

LYMESKÁ BORRELIÓZA A MUSKULOSKELETÁLNÍ SYSTÉM

MUDr. Martin Žurek

III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc

Lymeská borrelióza je infekční nemoc způsobená spirochetami rodu *Borrelia*. Onemocnění probíhá v několika fázích a jeho projevy jsou rozmanité. Muskuloskeletální potíže se mohou objevit ve všech fázích lymeské borreliózy. V časně fázi současně s erytema migrans se objevují artralgie bez objektivních příznaků kloubního zánětu a mohou přetrvávat řadu měsíců i let. Intermitentní artritida se manifestuje již v časně fázi borreliózy, je obvykle monoartikulární či oligoartikulární asymetrická. Frekvence atak intermitentních kloubních zánětů se s trváním onemocnění snižuje. Chronická lymeská artritida je velmi často omezena na jeden kloub, typicky koleno a jsou pro ni charakteristické velké recidivující kloubní výpotky. Diagnostika lymeské borreliózy s muskuloskeletálními projevy je komplexní – založená na typickém klinickém nález, sérologickém vyšetření (ELISA + konfirmační test Western blot – imunoblot). Základem léčby kloubních projevů lymeské borreliózy je dlouhodobé podávání antibiotické terapie.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, diagnostika, léčba.

LYME DISEASE AND MUSCULOSKELETAL SYSTEM

Lyme disease is an infectious disease caused by spirochetes of *Borrelia* strain. The disease course has several phases and its manifestation is diverse. Musculoskeletal complaints may present in any phase of Lyme disease. Artralgias occur in early phase together with erythema migrans without any objective finding on joints and may persist for many months or years. Intermittent arthritis that manifests already in early phase of borreliosis is usually monoarticular or oligoarticular and asymmetric. The frequency of flares of intermittent articular inflammations decreases with time. Chronic lyme arthritis is very frequently limited to one joint, typically a knee and is characterized by large recurrent joint effusions. The diagnosis of Lyme disease with musculoskeletal manifestation is complex and is based on typical clinical findings, serologic examination (ELISA + confirmatory test, Western blot, immunoblot). The base of treatment of articular manifestation of Lyme disease is a longterm antibiotic treatment.

Key words: Lyme disease, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2007; 9(9): 398–400

Definice a původce

Lymeská borrelióza je infekční onemocnění přenášené klíšťaty. Patogenem jsou spirochety rodu *Borrelia*. Příčinou lidského onemocnění jsou tři druhy borrelií, a to *Borrelia burgdorferi sensu stricto* vyskytující se v Severní Americe, *Borrelia afzelii* a *Borrelia garinii* vyskytující se v Evropě a Asii. Onemocnění bylo popsáno v roce 1977 jako epidemicky se vyskytující oligoartritida dětí a dospělých (17). V následujících letech byl rozpoznán systémový charakter lymeské borreliózy s postižením dermatologickým, muskuloskeletálním, kardiovaskulárním a s projevy onemocnění centrálního a periferního nervového systému.

Klinický obraz

Onemocnění obvykle probíhá v několika fázích. Pro časnou lokalizovanou formu onemocnění je charakteristický nálezy erytema migrans, který je patognomický pro lymeskou borreliózu. Erytema migrans (EM) se vyskytuje obvykle v oblasti axily, třísel, v okolí kolene, tedy obecně v místě přisátí klíštěte. EM většinou nečiní subjektivní potíže, někdy může svědit nebo být bolestivé. EM se objevuje za několik dní až několik týdnů po přisátí klíštěte. V časně fázi onemocnění se objevují nespecifické „chřipkovité příznaky“, jako jsou celková únavnost, bolesti hlavy a zvýšená tělesná teplota. Po týdnech až měsících

od přisátí klíštěte se onemocnění dostává do druhého stadia – časně diseminované fáze, která je spojena s neurologickými, kardiálními a kožními projevy erytema multiple, které se objevují mimo místo původního přisátí klíštěte. Chronické neurologické

Tabulka 1. Kritéria pro klasifikaci lymeské borreliózy (20)

- Erytema migrans pozorované lékařem. Kožní léze pomalu se rozšiřující během dnů nebo týdnů ve velkou okrouhlou lézi, často s centrálním projasněním. Solitární léze musí být minimálně 5 cm velká.
- Nejméně jedna následující klinická manifestace a současný laboratorní průkaz infekce.
- Kloubní projevy:
 - rekurentní ataky artritidy jednoho až několika kloubů s trváním několika týdnů až měsíců s objektivně ověřeným otokem, někdy přecházející v chronickou artritidu jednoho až několika kloubů
- Neurologické projevy:
 - lymfocytární meningitida, kranální neuritida, radikuloneuropatie
 - encefalomyelitida s průkazem produkce specifických protilátek v cerebrospinálním moku
- Kardiovaskulární projevy:
 - akutní začátek AV blokády II. a III. st. někdy asociovaný s myokarditidou
- Laboratorní průkaz:
 - izolace *B. burgdorferi* z tkání nebo tělních tekutin
 - detekce specifických protilátek proti borreliím metodami ELISA a konfirmační metodou imunoblot

a kožní potíže jsou charakteristické pro pozdní diseminovanou fázi onemocnění a mohou se objevit po měsících i letech od začátku onemocnění (19).

Muskuloskeletální příznaky se mohou objevit v jakékoliv fázi onemocnění lymeskou borreliózou, a patří mezi ně kloubní bolesti (artralgie) bez objektivních známek artritidy (kloubní zánět: bolest + otok + omezení pohybu + lokální zvýšení teploty nad kloubem) a dále kloubní bolest s přítomnými objektivními známkami zánětu (artrida). Objevují se také entezopatie, tendinitidy a postižení periartikulárních burz jako příznaky postižení měkkých tkání. Artralgie se objevují již v časně fázi onemocnění někdy ještě před projevy erytema migrans a mohou přetrvávat po řadu let. Intermitentní artritida je dalším projevem borreliózy. Asi v polovině případů ji předchází stěhovavé artralgie. Kloubní zánět je zpravidla mono- až oligoartikulární, typicky bývá postižen kolenní kloub. Vzácnější je polyartikulární forma, která někdy může připomínat i revmatoidní artritidu. Chronické kloubní postižení bývá mono- i oligoartikulární a objevuje se měsíce až roky od první manifestace erytema migrans. Charakteristickým nálezem pro tuto formu kloubního postižení je mírně bolestivý hydrops kloubu, který po evakuační punkci rychle recidivuje (18).

Vzácně se může vyskytnout i agresivní kloubní onemocnění se zúžením kloubní štěrbin, tvorbou

kostních cyst (11). Klinický obraz akutního monoartrikulárního zánětu s horečkou je v případě lymeské choroby neobvyklý a při jeho přítomnosti je nutno vyloučit především septickou či krystaly indukovanou artritidu. Artritida může trvat týdny až měsíce a často recidivuje. Frekvence atak a intenzita artritidy se však s dobou trvání onemocnění snižuje (19).

Diagnostika

Diagnostika onemocnění lymeskou borreliózou je založena na typickém klinickém obraze a pomocných vyšetřovacích laboratorních metodách. Upravená kritéria pro diagnózu lymeské borreliózy jsou uvedena v tabulce 1.

Pro diagnózu lymeské borreliózy se metody přímého průkazu borrelií v praxi příliš často nevyužívají. Kultivace borrelií je náročná a elektronová mikroskopie není běžně dostupná. Z metod přímého průkazu borrelií je nejčastěji využívána metoda PCR (polymerase chain reaction), která však není standardizována a pozitivní nález nerozliší mezi přítomností živých borrelií nebo pouze částí jejich těl (9). Tato metoda bývá někdy využívána k rozlišení podílu infekční a neinfekční složky na patogeneze chronické lymeské artritidy. Vzhledem k tomu, že bylo popsáno zeslabení PCR signálu po léčbě antibiotiky, lze výsledek PCR vyšetření využít i při rozhodování o opakování antibiotické terapie (3). Při vyšetření vzorku synoviální tkáně bývá výtežnost přímých vyšetřovacích metod větší než při vyšetření synoviální tekutiny (9).

V praxi se při diagnostice uplatní především sérologické metody nepřímého průkazu borrelií. ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) je používána jako screeningový test při podezření na onemocnění lymeskou borreliózou. V principu se jedná o průkaz protilátek proti směsi borreliových antigenů v séru nemocného. Protilátky třídy IgM prokazované metodou ELISA se začínají tvořit po 2–4 týdnech od počátku infekce, protilátky třídy IgG pak po 6–8 týdnech infekce a mohou přetrvávat i po řadu let. Omezením ELISA metody jsou relativně časté falešné pozitivní výsledky testu, které jsou způsobeny zkříženou reaktivitou s protilátkami proti ostatním spirochetám, virovým infekcím (např. při infekční mononukleóze) či s autoprotilátkami při systémových chorobách pojiva. Falešná negativita ELISA testu bývá přítomna v časných fázích onemocnění, zvláště v případech, kdy jsou nemocní adekvátně a zavčas léčeni antibiotiky (6, 14). Vzhledem k časté falešné pozitivitě musí být každý pozitivní výsledek ELISA vyšetření potvrzen konfirmačním testem – imunoblotem. Imunoblot (Western blot) je metoda založená na průkazu protilátek proti jednotlivým antigenům borrelií a má vyšší specifitu než metody ELISA. Průkaz protilátek proti jednotlivým antigenům borrelií je také

spojen s určitým typem onemocnění, např. protilátky proti antigenu BBO323 jsou asociovány s neuroborreliózou, nebo s fází onemocnění – protilátky proti antigenu VlsE jsou spojeny s invazivní a diseminovanou borreliovou infekcí (8).

V časně lokalizované fázi onemocnění je senzitivita sérologických vyšetření nízká, pohybuje se mezi 20–50 %, protože specifické protilátky ještě nejsou vytvořeny. Ve stadiu časně diseminace se senzitivita pohybuje mezi 70–90 %, v pozdních stadiích choroby mají téměř všichni nemocní sérologické testy pozitivní a negativní výsledek sérologického vyšetření činí diagnózu lymeské borreliózy značně nepravděpodobnou (2).

V praxi se často setkáváme se screeningovým využitím vyšetření ELISA v případě nemocných s nespecifickými potížemi, které nezapadají do obrazu onemocnění lymeskou borreliózou. V případě pozitivního nálezu bývají jedinci mnohdy i opakovaně a bez efektu léčeni antibiotiky.

Sérologická vyšetření nelze efektivně využít při monitorování účinnosti léčby z několika důvodů:

- 1) pokud se ATB nasadí časně, nemusí vůbec dojít k vytvoření protilátek a k sérokonverzi
- 2) protilátky mohou perzistovat několik měsíců i let po adekvátně léčené infekci
- 3) pokles titru protilátek nevyklučuje perzistenci borreliové infekce
- 4) vzestup titru protilátek nemusí znamenat nové onemocnění lymeskou borreliózou.

Zásadní význam při hodnocení efektu léčby lymeské borreliózy má klinický nález, případně nově zachycená sérokonverze konfirmačních testů (10).

Léčba

V léčbě lymeské borreliózy jako primárně bakteriálního onemocnění má zásadní roli antibiotická terapie. V léčbě muskuloskeletálních projevů lymeské borreliózy jsou lékem první volby perorální antibiotika, pouze v případě současného kardiálního

postižení nebo infekce nervového systému jsou indikována intravenózní antibiotika. Parenterální podání antibiotik je namístě také v případě neúspěšnosti perorální terapie. Perorální antibiotická terapie je při léčbě muskuloskeletálních projevů borreliózy podávána po dobu 28 dnů. Nejčastěji se používá deoxymykoin, jehož účinnost na muskuloskeletální projev byla potvrzena při srovnání s parenterálním podáním ceftriaxonu (4). U dětí do 8 let věku, těhotných a kojících žen je podání deoxymykoinu kontraindikováno. I když neexistují studie sledující efekt podání amoxicilinu a cefuroximu axetilu u muskuloskeletálních manifestací lymeské borreliózy, lze je v této indikaci doporučit. V léčbě časně lokalizované formy onemocnění mají stejnou účinnost jako deoxymykoin, proto lze předpokládat jejich efekt i v indikaci léčby muskuloskeletálních projevů lymeské borreliózy (5, 12, 13). Makrolidová antibiotika nejsou doporučena jako léky první volby, protože nejsou tak účinná jako amoxicilin nebo doxycyklin. Lze je však využít u nemocných, kteří nemohou užívat léky první volby. Parenterální antibiotická terapie je nutná u nemocných nereagujících na léčbu perorálními režimy antibiotik. V této indikaci lze podávat ceftriaxon, cefotaxim nebo krystalický penicilin G po dobu 2–4 týdnů. Schéma dávkování antibiotik uvádí tabulka 2.

Dlouhodobé užívání zvláště parenterálně podávaných antibiotik bývá spojeno s rizikem nežádoucích účinků. Betalaktamová antibiotika mohou při delším podávání vést k leukopenii, proto jsou doporučeny kontroly leukocytů 1× týdně. Při podávání ceftriaxonu se mohou vyskytnout biliární komplikace. K obecným nežádoucím účinkům antibiotické terapie patří alergické reakce a střevní dysmikrobie. Perorální podávání antibiotik je spojeno s nižším výskytem závažných vedlejších účinků.

V pozdějších stadiích se na patogeneze perzistence lymeské artritidy pravděpodobně podílejí i autoimunitní mechanismy, které nelze ovlivnit antibiotiky a mohou být příčinou neúčinnosti léčby u některých nemocných. V těchto případech bývá někdy úspěšná léčba chlorochinem či hydroxychlorochinem nebo synovektomií, podobně jako u ostatních neinfekčních artritid (14, 16).

V léčbě lymeské borreliózy přetrvává dosud řada nezdovězených otázek. Neexistuje důkaz o prospěšnosti vysoce dávkované, prodloužené terapie. Není prokázán přínos kombinací antibiotik či jejich cyklického podávání. Rovněž zatím chybí studie prokazující účinnost antibiotické léčby v pozdních stadiích lymeské borreliózy.

Rehabilitace je nedílnou součástí léčby, protože často a rychle dochází ke vzniku atrofie svalstva v okolí postižených kloubů.

Prognóza muskuloskeletální formy lymeské borreliózy je vcelku dobrá, nejlepší prognózu a lehký průběh

Tabulka 2. Antibiotická léčba lymeské artritidy (21)

1. stadium
• doxycyklin 100 mg 2× denně p. o. (21 dnů) • amoxicilin 500 mg 3× denně p. o. (21 dnů) • cefuroxim axetil 500 mg 2× denně p. o. (21 dnů) • azitromycin 500 mg 1× denně p. o. (7 dnů) • erytromycin 500 mg 4× denně p. o. (21 dnů)
2. a 3. stadium bez současné neuroborreliózy
• doxycyklin 100 mg 2× denně p. o. (30 dnů) • amoxicilin 500 mg 3× denně p. o. (30 dnů) • cefuroxim axetil 500 mg 2× denně p. o. (30 dnů)
2. a 3. stadium se současnou neuroborreliózou
• ceftriaxon 2 g 1× denně i. v. (21–30 dnů) • cefotaxim 2 g 3× denně i. v. (21–30 dnů) • penicilin G 5 mil. mezinárodních jednotek (IU) 4× denně i. v. (21–30 dnů)

onemocnění mají děti ve věku do 10 let. Horší prognózu z hlediska přetrvávání muskuloskeletálních příznaků lymeské nemoci mají ženy. Recentní publikace vykazují horší výsledky léčby lymeské artritidy v Německu než v USA, což může být způsobeno druhovými rozdíly borrelií v Evropě a Severní Americe (1).

Prevence lymeské borreliózy spočívá především v ochraně před kontaktem s klíštětem použitím vhodného oděvu a obuvi v endemických oblastech či používáním repelentů. Včasné odstranění klíštěte má zásadní význam, protože k přenosu infekce dochází zřídka v prvních 24–48 hodinách po přisátí klíštěte (7). Důležité je i adekvátní odstranění přisátého klíštěte, protože nešetřená manipulace s klíštětem zvyšuje pravděpodobnost infekce. Vakcinace rekombinantním antigenem OspA měla po aplikaci 3 injekcí až 76% efektivitu, ale pro obavy z indukce autoimunitního onemocnění se příliš nerozšířila (15).

Lymeská borrelióza patří mezi nejčastější onemocnění přenášená klíšťaty. Při diagnóze tohoto onemocnění je třeba řídit se klinickými nálezy a správně využít pomocné vyšetřovací metody s vědomím jejich omezení.

MUDr. Martin Žurek

III. interní klinika, LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: m-zurek@seznam.cz

Literatura

1. Bantas W, Karch H, Huppertz, Hl. Lyme arthritis in children and adolescents: outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. *J Rheumatol* 2000; 27: 2025.
2. Bettina W, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007; 49 (1): 13–21.
3. Carlson D, Hernandez J, Bloom BJ et al. Lack of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2705.
4. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 289.
5. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990; 336: 1404.
6. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft, BJ et al. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988; 319: 1441.
7. De Silva AM, Fikrig E. Growth and migration of *Borrelia burgdorferi* in Ixodes ticks during blood feeding. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53 (4): 397–404.
8. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 392.
9. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 736.
10. Kalish RA, McHugh G, Granquist J et al. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 780.
11. Lawson JP, Steere AC. Lyme arthritis: Radiologic findings. *Radiology* 1985; 154: 37.
12. Luger SW, Paparone P, Wormser GP et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 661.
13. Nadelman RB, Luger SW, Frank E et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 273.
14. Sigal LH, Plescia O. Antibodies: structure and function. In: *Immunology and inflammation: basic mechanisms and clinical consequences*, Sigal, LH, Ron, Y (Eds), McGraw-Hill, New York 1993.
15. Steere AC, Sikand VK, Meurice F et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 1998; 339: 209–15.
16. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 878.
17. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR et al. Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 7.
18. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 725.
19. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 586.
20. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 590–1.
21. Dejmkova H. terapie lymeské artritidy. In: Pavelka K a kol. *Farmakoterapie revmatologických onemocnění*. Grada Publishing 2005: 335–339.