

## BORRELIOVÁ GONARTRITIS

MUDr. Karel Goldemund, CSc.

Dětské a dorostové oddělení, Nemocnice Vyškov

Sdělení má upozornit na obtíže v diagnostice a terapii borreliových artritid, které sice svou povahou nepředstavují akutní nebezpečí z prodlení antibiotické terapie, neboť nemají charakter bakteriálních – hnisavých zánětů, ale jejich nerozpoznání může být příčinou chronických potíží a progresu do pozdních forem se závažnými následky. Obtíže nepřináší jen vyloučení reaktivních artritid, které se vyskytují v souvislosti s řadou virových i bakteriálních infekcí, ale i včasné rozpoznání incipientního hnisavého kloubního zánětu, který pro svůj často závažný průběh může být důvodem k iniciální antibiotické terapii především zaměřené proti stafylokokům. Teprve výsledky imunologických vyšetření zaměřených na borreliovou infekci a jejich racionální vyhodnocení ve spolupráci s laboratorii dovolí stanovit správnou diagnózu i léčbu. Sdělení má také upozornit na často nekritické posuzování laboratorních nálezů a na falešnou víru v jejich jednoznačnou diagnostickou cenu.

### Pacientka 1

Dvanáctiletá dívka uvádí, že před měsícem spadla z kola a odřela si pravé koleno. Nyní pozoruje asi týden zvětšující se otok pravého kolena s bolestivostí, která se zvyrazňuje při flexi. Jiné projevy onemocnění nepozoruje, trvale je afebrilní. Po vyšetření ortopedem a po provedení rtg snímku kolena, který prokázal jen otok měkkých tkání, přistoupil ortoped k punkci kloubu. Po vypunktování asi 30 ml nažloutlé tekutiny přišla dívka s punktátem ve zkumavce a diagnózou synoviality kolenního kloubu k hospitalizaci. Přísátí klišťete, po kterém jsme dodatečně pátrali, rodiče ani dívka neuvedli.

Při přijetí měla dívka zřetelný otok pravého kolena, distální třetiny stehna a horní třetiny bérce. Koleno bylo teplé, palpačně nebolestivé, kůže v místech otoků bez zřetelného zarudnutí. Bolestivost kolena dívka uváděla jen při pohybu, a to hlavně při maximální flexi. Obvod kolena (po punkci) byl o 2 cm větší než kolena levého a rozdíl v obvodu stehna a bérce oproti levé straně byly +1 cm. Ostatní klouby byly bez patologického nálezu a nebolestivé. Celkový stav dítěte byl kromě uvedeného lokálního nálezu bez dalších projevů onemocnění. Po přijetí přetrvávaly subfebrilní teploty jen první dva dny, pak byla dívka trvale bez teplot. Třetí den se kloubní nález zhoršil, zvětšil se otok, koleno bylo zřetelně teplejší a zvětšil se i otok v oblasti distální třetiny stehna. Od pátého dne se otok postupně zmenšoval, koleno se začalo konturovat a dívka udávala jen bolestivost při maximální flexi. Během dalších dvou dnů ustoupil otok výrazněji, přetrvávala jen uvedená bolestivost. V průběhu dalších 10 dnů se postupně zmenšila i intenzita bolesti při maximální flexi a šestnáctý den byla dívka propuštěna a předána do péče ortopeda. Objektivně přetrvávala jen mírně setřelá konfigurace kolenního kloubu a patrná mírná náplň kolena (rozdíl v obvodu kolen do 0,5 cm). Koleno bylo bez známek zánětu, nebolestivé a bez omezení pohyblivosti. V průběhu dvou měsíců kloubní projevy zcela vymizely, dívka zůstává nadále v ambulantní péči ortopeda, je trvale bez obtíží, bez klinických projevů borreliózy, zdráva.

### Laboratorní vyšetření

Hemoglobin 121 g/l, hematokrit 0,349, trombocyty  $445 \times 10^9/l$ , leukocyty  $6,8 \times 10^9/l$  (segmenty 73 %, lymfocyty 25 %, eosinofily 2 %), kontroly bez podstatných změn.

Moč a močový sediment opakovaně negativní, bakteriologické vyšetření moči negativní, stěr z uretry k vyšetření antigenu chlamydií negativní, AST 0,27  $\mu\text{kat/l}$ , ALT 0,21  $\mu\text{kat/l}$ , GMT 0,22  $\mu\text{kat/l}$ , sedimentace 55/98... 47/92... 36/78 mm/hod, CRP 81,2... 21,4... 11,2... 4,5 mg/l, orosomukoid 2,26 g/l, ELFO sérových bílkovin v normě, RF (latex. aglutinace) 15 IU/ml, RF v punktu negativní, ASLO 379... 353 IU/ml, C3-komplement 1,99 g/l, C4-komplement 0,55 g/l, imunoglobuliny v normě. Antinukleární protilátky (IF) pozitivní (cytoplazma-Golgiho k.) – titr 1:160, kontrolní vyšetření – titr 1:160 (kombinovaná fluorescence).

EKG křivka bez patologických změn.

Bakteriologické vyšetření krku, nosu, stolice – běžná flóra, kloubní punktát – sterilní.

Sonografie kolenního kloubu – vrstva tekutiny dosahuje maximálně 1,3 cm.

Kloubní výpotek: glukóza 4,2 mmol/l, celková bílkovina 58,6 g/l, CRP 48,8 mg/l, C3-komplement 1,2 g/l, C4-komplement 0,34 g/l, RF negativní, bakteriologické vyšetření – mikroskopický nález, i kultivace negativní, cytologické vyšetření vzhledem k ambulantnímu odběru s opožděným dodáním nevhodně upraveného materiálu nebylo možné provést.

### Vyšetření borreliové infekce

Metody vyšetření: ELISA – Viroimmun, Test-line (IP = index pozitivity, do 0,9 norma, od 1,15 pozitivita), Western blot – imunoblot (Euroimmun, DPC Milenia).

### Sérologické vyšetření (ELISA)

- *B. burgdorferi* IgG > 1:600, IgM 1 : 175
- *B. garinii* IgG IP: 5,2, IgM IP: 2,1
- *B. afzelii* IgG IP: 5,1, IgM IP: 1,6

### Western blot (imunoblot)

- Western blot *B. burgdorferi* sensu stricto (Euroimmun)
- IgG proti antigenům: p83, p41, p39, p31 (OspA), p25 (OspC), p21/22
- IgM proti antigenům: p83, p41, p39, p31, p21/22
- Western blot *B. garinii* (Euroimmun)
- IgG proti antigenům: p83, p41, p39, p30, p29 (OspA), p25 (OspC), p21/22
- IgM proti antigenům: p83, p41, p39, p30, p29 (OspA)

- Western blot *B. afzelii* – DPC Milenia
- IgG proti antigenům: p93, p72, p66, p62, p60, p58, p45, p41, p39, p30, p25 (OspC), p18
- IgM proti antigenům: p41, p39, p21.

#### Vyšetření výpotku kloubního (ELISA)

- *B. burgdorferi*, ředění 1:10, semikvantitativní hodnocení IgG >1:600, IgM > 1:300
- ředění 1:100, semikvantitativní hodnocení IgG > 1:600, IgM negativní
- *B. garinii* IgG IP: 5,2, IgM IP: 2,7
- *B. afzelii* IgG IP: 5,3, IgM IP: 1,8.

#### Western blot (imunoblot)

- Western blot *B. burgdorferi* sensu stricto (Euroimmun)
- IgG proti antigenům: p83, p41, p39, p31 (OspA), p25 (OspC), p21/22, p18
- IgM proti antigenům: p83, p41, p39, p31 (OspC), p21/22
- Western blot *B. garinii* (Euroimmun)
- IgG proti antigenům: p83, p41, p39, p30, p29 (OspA), p25 (OspC), p21/22
- IgM proti antigenům: p83, p41, p39, p30, p29 (OspA), p21/22
- Western blot *B. afzelii* – DPC Milenia
- IgG proti antigenům: p93, p72, p66, p62, p60, p58, p45, p41, p39, p31 (OspA), p30, p25 (OspC), p21, p18
- IgM proti antigenům: p41, p39, p21, p30, p93, p66, p62, p60, p58, p45.

#### Kontrolní sérologické vyšetření ELISA (pět týdnů od začátku onemocnění)

- *B. burgdorferi* IgG 1:430, IgM negativní
- *B. garinii* IgG IP: 3,7, IgM negativní.

#### Terapie

Rocephin i. v., Dalacin, Brufen a fixace kolena ortézou. Od 12. dne, kdy byla potvrzena diagnóza borreliózy, následovaly dvě pětidenní kúry Sumamedem s pětidenní pauzou mezi aplikacemi.

#### Závěr

Klinické projevy onemocnění, laboratorní nálezy i průběh onemocnění svědčí pro borreliovou infekci. Laboratorní vyšetření vykazuje výrazné zvýšení protilátek třídy IgG i IgM proti řadě borreliových antigenů. Protilátková pozitivita pro uvedené kmeny borrelii zřejmě neznamená účast všech tří kmenů na vzniku artritidy nebo jen zkříženou reakci mezi jednotlivými kmeny, ale je spíše dokladem pestré antigenní struktury kmene s jeho schopností antigeny měnit. Antigenní skladba borrelii a individuální schopnost nemocného reagovat tvorbou protilátek tvoří podmínky pro vytvoření pestré mozaiky protilátek, které navíc mohou v případě příbuznosti antigenů s tkáňovými antigeny hostitele působit i jako autoprotilátky. Pozitivita antinukleárních protilátek proto není u borrelióz vzácností a také u naší pacientky jsme je prokázali v titru 1:160.

#### Pacientka 2

Devítiletá dívka udávala ráno po probuzení bolest v levém kolenně, během dne méně chodila, odpoledne na procházce pro bolest v kolenně kulhala. V noci spala dobře, bolesti ji nerušily, až ráno si opět stěžovala, že koleno bolí více a že je oteklé. Během dne polehávala, při chůzi udávala intenzivnější bolest v kolenně a kulhala. Teplotu si neměřila. Po vyšetření na LSPP byla odeslána k hospitalizaci. Přísátí klišé, po kterém jsme dodatečně pátrali, si rodiče dívky nebyli vědomi.

Při přijetí měla dívka teplotu 38 °C, levé koleno měla oteklé, teplé, bez zjevného zarudnutí a bez zřetelných známek výpotku. Obvod kolena byl větší oproti druhému o 1,5 cm. Druhý den byla vyšetřena ortopedem a z kolena bylo vypunkováno 25 ml zkalené tekutiny. V průběhu dvou následujících dní měla subfebrilní teploty, ale bolest kloubu a otok se zvětšily. Další dny bolestivost i otok kloubu pomalu ustupovaly a od 8. dne byly pohyby v kloubu volné, nebolestivé a bez omezení. Po 16 dnech byla hospitalizace ukončena, dívka byla zcela bez obtíží a bez příznaků kloubního zánětu. Po několika kontrolách lékařem oddělení a ortopedem, když laboratorní a klinické nálezy svědčily pro zhojení kloubní afekce, další kontroly dívka a rodiče odmítli. Dívka je v péči obvodního pediatra, který udává, že onemocnění proběhlo bez komplikací a bez dalších klinických projevů borreliózy a dívka je zdravá.

#### Laboratorní vyšetření

Sedimentace 33/68... 63/96... 24/60...17/43 mm/hod.

Hemoglobin 121 g/l, hematokrit 0,38, trombocyty  $261 \times 10^9/l$ , leukocyty 11,4... 6,4...  $4,7 \times 10^9/l$ , kontrolní vyšetření krevního obrazu bez podstatných změn.

Chemické vyšetření moči negativní, v močovém sedimentu 5–10 erytrocytů a 11–12 leukocytů, nález byl potvrzen i vyšetřením Hamburgerova sedimentu (leukocytů 18 750, erytrocytů 4 167), kontrolní nálezy negativní, bakteriologické vyšetření negativní, výtěr z uretry a kloubní výpotek na přímý průkaz a vyšetření chlamydií metodou PCR – negativní. ASLO 0, hodnoty imunoglobulinů v normě.

CRP 12,7... 30,3... 3,8... 1,4 mg/l, ELFO sérových bílkovin v normě, orosomukoid 0,99 g/l, C3-komplement 1,63 g/l, C4-komplement 0,23 g/l.

Antinukleární protilátky, ANCA A, ANCA C, RF (latex. aglutinace) 10 IU/ml – vše negativní.

Hemokultura I. *Stafylokokus* sp. koaguláza negativní (kontaminace ?), hemokultura II negativní.

Kloubní výpotek – leukocytů  $2000/mm^3$ , v nátěru převážně neutrofily (98 %), glukóza 4,2 mmol/l, bílkovina 54,1 g/l, mucin nevratná sraženina (kvalitní mucin), mikrobiologické vyšetření – mikroskopicky i kultivačně negativní.

Bakteriologické vyšetření krku, nosu, stolice – běžná flóra.

Rtg kolena – bez patologických změn.

EKG křivka bez patologických změn.

Sonografie kolenního kloubu – suprapatelárně zmnožení nitrokloubní tekutiny na vrstvu až 10 mm, zmnožení je patrné i dorzálně od pately při transpatelárním řezu.

## Vyšetření borreliové infekce

### Sérologické vyšetření (ELISA)

- *B. burgdorferi* IgG negativní, IgM 1:235
- *B. garinii* IgG IP: 1,4, IgM IP: 1,2
- *B. afzelii* IgG IP: 1,6, IgM IP: 1,2
- vyšetření Western blotem neprovedeno.

### Všetření kloubního výpotku (ELISA)

- *B. burgdorferi*, ředění 1:10 semikvantitativní hodnocení IgG negativní, semikvantitativní hodnocení IgM > 1:300
- *B. burgdorferi*, ředění 1:100 semikvantitativní hodnocení IgG negativní, semikvantitativní hodnocení IgM 1:175
- *B. burgdorferi*, *B. afzelii* IgG IP 1,9, IgM IP 1,9
- *B. burgdorferi*, *B. garinii* IgG IP 1,7, IgM IP 1,3
- *B. burgdorferi*, vyšetření Western blotem neprovedeno.

### Kontrolní sérologické vyšetření po pěti týdnech (ELISA)

- *B. burgdorferi*, *B. burgdorferi* IgG negativní, IgM > 1:300
- *B. burgdorferi*, *B. garinii* IgG negativní, IgM IP: 1,1
- *B. burgdorferi*, *B. afzelii* IgG IP: 1,1, IgM IP: negativní.

### Western blot (imunoblot)

- *B. burgdorferi*, Western blot *B. Burgdorferi sensu stricto* (Euroimmun)
- *B. burgdorferi*, IgG proti antigenům: p83, p41, p39, p 31 (OspA), p21/22
- *B. burgdorferi*, IgM proti antigenům: p31 (OspA) stopy
- *B. burgdorferi*, Western blot *B. garinii* (Euroimmun)
- *B. burgdorferi*, IgG proti antigenům: p83, p41, p39, p30, p29 (OspA), p19, p21/22
- *B. burgdorferi*, IgM proti antigenům: p25 (OspC)
- *B. burgdorferi*, Western blot *B. afzelii* – DPC Milenia
- *B. burgdorferi*, IgG proti antigenům: p93 stopy, p66 stopy, p60, p58, p45, p41, p39, p31 (OspA), p30
- *B. burgdorferi*, IgM proti antigenům: p41, p39, p21, p30, p93, p66, p62, p60, p58, p45.

### Terapie

Antibiotická terapie zahájena Oxacilinem, po punkci ledové obklady, ortéza, Diclofenac. V průběhu týdne, kdy terapie byla zaměřena proti stafylokokové infekci, se kloubní nálezy rychle upravuje. Při potvrzení borreliové infekce změna terapie na podávání Sumamedu ve dvou léčebných kúrách.

### Závěr

Klinické projevy onemocnění, laboratorní nálezy i průběh onemocnění svědčí pro borreliovou infekci.

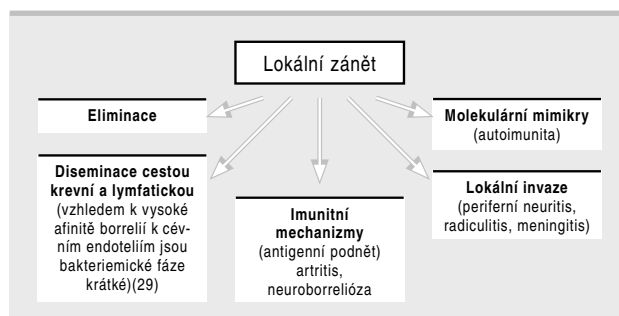
Výsledky vyšetření ELISA metodou na začátku onemocnění nebyly v tomto případě potvrzeny imunoblotem (vyšetření nebylo provedeno), přesto lze z nálezů získaných vyšetřením krve a výpotku doplněných vyšetřením kontrolním po pěti týdnech a doplněných imunoblotem soudit, že s velkou pravděpodobností byla artritida vyvolána borreliovou infekcí, a to v její časné fázi.

## Diskuze

Promoření klišťat borreliemi ve střední Evropě je 5–30 % a pravděpodobnost onemocnění po přisátí klišťete je udávána mezi 2–4 % a je dána nejen infestací klišťete, ale i dobou jeho přisátí. Doba nutná pro přenos borrelii je udávána více než 24 hodin (6, 11). Nákaza u lidí probíhá většinou inaparentně (v 80–95 % případů) a je provázána jen protilátkovou odpovědí. Prevalence protilátek u obyvatel je určována promořeností klišťat a pozitivní protilátky má až 20 % zdravých jedinců (19), z toho 2 % má zvýšené hodnoty protilátek třídy IgM (8). Pozitivní protilátky IgG a IgM nalézáme asi u 5–6 % zdravých dětí (11, 16, 20).

Borrelióza je vyvolána spirochetami klasifikovanými do 3 genodruhů – *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* a *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (10). Z kmenů borrelii vyvolává v Evropě onemocnění nejčastěji *B. garinii* a *B. afzelii*. Všechna species mohou vyvolat celou šíři klinických projevů. *B. garinii* je 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 (1, 2, 21).

Patogeneze klinických projevů vyvolaných borreliemi není dosud zcela vyřešena, dosavadní údaje o předpokládaných mechanismech působících po přisátí klišťete a inokulaci borrelii lze vyjádřit takto:



Borreliové artritidy jsou projevem druhého stadia lymeské borreliózy a nejčastěji se manifestují akutním monoartritickým postižením kolena (více jak 90 % případů) (3). Charakteristický je prudký začátek s rozsáhlým otokem (1, 11, 19, 20). Kloubní výpotek může být příčinou vzniku Bakerovy cysty, která může i prasknout (7, 12). Artritidy mohou také migrovat, doba jejich trvání je různá, může být několik dní až měsíců. V Evropě jsou borrelie příčinou artritid u dětí ve 3–5 % (11). Borreliové artritidy mohou probíhat pod různými klinickými obrazy, u dětí převládá gonarthritis s výpotkem (2, 11, 12, 19, 21):

1. monoartritida, oligoartritida s intermitentním průběhem, vzácně chronická artritida
2. monoartritida (většinou kolena, často Bakerova cysta, udává se diskrepance mezi masivním nálezem a malými bolestmi)
3. oligoartritida
4. vzácně polyartritida
5. daktilitida
6. entezopatie, burzitida.

V Evropě lze pozorovat značné rozdíly ve frekvenci kloubního postižení, v průměru je kloubní postižení asi u 15 % nemocných (1). Asi 10 % kloubních postižení z druhého stadia onemocnění může probíhat jako chronická recidivující artritida (11). Pozornost si zaslouží i syndrom po lymeské chorobě, který se kromě artralgií projevuje myalgiami, únavou, poruchami spánku a bolestmi hlavy. Patogeneze syndromu je neznámá a symptomy zpravidla do několika měsíců ustoupí (1, 3, 10).

Borreliová artritida může být výsledkem přímého působení bakteriální infekce v kloubu, a nebo se uplatňují při vzniku zánětu mechanismy, které dovolují řadit onemocnění mezi reaktivní nebo postinfekční artritidy.

Označení reaktivní nebo postinfekční artritida je často používáno pro označení též kloubní afekce, i když rozdíl lze spatřit v tom, že reaktivní artritida je aseptický kloubní zánět, který vzniká při nebo po infekci, která probíhá mimo kloub a autoimunitní reakce je zprostředkována T lymfocyty, které zkříženě reagují s antigeny kloubní tkáně. V případě borreliových séronegativních artritid byla prokázána specifická proliferace T lymfocytů proti borreliovým antigenům (12) a lze tedy předpokládat, že i v tomto případě se uvedený mechanismus může uplatňovat. Při postinfekční artritidě se předpokládá, že afekce je spuštěna přítomností bakteriálních nebo virových antigenů (event. obsažených v imunokomplexech) přímo v kloubech. Rozlišení je však obtížné, neboť v iniciálním stadiu se může infekční agens krátkodobě v kloubu nacházet a připravit jen podmínky pro pozdější abakteriální průběh.

Nejčastěji používané laboratorní testy k vyšetření krve a synoviální tekutiny:

I. enzymový imunovazebný test ELISA

II. průkaz antigenů metodou Western blot (imunoblot)

III. vyšetření metodou PCR a elektronovou mikroskopií.

Sérologické testy používané u borreliózy prokazují protilátky jak ve třídě IgM, tak i v IgG. IgM protilátky se zpravidla tvoří 2–4–(8) týdnů po přísátí klíštěte a IgM odpověď je v této době především zaměřena na bičíkový antigen. Protilátky IgM pak klesají na neměřitelné hodnoty po šesti týdnech až po několika měsících (rozhodně není pravidlem). Vzácně titr IgM perzistuje a může být hodnocen jako perzistující aktivita nebo selhání terapie (neplatí pro všechny případy, úspěšná antibiotická léčba nemusí ovlivnit titr protilátek). Také u pozdní formy borreliózy mohou být detekovány zvýšené IgM protilátky, které nám mohou ztížit rozlišení časně a pozdní formy a jsou spíše projevem aktivity onemocnění než jeho stadia. Se specifickou IgM odpovědí je často spojena polyklonální aktivace B lymfocytů vedoucí k celkovému zvýšení IgM. Specifické IgG se zvyšují po 6–8 týdnech od začátku onemocnění a vrcholu dosahují ve 4.–6. měsíci, jejich zvýšení může přetrvávat dlouho a bez ohledu na terapii perzistovat i po celý život („sérologická jizva“). Humorální reakce jsou značně variabilní a odchylky od uvedených protilátkových odpovědí jsou časté, dokonce u 5–24 % nemocných mohou být výsledky sérologických vyšetření trvale negativní (8). Z titru protilátek nelze soudit ani na závažnost, či aktivitu onemocnění,

ani na výsledek terapie, a proto význam sledování titru protilátek po přeléčené borrelióze je z uvedených důvodů pochybný. Přetrvávání titru protilátek nebo jeho pokles mohou sice svědčit pro vyléčení, stejně jako vzestup titru pro signalizaci potřeby cyklické, vysokodávkované terapie, ale nutno vzít v úvahu také to, že u části pacientů titr protilátek po úspěšné léčbě může ještě paradoxně stoupnout, neboť organizmus reaguje na uvolnění četných antigenů rozpadajících se borrelií a teprve později může dojít k jeho poklesu (4, 5). V úvahu také nutno vzít, že i negativita protilátek nemusí vždy znamenat jejich nepřítomnost, mohou být vyvázány v imunokomplexech a používanými metodami je nemusíme zachytit (17).

Selhání terapie lze očekávat u 2–14 % případů řádně léčené borreliózy, i když klinické symptomy mohou po terapii zcela vymizet, mohou borreliie intracelulárně přezít a po nějakém čase se pomnožit a vyvolat symptomy borreliové infekce, event. i se známkami pokročilé fáze onemocnění.

Vzhledem k terapii lze ze sérologických nálezů vyvodit, že vysoké specifické IgG bez klinického korelátu nejsou důvodem k léčbě. Pozitivita IgM bez vztahu k onemocnění je také možná a nesmí nás svádět k ukvapené antibiotické léčbě (laboratorní hodnoty neléčíme). Nejednotný názor na terapii je jen v případě, kdy je pozitivní imunoblot.

U séropozitivního pacienta uvažujeme o těchto stavech:

- a) borrelióza – onemocnění
- b) stav po proběhlé borrelióze
- c) sérokonverze zdravého člověka po kontaktu s borreliemi
- d) zkřížená reaktivita
- e) falešná pozitivita.

Jakýkoliv pozitivní výsledek získaný vyšetřením ELISA metodou je nutné potvrdit imunoblotem, teprve pak je možno považovat sérologické vyšetření borreliózy za pozitivní (19). Pro borreliové artritidy je charakteristická přítomnost sérových IgG protilátek (IgM protilátky většinou chybí) a vyšší titry specifických protilátek v kloubní tekutině, a to dokonce i v případech, kdy sérové protilátky chybí (12). Zřejmě uvedené neplatí vždy a rozhodující bude fáze onemocnění, tak jak je patrné z uvedených kazuistik.

Falešně pozitivní sérologické výsledky ze zkřížené reakce (imunoblot je většinou negativní) se mohou vyskytnout i u řady jiných onemocnění nebo u gravidních žen, což je nutno brát v úvahu při posuzování pozitivních titrů. Mezi nemoci, u nichž se lze setkat s falešně pozitivním sérologickým výsledkem, patří infekční mononukleóza, varicella – zoster infekce, HIV infekce, subakutní bakteriální endokarditida, spirochetová infekce, lues, autoimunitní onemocnění, parotitis epidemica, influenza, humánní ehrlichioza, infekce vyvolané *Mycoplasma pneumoniae*, *Escherichia coli* a řadou dalších gramnegativních i grampozitivních bakterií (8, 20).

V praxi postupujeme při sérologickém vyšetření tak, že začneme vyšetřením protilátek IgM a IgG proti borreliovým antigenům (spektrum antigenů v komerčních sítěch je různé) ELISA metodou. Výstupem je hodnocení pozí-

tivní – hraniční – negativní, tzn. že kvantitativní určení protilátek je orientační. Normální hodnoty vycházejí z výsledků velké skupiny normálních sér a ze stupně reaktivity těchto normálních kontrol. V případě pozitivního nálezu provedeme konfirmační testy imunoblotem, teprve výsledek potvrzený imunoblotem můžeme považovat za pozitivní (19). Metoda umožňuje stanovení jednotlivých antigenů u vyšetřovaných kmenů. Hodnocení imunoblotu je nejednoduché, záleží na typu použitých antigenů, počtu vyšetřovaných antigenů, event. i na metodě separace antigenů a způsobu hodnocení intenzity proužků. Bez spolupráce s laboratorní může dojít k nesprávnému posouzení výsledků, proto je úzká spolupráce s laboratorní nezbytnou součástí správného diagnostického závěru (9, 21).

Uvedené diagnostické potíže s nekritickým posuzováním laboratorních nálezů a víra v jejich jednoznačný diagnostický závěr činí diagnózu borreliózy často neodůvodněnou a chybnou. Základem diagnostiky zůstává znalost klinického obrazu, laboratorní výsledky jen pomohou v diferenciální diagnostice onemocnění.

#### Diagnostická kritéria pro borreliovou artritidu (15):

1. Asociace s patognomonickou extraartikulární manifestací (neuroborrelióza, erythema migrans).
2. Typické kloubní postižení – monoartritis nebo oligoartritis (převážně postiženo koleno).
3. Sérologická pozitivita IgG protilátek.
4. Vyloučení diferenciálních diagnóz. Při artritidě s kloubním výpotkem přichází diferenciálně diagnosticky v úvahu především:
  - a) trauma
  - b) bakteriální artritida
  - c) monoartikulární forma juvenilní idiopatické artritidy
  - d) reaktivní nebo postinfekční artritida (jiná než borreliová)
  - e) borreliová artritida.

Kloubní forma lymeské borreliózy patří k 2. a 3. stadiu onemocnění, klasickým projevem je intermitentní artritida nejčastěji se manifestující akutním monoartritickým postižením s predilekcí na kolenní kloubu.

Vyšetření kloubního výpotku je v první fázi onemocnění nutné především pro vyloučení septické (hnisavé) artritidy, pro níž je charakteristické:

- vzhled výpotku žlutý a hnisavý
- leukocyty  $> 50\,000/\text{mm}^3$ , polymorfonukleáry  $> 75\%$  (85)%
- bakteriologické vyšetření (kultivačně, nátěr na sklíčko) – často pozitivní
- vyšetření bakteriálních antigenů vázaných na latexové částice
- glukóza – nižší hodnoty než v krvi (o více než 25 %)
- bílkoviny zvýšené ( $> 40\text{ g/l}$ )
- zkouška na mucin – vratná sraženina (rozpad na drobné vločky) svědčí pro zánět
- imunoglobuliny zvýšené
- LDH zvýšená ( $> 5\text{ }\mu\text{kat/l}$ )

- laktát – zvýšený ( $> 5\text{ mmol/l}$ )
- pH  $< 7,2$ .

Při podezření na kloubní formu borreliózy provedeme kromě obvyklého vyšetření výpotku k vyloučení septické artritidy také vyšetření IgM a IgG protilátek proti borrelióze, a to jak ve výpotku, tak i v séru (metodou ELISA a imunoblotem). Z dalších vyšetření můžeme uvažovat o biopsii synovialis nebo využití metody PCR.

Pro potíže, které nás často provázely při požadavcích na zpracování kloubního punktu, uvádíme postup jeho zpracování. Při vyšetřování borreliových protilátek ředíme výpotek jako při vyšetřování likvoru (ředění kloubního výpotku firmy vyšetřovacích setů neuvádí). Pro vyšetření punktu v biochemické laboratorii je vhodné k 5 až 7 ml punktu přidat kapku heparinu a protřepat. Problémy se stanovením počtu leukocytů lze řešit také přidáním několika kapek heparinu k výpotku nebo raději ředěním fyziologickým roztokem (místo Türkova roztoku, který by mucin srazil), ale především vyšetřením co nejdříve po odběru. Pipetou na leukocyty se synoviální tekutina natáhne po značku 1 a doplní se 0,9 % NaCl až po značku 11. Leukocyty počítáme v komůrce dle Bürkera-Türka. Spočítají se vždy čtyři strany čtverce s délkou strany 1 mm (18). Fyziologický roztok lze také nahradit roztokem Natrium citricum 4,0; NaCl 2,0; Formol 4,0; Aq. dest. ad 200 ml (13) a další postup je stejný jako při ředění fyziologickým roztokem. Diferenciální rozpočet leukocytů se provede jako u vyšetřování krve (barvení roztoky May-Grünwald, Giemsa-Romanovski). Pro borreliovou artritidu je charakteristický prudký začátek s rozvojem rozsáhlého otoku. Kloubní tekutina obsahuje 10–50–(125) tisíc leukocytů na  $\text{mm}^3$  s převahou polymorfonukleárů (1, 3, 12), nález ve výpotku může být snadno interpretován jako reaktivní, resp. parainfekční artritida a ani vyloučení hnisavé artritidy nemusí být jednoznačné.

#### Terapie borreliové artritidy

Uváděné terapeutické postupy nejsou jednotné a navrhované terapeutické postupy se liší především v doporučené délce léčby a ve způsobu její aplikace. U artritid je většinou navrhována doba léčby 30 dní, minimálně 2–3 týdny. Z léků jsou nejčastěji doporučovány Penicilin G 500 tis.j./kg/den (maximálně 10–20 mil. j./den), cefotaxim 100–200 mg/kg/den (maximálně 6–12 g na den) ve třech dávkách, ceftriaxon 50 mg/kg a den (maximálně 2 g) v jedné dávce. Z dalších léků je doporučován doxycyklin 100 mg po 12 hodinách nebo amoxicilin 50 mg/kg/den ve třech dávkách, maximálně 500 mg na dávku, dále erytromycin 30–50 mg/kg a den ve čtyřech dávkách nebo azalidy 500 mg/den (3 dny, 5 dní pauza, další 3 dny aplikace), někdy cefuroxim 30 mg/kg/den ve dvou dávkách, maximálně 500 mg/dávku. Při selhání primární terapie lze zvážit kombinovanou terapii ceftriaxon + cotrimoxazol (pro děti mladší 9 let) nebo ceftriaxon + doxycyklin (pro děti starší 9 let).

Vzhledem k předpokládaným patogenetickým mechanismům, které se při vzniku borreliových artritid uplatňu-

jí, lze říci, že v některých případech i bez antibiotické léčby se mohou příznaky artritidy zmírnit nebo vymizet (5). Odlišení účasti autoimunitních mechanismů od vlastního působení mikroorganismu je však v případě borreliových artritid obtížné, proto je v praxi i při diagnostických pochybnostech použití antibiotik zcela oprávněné (1, 20).

#### Literatura

1. Bartůněk P, Janovská D. Lymeská borrelióza. *Trendy v medicíně*, 2, 2000; 3: 65–77.
2. Bartůněk P, et al. Lymeská borrelióza. Grada, 1996: 76 s.
3. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, W.B. Saunders comp., 2000: 912–913.
4. Djawari Dj. Lyme-borreliose: Nachkontrolle der AK-Titer sinnvoll?, *Monatsschr. kinderheilkd.* 147, 1999; 12: 1111.
5. Ďuriš I, Hulin I, Bernadič M. *Principy internej medicíny*. Bratislava, SAP 2001; 3: 2463.
6. Goodman Ch, Lazarus AA, Martin GJ. Manifestations of tick-borne illness. *Postgrad. Med.*, 109, 2001; 6: 43–58.
7. Hajdácová V. Lymeská borrelióza. *Lek. Obz.*, 41, 1992; 6: 295–300.
8. Hejnar P. Nepřímá diagnostika Lymeské borreliózy a infekce virem Epstein-Barrové. *Int. med. pro praxi*, 3, 2001; 8: 355–357.
9. Honegr K, Havlasová J, Gebouský P, Dostál V, Pellantová V, Škrabková Z, Hulínková D. Kritéria hodnocení imunoblotu v diagnostice lymeské borreliózy při použití *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* a *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 50, 2001; 4: 147–156.
10. Hulínková D, Dřevová H, Godová T, Janovská D. Kultivace *Borrelia burgdorferi sensu lato* z pacientů v České republice. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 50, 2001; 2: 74–81.
11. Christen HJ, Hanefeld F. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. *Monatsschr. Kinderheilk.*, 141, 1993: 513–526.
12. Jelk W, Haegeli L, Aeschlimann A. Lyme-Borreliose. *Pädiat. prax.* 54, 1998: 207–220.
13. Keitel W. Differentialdiagnostik der Gelenkerkrankungen, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart 1993: 443 s.
14. Klaus W, Pfister HW. Clinical management of Lyme borreliosis. *Lancet*, Vol. 343, 1994: 1017–1020.
15. Middeke M. Lyme-arthritis. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 127, 2002; 37: 1868.
16. Millner MM, Spork KD, Mülleger RR. Die Neuroborreliose im Kindesalter. *Pädiat. prax.*, 46, 1993/94: 23–36.
17. Moravcová L, Picha D, Marešová V, Štěpánová G. Průkaz borreliových antigenů (vnějšího membránového proteinu OspB a flagelárního proteinu) v mozkomíšním moku u pacientů s neuroborreliózou. *Čes a slov. Neurol. Neurochir.*, 64/97, 2001; 3: 162–166.
18. Rovenský J, Pavelka K, a kol. *Klinická reumatologie*. Osveta, 1. vyd., 2002: 149.
19. Rovenský J, Pavelka K, a kol. *Klinická reumatologie*. Osveta, 1. vyd., 2002: 479–481.
20. Schneeweiss B. Kniegelenkschmerzen im Wachstumsalter. *Frage-Antwort. Pädiat. prax.*, 58, 2000; 3: 424.
21. Valešová M. Lymeská artritida. Grada, 1999: 104 s.

#### Poděkování

Za spolupráci při interpretaci výsledků sérologických vyšetření a za pomoc při řešení diagnostických problémů našich pacientů s borreliózou děkujeme paní RNDr. J. Štěpánkové z imunologické laboratoře firmy Bio-plus, spol. s r.o. v Brně.