

Klinické projevy neuroborreliózy

Seminář: Ostrava, 15.6. 2011

Lenka Krbková

Klinika dětských infekčních nemocí

LF MU, Brno

Patogenní a nepatogenní borrelie

- I. *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.burgdorferi* s.s.
- II. *B.valasiana*, *B.lusitaniae*, *B.spielmanii*,
B.bavariensis
- III. *B.bissettii*, *B.andersonii*, *B.californiensis*,
B.japonica, *B.turdi*, *B.tanuki*, *B.carolinensis*,
B.americana,
***B.caporalei* (2010), *B.kurtenbachii* (2011)**
Kuzynski MC, Caporale DA, 2010; Margos G, 2010

Průběh onemocnění LB

- 80-95 % abortivní (self-limited)
- kožní forma: 70-75 % (nejvíce EM)
- **nervová forma: 15-20 %**
- kloubní forma: 5 %
- srdeční postižení: 1 %
- chronické postižení: 1-2 %

Klinické formy LB

(klasifikace dle Asbrinkové)

časná lokalizovaná	erythema migrans
časná diseminovaná	EM multiple borreliový lymfocytom časná neuroborrelióza časná kloubní forma, akutní karditida
pozdní	acrodermatitis chronica atrophicans pozdní nervové a kloubní projevy

Neuroborrelióza

- inokulace neurotropního kmene *B.burgdorferi sensu lato (B. garinii)*
- **„minimální klinické projevy mohou mít dramatické zánětlivé změny v subarachnoideálním prostoru „!!!“**

Steere AC. Lyme disease. N Eng J Med 2001; 345(2): 115-125

Šíření borrelií u NB

- A) hematogenní
- borrelie - (adheziny, integriny) - endotel

Ebnet K, Brown KD, Siebenlist UK, Simon MM, Shaw S. *Borrelia burgdorferi* activates nuclear factor- kappa B and is a potent inducer chemokine and adhesion molecule gene expression in endothelial cells and fibroblasts. J Immunol 1997; 158: 3285-92

- B) neurogenní
- podél nervů (parézy, radikulitidy)

Horstrup P, Ackerman R. Durch Zecken ubertragenen Meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth). Fortschr Neurol Psychiatr 1973; 41: 583-606

Šíření borrelií v NS

- Známo pouze z experimentů (*M. rhesus*)
Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR: Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in nonhuman primate model of Lyme disease. Lab Invest 2000; 80: 1043-54
- Největší spirochétová nálož
- **CNS:**
- Leptomeningy
- Motorické a senzorické nervové kořeny
- Ganglia zadních kořenů míšních
- **PNS:** perineum, pojivová tkáň obalů periferních nervových vláken

Patogenetické mechanismy NB

Přestup přes H-L bariéru:

- A) penetrace borrelií mezi endotelovými bb
- B) mezibuněčným přestupem

Grab DJ, Perides G, Dumler SJ, Kim KJ, Park J, Kim YV, Nikolskaia O, Choi KS, Stins MF, Kim KS. *Borrelia burgdorferi*, host derived proteases, and the blood brain barrier. *Infect Immun* 2005; 73(2): 1014-1022

Postižení neuronů u NB

- A) přímý cytotoxický účinek (fokální a difuzní postižení neuronů)
- B) nepřímě: neurotoxické mediátory (kyselina chinolonová, IL-6, TNF alfa)
- C) autoimunitní reakce (antigeny neuronů X protilátky proti flagelinu)

Imunitní mechanismy

- A) regulace imunogenních povrchových proteinů (OspA+; OspC-)

Rupprecht TA, Koedel U, Heimerl Ch, Fingerle V, Paul R, Wilske B, Pfister HW. Adhesion of *Borrelia garinii* to neuronal cells is mediated by the interaction of OspA with proteoglycans. J Neuroimmunol 2006; 175(1-2): 5-11

- B) inaktivace účinných mechanismů (CRASP, Salp15, Salp20, IRAC, ISAC)

Kraiczy P, Skerka C, Zipfel PF, Brade V. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: a new protein family involved in complement resistance. Wien Klin Wochenschr 2002; 114(13-14): 568-73

Imunitní mechanismy

- C) úkryt v méně dostupných kompartmentech (extracelulární matrix; fibronektin, integriny, dekorin)

Guo BP, Norris SJ, Rosenberg LC, Hook M. Adherence of *Borrelia burgdorferi* to the proteoglycan decorin. *Infect Immun* 1995; 63: 1946-52

Coburn J, Magoun L, Bodary SC, Leong JM. Integrins $\alpha v\beta 1$ and $\alpha 5\beta 1$ mediate attachment of Lyme disease spirochetes to human cells. *Infect Immunol* 1998; 66: 1946-52

Klinické příznaky NB

- erythema migrans (může nebo nemusí být pozorováno, může i chybět)
- bolesti hlavy
- opozice šíje (často chybí)
- bolesti zad
- únava, spavost
- subfebrilie
- rozvoj obrny lícního nervu
- u dospělých: bolesti míšních kořenů

Postižení PNS

- **Mononeuritis multiplex** (vazocentrické zánětlivé změny periferních nervů)
- **Parézy kraniálních nervů** (n.VII v 80 %): uni- i bilaterální; III, IV, VI, VIII
- **Mono- a oligoradikulitida** (motorické, senzorické a reflexní změny) – izolovaně/
Garin-Bujadoux-Bannwarthův sy

Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. Infect Dis Clin N Am
2008;22:261-274

Postižení CNS

- **meningitida**
- **meningoneuritida**
- **meningo(poly)radikuloneuritida (G-B-B sy)**

- **encefalitida (ložiskové zánětlivé změny v mozku – extrémně vzácné 1:1mil.pacientů)**

Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. Infect Dis Clin N Am
2008;22:261-274

Oční postižení v rámci NB

- parézy motorických hlavových nervů (nn. oculomotorii, trochlearis, abducenti)

- intra-, retrobulbární neuritis n. optici

průběh:

- izolovaně/součást meningoneuritidy

Pozdní NB

- **PNS:**
- periferní neuropatie, neuritidy (ACA)

- **CNS:** (vzácné, 1%)
- encefalomyelitida
- chronická encefalitida



Typický nálezn v mm u NB

- cytologie: 211 mononukleárů (90 % lymfocytů)
- biochemie: B 0,64 g/l G 3,1 mmol/l Laktát 2,1 mmol/l
- H-L bariéra: Qalb 9,3 lehká porucha
- Borrelia garinii IgG ELISA... Silně pozitivní
- Borrelia garinii IgM ELISA... Pozitivní
- Bor.gar-West.blot IgG-EU... Sporné
- Bor.gar-West.blot IgM-EU... Negativní
- Borr.afzelii ELISA IgG Silně pozitivní
- Borr.afzelii ELISA IgM Pozitivní
-
- Intratek Ab.v likvoru-IgG... Pozitivní
- Intratek Ab.v likvoru-IgM... Pozitivní
- **AI IgG = 3,18 (B.garinii)**
- **AI IgM = 31,07 (B.garinii)**

Definice NB

- 1) **klinické projevy +**
 - 2) **zánětlivé změny v likvoru +**
 - 3) **intratekální syntéza ab**
- indikace LP u každého podezření na NB
 - včetně periferní parézy n. facialis

Příznaky NB u dětí

- rozvoj obrny lícního nervu
- chybí meningeální příznaky! (diff.dg.KE)



Diagnostická doporučení

- Cytologické, biochemické vyšetření likvoru, proteinogram (**lymfocytární pleocytóza, zvýšení bílkoviny**)
- Přímé vyšetřovací metody (kultivace borrelií a průkaz DNA borrelií pomocí PCR)
- Nepřímé vyšetřovací metody (průkaz antiborreliových protilátek v séru a likvoru ELISA metodou a imunoblotem, **stanovení protilátkového indexu v likvoru**)

Reiber H. Cerebrospinal fluid analysis. Lab Med 1995; 19: 444-462

Přímá diagnostika

- Kultivace borrelií z likvoru – pouze u časně NB, náročná metoda, výsledek za 4-6 týdnů
- Stanovení DNA borrelií pomocí PCR v likvoru
 - pozitivní nález u malého počtu (do 30 %)
 - **izolovaná pozitivita PCR** (bez klinického nálezu a bez zánětlivých změn v likvoru – bezvýznamný nález)

Nález DNA borrelií v likvoru

- Průkaz spirochétové DNA v likvoru:
- **17-21 % (190 neléčených pacientů)**

Lebech AM. PCR in diagnosis of Bb infection and studies on taxonomic classification. APMIS Suppl 2002; 105: 1-40

48 % (25 pacientů) x pozitivní DNA borrelií u 4 pacientů kontrolní skupiny (9%)

Moravcová L, Lásiková Š, Pícha D, Žďárský E. Diagnostický význam PCR na průkaz Bb sensu lato v moči, plasmě a mozkomíšním moku u pacientů s neuroborreliózou. Klin Mikrobiol Inf Lék 2002; 8: 11-14

PCR v diagnostice neuroinfekcí

- 2233 likvorů u virových infekcí CNS
- 143/ 2233 pozitivní PCR výsledek (6,4 %)
- 1. 77/143 ENT 2. 20/143 HSV 1

Jeffery KJM, Read SJ, Peto TEA et al. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 1997; 349: 313-317

- 974 likvorů s podezřením na neuroinfekci
- 26/974 pozitivní PCR výsledek (2,7 %)
- 0/471 negativní výsledek DNA Bb

Tang YW, Hibbs JR, Tau KR et al. Effective use of PCR for diagnosis of central nervous system infections. *Clin Inf Dis* 1999; 29: 803-6

Pozitivní intratekální syntéza

- AI musí být hodnocen v kontextu s H-L bariérou a zánětlivými změnami v likvoru
- **typ Ig a délka trvání AI** rozliší akutní, pozdní a pozánětlivou odpověď
- **trvání intratekálních protilátek** bez zánětlivých změn a bez poruchy hemato-likvorové bariéry nesvědčí o trvalém poškození (trvání několik let, nálezy s nárůstem indexu)
Tumani H, Nölker G, Reiber H. Relevance of CSF variables for early diagnosis of neuroborreliosis. Neurology 1995; 45: 1663-1670
- **izolovaná pozitivita AI** (nízké hodnoty AI bez zánětlivých změn a typického klinického obrazu) není indikací k léčbě
- **intratekální syntéza u dětí:** při krátkém trvání klinických projevů je negativní, pozitivita v II. likvoru

Metody budoucnosti

- Využití testů III. generace – rekombinantní antigeny všech patogenních borrelií v séru i likvoru

Peltomaa, M., McHugh, G., Steere, A.C.: Persistence of the antibody response to the VlsE sixth invariant region (IR6) peptide of *Borrelia burgdorferi* after successful treatment of Lyme disease. *J Infect Dis* 2003;187(8):1178-86

Schulte-Spechtel U, Lehnert G, Liegl G, Fingerle V, Heimerl C et al. Significant improvement of the recombinant *Borrelia* IgG immunoblot for serodiagnosis of early neuroborreliosis. *Int J Med Microbiol* 2004;293 Suppl 37:158-60

Diagnostické možnosti u NB

- **Chemokin CXCL13** (časná NB – 100%/65%)
- Detekce antigenu
- Detekce protilátek vázaných v CIK
- Test transformace lymfocytů
- CD57+/CD3- subpopulace lymfocytů
- Tzv. cystické formace nebo L-formy (*in vitro*)

Rupprecht T, Coyle P, Brunner M, Dressler F, Stricker RB, Brorson O.

Terapie NB

- **NB bez postižení CNS:**
- perorální: doxycyklin, penicilin, amoxycilin, cefuroxim axetil, azitromycin
- **NB s postižením CNS:**
- intravenózní: ceftriaxon, cefotaxim, penicilin G
- trvání léčby: 14 dnů (10-21), nepřesahuje 28 dní!!!

Post Lyme Disease Syndrome (Lyme encephalopathy)

- Poruchy kognitivních funkcí: poruchy paměti, myšlení, vnímání a řeči, nepozornost

Sigal LH. Persisting complaints attributed to chronic Lyme disease: possible mechanisms and implications for management. *Am J Med* 1994; 96: 365-374

- Depresivní syndrom

- Abnormality neuropsychologických testů

Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis: a controlled quality of life study 30 months after treatment. Abstracts XII. International Conference on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases, 2010, 16

PLDS

- Aktivní infekce?

X

- Postinfekční n. neinfekční typ chronického únavového syndromu ?
= neexistuje biologický průkaz probíhající infekce po doporučeném léčebném režimu

Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1340-1345

Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP. A critical appraisal of „chronic Lyme disease“. *N Engl J Med* 2007; 357: 1422-1430

- subjektivní příznaky trvající 6 měsíců a déle nevyžadují léčbu

Důkazy proti perzistující infekci

- 1) ATB rezistence nebyla dokumentována
- 2) Subjektivní symptomy nekorelují s objektivním neurologickým nálezem
- 3) Není precedens u jiných spirochétových infekcí
- 4) Pokles (negativita) protilátek navzdory trvajícím potížím
- 5) Chybí charakteristika infekce, která by vyžadovala dlouhodobou léčbu
- 6) Klinicky nulová odpověď na další ATB léčbu

Diff.dg.

- **atypické projevy a průběhy imitují řadu neurologických a psychiatrických nemocí:**
- SM
- ALS
- ADEM
- záchvatovitá onemocnění (epilepsie)
- tumory mozku a míchy
- pseudotumor cerebri
- schizofrenní psychózy
- fibromyalgie
- bolesti hlavy jiné etiologie (migrény)

Děkuji za pozornost

