

Neuroborreliosis versus sclerosis multiplex

MUDr. Peter Mikolášek¹, MUDr. Lenka Krbková, CSc.¹, MUDr. Lukáš Homola¹, MUDr. Iva Čapovová¹,
MUDr. Tomáš Habanec, Ph.D.¹, MUDr. Štefánia Rusnáková², MUDr. Marie Daňková²,
MUDr. Barbora Varadyová³, doc. MUDr. Jarmila Skotáková, CSc.⁴

¹Klinika dětských infekčních nemocí LF MU a FN Brno

²Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

³Dětská oční klinika LF MU a FN Brno

⁴Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno

Klinické příznaky u neuroborreliózy a sklerózy multiplex mohou být v začátku onemocnění podobné. Základní laboratorní hodnoty u obou onemocnění jsou zcela nespecifické, mohou být normální, nebo imitovat celou řadu dalších klinických jednotek. Terapeutický algoritmus, závažnost průběhu a hlavně možnost trvalých následků z důvodu pozdní diagnózy a léčebné prodlevy je zcela odlišný. I když existují hypotézy založené na molekulárních mimikrech o lymeské borrelióze jako potenciálním spouštěcím faktoru sclerosis multiplex (SM), neexistuje pro tento názor dostatek definitivních důkazů. Diferenciální diagnostika, správné zahájení a délka terapie je předmětem tohoto sdělení včetně doplnění kazuistiky pacientky, která splňovala klinická i laboratorní kritéria jak pro SM, tak pro neuroborreliózu.

Klíčová slova: neuroborrelióza, sclerosis multiplex, mozkomíšní mok.

Neuroborreliosis versus sclerosis multiplex

Clinical symptoms in neuroborreliosis and multiple sclerosis can be similar at the beginning of the disease. Basic laboratory values in both diseases are quite non-specific, may be normal, or imitate a variety of other clinical entities. Therapeutic algorithm, severity of course and particularly the possibility of permanent disability due to late diagnosis and treatment delay are quite different. Although there are molecular mimicry hypotheses of Lyme borreliosis as a potential trigger for multiple sclerosis (MS), there is not enough definitive evidence for this opinion. The subject of this article is differential diagnosis, proper initiation and duration of therapy, including a case report of a patient who fulfilled the clinical and laboratory criteria for both the MS and for neuroborreliosis.

Key words: neuroborreliosis, multiple sclerosis, cerebrospinal fluid.

Pediatr. praxi 2013; 14(1): 45–47

Úvod

Neuroborrelióza je jednou z klinických jednotek diseminované formy lymeské nemoci. Neurotropismus je popsán u více genotypů borrelií. V naší endemické oblasti je neuroforma lymeské nemoci způsobená nejčastěji průnikem *Borrelia garinii* nebo *Borrelia afzelii* do centrálního nervového systému. Klinické příznaky se dají rozdělit podle délky trvání na akutní a pozdní (chronické). V pediatrii se setkáváme téměř výhradně s příznaky akutními. Další dělení je možné na postižení centrálního nebo periferního nervového systému. Nejčastějšími akutními příznaky neuroborreliózy jsou bolesti hlavy, obrny hlavových nervů s převahou n. facialis (tzv. kraniální neuritida), meningeální dráždění, nauzea, zvracení, světlolachost, parestezie. Z pozdních příznaků přítomných převážně v dospělosti dominují bolesti hlavy, kognitivní či psychiatrické symptomy, poruchy spánku, nálady, encefalomyelitida, chronická polyneuritida, parestezie, neuropatie, plexopatie, radikulitidy. Diagnostika neuroborreliózy je postavená na trojici podmínek: klinická symptomatologie + lymfocytární pleocytóza v mozkomíšním moku + intrathekální syntéza

antiborreliových protilátek (antibody index AI). Lékem volby u neuroborreliózy jsou cefalosporiny III. generace celkem 14–21 dnů, dle klinického průběhu a laboratorních nálezů. Současně je podávána adjuvantní a symptomatická terapie (dexamethazon, manitol, nesteroidní antiflogistika, vitaminy, rehabilitace). Prognóza adekvátně zaléčené lymeské neuroborreliózy v dětském věku je dobrá, téměř vždy bez trvalých následků či neurologického postižení.

Sclerosis multiplex je chronické remitující, progresivní a pravděpodobně autoimunitní onemocnění vedoucí k demyelinizaci. Prevalence je závislá na zeměpisné šířce, kde na severní polokouli je gradient severojižní a na jižní polokouli jihozápadní. Pohybuje se od 2–150/100 000 obyvatel (1). Nejméně lidí trpících SM žije kolem rovníku. Poměr onemocnění žen k mužům je přibližně 2:1. Exaktní spouštěcí faktor ani přesná etiopatogeneze SM není jasná. Předpokládají se faktory genetické, prostředí a možný je i podíl mnoha patogenů jako spouštěcích inzultů autoimunitního procesu v CNS (2). Klinické příznaky SM zahrnují senzory, vizuální, cerebrální a motorické. Prvotními příznaky mohou být i epi-

lepsie, afázie či psychózy. Z dalších symptomů můžeme pozorovat jakoukoli neurologickou patologii od svalové slabosti, svalových konvulzí, hypestezie, parestezie, ataxie, dysartrie, nystagmus, diplopie, poruchy visu, dysfagie. Typické jsou i kognitivní defekty od emocionální instability, deprese, dysforie a další. De novo ataky mohou být přechodné, a proto diagnóza SM bývá někdy stanovena s latencí. Ataky jsou nepředvídatelné, bez prodromů, někdy s malou asociací na běžné noxy či běžná onemocnění. Diagnostika SM je založená na klinické symptomatologii, diagnostice mozkomíšního moku a strukturálním vyšetření magnetickou rezonancí s přítomností demyelinizačních ložisek nejčastěji lokalizovaných periventriculárně. V mozkomíšním moku bývá přítomnost zánětlivých buněk (lymfocytární pleocytóza) a oligoklonální pásy. Další možné vodítko k určení diagnózy SM je vyšetření evokovaných potenciálů. Terapií akutních atak jsou pulzy metylprednisolonu. Mezi následující léčiva tlumící relapsy patří interferony, imunosupresiva a biologická léčba. Prognóza onemocnění závisí na věku, četnosti atak, reakci na léčbu a mnoha dalších

faktorech. Při dobré compliance se v současné době střední délka života pacientů s SM podstatně neliší od populace bez SM. Až 40% pacientů se dožije 70 let (3).

Popis případu

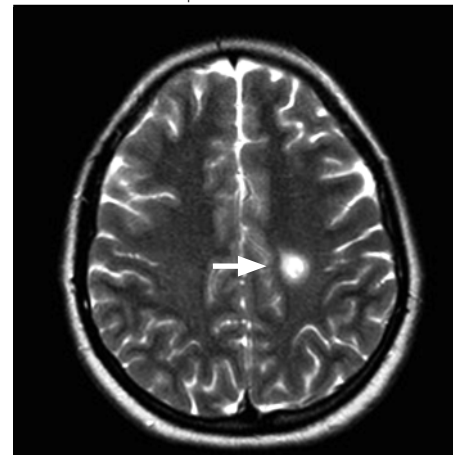
Šestnáctiletá pacientka bez perinatální patologie, s normálním psychomotorickým vývojem bez významné rodinné anamnézy. Významná je stresová zátěž, způsobená rozvodem rodičů, kdy 12 let žila s matkou a nyní žije s otcem. Udávala přísátí klíštěte, bez lokální či celkové reakce měsíc před začátkem potíží. Po probuzení si všimla skvrny před pravým okem a během 6 dnů stav progredoval až do úplné ztráty zraku pravého oka. Od obvodního lékaře byla odeslána k hospitalizaci na Dětskou oční kliniku, kde byl klinicky na pravém oku zachován jen světlocit, ale bez známek kongesce na očním pozadí. Byla indikovaná akutní MRI, kde byly popsány 2 demyelinizační ložiska v bílé hmotě. První ložisko bylo periventrikulárně vlevo velikosti 17 mm (obrázky 1, 2) a druhé paraventrikulárně vpravo (obrázek 3). Následně byla pacientka přeložena na Klinikou dětské neurologie s podezřením na primoataku SM. Neurologické vyšetření prokázalo poruchu konvergence pravého oka bez další patologie. V základních odběrech hematologie, koagulací a biochemie byl nález v normě. Byla provedena lumbální punkce, kde v čirém likvoru pod normálním tlakem byl nález 13 mononukleárů/μl, proteinorachie vyjádřená hodnotou celkové bílkoviny 0,6 g/l a výrazná porucha hematolikorové bariéry Q albumin 9,0. Další biochemické hodnoty v likvoru byly v normě. Následně byla zahájena léčba pulzy metylprednisolonu, včetně symptomatické terapie. Třetí den byla hlášena pozitivní intrathekální syntéza IgM i IgG antiborreliových protilátek a s diagnózou lymeská neuroborrelióza byla pacientka přeložena na Klinikou dětských infekčních nemocí k zahájení antibiotické terapie. Při příjmu na naši kliniku pacientka udávala výrazné zlepšení zraku, pociťovala již jen rozmazané vidění vpravo a měla mírné postpunkční syndrom. Sérologický nález protilátek proti borreliím byl pozitivní jen v ELISA testu: IgM u *B. garinii* 1,687 a IgM u *B. afzelii* 1,597. Pozitivní výsledek je nad 0,9. Western blot ze séra byl kompletně negativní. V likvoru byly pozitivní také IgM protilátky v ELISA testu u *B. garinii* a *B. afzelii*. Z likvoru byla dále potvrzena intrathekální syntéza antiborreliových protilátek u *B. garinii* IgM 5,5 a IgG 10,8. Hodnota positivity je nad 1,4. Další mikrobiologické výsledky jak z likvoru, tak ze séra (PCR virových meningitid, HSV1+2, HHV6, virus klíštěvé encefalitidy, enteroviry, adenoviry, MRZ reakce, kultivace) byly kompletně negativní. V likvoru bylo přítomno

7 oligoklonálních pásmů, zatímco v séru byl nález negativní. Byla zahájena terapie ceftriaxonem 2 g celkem 20 dnů včetně další symptomatické terapie s pomalou úpravou zraku. Po léčbě v den propuštění pacientka udávala subjektivní úpravu zraku na 80% původní normy. Po propuštění zůstala v péči poradny pro lymeskou nemoc, kde byla po 3 měsících na kontrole a subjektivně udávala jen mírný zrakový deficit pravého oka. Základní laboratoř byla v normě a sérologický nález antiborreliových protilátek byl hraničně pozitivní v ELISA testu ve spektru IgM u *B. garinii*, *B. afzelii* a *B. burgdorferi*. Protilátky IgG v ELISA testu a vyšetření metodou Western blot byly opět negativní. Pacientka byla objednána do poradny pro SM, ke kontrolní MRI včetně kontrolního odběru mozkomíšního moku. Do poradny pro SM se pacientka již nedostavila a ani na kontrolu do poradny pro lymeskou nemoc nepřišla. Opakované pokusy o telefonický kontakt byly neúspěšné. Z důvodu, že chybí kontrolní MRI, mozkomíšní mok a neznáme další klinický nález, není možné přesně definovat proběhlou nosologickou jednotku. Pravděpodobně se jednalo o interkurentně probíhající obě onemocnění, jak primomanifestaci SM, tak neuroborreliózu. Obě onemocnění splňovala kritéria pro jejich diagnostiku. Zavádějící a nestandardní je negativní primární i kontrolní sérologický nález antiborreliových IgG protilátek jak v ELISA testu, tak v imunoblotu. Jestli mohla být neuroborrelióza spouštěcím faktorem pro rozvoj SM, zůstává otázkou.

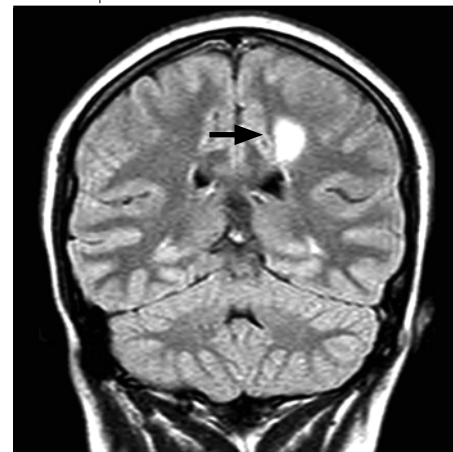
Diskuze

První hypotézy, že spirochéty mohou fungovat jako spouštěcí faktor SM, byly vysloveny již v roce 1986 (4). I když mnozí autoři pokračují v prokazování asociace obou nemocí, neexistuje relevantní biologický, biochemický či molekulární marker svědčící pro fakt, že borrelie jsou spouštěcím agens SM. Mechanismus potenciální patogeneze vzniku autoimunitního onemocnění v souvislosti s infekcí je vysvětlován na principu molekulárních mimikrů. Předpokládá se podobnost antigenních determinant mikroorganismů s determinanty hostitelského organismu a následně zkřížené reakce monoklonálních protilátek proti daným antigenním determinantům. Při hodnocení sérologických nálezů měli pacienti s SM nižší záchyt antiborreliových protilátek proti běžné populaci (5, 6). Klinická symptomatologie neuroborreliózy, jako meningitida, radikuloneuritida a periferní polyneuritida, nekoreluje s klinickým nálezem u akutní ataky SM. V posledních letech byla diskutována podobná neurooftalmologická symptomatika u lymeské neuroborreliózy a SM. Oproti postižení u neuroborreliózy jsou však

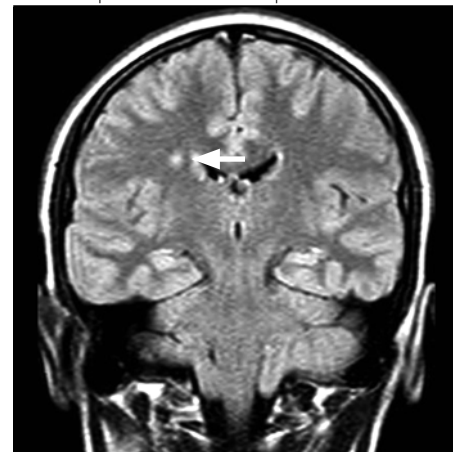
Obrázek 1. CT scan, transverzální řez s demyelinizačním ložiskem periventrikulárně vlevo



Obrázek 2. CT scan, frontální řez s demyelinizačním ložiskem periventrikulárně vlevo



Obrázek 3. CT scan, frontální řez s demyelinizačním ložiskem paraventrikulárně vpravo



v případě SM postižení optického nervu, jako optická neuritida nebo okulomotoriky ve formě pontomesencefalické nukleární léze vedoucí k diplopii, zcela odlišná (2). Snaha popsat morfologické změny u neuroborreliózy na zobrazovacích metodách, především na magnetické rezonanci (MRI) jako prstenčité léze (7), které se nenachází periventrikulárně, vyústila taky do diskrepance proti nálezům u SM, kde jsou ložiska demyelinizační

zace nejčastěji umístěná právě periventrikulárně. Přesto existují 3 popsané případy neuroborreliózy u dětí, které měly totožný nálezn na MRI jako u SM. Další morfologické difference u obou klinických jednotek přinesl rozvoj zobrazovacích metod, zvláště MRI (2, 8). Pro akutní neuroborreliózu je typický likvorový nálezn lymfocytární pleocytózy, intrathekální syntézy antiborreliových protilátek IgM, IgA a IgG, normální hladina glukózy a mírná elevace bílkoviny. Polyklonální stimulace syntézy protilátek u SM může vést i k falešně pozitivním výsledkům speciálně u IgG proti borreliím (9). Přítomnost těchto protilátek v likvoru se vysvětluje porušenou hematollikvorovou bariérou, ne primární syntézou v mozkomíšním moku. Kombinace lymfocytární pleocytózy a intrathekální syntézy IgA se u SM prakticky nevyskytuje. Přítomnost oligoklonálních pásm u SM slouží taky jako důležitý diferenciálně diagnostický marker. U obou onemocnění byla prokázána syntéza protilátek proti neuronálním proteinům. Syntéza protilátek proti myelin bazickému proteinu (2) a proti oligodendrocytovému glykoproteinu (10) je specifická pouze u SM, zatímco u neuroborreliózy se nevyskytuje. Naproti tomu syntéza neuroaktivních kynureninů je přítomná jen u neuroborreliózy a u SM chybí (11). Dalším diferenciálně

diagnostickým znakem mohou být dendritické buňky, které lze diferencovat na myeloidní a plazmocytoidní. Myeloidní dendritické buňky se nacházejí u řady neurozánětlivých onemocnění včetně SM i neuroborreliózy, zatímco plazmocytoidní dendritické buňky jsou signifikantně zvýšené pouze u neuroborreliózy.

Závěr

Neuroborrelióza a SM jsou zcela odlišné klinické jednotky a hypotéza asociace borrelií jako spouštěcího faktoru vzniku SM není dosud exaktně potvrzena. I když klinické příznaky mohou imitovat obě onemocnění, je důležité rychle a správně obě nemoci diferencovat a adekvátně léčit. Terapeutické algoritmy, průběh, prognóza a trvalé následky jsou u obou nemocí zcela odlišné. Při diferenciálně diagnostických rozpacích a podezření na obě onemocnění je indikováno a upřednostněno zahájení a dokončení terapie SM, oproti terapii neuroborreliózy, kde hrozí menší riziko a následky z prodlevy.

Literatura

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol. Sci.* 2001; 2(22): 117–139.
2. Victor M, Ropper A. Adams and Victor's principles of neurology, 2001; 7th ed. Mc Graw-Hill, New York.

3. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1987; 5(50): 523–531.

4. Gay D, Dick G. Spirochaetes, Lyme disease, and multiple sclerosis. *Lancet* 1986; 20: 685.

5. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G. Borrelia burgdorferi antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1988; 51: 1215–1218.

6. Coyle PK. Borrelia burgdorferi antibodies in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1989; 39: 760–761.

7. Demaerel P, Wilms G, Casteels K, et al. Childhood neuroborreliosis: clinicoradiological correlation. *Neuroradiol* 1995; 37: 578–581.

8. Schmutzhard E. Entzündliche Erkrankungen des Nervensystem. Thieme 2000, Stuttgart.

9. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C. Significance of reactive Lyme serology in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993; 34: 745–747.

10. Reindl M, Linington C, Brehm U, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999; 122: 2047–2056.

11. Halperin JJ, Heyes MP. Neuroactive kynurenines in Lyme borreliosis. *Neurol* 1992; 42: 43–50.

Článek doručen redakci: 4. 12. 2012
Článek přijat k publikaci: 27. 12. 2012

MUDr. Peter Mikolášek

Klinika dětských infekčních nemocí
LF MU a FN Brno
Černopolní 9,
petermikolasek@yahoo.com

