

Lyme-kór – eltelt 40 év

Bár voltak európai előzményei, a Lyme-kórt teljes komplexitásában az Egyesült Államokban írták le 1975-ben. A világ azonban csak akkor figyelte fel a felfedezésre, amikor Burgdorfer 1982-ben felismerte a később róla elnevezett kórokozót. Az első hazai beteget 1984-ben diagnosztizáltam. Úgy alakult, hogy 1986-ban – klinikusként – magam fogtam hozzá a diagnosztikus (szerológiai) vizsgálatoknak. Szerencsétlenségemre az első vizsgálatok hibátlanul sikerültek, hogy aztán számtalan kudarc legyen a vakmerőségem büntetése. A sok kudarc sok tudományos igényű vizsgálatra kényszerített. Az így gyűjtött tapasztalataimból nyújtok át egy csokorra valót.

Azoknál a betegségeknel, ahol a kórokozót nem tudjuk (vagy csak nehezen és költségesen) tenyészteni, szerológiai eljárásokkal – a vérben megjelenő, a kérdéses kórokozóhoz kötődő ellenanyagok vizsgálatával – próbáljuk alátámasztani a diagnózist. Elsősorban a vírusbetegségek tartoznak ebbe a körbe. Mivel a Lyme-baktérium (*Borrelia burgdorferi*) nehezen, és csak invazív eszközökkel tenyészthető, kézenfekvő volt a szerológia alkalmazása. Minthogy a vírusok csak néhány fehérjét tartalmaznak, és az egyes vírusok jelentősen eltérő fehérjékkel rendelkeznek, a szerológia többnyire hibátlanul működik. A bakteriális szerológia azonban maga a sorscsapás.

1. Részben azért, mert rengeteg a keresztreakció, pl. a 41 kilodaltonos csillóantigén minden csillós baktériumban azonos. Így a csillókkal beborított borreliához kötődő antitest egyáltalán nem biztos, hogy a borreliával szemben termelődött. Megfigyeltük, ahogy elválasztják az anyatejről a csecsemőt, megjelenik ez az antitest, hiszen a *Lactobacillus*-oknak (anyatejes bélfloóra) nincs, de a *Colin*-nak („felnőtt” bélfloóra) van csillója. Olyan fehérjéi is vannak a Lyme-baktériumnak, amelyek az egész élővilágban előfordulnak, így az emberben is megtalálhatók. Vagyis a „pozitív” szerológiai reakció önmagában még távolról sem diagnosztikus erejű. Emiatt azok az

eljárások, amelyek nem választják szét a borrelia fehérjét, tehát a csak a borreliákban előforduló fehérjéket a másból, pl. más baktériumokban is megtalálhatóktól, vagyis valamennyi borreliához kötődő (de nem okvetlenül azzal szemben termelődött) antitestet összegezve mérik, csak nagyon korlátozottan alkalmasak a diagnózis alátámasztására. Ezek az eljárások (ELISA és módosulatai) olcsók, csak előzetes vizsgálatra alkalmasak, ami immunoblottal megerősítést igényel. (Az immunoblot lényege, hogy a szétválasztott borreliafehérjék mindegyikével külön-külön látjuk az immunválaszt, tehát tudjuk, hogy az ellenanyag pl. csak a csillófehérjéhez kötődik-e, aminek, mint láttuk, nincs diagnosztikus értéke.)

2. A lezajlott és gyógyult (vagyis az átvészelt) fertőzés is pozitív eredménnyel jár. Amíg a vírusfertőzésekben elég szabályos az ellenanyagok alakulása (először az IgM osztályú ellenanyag jelenik meg, majd ennek eltűnésével detektálható az IgG), addig a Lyme-kórban még a friss fertőzésekben sem tudjuk mindig detektálni a korai (IgM típusú) immunválaszt. Hogy még bonyolultabb legyen, a fertőzés gyógyulása után az IgM is perzisztálhat éveken át.

3. Minden szerológia alapvető kérdése, hol húzzuk meg a határértéket. Mi számít pozitívnak, mi negatívnak? Mivel nincs fekete-fehér válasz, a határértéket (cut-off) sokféleképpen lehet beállítani. Leggyakrabban a nagy, világlapokban megjelent tanulmányok útmutatóira hagyatkoznak a szerológiai tesztek gyártói. Pl. az USA-ban 10 fontos borreli-antigénből, ha 5-höz kötődik antitest, akkor az eredményt pozitívnak adják ki. De mi van, ha csak 4 fehérjével szemben mutatható ki, de nagyon erőteljes a reakció? Mi van akkor, ha 6 fehérjével szemben van immunválasz, de mindegyikkel szemben csak halvány reakciót mérünk? Ezek a kérdések nem jelennek meg az amerikai útmutatókban. Mi 300, klinikailag biztosan felismerhető Lyme-kóros (erythema migrans, Bannwarth-szindróma, Lyme arthritis és egyéb krónikus forma – pl. acrodermatitis chronica atrophicans) beteg savójában található ellenanyagválaszt hasonlítot-



tunk össze különféle kontrollcsoportokkal (csecsemők, vradók, autoimmun betegek). Azokat az antitestválaszokat és olyan intenzitásban tekintjük csak diagnosztikusnak, amelyek a legnagyobb mértékben különböznek el a Lyme-csoporttól a kontrollokétól. Hasonló méretű és hasonlóan kivitelezett vizsgálatot csak évtizedekkel később végeztek az USA-ban. Mire a szerológiai teszt ipari előállítására sor kerül, már a teszt egyes komponensei gyökeresen eltérnek azoktól, amelyeket a közleményt jegyző szerzők eredetileg alkalmaztak. Ezen a téren számos további bonyodalom is van, ezek közül csak egyet emelek ki. A gyárak megvásárolnak olyan klinikusokat, akikről azt gondolják, hogy járatosak a Lyme-betegségben. Azonban a klinikai diagnózisban nagyon gyakori a tévedés, ezen felül a klinikust a beküldött minták száma alapján fizetik. Vagyis ahhoz fűződik a klinikus érdeke, hogy minél több mintát küldjön Lyme-diagnózissal a gyártóhoz. Az eredményt nem nehéz elképzelni...

Nem térek ki a szerológia végtelen számú buktatójára, csak egyet emelek ki: a rövid ideje tartó fertőzések esetén igen nagy a bizonytalanság. Egy pár napja megjelent erythema migrans szinte sohasem jár szeropozitivitással. A kullancs-

csípés után pár nappal végzett borrelia-szerológia teljesen értelmetlen, a tévedés valószínűsége óriási. Az idült fertőzés azonban mindig extrém fokú IgG-pozitivitással jár. Az egyes klinikai kórformákhoz jellegzetes immunológiai reakció tartozik, ha a reakció eltér az elvárhatótól, nagy valószínűséggel téves volt a diagnózisunk.

Néhány kiegészítés

A láb- vagy kezujjak tövében történt kullancscsípés után igen lassan növekszik az erythema migrans, ilyenkor a kisebb méretű erythema is diagnosztikus. A diagnózishoz szakértelem szükséges. A multplex erythema migrans esetén előfordul néha, hogy csak 3-5 cm-es foltokat látunk, azonban ilyen esetben

vagyunk biztosak a Lyme-betegség diagnózisában, nem szabad antibiotikum-kezelést javasolni. b/ A szerológia – ahogy azt ma általában használják – nem alkalmas annak eldöntésére, hogy egy korai klinikai tünet Lyme-kór-e vagy sem. Az erythema migrans kezelésére még akkor is szoktak szteroidkezelést javasolni, amikor a diagnózist helyesen

1. táblázat

Az erythema migrans diagnosztikája

Felismert kullancscsípés esetén								
A kullancscsípés helyén	ÉS	Legalább 24 óra lappangási idő után	ÉS	legalább 3 napja fokozatosan növekvő,	ÉS	legalább 5 cm átmérőjű,	ÉS	ovális erythema.
Felismert kullancscsípés hiányában, vagy a felismert csípéstől távol keletkező								
Legalább 5 napja fokozatosan növekvő			ÉS	legalább 8 cm-es ovális erythema.				

Klinikailag felismerhető kórformák

1. A Lyme-kór leggyakoribb formája az esetek 90%-ában észlelhető **erythema migrans**. Lappangási ideje 1 nap–3 hónap, átlagosan 2 hét. Diagnózisa a klinikai kép alapján történik. Magyarországon vélhetően leggyakrabban a bőrgyógyászok látják el. A legfontosabb szabály, hogy a borreliafertőzés rendszerint több hónap után okoz komolyabb tüneteket, tehát van időnk a biztos diagnózis kimondására. Egyetlen kivétel az arcon megjelenő erythema migrans, mert itt pár napos lappangási idő után már kialakulhat arcidegbénulás, ami már liquorvizsgálatot, és intravénás antibiotikum-kezelést igényel. Az arcon (a fül körül) megjelenő erythema migrans azonban szerencsére olyan jellegzetes, hogy diagnosztikus problémát ritkán okoz.

Fontos lenne, hogy a kollégák csak akkor rendeljenek antibiotikumot, ha az 1. táblázat szerinti kritériumok teljesülnek.

mindig igen intenzív IgM-pozitív szerológiai reakciót látunk. A kullancscsípés után és annak helyén gyorsan növekvő, máról holnapra 1-ről 10 centiméteresre növekvő erythema allergiás reakció. Ritkán előfordul, hogy a Lyme-folt az első megjelenésekor rögtön 10 cm-es, ilyenkor is érdemes várni, szinte sohasem fordul elő, hogy 3 napon belül eltűnik, de a növekedés egyértelművé teszi a diagnózist. A lassú növekedés (0,5–2 cm/nap) a Lyme-betegség mellett szól. Ennél gyorsabb terjedésre a borrelia nem képesek. (A szteroidkezelés azért ezen is módosíthat...)

A bőrgyógyászok körében elterjedt gyakorlat, hogy bármilyen folt esetén felírnak egy kis dózisú antibakteriális szert, majd hetekkel később elvégeztetik a szerológiát, és ha az pozitív, akkor rendelnek nagyobb adagban antibiotikumot. Ezt a gyakorlatot olyan gyakran látjuk, hogy szinte biztosan van egy ajánlás, ami ezt javasolja, de én nem találtam rá. Igen nagy butaságról van szó: a/ ha nem

állították fel. Vajon mi járhat ilyenkor a kollégák fejében?! Bármilyen helyi kezelés módosíthatja a bőrjelenséget és megnehezíti a diagnózist, emiatt sem javasolt!

Igen sok orvos biztos, ami biztos alapon rendel antibiotikumokat a kullancscsípés után, akár teljes klinikai tünetmentesség esetén is. Bár vannak tanulmányok, amelyek szerint ezek megakadályozzák az erythema migrans megjelenését, de a profilaktikus kezelés késői következményeiről nem esik szó. Az én véleményem szerint, a „megelőző” antibiotikum-kezelés csökkenti az erythema migrans kialakulásának az esélyét, de a kórokozó elpusztítása esélytelen egy pár napos, kis dózisú antibiotikum szedésével.

2. A **Lyme carditis** AV-blokkal (tehát bradycardiával) jár, mindig korai tünet, 2–4 hetes lappangás után jelentkezik, így lehet még szeronegatív, vagy csak IgM-pozitív.

3. A **facialis paresis** és a hozzá gyakran társuló **Bannwarth-szindróma** (lympho-



cytás meningoradiculitis) 4–6 hetes lapangási ideje miatt ugyancsak lehet még szeronegatív, de IgM- és IgG-reakció gyakoribb. Ellentétben a Lyme-carditisszel, az arcidegbénulás igen gyakori betegség, a szezonban a gyermekkori esetek legalább fele borreliafertőzés következménye. Gyakran kíséri agyhártyagyulladás, azonban az erre utaló tünetek rendszerint enyhék, könnyen elnézhetőek. Amennyiben serosus meningitis kíséri a facialis paresist, a borrelia-eredet 100%-os valószínűségű. Ha az arcidegbénulás 2 napnál hosszabb, de 3 hétnél rövidebb időn belül kétoldalivá válik, a Lyme-eredet ugyancsak biztos. Hasonlóan biztos a kóreredit, ha az azonos arcfélen erythema migrans látható, és nagyon valószínű, ha az azonos oldali fül körüli régióból 2 hónapon belül kullancsot távolítottak el. Ezekben az esetekben a szerológiai vizsgálatok bevárása nélkül meg kell kezdeni az iv. ceftriaxon-kezelést (50 mg/kg, maximum 2 g/nap, 15 napig), ami a friss esetekben rendkívül látványos gyógyulást eredményez. A meningitisszel járó formákban a központi idegrendszerben termelt borrelia-antitestek kimutatása tévedhetetlen biztonsággal igazolja a neuroborreliosis. Különböző eljárásokat dolgoztak ki erre a célra, ezek általában többféle mérést igényelnek, így a hibalehetőség nagy. Az általunk évtizedek óta alkalmazott módszer nem igényel külön méréseket, csupán a szérum és a liquor párhuzamos Western blot vizsgálatát kell elvégezni, és amennyiben aszimmetrikus bandmintázatot látunk – van olyan antitest a liquorban, ami nincs a szérumban és fordítva, van a szérumban, de nincs a liquorban – (részletes magyarázatot lásd: www.kullancs.hu, orvosoknak, MTA doktora pályázat 71. old.), a diagnózis tévedhetetlen. Bár az eljárás egyszerű, nem igényel külön beruházást, bármely szerológiai laboratórium a rendelkezésére álló eszközökkel alkalmazhatná, rajtunk

kívül senki sem használja. Általánosan elfogadott, hogy arcidegbénulásban szteroidot kell adni, pedig a hiteles tanulmányok többsége nem találta kedvezőnek. Azt viszont még senki sem vizsgálta, hogy egy borrelia-fertőzés szteroidkezelése milyen negatív következményekkel jár... Mi azt tapasztaltuk, hogyha szteroidot kentek az erythema migransra, a kórokozók pár nap alatt hemzsegték a tápoldatunkban, míg szteroid nélkül hetekig, hónapokig tartott, mire 1–2 spirocheta megjelent. A szteroiddal kezelt erythema látványosan növekedésnek indul, heves gyulladásos reakcióval jár. (Nincs haszna a szelektív ingeráram- és a B-vitamin-kezelésnek sem.)

4. A **Lyme arthritis** csaknem mindig a térden jelentkezik először. Alig fájdalom, miközben a duzzanat kifejezett. Nem tart tovább, mint 2–4 hét, majd 1–2 hónap tünetmentesség követi. Ezután egy másik nagyízület (térd, könyök, boka) betegszik meg. A tünetes idő most hosszabb, de a spontán remiszió törvényszerű, a tünetmentes időszak már rövidebb. Ez az anamnesis már önmagában diagnosztikus erejű. Lyme arthritisben mindig extrém pozitív borrelia IgG-leletet kapunk.

Gyermekkorban ezek a leggyakoribb kórfarmák. A klinikai kép ismerete sokat segít a tévedések elkerülésében. Fontos megérteni, hogy minden klinikai képhez karakteres antitestválasz tartozik. A „pozitivitás”, „negativitás” önkényes kategóriák, önmagukban nem sokat jelentenek. Az IgM-pozitív leletek hitelessége rendkívül rossz, számításaim szerint minden 2500. pozitív leletre jut egy valódi Lyme-kóros eset. Ezt nemcsak én látom így. Nemzetközi ajánlások szerint, 3 hónapnál régebben fennálló fertőzés esetén borrelia IgM-vizsgálatot nem is szabad végezni, mert a tévedés valószínűsége nagyságrendekkel megnövekszik.

A próba-szerencse alapon végzett vizsgálatok során kapott „pozitív” Lyme-

leletek hitelessége kevesebb mint 10%. Ugyanis még a legjobb teszteknek is van egy kis hibája. Minél ritkább egy kórkép előfordulása egy adott populációban, és minél kevésbé megfontoltan végeztetjük el a vizsgálatot, annál nagyobb az esélye, hogy sok hamis pozitív lelet születik (www.kullancs.hu, orvosoknak, MTA doktora pályázat 31–33. old.). Ezen hiba kiküszöbölésére fejlesztettük ki a COMPASS nevű – comparative immunoblot assay – összehasonlító vizsgálatot (ld. idézett mű 63–82. old.). Amennyiben a klinikum és a pozitív szerológiai lelet nem áll összhangban, nem adunk antibiotikumot, hanem később megismételjük a vizsgálatot, a korábban vett, fagyasztva tárolt savómintával párhuzamosan. Így kis különbségek is biztonsággal értékelhetők. Ez azért fontos, mert a szerológiában viszonylag nagy lehet a technikai ingadozás, ami felülírhatja azt az általában csekély változást, ami a betegben esetleg végbemegy. Csak akkor adunk antibiotikumot, ha szeroprogressziót látunk, mert csak ez igazolja a fertőzés fennállását. Ennek a vizsgálatnak az alapvető feltétele, hogy megőrizzük a korábban vett savókat. Ehhez azonban egy nagy laboratóriumban milliós szám kellene megőrizni, katalogizálni a vérmintákat, majd adott esetben újra megvizsgálni, vagyis egy mintát akár többször is meg kellene határozni, amit egyetlen biztosító sem finanszírozna...

A kör bezárult. Van megoldás, de nem fogják alkalmazni... A megfelelő diagnosztikai eljárás helyett így marad a fals pozitív diagnózisok nagy száma, és ennek nyomán az indokolatlan kezeléseik magas költség- és mellékhatásvonzata.

LAKOS ANDRÁS,
A MTA DOKTORA
KULLANCSBETEGSÉGEK
AMBULANCIÁJA

2017. szeptember 21–23.

Győr

MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA
2017. ÉVI KONGRESSZUSA

www.gyermekorvostarsasag.hu/mgyt2017