

Előrelépés a Lyme-diagnosztikában, a szerológiai progresszió (COMPASS) értékelése

DR. LAKOS ANDRÁS, NAGY GYÖNGYI ÉS DEÁK L. CSABA

Bevezetés

A Lyme-borreliózis (LB) jelentősége nemcsak azért kiemelkedő, mert az északi féltekén ez a leggyakoribb vektor által közvetített infekció, hanem mert szerteágazó klinikai tünetei miatt rendkívül sokféle betegség hátterében szokták feltételezni, mint kóroki tényezőt. Mivel a kórokozó kitenyésztése körülményes, időigényes és a késői formákban már ritkán sikerül, a LB diagnózisa a klinikai kép mellett többnyire a szerológián nyugszik. Mindaddig a határérték feletti antitestmennyiséget fogadták el a diagnózis alátámasztására, de nem vizsgálták a szerológiai progressziót, pedig nyilvánvaló, hogy ennek is van diagnosztikus értéke, ugyanis nem tudunk más magyarázatot az antitestválasz erősödésére, mint a kórokozó jelenlétét. Eddigi ismereteink alapján feltételezhető, hogy aktív *Borrelia*-fertőzésben a kezeletlen esetekben az eltelt idővel arányosan növekszik az ellenanyagok mennyisége, függetlenül attól, hogy az adott vizsgálati minta antitestválasza a határérték (cut-off) feletti vagy alatti. Néhány kivételtől eltekintve a széles körben elterjedt ELISA-k többsége önmagában nem alkalmas a LB alátámasztására, ezért is vezették be a kétféleprotokollt, amikor is az ELISA-val kétes vagy pozitív eredményt immunoblottal (IB) – más néven Western blottal – kell megerősíteni. Ellentmondó eredményeknél az ELISA-leletet revidálni kell. Az ELISA a finomabb változások detektálására alkalmatlan, és csak a 4-szeres hígításban is kimutatható pozitív immunválasz fogadható el szerológiai progresszió jeleként. (Ilyen hígításos ELISA-vizsgálatokat csak tudományos célból végeznek a világban.) Az IB az ELISA-hoz viszonyítva sokkal finomabb változások kimutatására is alkalmas, hiszen legalább 20 részre (bandekre) bontva jelzi az immunválaszt. Azonban az IB-ban az eltelt idővel mutatózó változásokat szisztematikusan nem vizsgálták még. Jelenleg az IB-ot mint bináris tesztet tekintik, aminek csak pozitív és negatív eredménye lehet, és nem veszik figyelembe, hogy az eljárás alkalmas lehet kvantitatív értékelésre, ezen belül a progresszió vagy regresszió precíz megítélésére is. A Lyme-diagnosztikában áttörést jelenthetne, ha a szerológiai progresszió kismértékű változását is értékelhetnénk, és nem csak a szerokonverziót (negatívból pozitívba változást) vennénk figyelembe, mint a fertőzés aktivitásának a bizonyítékát. Ha már az első vizsgálat is pozitív, nyilvánvaló, hogy szerokonverziót már nem tudunk kimutatni, de ez nem jelenti azt, hogy ilyen esetben nem észlelhető szeroprogresszió. Szeroprogresszió esetén indokolt az antibiotikum-kezelés, ellenkező esetben pedig más diagnózist kell keresni.

Jelenleg folytatunk egy vizsgálatot, amelynek célja a szeroprogresszió kvalitatív és kvantitatív vizsgálata IB-tal a kezeletlenül maradt vagy reinfekciós LB- esetekben, annak igazolására, hogy az immunológiai reakció csekély mértékű változása is már diagnosztikus értékű lehet.

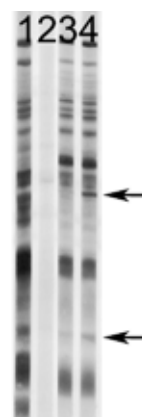
Comparative immunoblot assay (COMPASS)

Eljárásunknak a fenti elnevezést adtuk. Az a lényege, hogy a különböző időpontokban vett vérmintákat párhuzamosan vizsgáljuk IB-tal. Így kiküszöböljük a laboratóriumi ingadozásokat, és valóban csak azt a változást mérjük, ami a betegben történik. A másik előnye ennek a vizsgálatnak, hogy igen kis változásokat is biztonsággal lehet értékelni, hiszen a két vérmintában talált *Borrelia*-hoz kötődő antitesteket egymás mellett, összehasonlítva lehet vizsgálni. Több mint egy évtizede, hogy egy képelemző számítógépes programot fejlesztettünk ki, amivel az eredmények számszerűsíthetők lettek. A program azonban nehézkes volt. Most elkészültünk egy újabb, felhasználóbarát változattal, ami lehetővé teszi, hogy a szubjektív

leolvasást egy gépi, precíz, gyors, objektív, számszerűsített eredményt adó eljárás váltsa fel (automata immunoblot reader – AIR).

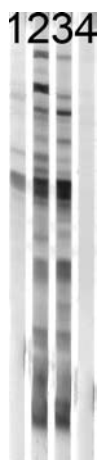
Az alábbiakban néhány esetismertetéssel illusztráljuk az eljárás különleges előnyeit.

1. 52 éves férfi. Hirtelen kialakuló n. oculomotorius-bénulás miatt vizsgálták. Bár az agyidegbénulások LB-ban gyakoriak, s a III. agyideg bénulása ritka. Emiatt csak 3 hónap múlva merült fel *Borrelia*-szerológiai vizsgálat szükségessége. Az ekkor elvégzett IB-vizsgálat intenzív immunválaszt mutatott, az immunológiai kép idült, aktív fertőzésre utalt. A megkezdett ceftriaxon-kezelés 10. napjára (!), az akkor már több mint 3 hónapja, a különféle kezelésekre ellenére nem javuló bénulás megszűnt. Az intravénás kezelés szövődményeként fellépő vénagyulladás enyhítésére adott phenylbutazonra heves allergiás reakció alakult ki. Emiatt parenterális szteroidot kapott egy hétig. A bénulás megszűnését követő 75. napon hirtelen az ellenoldali n. oculomotorius is megbénult. Az elvégzett összehasonlító vizsgálat egyértelmű szeroprogressziót mutatott, igazolva, hogy a kórokozók nem pusztultak el az első kezeléstől (1. ábra). Ez a bizonyíték rendkívül fontos ebben az esetben, ahol – megtévozve a relapsussal – a klinikai kép és a körlefolrás rendkívül szokatlan, és esetleg kételyt támaszt a kezelőorvosban a diagnózis helyességét illetően. Szinte biztosra vehető, hogy a szteroidkezelésnek döntő szerepe volt a terápiás kudarcban.



1. ábra:
Az 1. vizsgálat a pozitív, a 2. a negatív kontroll.
A 3. és a 4. vizsgálat a 3 hónap intervallummal vett vérminták párhuzamos, összehasonlító vizsgálata.
A nyilak mutatják azt a két antitestet, ahol szerológiai progresszió látható.

2. Ötéves kislány. Típusos erythema migrans miatt hozták a szülei, a folt észlelése után 8 nappal. A szerológia negatív lett, ahogy ennyi idő alatt pozitívitas nem is várható. Felírtuk az antibiotikumot, majd a megbeszélte időben nem, csak 11 hónappal később jelentkeztek. A folt állítólag két hét alatt elmúlt, a gyermek panaszmentes volt. Az újonnan vett vérminta erősen pozitív lett, ilyen mérvű szeroprogressziót csak kezeletlen esetekben szoktunk látni (2. ábra). Ezt köztöltük a szülőkkel, akik ezek után bevallották, hogy homeopátiás szert adtak antibiotikum helyett.



2. ábra:
Az 1. és a 2. immunoblot mutatja a 11 hónap intervallummal vett vérminták közötti különbséget.
Az extrém fokú szeroprogresszió igazolja, hogy a beteg antibiotikum-kezelése elmaradt. A 3. oszlop a pozitív kontroll, a 4. egy negatív eredmény képe.

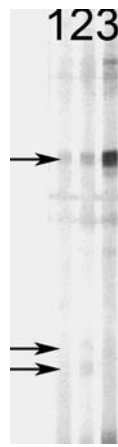
3. Ötéves fiú. Faciális parézis miatt került kórházba, ahol szteroidot kapott, bénulása gyorsan gyógyult, de egyre kifejezettebb fejfájása alakult ki. A frissen levett likvorban intratekális *Borrelia*-antitesteket nem találtunk, a szérum szerológia is negatív volt. Két hónap múlva hozták vissza, akkor az arcon, mellkason alig láthatóan halvány, többemű, helyenként összefolyó foltok voltak. A COMPASS egyértelmű szeroprogressziót mutatott (3. ábra), igazolva, hogy az arcidegbénulást *Borrelia* okozta.



3. ábra: A jó két hónapig kezeletlenül maradt beteg összehasonlító vizsgálata. A nyilak jelzik a szeroprogesszió antitestjeit. Az ábra szépen illusztrálja, hogy egyes antitestek vonatkozásában szerokonverzióról, míg másutt csak szeroprogesszióról van szó.

4. 33 éves férfi. Már egy hónapja fennálló, szokatlan, csaknem szabályos négyzet alakú, 10 cm átmérőjű eritémát láttunk a gluteális tájon, a felső éle bevérzett. Bizonytalanok voltunk a diagnózisban, az első szerológia negatív lett. Pár nap múlva a folt eltűnt. Három hét múlva a folt ismét megjelent, típusossá vált, átmérője 30 cm-esre nőtt. A COMPASS minimális mértékű szeroprogessziót mutatott, de a lelet még így is „negatívnak” minősült. Az ekkor vett bőrszopsziás mintából *Borrelia afzelii* tenyésztettünk ki.

A négy bemutatott eset magáért beszél. A COMPASS alkalmas már a szerokonverzió kialakulása előtti, kismértékű változások kimutatására is, ami más módszerek elől rejtve marad (lásd 4. eset). Meg lehet vele állapítani, ha a kórokozó túlélte az antibiotikum-kezelést, még akkor is, ha már az első vérmintában heves immunválaszt látunk, tehát szerokonverzióra emiatt nem lehet számítani, sőt, a már kezdeti erőteljes immunválasz



4. ábra: Csaknem két hónapig kezeletlenül maradt erythema migrans-os beteg. Az első két immunoblot mutatja, milyen változás észlelhető a 3 hét intervallummal vett vérminták között. Mindkét minta még a „negatív” tartományban van. Sejthető, hogy ilyen kis változást az egyéb szerológiai eljárások nem képesek kimutatni. A 3. lelet egy „gyengén pozitív” eredményű blotot mutat. (Mindhárom vizsgálat IgM irányában történt. Az IgG-ben a legcsekélyebb változást sem tudtuk kimutatni ebben az esetben.)

miatt a négyszeres titeremelkedés kimutatására sincs esély. (1. eset). A korai esetekben jól jelzi a szerokonverziót (3. eset), és meg lehet vele állapítani azt is, ha egy beteg kezeletlenül maradt, vagy inadekvát kezelésben részesült (2. eset).

Május–Június Pontvadász

PROF. DR. FIGLER MÁRIA, DR. CSEH JUDIT, DR. BODROGI PÉTER: AZ ÉTRENDI FLAVONIDOK ÉS HATÁSAI

- Magyarországon a lakosság hány százalékát érinti az osteoporosis?**
 - 1–2%
 - 7–10%
 - 20–25%
- Miért előnyös a kalcium citrát kalciumpótlásra?**
 - jobb a biohasznosulása
 - kevesebb a gastrointestinalis mellékhatása
 - mindkettő (a. és b.)
- Mi jellemző a biszfoszfonátokra?**
 - a legerélyesebb antireszorptív szerek*
 - nincs gastrointestinalis mellékhatásuk
 - csak orálisan alkalmazhatók
- A parathormon intermittáló alkalmazása**
 - fokozza a csontvesztést
 - D vitaminhiányt okoz
 - csontanabolikus hatású
- A stroncium hatásmechanizmusára a leginkább jellemző, hogy**
 - fokozza a csontképzést
 - fokozza a csontképzést és gátolja a csontbontást*
 - gátolja a csontbontást

DR. JELENIK ZSUZSANNA
AZ UTAZÁSI MEDICINA MAGYARORSZÁGON

- Mi tartalmazza az utazással kapcsolatos nemzetközi egészségügyi szabályokat?**
 - WHO International Health Regulation
 - CDC Travel and Health
 - Ternák Gábor: Utazás-egészség
- Utazhat-e, akinek diabétesze van?**
 - Igen, de csak közeli országba
 - Nem, mert diabétesz elleni szer nem vihető külföldre
 - Utazhat, de ajánlott a betegségéről egészségügyi kártyát kiállítani, és a szükséges gyógyszerekről orvosi igazolást adni
- Külföldre utazás kapcsán melyik lehet az egyetlen kötelezően előírt oltás?**
 - Sárgaláz
 - Hepatitis A
 - Feketehimlő
- Milyen betegségekkel kapcsolatos leggyakrabban az „ön-gyógyítás”?**
 - Hepatitis A
 - Veszétség
 - Utazók hasmenése
- Befolyásolja-e az ajánlott oltásokat az indulás és az oltás közötti idő?**
 - Nem, mert az oltás akkortól véd, amikor beadják
 - Igen, mert az aktív védőoltások minimum 10 nap múlva védenek
 - Lényegtelen