

Zánětlivá borreliová dilatační kardiomyopatie

K. Plocarová

Kardiologická ambulance, Kladno

Souhrn: Popisujeme případ 44leté pacientky, vyšetřované pro několikátý denní dušnost s projevy srdeční dekompenzace po opakovaných přecházených respiračních infektech. Echokardiograficky difúzní hypokinéza dilatované levé komory s ejekční frakcí 20 %. Koronarografické vyšetření bez významného nálezu na koronárním řečišti. Magnetická rezonance myokardu podpořila suspekci na myokarditidu, následovala endomykardiální biopsie s elektronmikroskopickým průkazem fragmentů borrelií. Po léčbě kauzální i symptomatické došlo k výraznému klinickému zlepšení pacientky a úplné normalizaci nálezu.

Klíčová slova: lymeská borrelióza – zánětlivá kardiomyopatie – srdeční selhání

Inflammatory borrelia – associated dilated cardiomyopathy

Summary: A case of a 44-year-old female patient is described, examined for several weeks with shortness of breath and the symptoms of heart decompensation after repeated untreated respiratory infections. Echocardiographically determined diffuse hypokinesis of dilated left ventricle with ejection fraction of 20%. Coronarographic examination without any significant finding at the coronary bed. MRI of the myocardium supported the suspicion of myocarditis, followed by the endomyocardial biopsy with electron microscopic evidence of borrelia fragments. After the causal and symptomatic treatment, the patient experienced significant clinical improvement and full normalisation of the finding.

Key words: lyme borreliosis – inflammatory cardiomyopathy – heart failure

Úvod

Lymeská borrelióza je polysystémové onemocnění, postihující především kůži, nervovou soustavu, srdce a klouby. Trvá týdny až roky [1].

První zmínku o lymeské borrelióze učinil v roce 1883 dermatolog Buchwald, který publikoval popis acrodermatitis chronica atroficans. Za několik let poté byl popsán lymfocytom i erythema migrans. Později se začala objevovat sdělení, kde vedle těchto kožních změn bylo popisováno i poškození dalších orgánů [2].

V 60. a 70. letech minulého století bylo erythema migrans popsáno jako celkové onemocnění, ale pátrání po jeho původci bylo dlouho neúspěšné. V 80. letech 20. století zaujal Steera et al. epidemický výskyt zánětlivé arthropatie u 39 dětí a 12 dospělých poblíže města Lyme (Connecticut), zajímavou okolností bylo výrazné rozšíření klíštěat typu *Ixodes Dammini*. V roce 1982 byl konečně objeven i původce onemocnění izolací z klíštěte – spirocheta, nazvaná dle svého objevitele *Borrelia burgdorferi*. První případ

poškození srdce byl popsán Steerem v roce 1980 [2].

V patogenezi tkáňových změn u lymeské borreliózy se uplatňují tyto základní mechanismy [3]:

- množení spirochet in situ s následným poškozením vlivem zánětlivých mediátorů a komponent spirochet,
- imunopatologické reakce vyvolané zkříženou antigenní reaktivitou mezi spirochetami a tkáňovými antigeny, za přítomnosti spirochet,
- imunopatologické reakce odstartované přítomností spirochet, ale pokračující bez jejich přítomnosti,
- málo definované toxické reakce, spojené s perzistencí agens v organismu.

Spirochety mají zvýšenou afinitu k chrupavce, vazivu, periferní i centrální nervové tkáni, svalové tkáni, včetně tkáně myokardu. Experimentálně byla prokázána výrazná adherence k endoteliálním buňkám, což může mít vztah k šíření infekce.

Lymeská karditida se objevuje u asi 10 % pacientů s lymeskou borreliózou. Lymeská karditida je označení

pro poškození srdce, ke kterému dochází ve II. stadiu nemoci, asi v odstupu 2 týdnů až 5 měsíců po vstupu infekce [2].

Klinicky se karditida projevuje jako [4]:

1. Poruchy vedení a tvorby vzruchu. Zaznamenáváme různý stupeň atrioventrikulární (AV) blokády, asi v 77 %, blokády Tawarových ramének asi v 13 %, arytmie – supraventrikulární (fibrilace či flutter síní) i komorové (běhy nesetrválé komorové tachykardie, ale i komplexní formy komorových arytmií).
2. Perikarditida – s výpotkem či bez výpotku.
3. Myokarditida – se srdečním selháním či bez něj.
4. Dilatační kardiomyopatie (pozdní projev manifestace). Klinicky se manifestuje rozvojem srdečního selhání, echokardiografickým obrazem dilatace všech srdečních oddílů s těžkou systolickou dysfunkcí [5].

Kazuistika

V této kazuistice prezentujeme případ ženy středního věku (44 let) s borreliovou myokarditidou, na jejímž podkladě

došlo k rozvoji obrazu dilatační kardiomyopatie s průvodní těžkou oboustrannou kardiální dekompenzací.

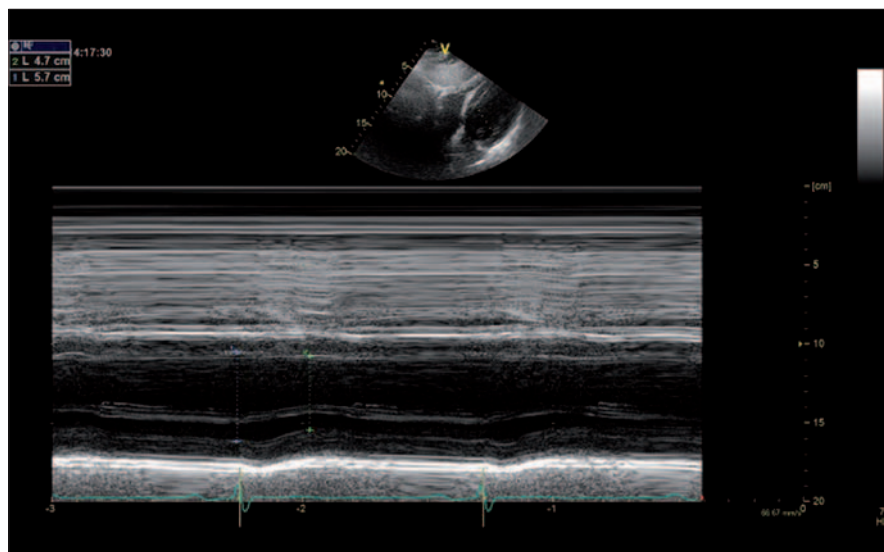
Poprvé pacientka vyšetřena v naší ambulanci v březnu roku 2011 k objasnění etiologie srdečního selhání.

Z anamnézy: exkuřačka od července roku 2010, v dětství recidivující respirační infekty, tonzilitidy, od 25. roku věku vitiligo, alergie na V-penicilin (výsev exantému). V minulosti klíště pacientka přisátá měla, naposledy asi před 3 lety.

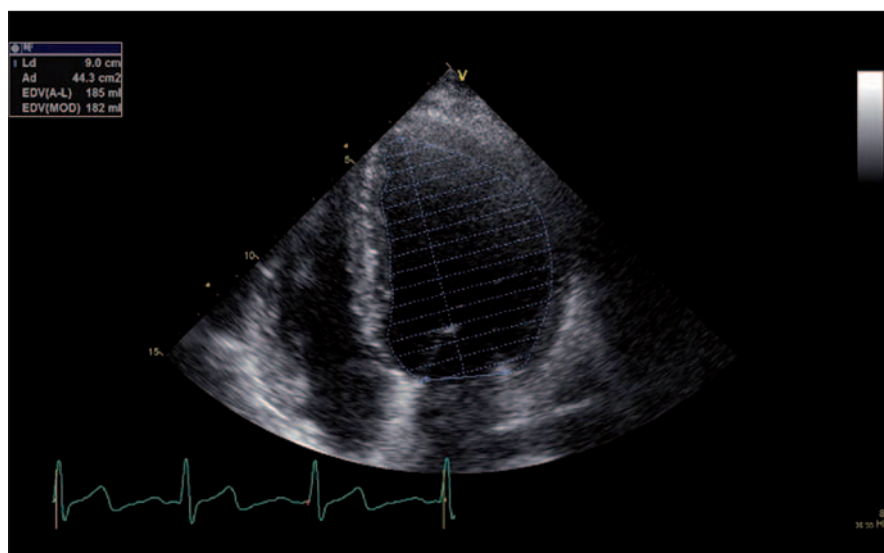
Objektivní nález při příjmu: disperzně vitiligo, nadváha, aktuálně bez projevů oběhové dekompenzace.

V listopadu roku 2010 pacientka prodělala respirační infekci s kašlem, rýmou, bez teplot, bez významnější alterace stavu. Respirační infekce se poté opakoval v lednu a v únoru roku 2011, se stejnými příznaky. Od konce února roku 2011 začala pacientka registrovat námahovou dušnost a snížení tolerance zátěže, což považovala za běžný projev po prodělaném recidivujícím respiračním infektu. Začaly se objevovat i ataky noční dušnosti s nutností zaujmout ortopnoickou polohu a posléze i otoky dolních končetin. Praktickým lékařem odeslána koncem února roku 2011 k hospitalizaci na spádové interní oddělení, kde bylo provedeno první echokardiografické vyšetření s nálezem významné systolické dysfunkce při difúzní hypokinéze myokardu levé komory (LK) s ejekční frakcí (EF) kolem 20 %. Během hospitalizace nasazena diuretická terapie, zahájena terapie ACE inhibitory s postupnou titrací dávky. Při dimisi provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření s prakticky stejným nálezem, jen po kardiální kompenzaci došlo k normalizaci odhadu systolického tlaku v plicnici (PASP).

Následně provedena diagnostická selektivní koronarografie – s nálezem jen drobných okrajových změn v bifurkaci r. interventricularis anterior – ramus diagonalis (RIA-RD). Po dimisi ambulantně doplněna nukleární magnetická rezonance myokardu s po-



Obr. 1. ECHO vyšetření z června roku 2011, před zahájením léčby, systolický rozměr LK 47 mm, diastolický rozměr LK 57 mm.



Obr. 2. Únor roku 2012 – ECHO vyšetření 6 měsíců po léčbě, levá komora v diastole.



Obr. 3. Únor roku 2012 – ECHO vyšetření 6 měsíců po léčbě, levá komora v systole.

dáním gadolinia, která prokázala na odložených scanech oblasti nehomogéního syčení (tzv. hyperenhancement) ve střední části levé komory s maximum v oblasti mezikomorového septa. Zachyceno bylo i několik oblastí vyššího signálu ve stěně myokardu levé komory, svědčících pro přítomný edém. Tyto nálezy podpořily diagnózu myokarditidy.

V rámci základního screeningu provedeno laboratorní vyšetření s nálezem lehké elevace GMT, bilirubinu, hypercholesterolemie (6,7 mmol/l), hypertriglyceridemie (3,55 mmol/l), elevace NT-pro BNP (222 pmol/l – norma do 13,6 pmol/l), CRP v normě, lehká nadhraniční leukocytóza (11,1). Doplněna i sérologie borrelií Western blotem – vysoce specifickým testem, který obsahuje in vivo exprimované antigeny. Vyšetření vyloučilo přítomnost specifických IgM i IgG protilátek.

Z výsledků uvedených vyšetření (zejména výsledek nukleární magnetické rezonance) s přihlédnutím k recidivujícím respiračním infektům v předchorobí vyplynula naléhavá suspekce na myokarditidu, na klinickém pracovišti byla provedena endomyokardiální biopsie (červen roku 2011). Celkem odebráno k dalšímu zpracování 9 vzorků, výkon i následný průběh bez komplikací.

Imunohistochemicky zjištěna středně významná až silná pozitivita HLA-DR. Při imunogenetických výzkumech bylo prokázáno, že osoby s pozitivitou HLA-DR predisponují k chronickému průběhu onemocnění borreliózou [3]. Rozhodujícím nálezem byl elektromikroskopický průkaz fragmentů borrelií.

Na podkladě výše uvedených vyšetření u pacientky zahájena intravenózní terapie cefalosporiny III. generace – pacientce ambulantně aplikován ceftriaxon 4 mg 1krát denně, celkem po dobu 21 dnů. Léčbu pacientka absolvovala bez potíží, s velmi dobrou tolerancí. První kontrolní echokardiografické vyšetření provedeno v naší ambulanci bezprostředně po ukončení terapie, došlo k velmi lehkému poklesu diastolického rozměru levé ko-

mory z úvodních 65 mm na 60 mm (norma do 59 mm), vzestupu ejekční frakce – z původních 20 % na 45–50 % (norma 55–75 %). Pacientce upravena kardiologická terapie – lehce redukována dávka diuretik, ACE inhibitor titrován do maximální tolerované dávky (perindopril 5 mg/den), postupně zvýšena i dávka beta-blokátoru (carvedilol 2krát 25 mg/den).

Pacientka dále byla sledována na klinice, zde probíhají kontroly 2krát ročně. V naší ambulanci jsme prováděli iniciálně časté echokardiografické kontroly každé 3 měsíce. V září roku 2012 došlo k úplné normalizaci echokardiografického nálezu, včetně normalizace velikosti a kinetiky levé komory, normalizaci ejekční frakce a srdečního indexu.

Opakovaně prováděno EKG holterovské monitorování – ještě před léčbou a časně po terapii zachyceny četné monotopní komorové extrasystoly, místy v kupletech, bez záchyty významnější arytmie, při posledním monitorování jen sporadické monotopní komorové extrasystoly.

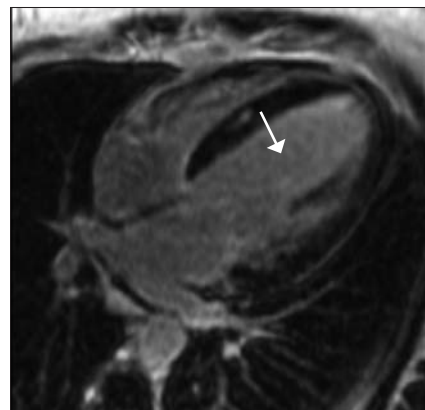
Pacientka nyní postupně zvyšuje fyzickou zátěž, nadále se snaží redukovat hmotnost, dušnost nyní aktuální NYHA I–II.

NT pro-BNP, které bylo iniciálně vysoké 222 pmol/l (norma ve spádové laboratoři do 13,6 pmol/l), postupně klesalo a dostalo se zcela do normy. Ostatní laboratoř bez patologie. Kontrolně jsme doplnili kontrolní Western blot, který byl vstupně negativní – nyní po přeléčení a zlepšení stavu se objevila pozitivita p41 IgG, celkové hodnocení IgG i IgM je však negativní.

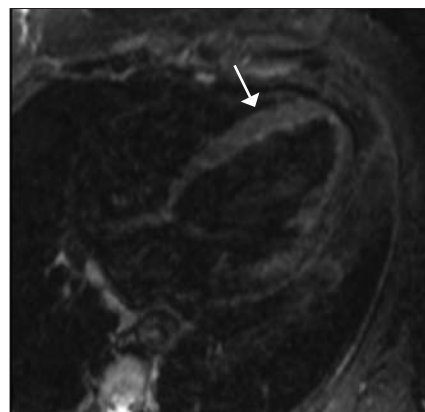
Diskuze

Borreliie často pronikají do tkání bez klinických či laboratorních známek, teprve delší přebývání a množení spirochet in situ má za následek klinickou manifestaci borreliózy.

Touto kazuistikou jsme chtěli poukázat na to, že k vyloučení lymeské kardiitidy nestačí pouze negativita Western blotu. Naše pacientka byla tímto vy-



Obr. 4. Březen roku 2011 – NMR myokardu – šipka ukazuje edém v oblasti mezikomorové přepážky.



Obr. 5. Březen roku 2011 – NMR myokardu – šipka ukazuje postkontrastní syčení (late enhancement) v oblasti mezikomorové přepážky.

soce specifickým testem vyšetřena – se zcela negativním výsledkem.

U pacientky byla doba od prvních potíží do stanovení konečné diagnózy 7 měsíců. Anamnézu jasně přísátého klíštěte měla pacientka před 3 lety do objevení prvních potíží a tehdy nesledovala kožní projevy, typické pro první fázi onemocnění. Nelze ani vyloučit, že k infekci došlo později – pacientkou neregistrovaným přísátím klíštěte (v podezření z možného přenosu jsou i komár nebo muchničky).

Zajímavostí byla sérologická negativita i negativní výsledek Western blotu. Některé vědecké práce nám však ukazují, že se nejedná o záležitost zcela raritní, v literatuře je popisováno prokazatelné tkáňové poškození borreliemi i při negativních laboratorních vyšetřeních nejčastěji užívaných v diagnostice.

Výsledky testů jsou u některých nemocných značně variabilní, proto je nutno hodnotit výsledky s klinickým obrazem. Variabilita je dána jednak použitím rozdílných antigenních komponent v komerčních diagnostických setech, nutno ale neopomenout ani individuální variabilitu imunitní odezvy organismu v různém stadiu infekce.

Borrelie jsou nadány schopností přeměny za nepříznivých podmínek z aktivní spirochetické formy do formy kulovité – cystické, vyčkávací. Tato cystická forma je odolnější a dokáže vydržet různě dlouhou dobu, léčba antibiotiky (zejména léčba málo účinná, krátká, nedostatečná) dovede obelstít imunitní systém a za příznivých podmínek se opět přeměňuje v aktivní a patogenní spirochetu [6]. Právě ve formě cystické je běžnými laboratorními metodami nezjistitelná. Přeměna aktivní formy na formu cystickou je plně reverzibilní.

V této souvislosti se nabízejí nové možnosti léčby, zaměřené zejména na likvidaci populace cystických forem borrelií, resp. působících na přeměnu forem aktivních spirochet na formy cystické.

Za zmínku stojí výzkumy s chemoterapeutikem tigecyklinem, který in vitro

ničí spirochetální i cystické formy a zabíjí i přeměně na cystické formy. Dalším nadějným lékem se jeví makrolid telithromycin, který je in vitro výborně účinný na spirochetální formy. Mohl by se uplatnit v kombinační léčbě se známým hydroxychloroquiem (Plaquenil), který je in vitro účinný právě na cystické formy.

Ve většině případů zánětlivé borreliové kardiomyopatie dochází postupně k regresi dilatovaných srdečních oddílů a k úpravě systolické dysfunkce, dokonce i v případě absence antibiotické léčby [7]. Dostatečně dlouhá léčba antibiotiky je však indikovaná vždy, významně zkracuje dobu trvání klinických projevů a brání rozvoji pozdních projevů onemocnění [8].

Závěr

V diagnostice borreliové myokarditidy je rozhodující klinický obraz, který je podpořen, ovšem ne vždy – jak ukazuje kazuistika – Western blotem s vysokou specifíčností pro potvrzení všech pozitivních a hraničních protilátek ve třídě IgG a IgM. Jednoznačně potvrzuje diagnózu přímý průkaz spirochet ve tkáni myokardu.

Stále platí, že jedinou prevencí je chránit se expozicí klíšťat. V současné době není na trhu žádná vakcína pro

humánní užití. Vzhledem k variabilitě povrchových antigenů borrelií a nutnosti zacílit na všechny kmeny borrelií je vývoj účinné a zároveň bezpečné vakcíny během na dlouhou trať. Vakcína LYMERIX uvedená na trh USA v roce 1998 byla v roce 2002 stažena. U pacientů s HLA-DR4 (má jej asi 30 % Američanů) docházelo k častějšímu vzplanutí revmatoidní artritidy [9].

Literatura

1. Klenner P. Vnitřní lékařství. Praha: Galén 1999.
2. Bartůněk P. Lymeská borrelióza. Praha: Grada Publishing 2006; 10, 37, 40, 71–73.
3. Krejssek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Hradec Králové: Nucleus HK 2003: 500–501.
4. Vojáček J, Kettner J, Bulvas M. Klinická kardiologie. Hradec Králové: Nucleus HK 2009.
5. Bartůněk P, Goričan K, Hulínská D. Borreliová infekce jako příčina dilatační kardiomyopatie. Vnitř Lék 2004; 50 (Suppl 1): 123.
6. Donta ST. Macrolid therapy of chronic Lyme Disease. Med Sci Monit 2003; 9: 136–142.
7. Midttun M, Lebech AM, Hansen K et al. Lyme carditis: A clinical presentation and long time follow-up. Scand J Infect Dis 1997; 29: 153–157.
8. Sangha O, Philips CB, Fleischmann KE et al. Lack of cardiac manifestation among patients with previously treated Lyme disease. Ann Intern Med 1998; 128: 346–353.
9. Weintraub P. The bitter feud over LYMERIX. 2001. Available from: <http://www.whale.to/m/lymerix8.html>.

MUDr. Kateřina Plocarová
e-mail: Plocarova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 22. 4. 2013
Přijato po recenzi: 3. 9. 2013

www.csnn.eu