

Komplikovaný průběh lymeské artritidy u třináctileté pacientky

MUDr. Peter Mikolášek¹, MUDr. Lenka Krbková, CSc.¹, MUDr. Jan Pavelka¹, MUDr. Lukáš Homola¹, doc. MUDr. Drahomíra Bartošová, CSc.¹, MUDr. Šimon Ondruš², MUDr. Jana Bednářová, Ph.D.³, prof. MUDr. Boris Habanec, DrSc.⁴

¹Klinika dětských infekčních nemocí LF MU a FN Brno
²Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno
³Mikrobiologické oddělení FN Brno
⁴II. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN Brno

Diagnóza lymeské borreliózy se začíná vyskytovat stále častěji jako nosologická jednotka nejen u jasných klinických forem, ale i v rámci diferenciálně diagnostických „oříšků“ běžné praxe pediatriů i jiných oborových specialistů. Její nejvíce imunogenní forma lymeská artritida může způsobovat i po řádném přeléčení chronické kloubní potíže, nebo být možným iniciátorem autoimunit nejen v dětském věku. Uvádíme příklad komplikovanější lymeské gonitidy u naší pacientky s nutností i chirurgické intervence.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, autoimunita, *Borrelia burgdorferi*, artritida.

Case of a thirteen-year-old patient with a history of complicated Lyme arthritis

The diagnosis of Lyme borreliosis is beginning to emerge more often as a nosologic unit not only in explicit forms but also in difficult to diagnose cases in daily routine of pediatricians and other specialists. Even after treatment lege artis the most immunogenic form of Lyme borreliosis, Lyme arthritis, can cause chronic joint problems or potentiate developing of autoimmune disorders not only in children. In the paper we introduce a case of a complicated Lyme gonitis that required surgical intervention.

Key words: Lyme borreliosis, autoimmunity, *Borrelia burgdorferi*, arthritis.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(2): 118–120

Úvod

Lymeská nemoc neboli lymeská borrelióza (LB) je onemocnění způsobené G- mikroaerofilní spirochétou, která byla poprvé izolována v roce 1982 Willy Burgdorferem a kol. na Long Islandu v USA. Bakteriální izolát byl zařazen do nového druhu *Borrelia* a své jméno dostal až v roce 1984 po svém objeviteli: *Borrelia burgdorferi*. Od té doby byly popsány nové izoláty z různých geografických regionů. Molekulární analýzy potvrdily rozmanitost genotypu i fenotypu bakterií. Současné používání dělení borrelií se doporučuje na *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (téměř výhradně agens způsobující kloubní formu lymeské nemoci) a *Borrelia burgdorferi* sensu lato, kam spadají všechny ostatní subtypy borrelií etiologicky zodpovědné za zbylé formy lymeské nemoci (1). Borrelie musí být velmi viabilní patogen, aby si udržela enzootický cyklus. Proto se musela adaptovat na přežití v tělech členovců, ptáků i savců (2).

Co ve skutečnosti je lymeská borrelióza? Kosmopolitní fobie moderní společnosti? Nedostatečná diagnostika jiných nosologických jednotek? Nebo skutečně zákeřná, svým latentním průběhem, imunogenitou a mnohdy nedokonalou diagnostikou svízelná nemoc 21. století? Tuhle otázku si nejspíše budeme klást ještě dalších

pár desítek let, než se zdokonalí diagnostika, terapie a bude možná k dispozici očkovací látka.

Lidská infekce způsobená *Borrelia burgdorferi* sensu lato může postihovat tkáňové i orgánové systémy, spirochety mají zvýšenou afinitu k vazivu, chrupavce, nervové tkáni jak centrální, tak periferní a svalové tkáni včetně myokardu. Experimentálně byla potvrzena i afinita k endoteliím. Pro četnost klinických projevů si vysloužila označení „velký imitátor“ nemocí. Lymeská nemoc byla poprvé popsána v roce 1977 ještě bez známého etiologického agens v městečku Lyme, stát Connecticut, USA jako rheumatoid-like artritida (1).

Většina diagnostických algoritmů uchylujících se k diagnóze lymeské artritidy se opírá o anamnestický údaj klíštěte. Až dosud nebyl potvr-

zený přenos borrelií létajícím hmyzem, jako jsou komáři, muchničky nebo ovádi, i když sami jsou nositeli borrelií. Literární údaje se opírají o nutnost získání faktoru invazivity – povrchový protein C (OspC-outer surface protein C), po kontaktu s krví člověka, jinak latentních borrelií v zadním traktu trávicí trubice klepítkačů. Tento typ borrelie získají minimálně po 12 hodinách sání klíštěte. Mnohdy chybí anamnestický údaj o klíštěti může zkreslovat, protože nejmenší vývojové formy klepítkačů larvy mají velikost kolem 0,8 mm a nemusí být pacientem nalezeny. Na druhou stranu je možné, že v brzké budoucnosti se rozšíří dosud známá rodina 14 subtypů borrelií o další, které mohou získat faktor invazivity a způsobit tak onemocnění podstatně dříve.

Tabulka 1. Současné dělení lymeské borreliózy

Časná lokalizovaná forma	erythema migrans
	erythema migrans multiple
	borreliový lymfocytom
Časné diseminované formy	časná neuroborrelióza
	časná kloubní forma
	lymská karditida
	acrodermatitis chronica atrophicans
Pozdní formy	pozdní nervové a kloubní projevy

Kazuistika

Třináctiletá dívka, narozená 1995 z 1. fyziologické gravidity, porod v termínu, hlavičkou (porodní hmotnost 3 420 g, délka 50 cm), bez perinatální patologie a bez větších anamnestických pozoruhodností. Dívka přichází pro asi rok trvající recidivující ataky otoků levého kolenního kloubu se spontánní regresí. Po celou dobu bez bolesti či zarudnutí, jen s poruchou hybnosti. Na vyšetření nikde nebyla. Poslední otok trval již 14 dní bez regrese, proto byla hospitalizovaná na ortopedii, kde byl obvod obou kolenních kloubů s rozdílem 3 cm. Na ortopedii byly provedeny základní odběry včetně revmatologického screeningu, FW 94/105, CRP 55,8 mg/l, jinak bez pozoruhodností. Provedena 2x punkce s aspirací 110 a 130 ml sangvinolentního výpotku. V punktátu cytologicky Le 38,7×10⁹/l, Er 0,05×10¹²/l, Hb 1 g/l, Tr 34×10⁹/l.

Dále bylo provedeno sérologické vyšetření antiborreliových protilátek, kde v ELISA testech byla vysoká pozitivita anamnestických protilátek u *Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto. Ve Western blotu reagovaly pozitivně i IgM protilátky u *Borrelia burgdorferi* sensu stricto a reagovalo četné množství jak specifických, tak nespecifických antigenů, byly přítomny vysoce specifické antigeny: p21, p25, p31, p39, p83. Vyšetření protilátek z punktátu synoviální tekutiny korelovalo se sérologickým nálezem (podrobně tabulky 2, 3, 4).

Následně byla pacientka přeložena na naši kliniku k zahájení terapie – cefalosporiny III. generace (ceftriaxon) 2 g/den i.v. 28 dní, nesteroidní antiflogistika (ibuprofen) 400 mg 3×1 tbl. p.o. Obvod pravého kolene byl 34 cm a levého 38 cm. Byly nutné opakované ortopedické kontroly. Zpočátku přetrvávaly teploty až do 38,2 °C, progredoval výpotek s mohutnou defigurací levého kolenního kloubu, ballotementem pately. Hybnost kloubu byla výrazně omezená výpotkem. Byly provedeny opakované punkce kolenního kloubu, celkem 4x s evakuací po každé cca 120 ml výpotku. Po celou dobu byla pacientka paradoxně bez bolestí, jen s výrazně limitovanou hybností končetiny. Z důvodu produktivní synovialitydy byla indikovaná proplachová laváž v celkové anestezii. Peroperačně se provedl výplach kloubu, kde byl nález silně zkalené, sangvinolentní tekutiny s cárami nekrotické výstelky se zavedením drenáže mediálně i laterálně s nasazením sádrové dlahy. Vzorky tkáně byly odeslány na histopatologické zpracování s výsledkem: fibrinózně hnisavý zánětlivý exsudát (nespecifický) prostoupený četnými neutrofilními granulocyty a jaderním dentritem. Bakterioskopicky G+ koky se závěrem hnisavé gonitidy, ale kultivačně byl punktát opakovaně sterilní. Mohlo se tedy jednat s největší pravděpodobností o peroperační kontaminaci materiálu.

Tabulka 2. I. sérologické vyšetření: ELISA

<i>B. garinii</i>	IgG ELISA	4,565 pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	0,996 negativní	West. blot IgM	negativní
<i>B. afzelii</i>	IgG ELISA	5,579 pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	1,192 slabě pozitivní	West. blot IgM	negativní
<i>B. burgdorferi</i>	IgG ELISA	> 3,00 pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	0,088 negativní	West. blot IgM	pozitivní

Tabulka 3. I. sérologické vyšetření: Western blot

<i>B. garinii</i>	West. blot IgG	p19 H, p21, p25, p28, p29 H, p30, p37, p39, p41, p43, p47, p57, p62, p75, p83
	West. blot IgM	p25 H, p41 H, p57 H, p62
<i>B. afzelii</i>	West. blot IgG	p17, p19, p21, p25 H, p30, p31, p39, p83, VlsE
	West. blot IgM	p25
<i>B. burgdorferi</i>	West. blot IgG	p21, p25, p28, p29, p31, p36, p39, p41, p43, p47, p50 H, p57, p62, p75, p83
	West. blot IgM	p18, p21, p41 H, p62 H

Tabulka 4. Protilátky v kloubním punktátu

<i>B. garinii</i>	IgG ELISA	3,950 silně pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	negativní	West. blot IgM	pozitivní
<i>B. afzelii</i>	IgG ELISA	5,106 silně pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	1,136 slabě pozitivní	West. blot IgM	hraniční
	IgG ELISA	> 3,00 pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
<i>B. burgdorferi</i>	IgM ELISA	negativní	West. blot IgM	pozitivní

Obrázek 1. Rozdíl obvodu obou kolen



Obrázek 2. Maximální flexe levého kolena



Na sále byla zavedena a následně udržována proplachová drenáž na 1 500 ml/24 hod. V Redonově láhvi zpočátku zkalený sekret, denní balance drenáže byla pozitivní o 100 ml, další dny byl již obsah čířejší. Pozvolné snižování proplachu na 1 000 ml/24 hod. Po 7 dnech byla provedena extrakce Redonových drénů, dlahy byla však ponechána. Další dny pacientka začala používat ortézu a berle a rehabilitovala s izometrickou zátěží. V průběhu hospitalizace byly prováděny opakované odběry, kde byl postupně pokles markerů zánětu:

CRP 55,8...33,4...2,2... méně než 1 mg/l, FW: 94/105...76/88...36/66. Pacientka byla vyšetřena i na přítomnost alely v HLA systému DRB*0401 jako významného markeru chronického postižení a predikce na léčbu rezistentní lymskou artritidou. Ve fenotypu pacientky nebyla alela přítomna. Dívka byla propuštěna do domácího ošetřování 28. den, v klinicky dobrém stavu s obvodem levého kolene o 0,5 cm větším ve srovnání s pravicí. Dál bylo ještě pokračováno v antibiotické terapii: doxycyklin 100 mg 2×1 tbl. p.o. po dobu 14 dní. V kontrolním sérologickém vyšetření za 3 měsíce jen lehce poklesl titr v ELISA testu, jinak ve Westernblotu je nález stacionární. Nález odpovídá výraznému imunogennímu potenciálu

borrelie. Další terapie nebyla nutná (podrobně tabulka 5).

Pacientka byla po ukončení léčby na kontrolním ortopedickém vyšetření a je nadále sledovaná u nás v poradně pro lymeskou borreliózu. V současné době je klinicky zcela bez potíží, obvody obou kolen jsou symetrické a hybnost je zachovaná v plném rozsahu.

Diskuze

Důležitou vlastností *B. burgdorferi* a dalších spirochet je schopnost přežívat ve viskózním gelovitém médiu, jako je synoviální tekutina. Tyto faktory invazivity mohou přispívat k jejich průchodu přes mezibuněčnou hmotu a buněčné spoje infikovaných tkání. Pacienti postižení lymeskou artritidou mají velmi vysokou protilátkovou odpověď proti četným proteinům spirochet způsobených hyperimunizací v průběhu rekurentního borreliového růstu (2). Také produkce cytokinů CD4+ Th lymfocytů se podílí na procesu zánětlivého poškození kloubu. Tíže probíhajícího zánětu u lymeské artritidy přímo koreluje s poměrem Th1 a Th2 lymfocytů v synoviální tekutině. Th1 buňky dominují v imunitní odpovědi v synovii u lymeské borreliózy, stejně jako dominují i při revmatoidních nebo jiných chronicky probíhajících artritidách. Proto i po opakovaném řádném přeléčení kloubní formy dle doporučení EUCLAB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis), často však i s minimální klinickou odpovědí, mohou perzistovat Th1 lymfocyty v kloubní synovii a spouštět tak autoimunitní proces nebo urychlit svými mediátory degenerativní poškození kloubu (4). Současně nositelé HLA systému s uvedenými DRB molekulami (DRB1–0401, 0402, 0101, 0102, 0404, 0405 a DRB5–0101), které vážou ve zvýšené míře borreliový povrchový protein A (OspA-outer surface protein A), mají zvýšenou predispozici k chronicky probíhajícím lymeským artritidám, které jsou rezistentní na antibiotickou léčbu. Navázání tohoto komplexu proto sehrává významnou roli v dosud ne přesně definované patogenезi lymeské artritidy (5).

Je důležité uvědomit si, že více než 80 % infekcí borreliemi probíhá abortivně, tedy asymptomaticky, se spontánním vyhojením, bez jakýchkoliv následků. Vždyť naši předkové žijící v daleko užším vztahu s přírodou si v průběhu svého života prodělali nejednu borreliózu a mnozí z nich se i nyní těší z plného zdraví. Na druhé straně kolik degenerativních onemocnění kloubů, spuštěných autoimunit nebo mylných diagnostických závěrů možná na úkor věku, komorbidit či polypragmazií může jít

Tabulka 5. Sérologické vyšetření po 3 měsících (ELISA)

<i>B. garinii</i>	IgG ELISA	4,444 pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	0,847 negativní	West. blot IgM	hraniční
<i>B. afzelii</i>	IgG ELISA	4,127 pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	1,108 slabě pozitivní	West. blot IgM	hraniční
<i>B. burgdorferi</i>	IgG ELISA	> 3,00 pozitivní	West. blot IgG	pozitivní
	IgM ELISA	0,106 hraniční	West. blot IgM	pozitivní

Tabulka 6. Sérologické vyšetření po 3 měsících (Westernblot)

<i>B. garinii</i>	West. blot IgG	p21, p25, p28, p29, p30, p39, p41, p43, p47, p57, p62, p75, p83
	West. blot IgM	p25, p41 H, p57 H
<i>B. afzelii</i>	West. blot IgG	p17, p19, p21, p25, p30, p31, p39, p83, VlsE
	West. blot IgM	p25
<i>B. burgdorferi</i>	West. blot IgG	p21, p25, p28, p29, p31, p36, p39, p41, p43, p47, p50 H, p57, p62, p75, p83
	West. blot IgM	p18, p21, p25, p62 H

právě na vrub tak „neškodných“ borrelií. Přístup k terénní diagnostice, léčbě a dalšímu sledování u lymeské borreliózy by měl být se zdravým náhledem, podloženým hlavně klinickým a laboratorním korelátem. Dalším praktickým závěrem by mělo být, že dobrá citlivost borrelií k běžně používaným antibiotikům na infekce různého druhu přispívá někdy i nevědomky k přeléčení lymeské borreliózy, což lze verifikovat sérologicky.

Z důvodu problematického kultivování a uniformity citlivosti borrelií nemá stanovování citlivosti na antibiotika opodstatnění. Terapii zahajujeme na základě formy lymeské nemoci a poškození orgánu nebo systému (3). Dle doporučení EUCLAB perorálním i parenterálním lékem volby je doxycyklin (parenterální forma doxycyklinu není t. č. k dispozici) pro dobré vstřebávání a dobrý průnik do tkání. Nevýhodou je možnost podání až od 8 let života a časté nežádoucí účinky v podobě nauzey. Přesná dávka na kg hmotnosti není definovaná, doporučena je denní dávka 2 x 100 mg p. o. po dobu 21 dní, u menších dětí je doporučeno denní dávku redukovat na 1 x 100 mg. Na druhém místě v dospělém věku a na prvním v dětském věku jsou peniciliny jak základní, tak i aminopeniciliny. Dávkování se řídí hmotností pacienta 25–50 mg/kg/den rozdělené do 3 dávek po dobu 21 dní. Další možností terapie lymeské borreliózy při alergii na peniciliny i pro těhotné ženy je azitromycin po dobu 5 dnů, první den v dávce 20 mg/kg/den rozdělené do 2 dávek, maximálně 2 x 500 mg p. o., a další 4 dny 10 mg/kg/den v jedné denní dávce. Jinou možností perorální terapie jsou cefalosporiny II. generace: cefuroxim 30–40 mg/kg/den, max. 2 x 500 mg ve 2 dávkách po dobu 21 dní. Při léčbě kloubní

formy s výpotkem jsou více účinné parenterální cefalosporiny III. generace ceftriaxon nebo cefotaxim 50–100 mg/kg/den, max. 2 g/den v jedné denní dávce po dobu 14–30 dní, alternativou je z penicilinové řady penicilin G 250–500 tisíc IU/kg/den, max. 20 mil. IU i. v. denně v jedné denní dávce po dobu 14–30 dní. Cefalosporiny III. generace nebo G penicilin jsou lékem volby i u neuroformy borreliózy.

Současná nedokonalost vyšetřovacích metod, častých zkřížených reakcí a nejasný klinický obraz může být často zavádějící a způsobovat diferenciálně diagnostické a mnohdy ukvapené závěry. Tyto stavy vyžadují podrobnější vyšetření a sledování dynamiky titru protilátek, vývoje klinického stavu pacienta a popřípadě další vyšetření (lumbální punkce, punkce výpotku atd.) na specializovaném pracovišti.

Literatura

1. Wang G, Dam A, Schwartz I, et al. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1999; 4: 633–653.
2. Steere A, Coburn J, Glickstein L. The emergency of Lyme disease. J Clin Invest 2004; 8: 1093–1101.
3. Neubauerová V, Macela A, Hernychová L, et al. Proteomová analýza mikroorganismu *Borrelia garinii*. Voj Zdrav Listy 2008; 3: 107.
4. Gross D, Steere A, Huber B. T helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis. J Immunol 1998; 160: 1022–1028.
5. Steere A, Klitz W, Drouin E, et al. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. J Experiment Med 2006; 4: 961–969.

MUDr. Peter Mikolášek
Klinika dětských infekčních nemocí
LF MU a FN
Černopolní 9, 625 00 Brno
petermikolasek@yahoo.com

