

Lyme-borreliosis – 25 év hazai tapasztalatai

LAKOS ANDRÁS DR.

Kullancsbetegségek Ambulanciája, Budapest

A jubileumi, 150. évfolyamba, a szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Most 25 éve, 1984-ben észleltük az első hazai Lyme-betegeket, és pontosan 20 éve, hogy a László Kórházban megnyitottuk a Lyme-ambulanciát, és éppen 15 éve, hogy magánpraxis keretében megnyitottuk a Kullancsbetegségek Ambulanciáját. Az itt végzett munka legfontosabb állomásai; egy új, kullancs által terjesztett Rickettsia-fertőzés (tick-borne lymphadenopathy) leírása, egy Lyme-immunoblotkit és a hozzá kapcsolódó automata immunoblot reader kifejlesztése. Leírtunk egy új és a korábbiaknál egyszerűbb, megbízhatóbb módszert az intrathecalis borrelia antitest meghatározására, ami nélkülözhetetlen a neuroborreliosis alátámasztására. Rutinszerűen alkalmazzuk az általunk kifejlesztett összehasonlító immunoblot-vizsgálatot (comparative immunoblot assay), ami alkalmas annak a kiderítésére, hogy a szeropozitív lelet háttérében egy jelenleg is fennálló vagy épp régen lezajlott és gyógyult fertőzésről van-e szó. Terhességi Lyme-fertőzéseket vizsgálva elsőként bizonyítottuk be, hogy a kezeletlenül maradtak esetében gyakoribbak a magzati károsodások.

Kulcsszavak: Lyme-borreliosis, erythema migrans, Borrelia burgdorferi, Tibola (kullancs által terjesztett lymphadenitis), Compass (összehasonlító immunoblot-vizsgálat)

Lyme borreliosis – lessons learnt from 25 years

We recognized the first Hungarian Lyme patients just 25 years ago, in 1984. It was exactly 20 years ago, when we opened the Lyme Disease Outpatient Service at the Central (“László”) Hospital for Infectious Diseases. Fifteen years ago, we established the financially independent Center for Tick-borne Diseases. The milestones of this work at the Center for Tick-borne Diseases are the description of a new tick-borne rickettsial illness (tick-borne lymphadenopathy), development of a Lyme immunoblot kit and an automated immunoblot reader. We described a simple and reliable method for detection of intrathecal borrelia antibody synthesis which is necessary for the diagnosis of neuroborreliosis. We also developed and routinely apply the comparative immunoblot assay for the evaluation of serological progression and/or regression, which can help the clinicians in the judgment whether a serological reaction is resulted from a previous healed or an active borrelia infection. We studied the pregnancy outcome of borrelia infected mothers and provided the supporting data of that untreated borrelia infection results in higher chance of adverse pregnancy outcome.

Keywords: Lyme borreliosis, erythema migrans, Borrelia burgdorferi, tick-borne lymphadenopathy, comparative immunoblot assay

(Beérkezett: 2009. január 26.; elfogadva: 2009. március 1.)

Rövidítések

AIR = automata immunoblot reader; AV-blokk = atrioventricularis blokk; Compass = comparative immunoblot assay; EM = erythema migrans; ENG = elektroneurográfia; Lb = Lyme-borreliosis; Tibola = tick-borne lymphadenopathy; WB = Western-blot

A Lyme-borreliosis (Lb) Európában az esetek túlnyomó többségében jóindulatú, sokszor magától is gyógyuló betegség, amely azonban – nem prognosztizálható mó-

don – néha progresszív lefolyást mutat. A kórkép az után vált ismertté és jelentőssé, hogy *W. Burgdorfer* 1982-ben izolálta a később róla elnevezett borreliát, ezzel megteremtve az antitest-meghatározáson alapuló laboratóriumi diagnosztika lehetőségét. Ez a lehetőség egyszerre jelentette a Lyme-betegek mind nagyobb számban történő felismerését, ugyanakkor téves diagnózisokat, újabb és újabb kórképek borreliaeredetének „felfedezését”.

A beteg sorsa jórészt a kezelőorvoson múlik. A klinikai kép, a kórlefolyás változatos. Halálozás gyakorlatilag nincsen, de a fertőzés idővel válhat, ritkán évtizedekig is eltarthat, súlyossága ebből adódik. A fertőzés kórismézése és kezelése terén számos bizonytalansággal találkozhatunk még 30 évvel a betegség felfedezése után is. A helyes döntések támogatására több klinikai és módszertani útmutató szövegezésében vettünk részt [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Az elmúlt 25 év tapasztalatai alapján nemrég a leggyakrabban elkövetett hibák alapján fogalmaztunk meg ajánlásokat [8]. Sokat javítana a jelenlegi kaotikus helyzeten, ha a kollégák törekednének ezen ajánlások követésére.

Epidemiológia

Az Lb az északi féltekén a leggyakoribb vektor által közvetített fertőző betegség. Ixodes kullancsok terjesztik. Lyme-kór – noha a kórokozó egyéb vérszívókból is kimutatható – csak megelőző kullancscsípés következtében jön létre, a csípés ténye azonban rejtve maradhat. Az Európában, Ázsiában, Észak-Amerikában elterjedt betegség incidenciája 10-300/100000 között mozog. Közép-Európa a legfertőzöttebb területek közé tartozik. Az Lb Magyarországon mindenütt előfordul, sokkal gyakoribb, mint az azonos kullancs által terjesztett, de csak góccokban és ritkán előforduló kullancsencephalitis [9]. Az ixodesek borreliafertőzöttségét hazánkban 12% körülnek találtuk [10]. Később, az izolálási technikán javítva és többféle módszerrel már minden második Ixodes ricinus nőtényben kimutattuk a Lyme spirochaetát. A kórokozó rezervoárjai főleg a rágcsálók (egér, pocok), maguk a kullancsok és egyes madarak (feketerigó, fácán, sirályfélék), sőt, új felfedezés szerint a zöldgyík is.

Az Lb Magyarországon 1998 óta bejelentendő betegség. Évente átlagosan 1000 esetet regisztrálnak. Valódi hazai gyakoriságát a környező országok adatait is figyelembe véve 80-100/100000/év körülire becsülhetjük [11, 12]. A szubklinikus infekciók legalább olyan gyakoriak, mint a tünetekkel járók. Egyes területeken és populációban (például erdészeti dolgozók) az átfertőződés elérheti a 29%-ot [13].

A friss esetek május-júliusban keletkeznek, ősszel egy kisebb második csúcs mutatkozik.

Minden életkorban előfordul. Nők és gyermekek gyakrabban jelentkeznek a korai bőrtünet, férfiak a későbbi szervi elváltozások miatt [14]. Az Lb hazai területi megoszlása hasonlít a kullancsencephalitiséhez, és mindkét betegség területi megoszlása megegyezik a nagyvadak (gímszarvas, vaddisznó) eloszlásával.

Kórokozó, patomechanizmus

A Spirochaetales rend 3 genusából az egyik a borreliáké. A borreliák rendkívül mozgékony, dugóhúzó alakú, 5-25 µm hosszú és 0,2-0,5 µm széles mikro-

organizmusok. Valamennyi borreliára jellemző a többrétegű burok, amely körülveszi a protoplazmás cilindert. A protoplazmás cylinder peptidoglikánrétegből, sejtmembránból és a sejtplazma tartalmából tevődik össze. Jellemzők a periplazmatikus csillók, amelyek a külső burok és a protoplazmás cylinder között találhatóak. A csillók (mindkét végen 7-20 darab) szerkezete azonos a többi csillós baktérium csillójával. A Lyme spirochaeta egyedülálló genetikai struktúrával rendelkezik, amely eltér minden egyéb baktériumétól: lineáris kromoszómája és számos lineáris, valamint cirkuláris plazmidja van.

A *Burgdorfer* által az Egyesült Államokban felfedezett spirochaetát *Borrelia burgdorferine* neveztek el. Később Európában és Ázsiában újabb alfajait izolálták. Az eredeti amerikai spirochaeta a *B. burgdorferi sensu stricto*, míg az Lb-t okozó teljes baktériumcsoport a *B. burgdorferi sensu lato* elnevezést kapta. A *B. afzelii* elsősorban a bőrgyógyászati formák, a *B. garinii* a neurológiai tünetek okozója. Mindhárom borreliafaj okozhat erythema migrans. Európában mindhárom faj jelen van, Amerikában csak a *B. burgdorferi sensu stricto*, Ázsiában csak a *B. afzelii* és a *B. garinii* található. Újabb, humán patogén fajait is ismerjük, az egyiket Európában másodikként izoláltuk erythema migransból [15].

A borreliák a kullancs gyomrában szaporodnak, a legalább 24 órája tartó vérszívás során vagy hamarabb, a kullancs eltávolításakor kerülnek az emberi szervezetbe. A borreliák haematogen úton és per continuitatem is terjednek a szervezetben. A véráramból az endothel átjárva képesek kilépni. Patogenitásuk az endotheliumhoz, illetve a subendothelialis mátrixhoz való kötődési képességükkel arányos. Az azonos borreliafajba tartozó borreliák patogenitásában nagy különbségek mutatkoznak. Vannak csaknem apatogén izolátumok, amelyek okoznak ugyan bőrtüneteket, de szisztémás fertőzést nem. Ezek többnyire immunogének, ismételt fertőzések után tartós védettséget is okozhatnak. A patogenitáshoz szükséges tulajdonságaikat plazmidjaik kódolják. A teljes borreliagenom 40%-a plazmidokon található! A dugóhúzó alakú, függően mozgó spirochaeták a szövetek között gyorsan haladnak, passzálják az intercelluláris réseket. A gerincfolyadékban a fertőzést követően 24 órán belül már kimutathatók. A gyorsan tovahaladó kisszámú mikroba is kifejezett gyulladási reakciót képes kiváltani. A kórokozó bejut az endothelsejteketbe, fibroblastokba és a macrophagokba. Képes megfúrni a lymphocytákat és azok sejtthártyájába burkolózva elbújhat a gazdaszervezet immunitása elől.

Klinikum

Az első hazai eseteket 1984-ben ismertük fel, és az Orvosi Hetilap hasábjain ismertettük [16].

Erythema migrans (EM)

Az Lb ritkán jár lázzal. Az EM a legjellegzetesebb korai tünet, többnyire a kullancscsípés helyén keletkezik; a széli részén lassan növekvő, ovális alakú bőrpír [17, 18, 19]. Átmérője hetek-hónapok múlva elérheti akár az 1 m-t is. A bőrpír legalább egy hétig, esetenként hónapokig megmarad, előbb-utóbb magától is eltűnik. (Attól még a kórokozó a szervezetben tovább szaporodhat.) Saját adataink szerint a kullancscsípést az EM-es betegek mintegy 70%-a veszi csak észre. Az EM gyakran céltáblaszerű: közepén lilás, a szélén piros, a kettő között pedig halvány vagy épp egészségesnek látszó bőrterület mutatkozik. A hajlatokban (leggyakrabban a térdhajlatban) kezdődő EM kezdetben kissé duzzadt, csíkszerű lehet. Napok alatt fokozatosan növekszik, majd ovális alakot ölt, elsimul. Fontos hangsúlyozni, hogy az EM kezdetben homogén, és többnyire csak napok, hetek múlva (akkor sem mindig) ölt céltáblaszerű rajzolatot. Gyakran egész területében bevérzett vagy vérzésekkel tarkított. Ilyen bevérzett formát főleg a lábán szoktunk látni.

Gyermekeknél a csípés gyakori a fejen, a fül mögött, ahol csak ritkán fedezik fel. A fül mögötti centrummal induló EM általában igen halvány bőrpírral jár, rendszerint csak egy nagyjából függőleges, ujjnyi széles csíkot látunk a fül előtt, ami napok-hetek alatt vándorol előre az orr vonaláig, amikor is eltűnik. Fájdalmat szinte soha nem okoz, viszketni is csak minimális mértékben szokott. Előfordul, hogy komoly fáradékonysággal, fej-, ízületi vagy izomfájdalmakkal jár. A látványon kívül azonban többnyire semmi más panasz sem kíséri. A multiplex EM ritka, 1784 betegünk közül 121 (6,7%) esetben fordult elő. Ilyenkor a csípéstől távoli területeken is, tipikusan 3-5 foltot látunk, ritkán 10-nél több elváltozás is előfordulhat. A multiplex EM morfológiája változatos, a foltok többnyire homogének, és gyakran a bőrjelenségek átmérője csak 2-4 cm, de előfordul a primer EM-mel egyező céltáblaszerű, 20-30 cm-es forma is. A multiplex EM diagnózisát segíti, hogy ilyenkor – ellentétben a szoliter EM-mel – mindig magas szintű szeropozitivitást találunk. Az EM csak az esetek felében-kétharmadában alakul ki. Az Lb kezdődhet a későbbi formák valamelyikével, de követheti a kezeletlenül hagyott EM-et is.

Borrelia lymphocytoma (korábban lymphadenosis benigna cutis)

Ritkább, többnyire gyermekek fülcimpáján vagy a fülkagylón látható fájdalomtalan, tömött, lilászörös cseresznyényi csomó vagy plakk, kezelés nélkül hónapok alatt tűnik el. Felnőttekben az emlőbimbót involválva is megjelenhet [17].

Acrodermatitis chronica atrophicans

Többnyire idősebb nők betegsége: akár évtizedes lapangási idő után, a végtagok feszítő oldalán lividdé, térszűkítésé válik a bőr, majd foltokban, elsősorban a

kidudorodó csontok felett atrofizálódik, áttűnnek az erek. Rendszerint igen fájdalmas, mert az alatta lévő idegvégződések és csontok, ízületek is megbetegszenek. Ez a progresszív borrelia encephalomyelitis mellett az egyetlen olyan kórforma, amely kezelés nélkül folyamatosan progrediál, spontán remisszió nem fordul elő. Mindig igen magas borrelia-antitestszint kíséri a szövettanilag is jellegzetes folyamatot [20].

Carditis

A kezeletlenül maradt fertőzést követő hetek ritka szövődménye a szívizomgyulladás. Az irodalomban korábban az szerepelt, hogy a Lyme-betegek 8%-ában fordul elő. Mi évente 1-2 ízben látjuk, ami ezrelékes gyakoriságot jelent. Akut kezdet, fluktuáló I-II-III. fokú AV-blokk, következményes bradycardia jellemzi. Adams–Stokes-szindróma előfordulhat [21]. Szívzöreje soha nincsen. Kisfokú, klinikai tünetet nem okozó pericarditis kísérelheti. A Lyme-carditises betegek fele ideiglenes pacemakerkezelésre szorul [22].

Neurológiai kórformák

Meningitis, egy- vagy pár nap múlva kétoldalivá váló arcidegbénulás, esetleg a szemmozgató idegek bénulása és fájdalmas radiculoneuritis (Garin–Bujadoux–Bannwarth-szindróma) a fertőzés utáni hetekben alakulhat ki [23]. Gyermekekben különösen gyakori a meningitisszel kísért arcidegbénulás, amelyhez azonban csak ritkán társul polyneuropathia [24, 25].

A meningitis jellemzően nem jár tarkókötöttséggel, alig van objektív neurológiai eltérés. A n. facialison és a szemmozgató idegeken kívül más agyidegek nem érintettek [26]. A liquorban emelkedett fehérje, 50-800 lymphocyt/μl, néha alacsony cukorszint található [27]. Elsőként hívtuk fel a figyelmet, hogy a liquorkép és az idült lefolyás miatt a betegség összetéveszthető meningitis basillariszsal [28]. A krónikus neuroborreliosis rendkívül ritka, encephalomyelitisszel, radiculomyelitisszel és krónikus meningitisszel jár [29]. A diagnózis megállapításának elengedhetetlen feltétele a lymphocytás pleocytosis és a specifikus intrathecalis Borrelia-antitest-termelés igazolása [30]. A vér-agy gát károsodása a terápia után gyorsan helyreáll, de az intrathecalis immunoglobulin-termelés még hosszabb ideig kimutatható [31]. Krónikus polyneuropathia meningitis nélkül is előfordul, mindig aszimmetrikus, és axonalis degeneráció jellemzi.

Reumatológiai formák

A fertőzést követően néha hetekkel, többnyire hónapokkal-évekkel ízületi gyulladások keletkeznek. Legjellemzőbb a térdízület jelentős folyadékgyülemmel járó, de viszonylag fájdalomtalan duzzanata. Típusosan hetekig tartó oligoarthritis követően spontán remisszió, majd

újabb hetek múlva relapsus észlelhető. Krónikus synovitis ritka, egy vagy néhány ízület érintettségével jár. Mindig jelentősen emelkedett antiborreliá-IgG-szinttel jár. Kis-izületi arthritis is előfordul, de lényegesen ritkább, többnyire acrodermatitishez társul.

Laboratóriumi diagnózis

A rutin laboratóriumi leletekben általában nincs eltérés. A diagnózist a jellemző klinikai tünetek (például EM) és a kórokozó vagy a kórokozóra adott immunválasz kimutatása igazolja.

Direkt mikroszkópos vizsgálat

A B. burgdorferi testfolyadékokból történő direkt kimutatása elvileg lehetséges, de az álpozitivitás és álnegativitás kockázata olyan nagy, hogy nem érdemes a vizsgálatot elvégezni. A szeroreakció kialakulása előtt (igen ritkán később is) a liquorból sötét látóterez kondenzorral felszerelt fény- vagy elektronmikroszkóppal a kórokozók esetleg kimutathatók.

Szövetekből történő kimutatás

A szövetekből anilinfestéssel vagy ezüstimpregnációval mutatható ki. A festett készítmény értékelése nagy gyakorlatot igényel, mert a megfestődő rugalmas rostok spirochaetákra emlékeztethetnek. A borreliák direkt immunfluoreszcens eljárással is kimutathatók.

Polimeráz láncreakció (PCR)

Az ízületi folyadékból történő kimutatás kivételével a klinikai mintákban a PCR nem bizonyult megbízható eljárásnak [32]. Liquorból még azokban az esetekben is rendre negatív eredményt kaptunk, amikor a kórokozót ugyanabból a mintából ki tudtuk tenyészteni.

Tenyésztés

A B. burgdorferi rendkívül igényes baktérium. Erythema migrans széli részéből vagy acrodermatitis chronica atrophicansból vett, legalább 4 mm-es biopsziás minta alkalmas a tenyésztésre. A bőrbopsziás mintából az izolálás 80%-ban lehet sikeres. A liquor cerebrospinalisból a fertőzés kezdeti szakában az esetek 1-10%-ában kitegyesíthető, de egyéb szövetekből, vérből és váladékokból csak kivételesen, ritkán. Paradox módon a tenyésztés többnyire csak akkor sikerül, amikor a klinikai diagnózis megállapítása a legkevesbé szokott gondot okozni. Több mint 1000 EM bőrbopsziás mintájából szignifikánsan gyakrabban tudunk borreliát izolálni, ha még nem alakult ki immunválasz. A későbbiek során (idült neurológiai és mozgásszervi megbetegedések) a tenyésztés szinte mindig eredménytelen.

Immunszerológiai diagnózis

A betegség igazolására világszerte az immunszerológia a leginkább használt eljárás. A szerológiai eljárások mind a mai napig nincsenek standardizálva, és ezért kiterjedt használatuk igen sok tisztázatlan kérdést hozott a felszínre. Számos, rosszul beállított vagy éppen használhatatlan kit volt és van forgalomban. Az egyes tesztek között meglepően nagy különbségek észlelhetők [33].

Általában IgM és IgG típusú antitesteket vizsgálunk. Az antitestválasz lassan (3-6 hét alatt) fejlődik ki, és a gyógyulás után is tartósan perzisztálhat. IgM-reakció nem mindig mutatható ki még a korai formákban sem. Az IgM-vizsgálatok esetén az aspecifikus reakciók kockázata nagy. Emiatt csak 3 hónapnál frissebb klinikai tünetek esetén van értelme a vizsgálat elvégzésének. Egy évek óta fennálló ízületi gyulladás hátterében kimutatott IgM-pozitivitás IgG-emelkedés nélkül biztosan laboratóriumi hiba következménye. Disszeminált vagy késői Lb esetén mindig igen magas IgG-ellenanyagszint mutatható ki.

Ma kétféle szerológiai technikával találkozunk.

1. ELISA és ennek módosításai az ELFA, EIA, MEIA: Leolvasása objektív, fotométerrel történik, tehát automatizált. Ennek ellenére a különféle gyártmányú tesztek eredményei eltérőek, néha egy kiten belül is megengedhetetlenül nagy szórást látunk.

2. Western-blot (WB), immunoblot: Az utóbbi évtizedben kiterjedten alkalmazzák, elsősorban a más módszerrel kapott eredmények megerősítésére. Az eljárás lényege, hogy a borreliafehérjéket szétválasztjuk, majd azokat a szeparálógélből egy szabályos pórusnagyságú műanyag membránra visszük át, és az immunreakciót azon végezzük el. Az immunreakció végén színreakciót látunk, az egyes fehérjékkel szembeni immunválaszt csíkokban (bandekben) elkülönülve láthatjuk. A színreakció intenzitása arányos az egyes fehérjékkel szemben termelt antitestek mennyiségével.

Utolélhetetlen előnye, hogy a kapott eredmény alapján – bizonyos korlátok között – elkülöníthető az aktív és a lezajlott (gyógyult) fertőzés, sőt, az infekció időtartama is – megfelelő gyakorlattal – elég jól megítélhető [34, 35]. Segítségével – a szérum és a liquor párhuzamos vizsgálatával – az intrathecalis antiborreliá immunoglobulin-termelése egy lépésben meghatározható (1. ábra) [30]. Ugyanakkor az immunoblot leolvasása szubjektív, gyakorlatot igényel, és szinte lehetetlen standardizálni. A standardizáció megkönnyítésére fejlesztettük ki az automata immunoblot readert (AIR). Ez egy számítógépes képelemző program, amely képes a futtatási eltérések korrigálására, és az egyes antitestválaszok intenzitásának számszerű interpretálására [36]. Természetesen a Western (immuno-) blot is csak megfelelő beállítás esetén működik jól.

Függetlenül attól, hogy melyik eljárást alkalmazzuk, a borreliafertőzés szerológiailag akkor bizonyítható, ha az ismételt vett szérummintákban kimutatható a kórokozóval szemben termelődött antitestek diagnosztikus

értékű emelkedése. A savópárvizsgálatot – mivel a napi ingadozás a laboratóriumokban igen kifejezett lehet – párhuzamosan, tehát a korábban vett, fagyasztva tárolt és a frissen vett mintán egyszerre kell elvégezni. Az eljárás értékelése, amelynek a comparative immunoblot assay (Compass) nevet adtuk, nagy gyakorlatot igényel (2. ábra) [37]. Az összehasonlítás szabályainak leírásán jelenleg is dolgozunk. Ha nem áll rendelkezésre savópár, akkor a diagnózis alátámasztására egy meghatározott szint feletti antitestmennyiség kimutatása is elfogadható, de csak ritkán bizonyító erejű.

A szerológiai leletek értékelése

Ma már nem használnak hígítási sorokat, így nincsenek „titerok” a Lyme-szerológiai vizsgálatok eredményében. Ehelyett egyetlen savóhígítást választanak, és a végbenő immunreakció eredményeképp keletkező szín intenzitását (extinkcióját) mérik meg. Ez az érték 0,01-től

3-ig terjedhet, ami önmagában nem jelent semmit. Az érték döntően függ az egyes komponensek – az antigén, a vizsgálandó savó, az enzimmel jelölt antihumán antitest, valamint a színreakciót adó szubsztrát – koncentrációjától, az inkubációs időktől és hőmérséklettől, a rendszerben szereplő enzimtől, az egyes komponensek mennyiségétől és minőségétől. Csak másodlagosan függ a vizsgálati mintában szereplő antitesttől (tehát a „pozitivitás” valódi mértékétől). A rendszer egyes tényezőinek változtatásával könnyen elérhető, hogy minden savóminta „pozitív” reakciót adjon, és fordítva, lehet a rendszer teljesen érzéketlen is.

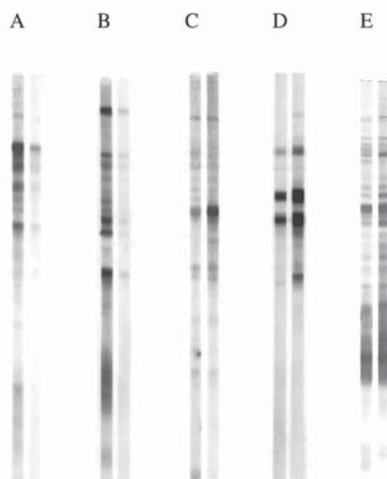
A szendvicstechnikában szereplő egyes komponensek optimális koncentrációját úgynevezett sakktáblahígítással [38] kellene meghatározni, amire azonban a gyakorlatban igen ritkán kerül sor.

Hangsúlyozni kell, hogy a Lyme-tesztek szűrővizsgálati alkalmazása több bajt okoz, mint amennyi haszna van [Lakos, A., Solymosi, N.: The positive predictive value of Borrelia burgdorferi antibody testing – előkészületben].

A Western-blot vizsgálatokat eléggé körülményesen lehet számszerűsíteni (kivételek a számítógépes képelemző rendszerek alkalmazása, l. a korábban említett AIR-t). Általában pozitív, negatív és kétes eredményt adnak ki. „Titermeghatározásnak” WB-vizsgálatok esetében nincsen értelme [39].

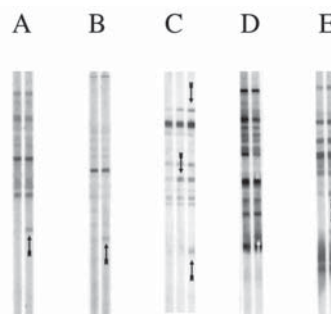
Differenciáldiagnózis

Az Lb – jellegzetes tüneteinek fennállása esetén – a klinikai kép alapján kórismézhető. Ilyen jellegzetes tünet az EM, a borrelia lymphocytoma, az acrodermatitis chronica atrophicans és a Bannwarth-szindróma. Igen sok esetben azonban az Lb nem jár jellegzetes vagy diagnosztikus értékű tünettől: ilyenek a serosus meningitis, a facialis paresis, az arthralgia, a myalgia, a polyneuropathia és az



1. ábra

Egy napon vett vér- és liquorminták borrelia Western-blot vizsgálata. A vizsgálati párok bal oldalán a vér, mellette jobbra a liquor immunológiai képe látható. **a)** Amyotrophiás lateralsclerosisban szenvedő beteg. Több kullancscsípése is volt. A liquorban a szérummal azonos, csak halványabb minta látható. Ez arra utal, hogy bár a korábbi borreliafertőzés nyilvánvaló, az ismételt antibiotikum-kezelések ellenére a beteg halálát okozó alapterbetegség (az ALS) ettől független. **b)** Erdészeti dolgozó apoplexia után. A liquorban a széruméval azonos, csak halványabb minta. Ez azt jelenti, hogy a liquor csak a barrierzavar következtében lett „pozitív”. A neurológiai tünetek függetlenek a borreliafertőzéstől. **c)** Típusos Bannwarth-szindróma. Az intrathecalis borreliaantitest-szintézis igazolja, hogy a liquorban olyan bandok is láthatók, amelyek nincsenek jelen a szérumban. **d)** A klinikai képben az ataxia dominált, meningealis izgalmi tünetek nem voltak. A liquorvizsgálat serosus meningitist mutatott. A liquorban és a szérumban található eltérő minta alapján az előzőhöz hasonlóan az intrathecalis borreliaantitest-szintézis egyértelmű, a neuroborreliosis igazolt. **e)** Több mint egy éve progresszív encephalomyelitis. Intrathecalis borreliaantitest-szintézis látható. Neuroborreliosis igazolt. Az **a)** és **b)** esetében ELISA-vizsgálattal a szérum és a liquor is Lyme-pozitív volt, amelyből a klinikus tévesen azt hihette, hogy neuroborreliosisról van szó. Az intrathecalis antitestszintézist sokféle módon ki lehet mutatni, de a legegyszerűbb és a legbiztonságosabb a vér és a liquor itt látható párhuzamos vizsgálata. (A szerző felvétele)



2. ábra

Borrelia Western-blot savópárvizsgálatok (comparative immunoblot assay – Compass). Egy-egy betű (A-E) egy beteget, illetve a különböző időpontokban vett savómintáit jelöli. A bal oldalon az első, jobbra tőle a későbbi minták párhuzamos vizsgálati eredménye látható. Mind az öt betegben a korrekt antibiotikum-kezelés ellenére hónapok alatt fokozatosan kialakuló szeroprogresszió észlelhető. A nyilak azokra a borreliafehérjékre mutatnak, amelyekkel szemben értékelhető az antitestválasz változása az első és a későbbi vérminták között. (A szerző felvétele)

arthritis. Az EM gyakorlott szakember számára könnyen felismerhető, annak ellenére, hogy sokféle bőrbetegség és fertőzés okoz lassan növekvő, gyűrű alakú bőrpírt. Leggyakrabban a microsporiasist (tinea cutis), a granuloma anularét, az erythema nodosumot és a morpheát kórismézik tévesen borreliafertőzésnek. A fix gyógyszerexanthema is nagyon hasonlíthat az EM-re, de nem növekszik, gyógyszereszedés a háttérben felderíthető. Amennyiben a javasolt antibiotikumok valamelyikére az erythema nem javul, nagy valószínűséggel hibás volt a diagnózisunk. Az EM-et gyakran véleményezik allergiás vagy gombás folyamatnak, pókcspés következményének, a homogén, nagy kiterjedésű formáját pedig erysipelasnak.

Az 5 cm-nél kisebb bőrelváltozás alapján nem szabad diagnózist mondani. Ilyenkor 2-3 nap várakozás megoldást jelent. Hangsúlyozni kell, hogy az Lb diagnózisának megállapításában a megbízhatóság fontosabb, mint a gyorsaság.

Meningitisszel kísért, különösen a pár nap alatt kétoldali váló facialis paresis esetén a diagnózis biztosra vehető, a szerológiai eredmény bevétele előtt is meg lehet kezdeni a kezelést [14]. A recidiváló facialis paresis viszont sohasem borreliafertőzés következménye. Polynuropathia igen sok betegségben fordul elő. A hullámzó lefolyás és a vándorló, aszimmetrikus lokalizáció Lb mellett szól. Az ENG-n látható axondegeneráció a borreliafertőzés mellett, a myelinkárosodás ellene szól. Amennyiben intrathecalis borreliaantitest-termelés [30] kimutatható, a neuroborreliosis igazolt.

Lyme-arthritis csak a szerológiai vizsgálatok alapján kórismézhető. Lyme-arthritisben mindig igen magas borrelia-IgG-szintet mérünk. Az IgM-vizsgálatnak értelme ebben a kórformában nincsen. Gyorsult süllýedéssel járó, szimmetrikus polyarthritis sohasem borreliafertőzés következménye [40].

A leírtak szerinti, Rickettsia slovaca által okozott, kullancs terjesztette Tibola (tick-borne lymphadenopathy) a klinikai tünetek alapján általában könnyen elkülöníthető az Lb-től [41, 42, 43]. A Tibola esetén tarkótáji kullancscspést követően occipitalis vagy nyaki nyirokcsomó-duzzanatok keletkeznek. Amennyiben nem alakul ki a Rickettsia-fertőzésekre jellemző eschar, felmerülhet Lb is, ami – occipitalis kullancscspés esetén – képes hasonló nyirokcsomó-duzzanatokat okozni. Ilyen esetben mindkét kórokozó irányában – három hét intervallummal vett két vérmintán párhuzamosan – végzünk savópár-szerológiai vizsgálatot. Az egyik kórokozóval szemben csaknem mindig tudunk szeroprogressziót kimutatni, ez eldönti a diagnózist és a teendőket.

Szövédmények

Szinte nincs olyan tünet, amit ne hoztak volna összefüggésbe borreliafertőzéssel. Hypacusis, Alzheimer-kór, epilepszia, opticus neuritis, trigeminus neuralgia, hepatitis, B-sejtes lymphoma, pseudotumor cerebri, külön-

böző pszichózisok több közleményben szerepelnek. Egyes bőrbetegségek, mint például a morphea, a lichen sclerosus et atrophicus, az anetoderma, a hemiatrophia faciei vagy a Shulman-szindróma is sokak szerint borreliafertőzés következménye lehet. Saját vizsgálataink szerint ezek nem tekinthetők az Lb részének. A szokatlan klinikai tünetek közül csak az enyhébb-súlyosabb memóriazavar, mérsékelt és igen lassú ütemű mentális leépülés fordult elő saját, mintegy 10000 beteget képviselő anyagunkban. Borreliaeredetű uveitis lovakban gyakori, de emberben kivételesen ritkán fordul elő.

Terápia

Az EM típusos tünetét mutató betegeket minden további vizsgálat bevétele (beleértve a szerológiai vizsgálatokat is) nélkül kezelni kell. Amennyiben a klinikai kép nem egyértelmű, nem szabad antibiotikum-kezelést kezdeni. Az indokolatlanul adott antibiotikum komoly károkat okozhat. A kezelésre használható antibiotikumokat korábban közöltük [44].

Az erythema migrans kezelésére ajánlható készítmények hatékonyságában nincs túl nagy különbség [45]. Kivételt képez az azithromycin, amely úgy tűnik, kevésbé hatékony. Az eredeti és a nemzetközi ajánlásokban is vezető helyen szerepel a doxycyclin. Fényérzékenyítő hatása miatt nyáron szedni kellemetlen, helyette amoxicillint javasolunk. Az Egyesült Államokban 3×500 mg-ot, mi (és sokan Európában) 3×1000 mg-ot rendelünk 20 napon át. Az esetek 1%-ában a kezelés 8. napján morbilliform kiütést okoz. A doxycyclin kötőszöveti érintettség (izom- és ízületi fájdalmak), illetve hosszabb ideje fennálló tünetek esetén indokolt. Adható még cefuroxim is, azonban ez indokolatlanul drága, a szirupváltozatát a gyermekek nagyobb része nem fogadja el. A penamecillin és változatai viszonylag drágák, sok tabletta bevétele szükséges a hatékony dózis eléréséhez, és ez rontja a compliance-t. Hasmenést is gyakran okoz. Az erythromycin és a roxythromycin alkalmatlan az Lb gyógyítására. A clarithromycin hatékonyságáról nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok.

Az Lb-ben adható készítmények közül a központi idegrendszerbe legjobban a ceftriaxon jut be. Ennek adagja átlagos testsúly esetén naponta 1×2 g, gyermekeknek 1 adagban 50 mg/ttkg 15 napon át. Gyakran látunk ceftriaxon adása során allergiás reakciót, ami a kezelés 10. napja után jelentkezik. Neuroborreliosisban doxycyclin csak extrém nagy adagban (2×200 mg/nap) biztonságos, a mellékhatások miatt a betegeknek csak egy része tudja ezt a kúrát teljesíteni. Ezért neuroborreliosisban csak penicillin- és cefalosporinallergia esetén indokolt adni. Orális penicillinek adása neurológiai formákban értelmetlen. Reumatológiai folyamatok esetén 2×100 mg doxycyclin vagy 1×2 g ceftriaxon választható. Terhesek kezelésére ceftriaxon javasolt. A fenti adagok másfélszeresét adjuk 90 kp testtömeg felett, 120 kp felett pedig a kétszeresét.

A Herxheimer-reakció Lb-ben szinte mindig enyhe tünetekkel jár. Az amoxicillin- és a ceftriaxonkezelés 3-4. napján, illetve a doxycyclinkezelés 7. napján szokott kezdődni. Az addig meglévő panaszok felerősödhetnek, esetleg újabb tünetek is megjelenhetnek, hőemelkedés léphet fel. Átmenetileg az erythema migrans élénkebbé válhat, esetleg szóródhat. Az általános tünetek napokig tarthatnak, a kezelés végéig meg szoktak szűnni.

Kombinált antibiotikum-kezelés előnyét alátámasztó vizsgálatról szóló klinikai tanulmány még nem jelent meg. A fluorokinolonok Lb-ben hatástalanok. In vitro körülmények között fluorokinolon és doxycyclin, illetve fluorokinolon és ceftriaxon együttadása kifejezetten javítja a borreliák túlélési esélyeit [46]. A kombinált kezelések feleslegesen sok mellékhatással, indokolatlanul nagy anyagi ráfordítással és gyengébb gyógyulási eredményekkel járnak. Semmilyen helyi antibiotikum-, dezinficiens, szteroid- vagy antihisztamin-kezelésnek nincs helye, sőt, ezek kimondottan károsak, mert esetleg módosíthatják a klinikai képet, és ezzel rontják a kezelés sikerének megítélhetőségét. A fent megadott antibiotikum-kúrák valamelyikére egyáltalán nem reagáló folt nem lehet EM. Rosszulbeállított diabeteses vagy egyéb immunuszupprimált betegek és alkoholisták, valamint gravidák kezelése specialista feladata. Ezekben az esetekben baktericid hatású antibiotikumokat célszerű választani.

Tapasztalatunk szerint az EM lokális szteroidkezelése jelentősen megnöveli a borreliatenyésztés sikerét, rendkívül lerövidíti a tenyészidőt. Ennek alapján valószínű, hogy a szteroidkezelés segíti a fertőzés generalizálódását. Térdízületi arthritis esetén a reumatológusok gyakorta alkalmaznak intraarticularisan szteroidot. Megfigyelésünk szerint ez csaknem gyógyíthatatlanná teszi a Lyme-artritist.

Klinikai adataink azt igazolják, hogy a kezeletlenül hagyott anyai Lb növeli a magzati szövődmények kockázatát, míg a parenteralis penicillin- vagy ceftriaxonkezelés esetén magzatkárosodással nem kell számolni [47]. Ezek alapján borreliafertőzés miatt interruptiót javasolni súlyos szakmai hiba!

Következtetés

A fentiekben összegeztük az elmúlt 25 év alatt, közel 10000 Lyme-beteg adatai alapján gyűjtött tapasztalatainkat. E tapasztalatok legfontosabbika, hogy csak megalapozott Lyme-diagnózis esetén szabad az antibiotikum-kezelést megkezdeni. A téves Lyme-diagnózis káros következménye a felesleges antibiotikum-kezelések többszöri megismétlése mellett az, hogy a valódi diagnózis megállapítása esetleg helyrehozhatatlan késlekedést szenved, és ez több beteg halálát okozta már eddig is.

Irodalom

- [1] WHO-Workshop: European Seminar on Lyme borreliosis; Prague, Czechoslovakia; 14-17 November 1989. In: Stanek (ed.), Lyme Borreliosis II, Zbl. Bakt. Suppl. 18 Gustav Fischer, Stuttgart, New York, 1989, 352-361.
- [2] A Fővárosi Szent László Kórház módszertani levele. A Lyme borreliosis. Orv. Hetil., 1991, 132, 2441-2444
- [3] Stanek, G., O'Connell, S., Cimmino, M. és mtsai: European Union Concerted Action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien. Klin. Wochenschr., 1996, 108, 741-747.
- [4] Lakos A.: A Lyme-betegség (Lb) diagnózisa és kezelése. Házi-orvos Továbbképző Szle, 1999, 4, 21-24.
- [5] Lakos A.: Borreliosisok. In: Czirák É. (ed.). Klinikai és járványügyi bakteriológia. Melánia, Budapest, 1999, 711-12.
- [6] Brouqui, P., Bacellar, F., Baranton, G. és mtsai: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin. Microbiol. Infect., 2004, 10, 1108-1132.
- [7] Lakos A.: A Lyme-kór laboratóriumi diagnosztikája. In: Ludwig E. (ed). Infektológiai útmutató. (Klinikai irányelvek kézikönyve.) Medition, Budapest, 2004. november, különszám, 19.
- [8] Lakos A.: Ajánlások a kullancscsípés és a kullancs által terjesztett fertőzések ellátásához. Házi-orvos Továbbképző Szle, 2008, 13, 5-9.
- [9] Lakos A., Ferenczi E., Ferencz A. és mtsai: Tick-borne encephalitis. Parasit. Hung., 1996-1997, 29-30, 5-16.
- [10] Lakos A., Nagy Gy., Jankovics I. és mtsai: A Borrelia burgdorferi (Lyme spirochaeta) első hazai izolálása kullancsokból. Orv. Hetil., 1991, 132, 129-134.
- [11] Lakos, A.: Lyme borreliosis in Hungary – the first three years. In: Stanek (ed.). Lyme Borreliosis II, Zbl. Bakt. Suppl., 1989, 18, 55-59.
- [12] Lakos, A.: Lyme borreliosis in Hungary – epidemiological analysis of 1175 cases. Report of WHO workshop on Lyme borreliosis diagnosis and surveillance. Warsaw, June 1995. WHO/CDS/VPH/95. 1995, 10-11 és 84-102.
- [13] Lakos, A.: Prevalence of Borrelia antibody and clinical symptoms corresponding to Lyme disease among 1770 forestry workers. VII. International Congress on Lyme borreliosis. San Francisco, California, June 16-21, 1996. Abstract book, 67.
- [14] Lakos A.: A Lyme borreliosis. Klinikai tünetek, terápia, epidemiológia, szerodiagnosztika. Petit, Budapest, 1991, 1-121.
- [15] Földvári, G., Farkas, R., Lakos, A.: Borrelia spielmanii, erythema migrans, Hungary. Emerg. Inf. Dis., 2005, 11, 1794-1795.
- [16] Lakos A., Bózsik B., Budai J. és mtsai: Lyme kór – kullancs által terjesztett borreliosis Magyarországon. Orv. Hetil., 1985, 126, 2697-2700.
- [17] Lakos A.: Kullancsok és betegségek. Melánia, Budapest, 1992, 1-144.
- [18] Török É., Lakos A., Dragodán K. és mtsai: Erythema chronicum migrans Lipschütz. (A Lyme borreliosis első tünete.) Orv. Hetil., 1987, 128, 1983-1986.
- [19] Lakos A.: Az erythema migrans (EM) klinikai formái, differenciáldiagnosztikája, kezelése. Gyermekgyógyászati Figyelő, 1999, 1, 80.
- [20] Liszkay G., Lakos A., Daróczy J. és mtsai: Az acrodermatitis chronica atrophicans, mint a Lyme borreliosis késői manifesztációja. Orv. Hetil., 1988, 129, 2143-2145.
- [21] Lőrincz I., Várvölgyi Cs., Lakos A. és mtsai: Kullancscsípés okozta atrioventricularis block – Lyme carditis. Orv. Hetil., 1989, 130, 2311-2314.

- [22] *Lőrincz I., Lakos A., Kovács P. és mtsai*: Temporary pacing in complete heart block due to Lyme disease. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1989, *12*, 1433–1436.
- [23] *Lakos A., Komoly S., Ferencz A. és mtsai*: Bannwarth-syndroma, a Lyme-kór gyakori idegrendszeri formája. *Idegy. Szle.*, 1988, *41*, 73–78.
- [24] *Lakos A.*: A perifériás facialis paresis gyakori okozója – a kullancs által terjesztett *Borrelia burgdorferi*. *Orv. Hetil.*, 1988, *129*, 1257–1260.
- [25] *Lakos A., Herczegfalvi, Á., Veress, É.*: An outbreak of Bell's palsy caused by *Borrelia burgdorferi* in Hungary. *Pediatr. Res.*, 1988, *24*, 654.
- [26] *Lakos A.*: Neuroborreliosis. In: *Betegségenciklopédia*. Szerk.: Kornya László. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2002, 778–779.
- [27] *Lakos, A.*: Cerebrospinal findings in Lyme meningitis. *J. Infection*, 1992, *25*, 1–12
- [28] *Lakos, A.*: Neuroborreliosis. CSF findings can mimic tuberculous meningitis. IX Annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases. Neurological manifestations of systemic infections. St Feliu de Guixols, Spain, 18-19 April 1991. Abstract book, 7.
- [29] *Lakos A., Telegdy L., Káli G.*: Progressiv borreliosis: a Lyme kór ritka változata. *Orv. Hetil.*, 1986, *127*, 1439–1441.
- [30] *Lakos A., Ferenczi E., Komoly S. és mtsai*: Different B-cell populations are responsible for the peripheral and intrathecal antibody production in neuroborreliosis. *Int. Immunol.*, 2005, *17*, 1631–1637.
- [31] *Komoly S., Lakos A.*: The changes of the IgG-index, the intrathecal IgG synthesis rate and the albumin quotient in penicillin treated cases of meningoradiculitis caused by *Borrelia burgdorferi*. In: Stanek (ed.). *Lyme Borreliosis II*, *Zbl. Bakt.* 1989, *18*, 240–244.
- [32] *Le Gassic, K. F., Louie, P. H., Lakos A. és mtsai*: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in blood from Lyme disease patients by polymerase chain reaction. International Conference on Lyme borreliosis. Arlington, USA May 30-June 2, 1992. Abstract book, 121.
- [33] *Lakos, A.*: Comparison of four serological tests for *Borrelia burgdorferi* in Bell's palsy. *Serod. Immunother.*, 1990, *4*, 271–275.
- [34] *Lakos A., Nagy Gy.*: Előrelépés a Lyme-kór diagnosztikájában: Hazai Western blot kit kifejlesztése. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*, 1997, *4*, 101–107.
- [35] *Lakos A., Granström, M.*: Diagnostic power of immunoblot in Lyme borreliosis. The 15th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Paris, France, 21-23 May, 1997. Abstract book, 126.
- [36] *Lakos A., Radványi A., Nagy, Gy.*: Automata immunoblot analysis (AIBA) Lyme borreliosis (Lb) diagnosztizálására. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*, 1998, *5*, 26.
- [37] *Lakos A., Nagy Gy., Deák L. Cs.*: Előrelépés a Lyme diagnosztikában, a szerológiai progresszió (COMPASS) értékelése. *Medicus Anonymus*, 2008, *16*, 20–21.
- [38] *Czirók É., Lakos A., Horváth I. és mtsai*: Ellenanyagkimutatás. In: Czirók É. (ed.): *Klinikai és járványügyi bakteriológia*. Melánia, Budapest, 1999, 223–245.
- [39] *Lakos A.*: A Lyme-betegség szerodiagnosztikája. *Medicus Anonymus*, 2002, *10*, 11–13.
- [40] *Lakos A.*: Lyme-arthritis. In: *Reumatológia*. Szerk.: Gömör B. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001, 117–120.
- [41] *Lakos A.*: TIBOLA – egy új, kullancs által terjesztett betegség. *Orv. Hetil.*, 1997, *138*, 3229–3232.
- [42] *Lakos, A.*: Tick-borne lymphadenopathy – a new rickettsial disease? *Lancet*, 1997, *350*, 1006.
- [43] *Lakos, A.*: Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien. Klin. Wochenshr.*, 2002, *114*, 648–654.
- [44] *Lakos A.*: A Lyme-betegség (Lb) kezelése. *Gyógyszereink*, 1999, *49*, 88–92.
- [45] *Lakos, A., Ferencz, A.*: Comparative study of penicillin and doxycycline treatment in tick-borne erythema chronicum migrans. *J. Chemother.*, 1993, *5*, 613–614.
- [46] *Lakos A., Nagy Gy.*: Antibiotikum-kombináció hatása a Lyme-kórt okozó *Borrelia burgdorferi* szaporodására. *Orv. Hetil.*, 1999, *140*, 1529–1532.
- [47] *Lakos, A.*: Lyme borreliosis and pregnancy. Symposium on the therapy and prophylaxis for Lyme borreliosis. Portoroz, Slovenia May 13-16, 1995. Abstract book, 43.

(Lakos András dr.,
Budapest, Visegrádi u. 14., 1132
e-mail: alakos@t-online.hu)