

Dr. Lakos András

A Lyme borreliosis klinikuma, laboratóriumi diagnosztikája, kezelése

A 1975-ben felfedezett Lyme borreliosis (Lb) ixodes kullancsok terjesztik. A kórokozót 1982-ben W. Burgdorfer izolálta, tiszteletére a spirochaetát *Borrelia burgdorferi*-nek nevezték el. Európában az eredetileg izolált és elsősorban ízületi gyulladást okozó *B. burgdorferi sensu stricto*-tól eltérő fajokat, a főleg idegrendszeri tüneteket előidéző *B. garinii*-t és az acrodermatitist okozó *B. afzelii*-t izolálták nagyobb számban. Mindhárom *Borrelia* faj (*B. burgdorferi sensu lato* - továbbiakban Bb) a fertőzés első időszakában okozhat erythema migrans-t. A Bb fertőzés okozhat carditist, arthritist és idegrendszeri gyulladást.

Klinikai kép

A Lb-t didaktikai célból stádiumokra szokták osztani. Gyakorlati haszna e felosztásoknak alig van. A Lb szerteágazó tünetei között jól körülírható, jellegzetes formák vannak, melyek ismerete elengedhetetlen a betegség kóris-mézéséhez. A Lyme borreliosis gyakran csak monosymptomás formában zajlik, illetve egy-egy társtünet esetleg csak igen enyhe formában mutatkozik.

I. Bőrtünetek

1. Erythema migrans (EM - korábban erythema chronicum migrans)

Az EM a fertőzött kullancs csípése után leghamarabb egy nap múlva, rendszerint egy hónapon belül jelentkezik. A leghosszabb lappangási idő négy hónap. Az EM mindig a kullancscsípés helyén kezdődik, de létezik recidív, illetve multiplex formája is. Ezekben az esetekben a csípéstől távol eső testtájakon is előfordul a

bőrjelenség, de tíznél több elváltozás csak kivételesen látható.

Kezeletlen esetekben akár egy éven át is megmaradhat, de hetek alatt többnyire magától is eltűnik. A csípés helyén papula formájában kezdődik, majd gyakran egy livid folt keletkezik. Ahogy a széli részeken terjed, közepén halványulva, kissé ovális gyűrűt formál, de létezik homogén változata is. A széli, terjedő rész jellemzően elkülönül, de sohasem emelkedik ki határozottan a bőr felszínéből. A biztos diagnózishoz a foltnak legalább 5 cm átmérőjűnek kell lennie. Átmérője elérheti az egy métert is. Enyhe helyi fájdalom, égő érzés, enyhe viszketés kísérheti. Ritkán jár magas lázzal, gyakrabban myalgiaival, meningizmussal, fejfájással, kifejezett fáradékonysággal. A betegek többségében azonban az EM minden egyéb társtünet nélkül zajlik.

2. *Borrelia lymphocytoma* - BL (korábban lymphadenosis benigna cutis)

Elsősorban gyermekkorban és többnyire a fülcimpán vagy a fülkagylón kialakuló, fájdalommentlen kékes-vörös csomó. Felnőttkorban az emlőbimbó körül is megjelenhet a mogorónyi duzzanat. A fülkagyló peremén rendszerint élénkvrös gyulladáshoz bőrpír kíséri. Kezelés nélkül hónapokig látható.

3. *Acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA)

Kezdetben livid-vörös, elmosódott szélű, tésztás tapintatú beszűrődés a végtagok extensor felületén, a kéz- vagy a lábfejekken. Az elváltozás sohasem teljesen szimmetrikus. Néhány hónap vagy év után atrophias foltok keletkeznek, ilyenkor már könnyebb felismerni. A livid színű, distalisan megjelenő, kezdetben oedemával kísért folyamatot gyakran keringési zavar következményének vélik. Gyakori a bőrelváltozás régiójában a kisizületek duzzanata és a fájdalmas polyneuropathia. Mindig magas *Borrelia* antitestszint kíséri a szövettanilag is jellegzetes folyamatot, ami szinte kizárólag felnőtteket, többnyire idős nőket érint.

II. Carditis

Ritka, de az egyetlen olyan Bb okozta kórkép, mely halálhoz vezethet. A vezető tünet a fluktuáló AV-blokk. A Lyme carditisben gyakori ritmuszavar rendszerint supraventricularis eredetű, órák alatt változik. Teljes pitvar-kamrai block miatt az esetek 20-30%-ában kerül sor átmenetileg pacemaker kezelésre. A billentyűk sohasem érintettek. A kullancscsípéstől átlagosan egy hónap telik el a carditis kialakulásáig. A lefolyás általában jóindulatú, a spontán gyógyulás gyakori, de előfordul krónikus Lyme carditis is.

III. Neuroborreliosis

Meningitis, egy vagy néha kétoldali arcidegbénulás, egyéb agyidegbénulások és fájdalmas radiculoneuritis (Bannwarth-szindróma) a fertőzés utáni hetekben alakulhat ki. Gyermekkorban gyakori a meningitisszel kísért arcidegbénulás. A krónikus neuroborreliosis rendkívül ritka, encephalomyelitiszel, radiculomyelitiszel és krónikus meningitis-szel jár.

1. Bannwarth-szindróma (BS)

Krónikus lymphocytás meningitis, rendszerint aszimmetrikus gyöki típusú fájdalmak, érzékszűrés és paresisek jellemzik. Lappangási ideje 1-3 hónap. A betegség rendszerint fokozatosan fejlődik ki, az ideggyógyászati vizsgálat kezdetben csak igen enyhe eltéréseket talál. Általában nincsenek határozott meningealis izgalmi tünetek. A gyermekkori esetek felében a betegség valamelyik szakában van lázreakció, felnőttkorban gyakran láztalanul zajlik a BS. A perifériás facialis paresis gyakori tünete a BS-nak. Valamennyi Bell paresis esetén keresni kell a borrelia fertőzésre utaló tüneteket.

2. Központi idegrendszeri formák

Sok esetben csak "közönséges" serosus meningitisről van szó, mely nem különbözik a vírusos eredetűektől. A kórlefolyás azonban rendszerint hosszabb. Sensoriumzavar, convulsio kivételesen ritka.

3. Perifériás neuritis

A sensoros rostok károsodása néha igen heves fájdalommal jár, mely a lokalizációtól függően infarktusra, hasi katasztrófára vagy discus herniációra tereli a gyanút. Gyakoribb panasz a vándorló zsidobadás, melyet a betegek többsége igen plasztikusan ad elő, és ez már önmagában is felveti a neurózis gyanúját. A paraesthesiákat csak ritkán kíséri súlyosabb paresis.

4. Progresszív borreliosis

Meglehetősen ritka kórkép. Gyorsan progredialó paresisek jellemzik. E diagnózis felállításakor

a legnagyobb körültekintéssel kell eljárni. Általánosságban elmondható, hogy a sclerosis multiplexre illetve az Alzheimer-kórra emlékeztető demenciával járó súlyos formák csak kivételes és szélsőséges változatai az egyébként gyakori, és nem túl kifejezett mentális leépüléssel és enyhe polyneuritisszel járó neuroborreliosisnak.

IV. Arthritis

Lappangási ideje egy hónap és három év között van. A térdízületi arthritis a leggyakoribb. A folyamat általában mono- vagy oligoarticularis. Egy-egy arthritises epizód 4-6 hétig tart, majd 4-6 hetes szünet után ugyanazon vagy másik ízületen fellángolhat a gyulladás. Gyakori, hogy az arthritis az egyetlen Lb-ra utaló tünet, ilyenkor a legnehezebb elkülöníteni egyéb eredetű ízületi folyamatoktól. Radiológiai eltérések csak a ritka, évekig tartó folyamatokban mutathatók ki és nem jellegzetesek.

Terhesség és borreliosis

Közöltek eseteket, ahol a terhesség alatt kialakult borreliosis után károsodott újszülött jött a világra. Ennek ellenére sem epidemiológiai adatok, sem szeroepidemiológiai vizsgálatok nem szólnak amellett, hogy a Bb fertőzés számottevő kockázatot jelentene az újszülöttre nézve. Ezért a terhesség alatt átvészelt borrelia fertőzés miatt javasolt interruptio szakmailag megalapozatlan.

Epidemiológia

A Lb Magyarország egész területén előfordul, ahol a betegség

vektora megtalálható. Különösen fertőzöttek a Budai-hegység, a Balaton-felvidék és a nyugat-magyarországi területek. A betegség minden életkorban előfordul, leggyakrabban a nyári-őszi hónapokban. A mi éghajlati zónánkban a Lb a leggyakoribb kullancs által terjesztett emberi megbetegedés. Míg 1986-ban 15 000 beteget jelentettek egész Európában, ma úgy tartjuk, hogy Magyarországon évente 10 000 friss fertőzéssel kell számolni. A szomszédos országokban végzett epidemiológiai vizsgálatok alapján a betegség incidenciája régióként 20-200/100 000 lakos között változhat. A Lb lényegesen gyakoribb, mint az azonos vektor által terjesztett kullancs-encephalitis, melyből 1997-ben kevesebb mint 100 esetet (incidencia 1/100 000) észleltek.

Laboratóriumi diagnózis

A kórokozó kimutatása

A borreliák a testfolyadékokban csak a fertőzés első heteiben, akkor is csak néhány napon át vannak nagyobb számban jelen. Mikroszkópos vizsgálattal ezért a kórokozók a ma használatos módszerekkel nem mutathatók ki. A polymerase láncreakció (PCR) egyelőre nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, elsősorban ízületi folyadékból érdemes megkísérelni a borrelia genom kimutatását.

Tenyésztés

EM vagy ACA esetén a bőrbioptizás mintából nagy eséllyel kitenyészthető a Bb, azonban a tenyésztés munka- és költségigénye, valamint lassúsága miatt klinikai jelentősége a tenyésztésnek

alárendelt. Rövid ideje fennálló, szerológiailag még negatív Lyme meningitisben a tenyésztés megkísérélhető. Magyarországon csak a Kullancsbetegségek Ambulanciáján végeznek borrelia tenyésztést.

Szerológia

Mivel a vírus-diagnosztikában megszokott szignifikáns titer-emelkedés a Lb-ban csak hosszú idő után alakul ki - különösen a friss esetekben -, a szerológia néha álnegatív. Nyomatékosan hangsúlyozni kell, hogy Lb alapos gyanúja és 6 hétnél rövidebb ideje fennálló tünetek esetén nem szabad elfogadni a negatív leletet, és a szerológiai vizsgálatokat 1-2 hónap múlva meg kell ismételni.

Alapvetően háromféle szerodiagnosztikai eljárás terjedt el:

- az indirekt immunfluoreszcens teszt (IFA) előnye az alacsony költségigény. Hátránya,

hogy a leolvasás munkaigényes és szubjektív. Csak nagy rutin mellett megbízható eljárás.

- az ELISA a leginkább elterjedt eljárás, számos módosítása ismert. Előnye, hogy leolvasása automatikus, ennek megfelelően nagyszámú minta vizsgálatára alkalmas, könnyebben standardizálható,

- a Western blot (immunoblot) előnye, hogy legalább 20 borrelia antitest elkülönített vizsgálatára képes. Ennek megfelelően a specifikus antitestek kiválaszthatóak a kevésbé specifikusak közül, így az eljárás alkalmas az előbbi kettővel kapott lelet megerősítésére vagy elvetésére. Hátránya magas ára, munkaigényes volta és a szubjektív leolvasás. Nagy előnye viszont, hogy a kapott eredmény alapján bizonyos korlátok között az aktív és a lezajlott, tehát gyógyult fertőzés is megítélhető. Rendkívüli haszna, hogy segítsé-

gével - a szérum és a liquor párhuzamos vizsgálatával - az intrathecalis anti-borrelia immunoglobulin termelés egy lépésben meghatározható. Western blot vizsgálatot rutinszerűen hazánkban a Kullancsbetegségek Ambulanciáján végeznek.

A szerológiai eredmények értékelését megnehezíti, hogy az eljárások nincsenek standardizálva, ennek következtében a különböző laboratóriumok vagy eljárások eredményei eltérhetnek egymástól. Ezért indokolt a Centers for Disease Control (CDC) ajánlását megfogadni: az ELISA-val vagy IFA-val kapott pozitív eredményt Western blottal kell megerősíteni, és csak ennek pozitivitása esetén szabad a leletet kiadni.

Az EM diagnózisa a klinikai kép alapján állítható fel, szerológiai vizsgálattal nem szükséges alátámasztani. Az EM korai diagnózisa esetén a szerológia rendszerint negatív, ezért a kiadott lelet megtevesztheti a klinikust. Hasonló a helyzet a BL esetén is. Lyme carditis csak megelőző EM vagy pozitív szerológiai lelet alapján diagnosztizálható.

A liquorban kimutatott specifikus antitestek lényegesen megbízhatóbb jelzői a borrelia fertőzésnek. Központi idegrendszeri tünetekkel járó neuroborreliosisban a kezdettől számított 6-8 hét után mindig kimutathatók az intrathecalisan termelődő specifikus antitestek, melyek egyidejűleg vett szérum- és liquorminta vizsgálatával határozhatóak meg. Idült, több hónapja fennálló formákban a diagnózis felállításának feltétele az intrathecalis antitest-termelés kimutatása.

A Lyme arthritis és az acrodermatitis mindig magas IgG antitestszinttel jár.

Terápia

A betegség általában jól gyógyítható, de a gyógyulás feltétele a nagy dózisban és a szokásosnál hosszabb ideig alkalmazott antibiotikum-kezelés. Bár előfordul terápiai kudarc, de ha a szerológiai vizsgálatra alapozott diagnózis ellenére a betegek jelentős része

	Tartam*	felelőtt (napi adag)**	gyermek (napi adag)
Maripen	15 nap	4x3 tbl	3 tbl /10 kg
Ospen	15 nap	4x1500 NE	4x40.000 NE/kg
Amoxicillin	20 nap	3x1 g	3x25 mg/kg
Zinnat	20 nap	2x500 mg	2x12,5 mg/kg
Doxycyclin	30-40 nap	2x100 mg	2x2 mg/kg***
Sumamed****	5-12 nap	500-1000 mg/die*****	10-20 mg/kg

* Az időtartam többnyire "historikus" (nem minden esetben logikus). Azok az időtartamok vannak feltüntetve, melyekkel jól dokumentált és sikeres eredményű vizsgálatokat folytattak.

** 95 tskg felett a fenti adag 1,5-szerese, 120 kg felett a 2-szerese adandó.

***Csak 8 éves kor felett adható.

**** Az egyetlen jól dokumentáltan hatékony makrolid az azithromycin. Az egyéb makrolidokkal csak egy-két tanulmány foglalkozott, hatékonyságuk többnyire elmarad az egyéb készítményekétől. Az ismert okok (penicillin és cefalosporin érzékenység vagy a doxycyclin fotoszenzitiváló és gastrointestinalis mellékhatásai) miatt azonban sor kerülhet alkalmazására.

***** Az eddig megjelent közleményekben eltérő kezelési sémák találhatók. A legtöbb tanulmányban az első nap 1000 mg, majd ezután napi 500 mg-ot alkalmaztak. Napi 500 mg 10-12 napos adagjáról is jelent meg közlemény, ez hatékonynak látszik, mellékhatása csekély. Az első napi 1000 mg gyakrabban okoz hányást. E tekintetben tehát még nincsen egységes állásfoglalás, az összdózis 3 és 6 g között változik.

terápia-rezisztensnek bizonyul, fel kell hogy merüljön a laboratóriumi tévedés lehetősége.

Az erythema migrans kezelésére az alább felsorolt antibiotikumok adását javasoljuk. Érdemes hangsúlyozni, hogy a kombinált kezelés nem elfogadott, jószerint ismeretlen a Lyme-kór kezelésében. A kinolonok (Peflacin, Ciprobay) alkalmazása nélkülöz minden tudományos alapot. A kullancscsípés helyén kialakuló 1-2 cm átmérőjű papula nem indokol antibiotikus kezelést. Bizonytalan esetben 3-5 napos várakozás segíthet a diagnózis felállításában, addig a kezeléssel várni kell.

Az EM kezelésében kellő irodalmi adat, megfelelő színvonalú tanulmány áll rendelkezésre az alábbi készítmények és dozírozás tekintetében:

Doxycyclinből 2x100 mg 30 napos adása indokolt. Adható EM-ban és arthritisekben is, de gyermekkorban nem javasolható. A beteg figyelmét fel kell hívni a gyógyszer fotoszenzitivizáló hatására. Neuroborreliosisban az iv. adott nagy dózisú penicillin-kezelést (20-30 millió NE/die felnőtteknek, gyermekeknek 300-500.000 IE/kg naponta 4-6 részletben) egyre inkább felváltja a kényelmesebb Rocephin-kezelés. Ez utóbbiból átlagos testsúlyú beteg 1x2 g-ot kap iv. vagy im. Mindkét gyógyszert 15 napig adjuk. Mind-

két készítmény adható doxycyclinre nem reagáló arthritisek esetén is. Az erythromycin (az azithromycin és a clarythromycin kivételével az egyéb makrolidek), a kinolonok (Peflacin, Ciprobay), valamint a Sumetrolim nem alkalmasak a Lb gyógyítására.

Terhesek kezelésére mindhárom trimeszterben a parenteralis penicillin (20-30 millió NE/die) vagy a napi 2g Rocephin adása javasolható. Gravidák ellátása, kezelése specialista feladata.

Irodalmi adatok szerint a kullancscsípés után "profilaktikusan" szedett antibiotikum-kezelésnek nagyobb a kockázata, mint az esetleges borreliosis kialakulásának a veszélye, tehát nem javasolható.

Prevenció

A bőrbe fúródott kullancsok -- különösen az éretlen formák --

apró méretük és fájdalomtalan csípésük miatt alig vehetők észre. Ezért hangsúlyozni kell, hogy a borreliosis-fertőzésnek nem feltétele a parazita észlelése. Ha a kullancsot 24 órán belül eltávolítják - állatkísérletek tanúsága szerint, - a fertőződés valószínűsége minimális, 48 óra múlva már 30%, 72 óra elteltével pedig közel 100%. Noha egyes területeken a kullancsok akár 100%-a is fertőzött lehet borreliával, természetesen távolról sem jelent minden kullancscsípés fertőzést. Fontos szerepe van az eltávolításnak. A bőrbe fúródott kullancs potrohának összenyomásával 24 órán belül is létrejöhet a fertőzés.

Ellentétben a közhiedelemmel, a kullancs nem a magasból veti magát áldozatára. Az alacsony bokrok leveleinek fonákján és a fűszálakon várakozik, és mikor a levelekhez érünk, bőrünkkel

vagy ruházatunkkal mintegy le-
töröljük a parazitát. Célszerű
ezért a nadrág szárát a zokni alá
betűrni. A kereskedelmi forgal-
omban kapható repellensek a
megelőzés megfelelő eszközei,
hatásuk többnyire azonban csak
néhány óráig tart. Az az elképze-
lés, miszerint B-vitamin szedésé-
vel meg lehetne előzni a kullancs-
csípést, nélkülöz minden tudomá-
nyos alapot. Nem szabad el-
mulasztani kirándulások után a
minden testrészre kiterjedő vizs-
gálatot. Sokan hiszik, hogy kul-
lancscsípésre csak az erdőben kell
számítani. A parazita azonban
semmivel sem ritkább a mégoly
gondozott kertekben, hétvégi há-
zak körül sem.

Kevés olyan részleteiben kidol-
gozott rítust ismer a folklór, mint
amilyen a kullancs eltávolításával
kapcsolatos. Mindenki más mód-
szerre esküszik, amelynek célja
közös: a kullancsok megfojtása
vajjal, krémmel, petróleummal.
Ezek a technikák csak az eltávolí-
tás idejét késleltetik, és regurgita-
tiót okozhatnak. Mivel a borrelia a
kullancs gyomrában szaporodik,
ez különösen veszélyes. Ehelyett
fogjuk meg csipesszel a parazitát,
minél közelebb a bőrhöz, és lassú,
de folyamatos húzással távolítsuk
el. Ne rángassuk!!! Segíti az eljá-
rást, ha a kullancsot háti oldalára
fordítjuk és közben enyhe csavaró
mozdulatot végzünk. Lehetőleg
ne nyomkodjuk a potrohát, mert

ez olyan, mintha egy borreliákkal
teli fecskendő dugattyúját nyom-
nánk meg. Általánosan elterjedt
az a nézet, hogy ha beszakad a
kullancs feje, az súlyos követke-
zményekkel jár. Pedig a bőrben
maradó részek már nem tartal-
maznak fertőző forrást. Sokkal
hasznosabb tehát azonnal kitépni
a parazitát, mint esetleg órákat
várni, hogy "szakember" távolítsa
azt el. Ellentétben a kullancs-en-
cephalitisszel, az emberi borrelia
fertőzés ellen nincsen még keres-
kedelmi forgalomban védőoltás,
de a közeljövőben már számítha-
tunk a megjelenésére. (Az Egye-
sült Államokban nemrég törzs-
könyvezett vakcina Európában
nem használható.)