

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Lymeská nemoc

Tato infekce, jejíž příčinou je spirochéta *Borrelia burgdorferi*, je endemická ve více než 15 státech USA, v Evropě a Asii, kde některé projevy onemocnění (erythema migrans, meningopolyneuritida a acrodermatitis chronica atrophicans) byly popsány již na začátku 20. století. Ve všech těchto oblastech je lymeská borrelióza přenášena klišťem *Ixodes ricinus*, v Asii také druhem *Ixodes persulcatus*. Tyto druhy přenášejí také virus klišťové encefalitidy. Riziko infekce v dané oblasti do značné míry závisí od výskytu těchto klišťat, na jejich stravovacích návycích a zviřecích hostitelích.

Časná infekce se projeví lokalizovaným erythema migrans (1. stadium), po kterém se během několika dnů nebo týdnů rozvíjí diseminovaná infekce postihující zejména nervový systém, srdce nebo klouby (2. stadium). Po několika týdnech až měsících mluvíme o 3. stadiu, pozdní nebo-li perzistující infekci.

U více než 80 % pacientů infekce začíná jako pomalu expandující kožní léze, erythema migrans, objevující se v místě pokousání klišťem. Kožní změny jsou často provázené chřipkovými příznaky: únavnost, slabost, bolesti hlavy, artralgie, myalgie, teplota nebo regionální lymfadenopatie. V Evropě je erythema migrans často indolentní lokalizovaná infekce, zatímco v USA je tato kožní léze spojena s intenzivnějším zánětem ukazujícím na diseminaci spirochet do organismu. Šíření infekce ulehčuje vazba plazminogenu a jeho aktivátorů na povrch spirochet. Během diseminace a uhnízdění na specifických místech (homing) se bakterie připojuje na určité integriny hostitele, glykosaminoglykany buněčné matrix a na proteiny extracelulární matrix. Lipoproteiny spirochet, které se vážou na molekulu CD14 a receptory makrofágů, jsou silnými aktivátory vrozené imunity a induktory tvorby cytokinů makrofágy. V časně fázi infekce jsou také velmi aktivní pomocné T-buňky (Th1), složka získané imunity. U lidí nacházíme v oblasti erythema migrans infiltráty tvořené makrofágy a T-buňkami. U diseminované infekce vede v lymfatických uzlinách získaná imunitní odpověď zprostředkovaná T a B-lymfocyty k tvorbě protilátek proti různým složkám spirochéty. Navzdory vrozené a získané imunitní odpovědi může někdy *B. burgdorferi* v určitých lokalitách přežít. V Evropě, zvláště u starších žen s infekcí *B. afzelii*, se může na akrálních, slunci exponovaných částech kůže vyvinout chronický, pomalu progredující zánět, nazývaný acrodermatitis chronica atrophicans. Z těchto lézí lze bakterii kultivovat po více než 10 letech od začátku infekce.

U 15 % pacientů se během týdnů, krátce po časně diseminované infekci, objeví známky akutní neuroborreliózy. Může se objevit lymfocytární meningitida s epizodami bolestí hlavy a mírného ztuhnutí krku, mírná encefalitida, kraniální neuropatie, motorická nebo senzitivní radikuloneuritida, cerebellární ataxe nebo myelitida. U dětí může v důsledku zánětu nebo zvýšeného nitrolebního tlaku vzniknout postižení optického nervu provázené slepotou. I bez léčby se

akutní neurologické poruchy spontánně během týdnů či měsíců zlepši nebo zcela vymizí. Asi u 5 % neléčených pacientů může *B. burgdorferi* vyvolat chronickou neuroborreliózu, často po dlouhé době od akutní infekce. V Evropě i USA se v těchto případech rozvíjí chronická axonální polyneuropatie, manifestující se jako spinální radikulární bolest nebo distální parestezie. V Evropě může *B. burgdorferi* vyvolat chronickou encefalomyelitidu charakterizovanou spastickou paraperézou, kraniální neuropatií nebo poškozením kognitivních funkcí. V USA byl popsán mírný, pozdní neurologický syndrom zvaný lymeská encefalopatie, projevující se mírnými kognitivními poruchami. Přestože v cerebrospinálním moku nejsou žádné zánětlivé změny, lze prokázat intratekální produkci protilátek proti spirochétám.

Během několika týdnů od začátku onemocnění se asi u 5 % infikovaných objevuje postižení srdce – atrioventrikulární blok proměnlivého stupně, někdy akutní myoperikarditida nebo lehká dysfunkce levé komory či fatální pankarditida. V Evropě byla *B. burgdorferi* izolována ze vzorků endomyokardiální biopsie pacientů s chronickou dilatovanou kardiomyopatií. V USA však tato komplikace dosud nebyla pozorována.

Měsíce od začátku onemocnění má v USA asi 60 % neléčených pacientů intermitentní kloubní otoky a bolesti, primárně postihující velké klouby, zejména kolena. Synoviální tkáň odebraná postiženým osobám vykazuje synoviální hypertrofii, cévní proliferaci a výraznou mononukleární zánětlivou infiltraci. Pacienti s lymeskou artritidou mají obvykle vyšší titry antiborreliových specifických protilátek než pacienti s jinými projevy onemocnění, včetně neuroborreliózy. Po několika krátkých atakách artritidy začínou někteří pacienti trpět trvalým kloubním zánětem.

Definitivní diagnózou onemocnění je kultivace *B. burgdorferi* ze vzorků tkání nebo krve nemocného. Kromě případů akrodermatitidy je však kultivace pozitivní pouze na začátku onemocnění, a to z biotických vzorků získaných z ložisek erythema migrans, méně často ze vzorků plazmy nebo ještě vzácněji ze vzorků cerebrospinálního moku. U nemocných v USA je diagnóza onemocnění založena na charakteristických klinických projevech infekce, na anamnéze pobytu v endemické oblasti a kromě pacientů s erythema migrans také na průkazu protilátek proti *B. burgdorferi* pomocí ELISA nebo Western blottu. Sérodiagnostické testy jsou vysoce pozitivní v průběhu prvních několika týdnů infekce. V USA lze během počátečního období onemocnění prokázat pozitivní IgM protilátkovou odpověď asi u 20–30 % pacientů, 2–3 týdny později je séropozitivních asi 70–80 % pacientů bez ohledu na léčbu antibiotiky. Za měsíc má většina nemocných s aktivní infekcí pozitivní IgG protilátky. U nemocných s akutní neuroborreliózou, zvláště u těch s meningitidou, lze prokázat intratekální produkci IgM, IgG nebo IgA protilátek proti *B. burgdorferi*. Po léčbě antibiotiky titr protilátek pomalu klesá, ale IgG a dokonce IgM protilátky mohou přetrvávat mnoho let po léčbě. Proto průkaz IgM protilátek nelze interpreto-

vat jako průkaz čerstvé infekce nebo reinfekce, pokud není přítomna klinická symptomatologie.

Pro léčbu časné lokalizované nebo diseminované infekce se doporučuje doxycyklin po dobu 2–3 týdnů. U dětí do osmi let věku a u těhotných žen lze použít jako lék druhé volby amoxicilin, protože podání doxycyklinu je zde kontraindikováno. Antibiotiky další volby jsou cefuroxim a erytromycin. Pacientům s objektivními známkami neurologického postižení je po dobu 2–4 týdnů intravenózně podáván ceftriaxon, cefotaxim nebo penicilin G. Známky akutní neuroborreliózy vymizí během týdnů, ale příznaky chronické neuroborreliózy ustupují velmi pomalu mnoho měsíců. Pro léčbu lymeské artritidy je nejefektivnější perorální léčba doxycyklinem nebo intravenózní aplikace ceftriaxonu. Efektivní prevencí lymeské borreliózy je jednorázová dávka 200 mg doxycyklinu podána do 72 hodin od pokousání klištětem.

Steere AC, NEJM 2001; 345: 115–125
MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Regenerace lidského srdce – žádná chiméra?

Ve starém Řecku byly chiméry mýtická monstra – částečně lvi, částečně kozy a částečně hadi. Kromě nich byla řecká mytologie protkána bytostmi napůl člověk a napůl zvíře – kentaury, sirénami, Minotaurem atd. V biologii je chiméra organizmus vytvořený agregáty geneticky odlišných skupin buněk odvozených z jednoho nebo z několika odlišných živočišných druhů. V 70. letech se myší chiméra stala cílem mnoha laboratoří. Postupně byly vytvořeny různé mezidruhovité chiméry, například chiméra ovce-koza.

V dnešní době jsou dobře známy také lidské chiméry, například migrace fetálních buněk do krve matky během těhotenství a dvousměrná migrace buněk mezi transplantovanými orgány a jejich příjemci. Doposud byla analýza chimérizmu u transplantovaného srdce zaměřena pouze na hemato-lymfopoetické a imunitní buňky a na migraci leukocytů a T-lymfocytů z alograftu k příjemci a od hostitele k transplantovanému srdci. V případě transplantace srdce od dárkyně mužskému příjemci je kolonizace transplantovaného srdce buňkami příjemce velmi dobře prokazatelná přítomností chromozómu Y.

Rychlost a rozsah posttransplantačního chimérizmu je až zarážející. Odhaluje nové aspekty srdeční biologie. Ke kolonizaci buňkami hostitele dochází velmi záhy po transplantaci. Příčinou je

ischemie a/nebo reperfuze poškození srdce během transplantace. V relativně krátkém čase (medián 53 dní) buňky hostitele vytvoří téměř jednu pětinu všech myocytů a vasculárních buněk v transplantátu. U jednoho pacienta, který zemřel čtyři dny po transplantaci, bylo mnoho myocytů a arteriol v myokardu vytvořených hostitelem již plně vyzrálých a nerozlišitelných od buněk dárce.

Co jsou to za buňky, které kolonizují transplantát? V síních a komorách byl nalezen velký počet buněk hostitele, které na svém povrchu vytvářely povrchové antigeny běžně se objevující na kmenových a progenitorových buňkách (c-kit, MDR1 a Sca-1). Tyto „primitivní“ buňky jsou zdrojem nově vytvářeného myokardu v chimérickém srdci. Je zajímavé, že byly nalezeny také v kontrolních, netransplantovaných srdcích. Jde zřejmě o přirozenou součást myokardu. Tvzení, že normální myokard obsahuje „primitivní“ buňky podporuje také to, že přes 80 % všech buněk v ženském srdci transplantovaném muži, které exprimovaly c-kit, MDR1 nebo SCA-1, neobsahovalo chromozom Y.

Většina těchto nediferencovaných buněk tedy pocházela od dárce. Jde tedy o srdeční kmenové buňky s potenciálem regenerovat poškozený myokard? Objasnění biologické role primitivních buněk bude mít nesporně velký význam.

Jsou hostitelovy buňky přecházející do transplantátu původně hemopoetické buňky, nebo pocházejí z ponechané části síně příjemce? Již dříve bylo prokázáno, že buňky pocházející z kostní dřeně se mohou diferencovat ve všechny typy buněk vytvářející myokard. Přestože primitivní buňky, které byly nalezeny v transplantovaném srdci, neobsahují žádné markery hematopoetických linií, ne-

vylučuje to ještě jejich hematopoetický původ, protože tyto markery mohou ze svého povrchu ztratit velmi záhy po své migraci do myokardu.

Objev, že transplantované srdce je kolonizováno buňkami s vysokou růstovou kapacitou a schopností diferencovat se v množství buněčných typů ukazuje, že regenerace myokardu a oprava srdce jsou možné řízenou translokací těchto „primitivních“ buněk do poškozených oblastí a jejich následnou proliferací a vyzríváním.

Bolli R. NEJM 2002; 346: 55-56.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.