

## SEPTICKÝ OBRAZ BORELIÓZY

**MUDr. Karel Goldemund, CSc.**

Dětské a dorostové oddělení NsP Vyškov

Chlapec Š.P., 17 roků, anamnestické údaje svědčí o tom, že chlapec se dobře vyvíjel, kromě nečetných běžných respiračních infekcí a spály byl zdravý, udává alergii na penicilin. Pět dní před přijetím na naše oddělení si začal stěžovat na bolesti břicha, necítil se dobře a měl teplotu 38,3 °C. Bolesti břicha a teplota přetrvávaly, byl vyšetřen obvodním pediatrem, který stanovil diagnózu virózu. Pro 2 dny přetrvávající bolesti břicha a teploty kolem 39 °C, byl opět vyšetřen. Údajně pro nález v moči (?) byl ordinován Biseptol, teploty byly stále kolem 40 °C, přetrvávaly bolesti břicha, lx zvracel a měl několik průjemových stolic, začal si stěžovat i na silné bolesti v krajině bederní vlevo. Po vyšetření lékařem LSPP byl odeslán k hospitalizaci.

### Stav při přijetí

Chlapec byl přijat v prešokovém stavu, zchvácený, kůže dolních končetin byla mramorovaná. V obličeji zarudlý až cyanotický, kolem úst prošeďlý. Puls byl špatně hmatný, tlak krevní 95/55 mm Hg. Dýchání sklipkové, čisté. Hrdlo lehce zarudlé, tonzily čisté. Akce srdeční pravidelná, tachykardie 140/minutu, ve 4.–5. mezižebří parasternálně vlevo tichý systolický šelest. Břicho bylo měkké, prohmatné, palpačně bolestivé více vlevo, bolestivost v oblasti levé bederní krajiny, játra a slezina nezvětšeny, končetiny a genitál bez patologického nálezu, meningeální příznaky negativní. Kůže bez exantému. Vzhledem k anamnestickým údajům a klinickému stavu byla stanovena při přijetí pracovní diagnóza – septická forma pyelonefritidy.

### Laboratorní vyšetření a průběh onemocnění

SE 25 / 45, Hb 136,0g/l, HtK 0,40, erytrocyty 5,16 x 10<sup>12</sup>/l, leukocyty 18,0 x 10<sup>9</sup>/l, granulocyty 75%, lymfocyty 9%, tyčky 16%, trombocyty 320 x 10<sup>9</sup>/l, CRP 173 mg/l, moč – bílkovina 4, urobilinogen 3, v sedimentu 5–10 leukocytů. Vzhledem k předpokládané infekci ledvin (anamnestické údaje, klinický nález, výsledky některých laboratorních nálezů svědčících pro bakteriální infekci, výsledek ultrazvukového vyšetření ledvin – zvětšení levé ledviny v důsledku zánětlivého edému, dilatace dolního kalichu vlevo) byla zahájena infuzní terapie a k zahájené antimikrobiální terapii (Biseptol) jsme přidali gentamycin. Současně jsme získávali další laboratorní výsledky – iontoqram, glykémii, transaminázy, osmolalitu krve, ureu, kreatinin, amylázu v moči a krvi, mukoproteiny, imunokomplexy, acidobazické poměry, opakovaná vyšetření bakteriologická a chemická vyšetření moče. Všechna vyšetření byla v mezích normy, také opakovaně odebrané hemokultury zůstaly sterilní.

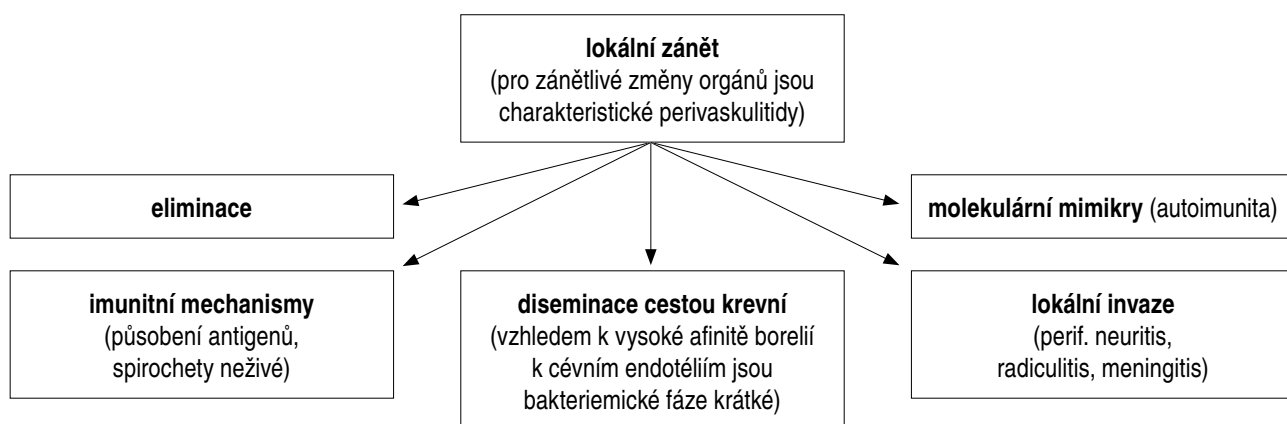
Druhý den celkový stav chlapce byl beze změn, chlapec byl i nadále zchvácený, kůži měl mramorovanou, byl zarudlý v obličeji a stále si stěžoval na bolesti břicha a v oblasti levé ledviny. Teplotní křivka měla septický charakter, teplotní špičky přesahovaly 40 °C. Opakovaně byly podávány

lytické směsi, infúze s hydrokortizonem. Krevní tlak se držel na hodnotách kolem 90/50 mmHg, tepová frekvence 100–140/minutu, vyšetření bylo doplněno o rentgen plic, kde byla popsána oboustranně akcentovaná bronchovaskulární kresba s výraznými hily, vlevo ve středním a dolním plicním poli snížená transparence až zastření, nález byl rentgenologicky hodnocen jako levostranná bronchopneumonie, srdeční stín byl lehce rozšířen. Echokardiografické vyšetření prokázalo v M modu nápadnou hyperechogenitu myokardu, interventrikulární septum 176 % (zbytnění septa), LVPW 138 %. ejekční frakce levé komory 47 %, FSLK 24 % (hodnoty lehce patologické), elektrokardiografický nález svědčil pro suspektní lézi subendokardiálních vrstev myokardu levé komory. Další 3 dny byl průběh bez podstatných změn, septické teploty přetrvávaly, bolesti břicha byly mírnější. Objevilo se zarudnutí očních spojivek, chlapec si stěžoval, že hůře vidí. Očním vyšetřením byla prokázána konjunktivitida, nitrooční nález byl negativní. Začal také pokašlávat a na plicích bazálně vlevo bylo slyšet při inspiriu chrůpky. Následující den se objevil na kůži, především nohou, makulózní mapovitý exantém. Postupně byly získány výsledky dalších vyšetření – ASLO, latex fixační test, antinukleární faktory, LE buňky, Widalova reakce, vyšetření na legionely, yersinie, leptospiry, mykoplasmata, virologické vyšetření, antistafylolyzin, Paul-Bunnellova reakce, IM test, také výsledky těchto vyšetření byly bez patologických nálezů. Elektroforéza sérových bílkovin prokázala zánešlivé změny – lehce snížený albumin, zvýšené alfa<sub>1</sub> a alfa<sub>2</sub> globuliny, mírně zvýšené gama globuliny, imunoglobuliny byly v normě. Beta<sub>2</sub> mikroglobulin v krvi byl normální, v moči zvýšený (> 2500 mikrog/l). Ultrazvukové vyšetření jater, žlučových cest, pankreatu, sleziny nenašlo patologické změny.

Vzhledem k průběhu onemocnění byla pracovní diagnóza změněna, stav imponoval nyní jako virové, event. mykoplazmové onemocnění s projevy pneumonitidy a myokarditidy. V této fázi onemocnění jsme vzhledem k uvažované diagnóze změnili antibiotikum a zahájili terapii Rolitetracyklinem i.v., během 24 hodin septický charakter teplot zmizel, teploty se pohybovaly maximálně do 37,5 °C a v dalším průběhu byl pacient již afebrilní. Kontrolní snímek plic po 5 dnech prokázal nevelký výpotek v pravém kostofrenickém úhlu, kresba plicní byla zmnožená, na levé bránici byla adheze, srdeční stín se nejevil rozšířen. Další průběh onemocnění byl příznivý, celkový stav nemocného se výrazně zlepšil a nebyly důvody ke změně terapie. Osmý den hospitalizace si chlapec stěžoval na pocit „ztuhlosti“ obličejových svalů, špatně se mu mluvilo, během několika hodin se rozvinuly typické projevy oboustranné parézy faciálního nervu, více vlevo. Meningeální jevy byly sporně pozitivní. Neurologické vyšetření nález potvrdilo, předpokládal se rozvoj polyradikuloneuritidy nebo meningoen-

cefalitidy. V souvislosti s uvedeným nálezem znovu byly upřesňovány anamnestické údaje a chlapec si vzpomíná, že asi 9 dní před začátkem onemocnění měl na těle přísáté klíště. Provedená lumbální punkce neprokázala patologický nález, likvor byl čirý, bílkovina 0,16 g/l, glukóza 3,7 mmol / l, lymfocyty 2/3, erytrocyty 2/3, dělení likvorových bílkovin v polakrylamidových gelech pomocí SDS-PAGE oligoklonální pruhy neprokázalo. Neurologem indikované CT vyšetření mozku bylo také negativní. Vzhledem k uvedeným skutečnostem znovu byla upravena diagnostická úvaha, vše nasvědčovalo tomu, že septický obraz u pacienta je vyvolán boreliózou. Likvor i sérum jsme zaslali na vyšetření do referenční laboratoře Státního zdravotního ústavu v Praze. V této době se stav chlapce již výrazně zlepšil, kontrolní laboratorní nálezy, elektrokardiografie a echokardiografie byly v normě, přetrvával jen reziduální nález lícni parézy. Protiinfekční terapii jsme již neupravovali, po dohodě s neurologem jsme vzhledem k neurologickému nálezu přidali Dexametazon a vitaminy, Isoprinosinem jsme chtěli ovlivnit prokázaný mírný deficit v oblasti celulární imunity. V této době (po 19 dnech hospitalizace) byl chlapec propuštěn do ambulantní péče a čekali jsme na výsledky z laboratoří, kde se dokončovalo vyšetření na boreliózu. Pátý den po propuštění nemocného jsme obdrželi výsledky, které jednoznačně a definitivně uzavřely naše diagnostické úsilí. Sérologické vyšetření (ELISA IgM 1017 pozitivní, IgM 846 pozitivní) i vyšetření séra elektronovým mikroskopem potvrdily boreliózu, nález v likvoru byl negativní. Po stanovení konečné diagnózy, přes výrazný ústup klinických projevů, jsme kromě terapie parézy lícniho nervu, která se rychle upravovala, zahájili terapii Rocephinem, kterou jsme po 10 dnech ukončili. Pacient byl ve výborném stavu, během dalších 2 týdnů se zcela upravila i paréza lícniho nervu a po dobu dvouletého období, kdy byl pacient sledován, jsme již neshledali žádné klinické nebo laboratorní projevy, které by znamenaly komplikaci dosavadního příznivého průběhu. Po 2 letech a 5 měsících po ukončení léčby jsme provedli kontrolní sérologické vyšetření (ELISA IgG a IgM) na 2 různých pracovištích, protilátky proti B. burgdorferi byly vždy negativní.

Schema 1.



## Diskuze

Lymeská borelióza je onemocnění vyvolané spirochétou *Borrelia burgdorferi*, přenášené klíštětem. Promoření klíšťat ve střední Evropě je 5–30%, pravděpodobnost onemocnění po přisátí klíštěte je 2–4% a je ovlivněna správným a včasným odstraněním klíštěte. Vzácně mohou přenést borelie ovádi a komáři. Patogeneza onemocnění není dosud vyřešena, předpokládá se, že po přisátí klíštěte a inokulaci borelií působí mechanismy uvedené v schematu 1.

Vzhledem k uvedeným patogenetickým mechanismům vzniká v průběhu onemocnění multisystémové postižení s pestrout paletou klinických projevů, které lze zařadit do tří stadií.

Časně lokalizované stadium (dříve označované jako I. stadium, dny až týdny po infekci)

- erythema migrans (u 17% pacientů jsou kožní léze mnohočetné)
- lymfadenopatie
- nespecifické symptomy – exantém, konjunktivitida, faryngitida, bolesti hlavy, meningismus, fotofobie, horečka, kašel, bolesti na hrudníku, únava, myalgie, artralgie
- často intermitentní, jen hodiny nebo dny trvající průběh, střídání kloubů, mohou se manifestovat jako entezopatie, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem, lymfadenopatie, hepatomegalie a splenomegalie

Časně generalizované stadium (dříve označované jako II. stadium, týdny a měsíce po infekci)

- neuroborelióza – meningitis, meningoradiculoneuritis, obrna lícniho nervu, encefalitis, myelitis, cerebrální vaskulitis
- myocarditis, pericarditis
- lymfocytom (někdy řazen k stadiu I a může se vyskytovat společně s erythema migrans)
- kloubní a svalové postižení – oligoartritida (vzácně polyartritida), artralgie, myalgie, myositida, entezopatie, daktilitida
- oční příznaky – iridocyclitis, conjunctivitis, chorioiditis, uveitis, papillitis, panophthalmie

- zřídka se vyskytující projevy - hepatitis, intersticiální nefritida, pneumonie

Chronické nebo pozdní stadium (odpovídá III. stadiu, měsíce až roky po infekci)

- acrodermatitis chronica atroficans
- chronická encefalomyelitis (atrofie mozku, demence)
- chronická recidivující artritida (tvoří asi 10% z kloubního postižení II. stadia)

V Evropě se nejčastěji onemocnění manifestuje jako erythema migrans (60–80%), boreliový lymfocytom u dětí (15–18%) a acrodermatitis chronica atroficans u dospělých (8–10%). Kloubní postižení u dospělých (50%), kardiitida (do 4%), oční postižení (1%).

Diagnostika onemocnění vzhledem k pestré symptomatologii je obtížná a vychází z těchto 3 údajů:

- anamnéza
- klinický obraz
- sérologické vyšetření

Získat anamnestické údaje z hlediska klinické symptomatologie není obtížné, konkrétní údaje o přísátí klíštěte jsou většinou neurčitě, obecně a často příliš nepomohou v diagnostice onemocnění.

Specifické laboratorní testy (vyšetření krve, likvoru, synoviální tekutiny):

1. test ELISA
2. průkaz antigenů metodou Western blot (imunoblot)
3. při nejasných výsledcích vyšetření metodou PCR a elektronovou mikroskopií
4. při postižení nervového systému vyšetření funkce hematoencefalické bariéry, přítomnosti oligoklonálních pásů a syntézy specifických globulinů

V praxi je nutno postupovat tak, že vyšetříme protilátky IgG a IgM ELISA metodou, kterou zachytíme antigeny všech u nás se vyskytujících kmenů. V případě pozitivního nálezu se provedou konfirmační testy (kontrola falešně pozitivních výsledků), které napomohou v určení kmene. Hodnocení těchto testů je nejednoduché, záleží na typu použitých antigenů (kmen *B. burgdorferi*) a počtu antigenů, které jsou vyšetřovány a event. i na metodě separace antigenů a způsobu hodnocení intenzity proužků. Bez úzké spolupráce s laboratoří prakticky nelze dojít k správnému posouzení výsledků. ELISA metoda prokazuje protilátky třídy IgM a IgG. IgM protilátky se zpravidla tvoří 2–4 (8) týdnů po přísátí klíštěte. Protilátky pak klesají na neměřitelné hodnoty po 4–6 týdnech (rozhodně není pravidlem), vzácně titr IgM perzistuje a musí být hodnocen jako perzistující aktivita nebo selhání terapie (zřejmě neplatí pro všechny případy). Se specifickou IgM odpovědí je často spojena polyklonální aktivace B lymfocytů, což vede k celkovému zvýšení IgM, specifické IgG se zvyšují po 6–8 týdnech a často perzistují po celý život („sérologická jizva“). Úspěšná antibiotická léčba nemusí ovlivnit titr protilátek.

Pro diagnózu neuroboreliózy je rozhodující průkaz protilátek v likvoru - jsou zvýšené imunoglobuliny, hlavně

IgM (při pozitivitě likvoru mohou být protilátky v séru negativní asi v 10% případů), negativní protilátky v likvoru vylučují přítomnost neuroboreliózy (neplatí vždy, důkazem je pozitivní elektronové vyšetření při negativních protilátkách). Pozitivita IgG a IgM v likvoru po proběhlé terapii neuroboreliózy přetrvává dlouho a její zjištění nic neříká o průběhu či výsledku terapie. U suspektních boreliových neuroinfekcí vždy vyšetříme IgG sérové i likvorové a stanovíme index likvor/sérum. Hodnota vyšší než 4 prokazuje intratekální produkci protilátek, hodnoty 2–3,9 pravděpodobně svědčí o infekci centrálního nervového systému. Zvýšení indexu má význam především u neuroboreliózy bez pozitivního nálezu IgM protilátek. Může tomu tak být až u 70% pacientů v časném stadiu neuroboreliózy, jde o tzv. falešně negativní sérologický výsledek.

## Hodnocení výsledků

### I. stadium

< 50% pacientů má zvýšené IgM, které se objevují asi za 3–6 týdnů po začátku onemocnění, maximální hodnoty jsou dosaženy asi za 6–8 týdnů, mizí po několika měsících. IgM protilátky však mohou být přítomny prolongovaně, bez ohledu na úspěšnost terapie. V některých případech prokazujeme i v časných stadiích jen pozitivitu IgG protilátek a IgM se nevytvoří.

### II. stadium

zvýšené IgM u 70–90% pacientů s přesmykem IgM → IgG.

### III. stadium

IgG protilátky se objevují asi za 6–8 týdnů po začátku onemocnění, vrcholu dosahují ve 4. až 6. měsíci, zvýšené IgG přetrvávají dlouho, bez ohledu na terapii.

Z dosud identifikovaných druhů borelií (kmeny prokazané v USA se označují jako *Borrelia sensu stricto* a kmeny kultivované v Evropě jako *Borrelia sensu lato*) je *B. burgdorferi sensu stricto* (a sice kmeny *B. garinii* a *B. afzelii*) nejčastější příčinou boreliózy u nás. Všechna species jsou schopná vyvolat celou šíři klinických projevů. *B. garinii* je však spíše izolována z mozkomíšního moku a u pozdních forem onemocnění, *B. afzelii* z kožních forem, zejména z acrodermatitis chronica atrophicans a *B. burgdorferi sensu stricto* má pravděpodobně vztah ke kloubnímu postižení. Všechny druhy se podílejí na vzniku erythema migrans.

U meningopolyneuritidy se častěji než izolace borelií prokáže intratekální tvorba imunoglobulinu ve formě oligoklonálních proužků. Je to nález nespecifický, prokazuje se také u encephalomyelitis disseminata, Guillain – Barré – syndromu, neuropathies a jiných onemocnění centrální nervové soustavy.

U artritid bývají IgG protilátky přítomny téměř vždy, IgM většinou nikdy, specifické protilátky v kloubní tekutině mívají vyšší titry než v séru. Proužky imunoblotu se barví v punktátu silněji než v séru. Snad budoucnost diagnostiky bude ve vyšetření synoviální tekutiny PCR technikou,

zkušenosti jsou zatím malé, negativní PCR proto neznámá, že v případě vysokého podezření na lymeskou artritidu ji neléčíme jako boreliózu.

Sérologická vyšetření mohou být také falešně pozitivní ze zkřížené reakce (imunoblot je však většinou negativní) a lze se s tím setkat především u těchto stavů: infekce virem Ebsteina – Barrové, varicella – zoster, HIV infekce, subakutní bakteriální endokarditida, spirochetová infekce, lues, autoimunitní onemocnění, některé gramnegativní i grampozitivní bakterie, parotická meningitida.

Vzácně může být pacient sérologicky trvale negativní a pouze se zjišťuje buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď. Přínosem snad bude i metoda PCR (pozor však na snadnou kontaminaci vzorků jinou DNA) určující sekvenční DNK v antigenech z borelií. Negativní vyšetření metodou PCR infekci nevylučuje (senzitivita je nízká, asi 30 %), jeden pozitivní vzorek je signifikantní.

Séropozitivita znamená nutnost vzít v úvahu tyto stavy:

- a) onemocnění
- b) stav po proběhlé borelióze
- c) sérokonverze zdravého člověka po kontaktu s boreliemi
- d) zkřížená reaktivita
- e) falešná pozitivita

Vysoké specifické IgG bez klinického korelátu není důvodem k léčbě. Nástup positivity IgM bez vztahu k onemocnění je možný, nesmí však svádět k ukvapené antibiotické léčbě – laboratorní hodnoty neléčíme! Nejednotný názor na terapii je jen v případě, kdy je pozitivní imunoblot.

Jaký má význam sledování titru protilátek po přeléčené borelióze, je nutné?

Asi u 2–14 % případů řádně léčené boreliózy lze očekávat selhání terapie. Také když klinické symptomy zcela po terapii vymizí, mohou borelie přežívat intracelulárně a po nějakém čase se pomnožit a vyvolat symptomy boreliové infekce, event. se známkami pokročilé fáze onemocnění. Z těchto důvodů se doporučuje asi 6 měsíců po ukončení léčby, i když symptomy onemocnění jsou nepřítomny, provést sérologickou kontrolu. Stejný titr nebo jeho pokles svědčí pro vyléčení, vzestup titru však signalizuje potřebu cyklické, vysokodávkované cefalosporinové terapie.

## Terapie

### I. stadium

Doxycyclin – pro děti starší 9 let, 1. den 2 x 200 mg, další dny 2x denně 100 mg, podávat více jak 10 dnů – (21 dnů), amoxicilin 50 mg / kg / den (do 2 g) do 3–4 dávek, >10 dnů (–21 dnů), ev. amoxycilin – klavulanát, alternativní lék pro oba výše uvedené je erytromycin 30–50 mg na kg a den, rozdělen do 4 dávek a na dobu 21 dnů (lze použít i nové makrolidy, makrolidová antibiotika se však ukazují jako méně účinná) nebo cefuroxim v dávce 20 mg / kg / den ve dvou dávkách anebo penicilin G 25–50 mg na kg / den, dávky nejlépe podávat v krátkých infúzích po 6 hodinách. Lymfocyty léčíme >30 dnů.

### II. a III. stadium

Artritis – léčit jak výše uvedeno, ale 30 dnů, nedostaví-li se efekt do 2 měsíců, nebo při recidivě, léčit jako neuroinfekci.

Neuroboreliózu, karditis (a raději i artritidu) léčíme parenterálně podávanými antibiotiky. Rocephin 50 až 100 mg / kg / den (max. 2 g) v jedné dávce i.m. nebo i.v. po dobu (10) 14 – 28 dnů nebo penicilin G 200 000–400 000 – 500 000 j. / kg / den (max. 10–20 mil. j. / den ) i.v., rozdělit do dávek po 4 hodinách na dobu >10 dnů (14–21–28 dnů) nebo cefotaxim 90 až 200 mg / kg a den (max. 6–12 g na den) ve 2–4 dávkách >10 dnů (14–28 dnů).

Terapie artritid – při selhávání primární terapie zvážit kombinovanou terapii ceftriaxon + cotrimoxazol (pro děti mladší 9 let) nebo s doxycyklinem (pro děti starší 9 let). Doba terapie je přes 4 týdny, při přetrvávání vysokých titrů protilátek nutno myslet na možnost recidivy. Je-li i kombinovaná terapie neúspěšná, můžeme použít intraartikulárně kortikoidy. Oční projevy onemocnění vyžadují navíc použití kortikoidů. U neuroboreliózy (ale také karditid) se někdy příznivě uplatňují kortikoidy a enzymoterapie (Wobenzym, Mulsal). Podávají se po dobu léčby antibiotiky.

Pozornost zasluhuje tzv. syndrom po lymeské chorobě, který se projevuje řadou symptomů (artralgie, myalgie, únava, bolesti v krku), jejichž patogenese je zcela neznámá. Uvedené symptomy zpravidla do 6 měsíců ustoupí.