

LYMESKÁ BORRELIÓZA U DĚTÍ

doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Lymeská borrelióza (LB) patří mezi časté nemoci přenášené klíšťaty v mnoha zemích včetně ČR. V endemických oblastech je považována za závažný zdravotnický problém. Je řada rozdílů v klinických projevech mezi infekcí u dětí a dospělých. V přehledu jsou uvedeny pediatrické aspekty LB.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, děti, diagnostika, léčba.

LYME DISEASE

Lyme disease (LD) has become the most common vector-borne disease in the many countries as in Czech republic. In endemic regions, it is considered a major public health problem. There are differenties between child and adult disease course, because many reason. In review are pediatric aspects of LD.

Key words: lyme disease, children, diagnostics, treatment.

Denní režim dítěte, častější pobyt v přírodě, hry na zemi a často v parkovních a lesních nízkých porostech vystavují děti častějšímu riziku přisátí klíštěte a tím i vyššímu riziku borreliové infekce. Růstové, imunologické a další zvláštnosti dětského věku vedou i k rozdílům v klinické manifestaci lymeské borreliózy (LB).

Historie

Asi sto let po prvním popisu acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) popsal v roce 1977 Steere epidemický výskyt artritid u 39 dětí a 12 dospělých žijících blízko městečka Old Lyme ve státě Connecticut (USA) (10). Všichni pacienti měli v předchorobí popsáno přisátí klíštěte typu *Ixodes Dammini*. V roce 1982 byl objeven původce infekce, který nemoc způsobuje, spirochéta nazvaná *Borrelia burgdorferi*, která je přenášena právě klíšťaty. U nás předložil první sérologický průkaz lymeské nemoci u dětí Doutlík v roce 1986.

Mikrobiologie a přenos

Borrelia burgdorferi sensu lato (Bb) je mikroaerofilní spirocheta, jejíž virulence je z velké části dána povrchovými proteiny Osp buněčné stěny a bičíkovými proteiny. Původcem onemocnění jsou i jiné borrelie – komplex bakterií *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Dle genotypu se rozlišují na *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (kloubní postižení), *Borrelia afzelii* (více ACA a v Evropě erythema migrans), *Borrelia garinii* (více neurologické projevy). Hlavním rezervoárem infekce jsou v přírodě volně žijící obratlovci, přenos zajišťují klíšťata, která přechovávají Bb ve střevní stěně. Během sání se B. pomnoží a hemolymfou dostanou i do slinných žláz a tak jsou přenášeny na člověka. Přenos je zřídka do 24–48 hod sání, nebezpečí infekce narůstá, pokud je klíště přisáto déle než 48 hodin. Nejvyšší promořenost Bb je u druhého larválního stadia klíšťat, nymf. Protože jsou malé, mohou být na těle přehlédnuté. V na-

ších zemích je nejčastějším přenašečem klíště *Ixodes ricinus* (2).

Epidemiologie

Přestože první popisy LB jsou spojovány s dětmi, nejsou známy epidemiologické údaje o výskytu LB u dětí. Odhaduje se, že 3–5% nemocných LB tvoří děti. Sezónnost výskytu je podobná jako u dospělých, stoupá od května do maxima v srpnu, nejnižší je v prosinci. Sérokonverze u dětí pobývajících v letních táborech je častější než klinické projevy LB. Stále se objevuje problém interpretace sérologických nálezů v populačních studiích. V jedné z epidemiologických studií v USA byla vyhodnocena populace 216 dětí ve věku 0–18 let s podezřením na LB. Z nich pouze 37% splňovalo kritéria, 77% bylo ovšem léčeno antibiotiky. LB nebyla potvrzena u 50% (13). Podobně jako u jiných syndromologických stavů se ovšem i u LB můžeme setkat s problémem Munchausenova syndromu by proxy. Jde o situaci, kdy rodiče vnucují lékařovi představu nemoci svého dítěte, přestože popisované příznaky nelze dokumentovat ani klinicky, ani laboratorně (9). Incidence LB u dětí v jednotlivých zemích se uvádí 80–600/100 000. Nejčastější věk je 5–9 let a častěji jsou postiženi chlapci (7). Není rozdíl v etiologii LB u dětí a dospělých, je však rozdíl v klinických projevech.

Patogeneza

V místě inokulace spirochét dojde k primárnímu pomnožení, což je klinicky vyjádřeno manifestací erythema migrans (EM). Pokud nedojde k rychlé eliminaci, infekce se šíří hematogenní a lymfogenní cestou. Hlavní cílové orgány jsou CNS a periferní nervy, klouby, myokard, svaly, oči a sekundárně kůže. Patogeneza orgánových projevů mimo EM je vztahována k imunologickým mechanismům. Může jít o spuštění cytokinové odpovědi s lokálním poškozením, dále může jít o zkrženo-

antigenní reaktivitu mezi spirochétou a tkáňovými antigenními determinanty, zprostředkovanou imunopatologickou reakcí (imunokomplexy, T a B-buněčná aktivita). Některé studie dokládají přímý toxický účinek perzistujících Bb (zejména na CNS a hlavové nervy).

Diagnostika

Vzhledem k pestrému klinickému obrazu nelze jednoznačně stanovit diagnózu z klinických projevů. K diagnostice jistě přispívá anamnestický údaj o expozici klíštěti, ale ten není asi u poloviny postižených uváděn. Významnou roli hraje laboratorní diagnostika.

Metody přímé: Kultivace borrelií vyžaduje sterilní odběry a je náročná na kultivační média. Elektronický průkaz je jednoznačným průkazem infekce i u séronegativních pacientů. Metoda polymerázové řetězové reakce (PCR) je velmi citlivá, spočívá v detekci DNA borrelií.

Metody nepřímé: Používá se průkaz protilátek ve třídě IgG a IgM v krevní séru. Senzitivní je metoda ELISA pro více společných a specifických antigenů. U neuroborreliózy je nezbytné vyšetření mozkomíšního moku a srovnání hladiny protilátek s hladinou v séru. V současné době je větší význam přikládán vyšetření Western blotem (WB). Touto metodou lze detekovat a analyzovat reakci protilátek proti antigenům proteinům Bb. Nutná je standardizace metod, jednotlivé laboratoře reflektují regionální situaci v promoření populace. Proto nelze paušálně stanovovat pozitivitu protilátek proti B.b. Protilátky ve třídě IgM se tvoří ve 3.–5. týdnu infekce (2).

Klinické projevy

Erythema migrans se u dětí vyskytuje častěji v obličeji a na krku, méně často je doprovázeno teplotou. Velká evropská studie EM u 553 dětí ukázala, že u 333 šlo o solitární a u 220 o multifokální EM. Děti s multifokálním

Tabulka 1. Klinické manifestace LB u dětí a dospívajících

Orgán, systém	Časná forma LB	Pozdní forma LB
Kůže	Erythema migrans Lymfocytom	Acrodermatitis chronica atrophicans
Nervový systém	Bolesti hlavy Obnry mozkových nervů Meningitida	Chronická encefalomyelitis
Muskuloskeletální	Artralgie	Arthritis Myositis

EM byly mladší, méně často bylo uvedeno přisátí klíštěte v místě nebo na straně erythemu, u těchto dětí byla delší „inkubační doba“, častěji mělo EM obraz kruhovitého prstence. Laboratorně měly vyšší frekvenci séropozitivit a pozitivních kultur. Jako rizikové faktory pro izolaci Bb byly v této studii zjištěny mladší věk a chlapci (1). EM často provázejí artralgie a celková únavnost s menší aktivitou dítěte. V některých případech je časným projevem chřipce podobný klinický obraz s horečkou a slabostí, spontánně ustupující do 5 až 21 dnů i bez EM (6).

Lymfocytom jako vzácnější časný kožní projev LB je u dětí asi častější, jeho typická lokalizace je na ušním boltci. Je považován za příklad stereotypického kožního B-buněčného pseudolymfomu. Některé formy lineární či ložiskové sklerodermie v obličejové části nebo v oblasti prsního dvorce u děvčátka v prepupertě se séropozitivitou LB jsou diferenciálně diagnostickým oříškem (8).

Acrodermatitis chronica atrophicans jako pozdní kožní projev se vyskytuje asi u 10% dětí s LB. Všeobecně se ale považuje tento projev u dětí za podceňovaný. ACA je diagnostikována často nesprávně, a zejména nesprávně interpretována. Jsou popsány příklady, kdy se tyto kožní změny dlouho považovaly za chronickou žilní insuficienci. Na LB se myslí málo.

Kloubní projevy jsou spojovány s prvním popisem epidemie LB u dětí (2,10). Není známo, kolik dětí s EM má později artritidu. Uvádí se, že asi polovina dětí s prokázanou artritidou při LB (artritida s vysokým titrem protilátek proti Bb) nemá v předchodcích EM ani jiný časný projev LB. V patogenetice se uplatňují mnohé faktory, jedna z teorií zdůrazňuje expresi adhezivních molekul ICAM-1 a LFA-1 v synoviální tkáni s následným rozvojem zánětu. Artritida se projevuje obvykle v začátku jako epizodická oligoartritida, která může projít až do chronické monoartrity. Postihuje nejčastěji koleno (70–90%), dále kotník a loket. Klouby jsou zduřelé, bolí, jsou častěji zarudlé než u juvenilní chronické artritydy (důležitý diferenciálně-diagnostický prvek), bývá výpotek, je porušena funkce. Artritida ustupuje po léčbě antibiotiky pomalu, nemoc trvá i několik měsíců. Asi u 10%

dětí s lymeskou artritidou se vyvíjí chronická erozivní artritida, která se těžko odlišuje od juvenilní idiopatické artritydy (JIA). Rozvoj chronických změn se připisuje pozdní léčbě antibiotiky, několik týdnů po EM. V těchto případech se doporučuje kombinovat antibiotickou léčbu synovektomií, kterou se odstraňuje depo nedegradovaného antigenního materiálu. Výjimečně se objevuje také septická artritida, zejména v endemických oblastech. Při ní je vysoká horečka, leukocytóza, vysoká FW a CRP a v synoviální tekutině je více než 50 000 leukocytů/mm² (90% neurofilů). Z postižení pohybového ústrojí u dětí s LB se uvádějí kazuistiky dětí s myozitidou nejen kosterních, ale i okoohybných svalů. Naopak je několik kazuistických sdělení, kde je u dospívajících syndrom fibromyalgie považován za LB.

Kardiální projevy jsou u dětí v souvislosti s LB popisovány vzácně. Ojedinelé případy myokarditidy s pozitivními protilátkami proti Bb a poruchy rytmu ustoupily po léčbě antibiotiky.

Neurologické projevy LB u dětí se liší ve spektru projevů od dospělých vzácně. Bolesti hlavy jako symptom jsou sice uváděny jako velmi častý příznak neuroborreliózy, ale interpretace je často dost složitá. Na druhé straně je nutné připomenout výskyt slepoty jako důsledek těžké intrakraniální hypertenze při neuroborrelióze. Nejčastějším objektivním projevem neuroborreliózy u dětí je periferní obrna n. VII. Přichází u 50–55% nemocných, méně často se vyskytuje aseptická meningitida (asi u 20–30%). Zajímavý je výklad výskytu periferní obrny n.VII. na stejné straně, kde bylo přisáto klíště. V experimentu se podařilo prokázat indukci ipsilaterální neuritidy po vpichu B. garini do subaurikulární oblasti u krys. Předpokládá se významnější vulnerabilita lícního nervu, jeho zánětlivého edému a tlakovému poškození v průběhu canalis n. facialis (3).

Lymeská meningitida (LM) je definována lymfomonocytární pleocytózou v mozkomíšním moku a pozitivní sérologií LB nebo prokázaným EM. Výjimečně se vyskytuje hypoglykorrhachie. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit virovou meningitidu (VM), kde je při pleocytóze pozitivní virologický nález. Klinicky není u LM na začátku tak vysoká teplota jako

Obrázek 1. Erythema migrans v podpaží – chlapec 8 let, týden po přisátí klíštěte



u VM, ale příznaky, které jsou podobné jako u LM, ustupují pomaleji (4). Ostatní neurologické projevy jsou vzácné (meningoencefalitida, Bannwarthův syndrom, Guillainův-Barrého syndrom aj.). V diagnostice se u cervikální radikulitidy uplatňuje MRI, kde je významně zvýšený signál v T-1 vážené projekci nervových kořenů. Průběh neurologického postižení u LB je středně těžký až lehký, prognóza oproti jiným infekcím CNS lepší. Následky prodělané neuroborreliózy jsou vzácné, někdy jde o bolesti hlavy, jindy o poruchy soustředění. Dlouhodobé následky po prodělané paréze lícního nervu s pozitivitou protilátek Bb u 43 dětí z oblasti Connecticut nebyly prokázány. Za 7 až 161 měsíců nebyly rozdíly v neurologickém a psychologickém vyšetření u dětí s prodělanou LB a zdravými vrstevníky (11). Na druhé straně švédská studie prokazuje u 6 z 27 dětí s neuroborreliózou, manifestující se jako obrna lícního nervu, přetrvávající dysfunkci n. VII. V léčbě některých těžkých průběhů LB se symptomatologií postižení CNS (Guillainův-Barrého syndrom) se kromě léčby antibiotiky uplatňují i vysoké dávky intravenózně podávaného IgG (12).

Kongenitální LB. Vertikální přenos infekce Bb a ovlivnění plodu matky nemocné LB je stále ještě málo diskutováno. Jsou zprávy o dětech narozených matkám, které měly v I. trimestru těhotenství EM, jejich děti zemřely po porodu pro četné malformace a v orgánech při sekci byly nalezeny Bb. Děti matek s pozitivními protilátkami proti Bb mohou mít IgG protilátky (transplacentární přenos?) i bez klinických projevů, tyto protilátky mizí většinou za 9 až 17 měsíců. Děti nevyžadují žádnou léčbu.

Léčba

Erythema migrans

Děti mladší 8 let: Fenoxymetylpenicilin 50 mg/kg/den rozděleně na 3 dávky, po dobu 21 dnů, nebo cefuroxim axetil 20–30 mg/kg/den ve dvou dávkách 21 dnů.

Při alergii na PNC erytromycin 30 mg/kg/den rozděleně na 4 dávky po dobu 14 dnů nebo azitromycin 10 mg/kg/den 2× denně po dobu 14 dnů. U makrolidů ale chybí studie u LB pro děti.

Děti starší 8 let: doxycyklin 2× 100 mg (nebo 2–4 mg/kg/den) na 21 dnů.

Bez rozdílu věku: amoxicilin 50 mg/kg/den rozděleně na 3 dávky po 8 hodinách po dobu 21 dnů.

Cefuroxim axetil 20–30 mg/kg/den ve dvou dávkách po 12 hod na 21 dnů.

Neurologická manifestace

- ceftriaxon 80–100 mg/kg/den i. v. 1× denně (do 2 g/den)
- cefotaxim 100–150 mg/kg/den i. v. rozděleně na 3 dávky za den
- draselná sůl benzylpenicilinu 200 000–300 000 j./kg (max. 20 mil. j.) i. v. 1× denně. Léčba trvá 30 dnů.

Lymeská artritida

- ceftriaxon 80–100 mg/kg/den 1× denně i. v. (do 2 g/den)
- draselná sůl benzylpenicilinu 300 000 j./kg 1× denně i. v. Léčba trvá 30 dnů.

Pozor: Zvýšený titr protilátek proti Bb bez anamnézy přísátí klíštěte nebo klinických projevů by neměl být důvodem pro antibiotickou léčbu (5).

Symptomatická léčba dle projevů!

Prevence

Preventivní opatření jsou u dětí podobná jako u dospělých. Jde hlavně o děti pobývající v endemických oblastech. Profylaktické podání jedné dávky 200 mg doxycyklinu u jedinců ve věku ≥ 12 let, u kterých bylo klíště odstraněno do 72 hod po expozici v endemické oblasti, vedlo v placebem kontrolované studii k menšímu

výskytu EM a dalších projevů LB. Repelentní přípravky, zásady oblékání do přírody a správné odstranění přísátého klíštěte jsou nejdůležitější. Vysoký titr protilátek Bb bez klinických projevů vyžaduje důkladnou epidemiologickou a anamnestickou analýzu. Léčba antibiotiky je při negativní epidemiologii a anamnéze sporná. Prevence vakcínou zatím není k dispozici.

Literatura

1. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, et al. Solitary and multiple erythema migrant in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. *Infection*, 2003; Dec, 31(6): 404–409.
2. Bartuněk P, et al. Lymeská borrelióza, 2. vydání, 2001, Grada, 90 stran.
3. Eiffert H, Karsten A, Schlott T, et al. Acute peripheral facial palsy in Lyme disease- a distal neuritis at the infection site. *Neuropediatrics* 2004; Oct, 35(5): 267–273.
4. Eppes SC, Nelson DK, Lewis LL, et al. Characterisation of Lyme Meningitis and Comparison With Viral Meningitis in Children *Pediatrics*, 1999; 103: 957–960.
5. Eppes SC. Diagnosis, treatment and prevention of Lyme disease in children, *Pediatr Drugs* 2003; 5(6): 363–372.
6. Hercogová J, Jirouš J, Fadrhonicová A. Kožní formy lymeské borreliózy u dětí. *Čs. Pediatr.*, 1990; 45: 203–208.
7. Christen HJ, Hanfeld F, Eiffert H, et al. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr.*, 1993; 82 (Suppl. 386): 1–75.
8. Millner M. Die Lyme-Borreliose im Kindesalter. *Pediatr. Padol.*, 1992; 27: A81–93.
9. Sherr V. Munchausen's syndrome by proxy and Lyme disease: Medical misogyny or diagnostic mystery? *Med Hypotheses* 2005; May 27: v tisku.
10. Steere SE, Malawista DR, Snyderman RE, et al. Lyme arthritis. An epidemic of oligo-articular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.*, 1977; 20: 7–17.
11. Vasquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 2003; Aug, 112(2): e93–97.
12. Wilke M, Eiffer H, Christen HJ, et al. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch. Dis. Child.* 2000; 83: 67–71.
13. Quereshi MZ, et al. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21(1): 12–14.