoru a séru, označovaného ja-

ko tzv. protilátkový index (2, 1). Bohužel, většina našich mikrobiologických laboratoří tento index zatím rutinně nestanovuje. Proto je nezbytné hodnotit nález specifických PL v likvoru velmi opatrně, neboť jejich přítomnost může být dána pouze přestupem ze séra při zvýšené propustnosti HEB způsobené aseptickou meningitidou jiné etiologie.

Diagnostika pomocí PCR analýzy likvoru se rutinně neprovádí pro nízkou senzitivitu a vysokou náročnost (4, 6, 7).

Na základě anamnézy a klinického průběhu choroby u naší pacientky jsme uvažovali o onemocnění lymeskou neuroborreliózou. Ne-přítomnost PL proti boreliím z prvního vzorku likvoru není nutně překvapující, pokud je brána v úvahu poměrně krátká doba trvání potíží – cefalea pět dní, meningeální příznaky max. 24 hodin. Intratékální produkce protilátek je obvykle prokazatelná až 4.–6. den po začátku neurologických příznaků (1). Kontrolní LP naší pacientky v odstupu pěti dnů již vykazuje signifikantně zvýšené hladiny jak IgM, tak IgG PL a vzhledem k jejich hladinám v séru se velmi pravděpodobně jedná o intratékální produkci a tudíž i o boreliovou infekci CNS. Proto je indikována léčba cefalosporinem třetí generace, obvykle se užívá ceftriaxon. Farmakokinetika ceftriaxonu (40% je vylučováno žlučí) s sebou nese riziko vzniku tranzientní pseudocholecystolitíazy, která je obvykle asymptomatická.

Její incidence je udávána mezi 15–45% a je vyšší u dětí, které dostávají ceftriaxon nalačno, a u dětí nad 2 roky věku. Proto je vhodné po ukončení antibiotické kúry sonografické vyšetření žlučníku a žlučových cest a sledování do vymizení event. nálezu pseudolitíazy (normalizace nálezu je obvykle do jednoho měsíce) (8, 9, 10). U naší pacientky byla rovněž diagnostikována asymptomatická pseudolitíaza, která beze zbytku vymizela do 14 dnů po ukončení podávání Lendacinu.

Závěr

Cílem našeho sdělení bylo upozornit na problematiku diagnostiky boreliové infekce

CNS, která není vždy jednoduchá, a nesprávně stanovená diagnóza lymeské neuroborreliózy pacienta zatěžuje nejen dlouhodobým podáváním antibiotik, ale také poměrně dlouhou dobou hospitalizace. Diagnóza se odvíjí jak od anamnézy a klinických příznaků, tak od průkazu specifických PL v séru a likvoru. Pokud však není k dispozici index intratékální produkce antiboreliových PL, je třeba nález hodnotit vždy ve vztahu ke klinice a ostatním laboratorním nálezům. Rovněž je nutno mít na paměti, že během prvních dnů od vzniku neurologických příznaků nemusí být intratékální produkce PL ještě detekovatelná, jako tomu bylo i u naší pacientky.

Literatura

1. Albisetti M, Schaer G, Good M, Boltshauser E, Nadal D. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. *Neurology* 1997; 49: 817–824.
2. Bartošová D. Dětské infekční nemoci. Praha: Galén 2003.
3. Bojar M. Lymeská borelióza. Maxdorf-Jessenius, 1996.
4. Bunikis J, Barbour A.G. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; 86 (2): 311–40.
5. Dlouhý P. Lymeská borelióza. Praha: Psychiatrické centrum 1996.
6. Christen HJ, Eiffert H, Ohlenbusch A, Hanefeld F. Evaluation of the polymerase chain reaction for the detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebrospinal fluid of children with acute peripheral facial palsy. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 374–377.
7. Pachner AR, Delaney E. The polymerase chain reaction in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1993; 34: 544–550.
8. Palanduz A, Yalcin I, Tonguc E, Guler N, Ones U, Salman N, Somer A. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound*. 2000; 28 (4): 166–8.
9. Papadopoulou F., Efremidis S., Karyda S., Badouraki M., Karatza E., Panteliadis C, Malaka K. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999; 88(12): 1352–5.
10. Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM. Ceftriaxone-induced cholelithiasis – a harmless side-effect? *Klin Paediatr* 1993; 205(6): 421–3.