

Manifestacje kliniczne neuroboreliozy w materiale Oddziału Neurologii Dziecięcej w Chorzowie

Clinical manifestations of neuroborreliosis in the material of the child neurology ward in Chorzów

Magdalena Dudzińska, Danuta Stettner

Oddział Neurologii Dziecięcej Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie

STRESZCZENIE

Neuroborelioza (NB) to jedna z postaci choroby z Lyme, manifestująca się różnorodnymi objawami ze strony układu nerwowego. Mogą one pojawić się w okresie od kilku dni do wielu lat od zakażenia. W Oddziale Neurologii Dziecięcej w Chorzowie w latach 2001–2010 NB rozpoznano u 21 dzieci w wieku 3–17,5 lat (śr. 10,6 lat). W stadium wczesnym rozsiały chorobę stwierdzono u 17 (82%) pacjentów: w 11 (52%) przypadkach pod postacią izolowanego obwodowego porażenia n. VII, w 2 (9%) przypadkach było to limfocytarne zapalenie opon m-rdz. (w jednym także z porażeniem obwodowym n. VII), u jednego (4,5%) dziecka zapalenie opon i zapalenie wielokorzeniowo-nerwowe, u dwojga (9%) dzieci rozpoznano zespół Bannwartha, a u jednego (4,5%) pacjenta zapalenie mózgu z poliradikulopatią aksonalną ruchową i porażeniem wiotkim czterokończynowym. U dwojga dzieci (9%) dzieci rozpoznano NB w stadium późnym pod postacią niedowładu połowiczego (u jednego z towarzyszącym porażeniem obwodowym n. VII) oraz ze stwierdzeniem zmian demielinizacyjnych mózgu w badaniu MR. U dwojga (9%) dzieci postać choroby (wczesna/późna) była trudna do określenia – u jednego stwierdzono obustronne obwodowe porażenie n. VII z towarzyszącą poliradikulopatią demielinizacyjną, u kolejnego izolowane obwodowe porażenie n. VII ze zmianami demielinizacyjnymi w mózgu w obrazie MR. U wszystkich dzieci wykazano obecność swoistych przeciwciał p. *Borrelia burgdorferi* (pBb) (ELISA) we krwi i/lub w pmrz. U trojga wykonano także badanie metodą Western blot. Zwraca uwagę fakt, że wszystkie postacię wczesne rozpoznawane były w okresie od czerwca do października. U czworga dzieci z obwodowym porażeniem n. VII przed hospitalizacją ambulatoryjnie stosowano w leczeniu sterydy z zasady przeciwwskazane w NB (opóźnianie serokonwersji i przedłużanie występowania objawów chorobowych). W tym samym okresie w Oddziale Neurologii hospitalizowano 59 dzieci z obwodowym porażeniem n. VII, u których wykluczono NB.

Słowa kluczowe: neuroborelioza, obwodowe porażenie n. VII, rozpoznawanie, leczenie

ABSTRACT

Neuroborreliosis is one of the manifestations of Lyme disease, presenting a wide range of neurological symptoms. They may occur within several days up to many years after the infection. In the Child Neurology Ward in Chorzów in the years 2001–2010, 21 children aged 3–17,5 (mean 10,6 years) were diagnosed with neuroborreliosis. In the early disseminated stage the disease was diagnosed in 17 patients (82%): in 11 cases (52%) as isolated peripheral facial paresis, in 2 children (9%) as lymphocytic meningitis (in 1 child together with peripheral facial nerve palsy), 1 child (4,5%) with meningitis and acute radiculoneuritis, 2 patients (9%) were diagnosed with Bannwarth syndrome and 1 (4,5%) with meningitis with axonal polyradiculopathy and tetraplegia. 2 children (9%) were diagnosed with neuroborreliosis in the later stage, the symptoms were hemiparesis with demyelination in MRI scans (in 1 patient accompanied by peripheral facial nerve paresis). In 2 (9%) patients it was difficult to determine whether the disease was at the early or late stage. In 1 bilateral peripheral facial nerve paresis was observed accompanied by demyelination MRI scans. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* (ELISA) in blood and/or CSF were found in all children. In 3 patients Western blotting tests were also performed. It is significant that all cases of the early stage of the disease were diagnosed between June and October. Before hospital admission, 4 children with peripheral facial paresis were treated with steroids, which are contraindicated in neuroborreliosis (they delay seroconversion and prolong the symptoms of the disease). In the same period of time 59 children with facial nerve paresis were hospitalized the Child Neurology Ward; neuroborreliosis was excluded in those patients.

Key words: neuroborreliosis, peripheral facial palsy, diagnosis, treatment

Borelioza jest chorobą wywołaną przez krętki *Borrelia burgdorferi* sensu lato, które przenoszone są przez kleszcze *Ixodes*. W Europie za najczęstsze patogeny uważane są: *B. burgdorferi* (predyspozycje do lokalizacji stawowej),

B. garinii (powinowactwo do układu nerwowego) oraz *B. azfelic* (postacie przewlekłe, w tym zanikowe zapalenie skóry) oraz *B. spielmanii* (wywołująca rumień wędrujący) [1–4]. Manifestacje neurologiczne (NB) w przebiegu cho-

roby z Lyme częściej obserwowane są w Europie (*Borrelia garinii*) niż w Ameryce Północnej [2,3]. Objawy ze strony układu nerwowego pojawiają się u ok. 11–40% chorych [2,3,5,6]. Ich ujawnienie może mieć miejsce tuż po zakażeniu, ale może wystąpić również po kilku, a nawet kilkunastu latach od ekspozycji (ugryzienie przez kleszcza) [1,3].

Lokalizacja w układzie nerwowym wynika ze szczególnego neurotropizmu drobnoustrojów oraz ze specyficznego, odmiennego immunologicznie statusu OUN, zwanego „immunitetem” lub przywilejem immunologicznym mózgu, spowodowanym istnieniem bariery krew–mózg [3,5]. *B. burgdorferi* może znajdować się w ośrodkowym układzie nerwowym nawet latami, nie powodując żadnych objawów chorobowych. Łatwość, z jaką krętki pokonują struktury łącznotkankowe, takie jak powięź czy opony, związana jest ze spiralną budową krętka, co umożliwia mu poruszanie się w środowisku tkanek stawiających opór, oraz ze zdolnością aktywowania enzymów proteolitycznych gospodarza [3]. Z kolei zmienność ekspresji antygenów pod wpływem środowiska oraz zmienność morfologiczna (przejście form ruchliwych, spiralnych w nieruchome postaci sferyczne zwane cystami lub sferoplastami) utrudnia właściwe rozpoznanie przez układ immunologiczny osoby zarażonej [1,3]. Dodatkową funkcję ochronną dla bakterii pełnią wytwarzane przez nie białka CRASPs, które odpowiedzialne są za zdolność unieczynnienia kaskady aktywacyjnej komplementu [1].

Do przedostania się krętków do OUN może dojść drogą krwiopochodną, przez naczynia limfatyczne, oraz drogą neurogenną [3,5]. Proces chorobowy może być zlokalizowany w każdej części układu nerwowego, stąd wynika obserwowana w NB bogata symptomatologia [1–4,6]. Objawy uszkodzenia układu nerwowego związane są z bezpośrednim uszkodzeniem komórek nerwowych przez krętki, wywołwaną przez nie reakcją zapalną, działaniem toksycznych produktów komórek żernych, degradacyjnym enzymów proteolitycznych oraz metaloproteinaz [1,3]. Szczególne znaczenie wydaje się mieć tlenek azotu, wykazujący działanie cytotoksyczne i wazodilatacyjne w OUN, prowadząc do powstania objawów encefalopatii [1]. Za inną przyczynę encefalopatii uważa się efekt wędrowki przez tkankę mózgową aktywowanych przez czynnik zakaźny limfocytów T. Mogą one wytwarzać cytokiny prozapalne, które działają uszkadzająco na komórki [3]. Dodatkowo uwolnienie z uszkodzonych komórek antygenów neuronalnych, mogących stanowić cel dla układu odpornościowego, skutkuje wystąpieniem reakcji autoimmunologicznej, w której wyniku dochodzi do uszkodzenia istoty białej o morfologii przypominającej

w obrazie MR zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego [1,3]. W zależności od czasu, który upływa od ugryzienia przez kleszcza do wystąpienia objawów chorobowych, mówimy o postaci wczesnej rozsianej (do 6 miesięcy od zakażenia) lub postaci późnej NB (powyżej 6 miesięcy) [2,3,7]. Zespoły typowe dla obu tych postaci przedstawione są w tabeli I.

Rozpoznanie NB opiera się na objawach klinicznych potwierdzonych badaniami immunoserologicznymi (krew, pmrdz) [1–3,7]. Zgodnie z kryteriami EFNS (Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych) o pewnym rozpoznaniu neuroboreliozy możemy mówić gdy spełnione są wszystkie trzy kryteria: 1) stwierdzenie objawów neurologicznych mogących sugerować NB, po wykluczeniu innych przyczyn, 2) obecność zmian zapalnych w pmrdz (pleocytoza 10–1000/mm³), 3) obecność przeciwciał pBb w pmrdz (synteza intratekalna). O NB prawdopodobnej mówimy, gdy spełnione są dwa z powyższych kryteriów. Jeśli nie wykazano obecności przeciwciał, badanie należy powtórzyć po 6 tygodniach [5,7]. Brak w wywiadzie danych o ukłuciu przez kleszcza nie wyklucza zakażenia [2,4,6,7]!

Badaniem podstawowym przy podejrzeniu NB powinno być badanie pmrdz. U przeważającej liczby chorych obserwuje się podwyższoną liczbę pleocytów z przewagą limfocytów lub komórek plazmatycznych w rozmazie. Dodatkowo u części pacjentów stwierdza się podwyższony poziom białka oraz obecność prążków oligoklonalnych [2,3,7,8]. Zmiany zapalne w pmrdz pojawiają się na ogół między 3 tygodniem a 3 miesiącem od zakażenia [3].

Potwierdzeniem rozpoznania NB jest wykrycie przeciwciał w klasie IgM i IgG pBb we krwi i w pmrdz. Jako pierwsze pojawiają się przeciwciała w klasie IgM (mogące się utrzymywać nawet do roku), a po ok. 3 do 6 tygodni od zakażenia w klasie IgG, które mogą się utrzymywać nawet lata po wyleczeniu choroby [1–3].

Diagnostyka serologiczna powinna być przeprowadzona dwuetapowo:

- metodą immunoenzymatyczną ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), charakteryzującą się dużą czułością (70–90% we wczesnej fazie choroby, 90–100% w późnej) lecz małą swoistością (możliwość wyników fałszywie dodatnich).
- metodą immunoblottingu (Western blot lub line blot) – o mniejszej czułości, lecz większej swoistości, zalecaną jako metoda potwierdzająca zakażenie w przypadku dodatnich lub granicznych wartości uzyskanych w teście ELISA [1–3,7].

Badanie PCR nie jest zalecane w rutynowej diagnostyce. Obecnie w diagnostyce nie zaleca się też badania

Tab. I. Zespoły charakterystyczne dla wczesnej i późnej postaci neuroboreliozy *Syndroms typical for early and late stage of neuroborreliosis*

Postać wczesna rozsiana < 6 mies. od zakażenia Early disseminated stage < 6 months after infection	Postać późna > 6 mies. od zakażenia Late stage > 6 months after infection
porażenie nerwów czaszkowych (najczęściej n. VII, rzadziej innych nerwów) limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ostre bolesne neuropatie korzeniowe (w tym triada Bannwartha) ostre zapalenie mózgu lub zapalenie mózgu i rdzenia	przewlekłe encefalopatie przewlekłe poliradikulopatie przewlekłe zapalenie opon, mózgu i rdzenia przewlekłe zapalenie naczyń mózgowych

Tab. II. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczące leczenia neuroboreliozy
Recommendations of Polish Society of Epidemiologists and Infectious Diseases Specialists concerning treatment of neuroborreliosis

LEK MEDICINE	Dawkowanie Doses	Droga podania Way of administration	Czas terapii (dni) Duration of treatment (days)
Ceftriaxone	1x2000mg (dzieci: 50–75mg/kg/d)	i. v.	14–28
Cefotaxime	3x2000mg (dzieci: 150–200mg/kg/d)	i. v.	14–28
Penicillin G	3-4 MU co 4 godz. (dzieci: 0,2–0,4 MU /kg/d w 4–6 dawkach)	i.v.	14–28

bezpośredniego materiału w mikroskopie, a próby hodowli ograniczone powinny być tylko do pacjentów z niedoborami odporności. Brak również dowodów na istotne znaczenie w rutynowej diagnostyce NB badań chemokiny CXCL13, oceny subpopulacji limfocytów CD 57+/CD3, testu transformacji limfocytów (LTT) [7].

Leczenie neuroboreliozy zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych [8] przedstawiono w tabeli II.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji 21 pacjentów hospitalizowanych w latach 2001–2010 z rozpoznaniem NB w Oddziale Neurologii Dziecięcej Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii. Dzieci były w wieku od 3 do 17,5 lat (śr. 10,6 lat), w tym 17 chłopców (81%) i 4 dziewczynki (19%). U wszystkich dzieci wykonano badania serologiczne krwi metodą immunoenzymatyczną ELISA. U trojga dzieci przeprowadzono ponadto badanie przeciwciał metodą Western blot. U dwojga dzieci wykonano także badanie w kierunku stwierdzenia obecności bakteryjnego DNA metodą PCR. U wszystkich z wyjątkiem jednego

pacjenta wykonano badanie pmrdz z oceną cytozy, stężenia białka oraz badaniem serologicznym metodą ELISA, a u dwu także Western blot.

U 20 dzieci wykonano badanie MR głowy. Przedmiotem analizy były: wywiad (ugryzienie przez kleszcza, rumień), okres zachorowania, stwierdzone objawy kliniczne (zgłaszane dolegliwości i odchylenia w przedmiotowym badaniu neurologicznym), wyniki badania pmrdz, badań serologicznych, a także obrazów MR, postać kliniczna NB, wyniki leczenia.

WYNIKI

Wśród 21 dzieci z NB hospitalizowanych w latach 2001–2010 w Oddziale Neurologii Dziecięcej ChCPiO w Chorzowie u 17 (82%) rozpoznano postać wczesną rozsianą, u dwojga (9,5%) postać późną, u dwojga (9,5%) postać nieokreśloną wczesną/późną. U 17 (82%) pacjentów dominującym objawem było obwodowe porażenie n. VII, przy czym u 11 w postaci izolowanej (52%). Wyniki zamieszczono w tab. III. W tym samym czasie w Oddziale Neurologii hospitalizowano 59 dzieci z porażeniem n. VII, u których wykluczono NB. Dzieci z potwierdzoną NB stanowiły 22%

Tab. III. Postacie kliniczne neuroboreliozy rozpoznane u pacjentów *Clinical forms of neuroborreliosis diagnosed in our patients*

Postać wczesna rozsiana / Early disseminated stage	17(82%)
Izolowane porażenie n.VII	11(52%)
Limfocytarne zapalenie opon m-rdz.	1(4,7%)
Limfocytarne zapalenie opon m-rdz. + porażenie n. VII	1(4,7%)
Limfocytarne zapalenie opon m-rdz i mózdzku. + poliradikulopatia demielinizacyjna	1(4,7%)
Zespół Bannwartha	2(9,5%)
Zapalenie mózgu + poliradikulopatia aksonalna ruchowa	1(4,7%).
Postać późna / Late stage	2 (9,5%)
Niedowład połowiczny + porażenie n. VII + zmiany demielinizacyjne mózgu w MR	1(4,7%)
Niedowład połowiczny + zmiany demielinizacyjne mózgu w MR	1(4,7%)
Postać nieokreślona wczesna/późna / Indefinite stage early/late	2(9,5%)
Obustronne porażenie n. VII + poliradikulopatia demielinizacyjna	1(4,5%)
Izolowane porażenie n. VII + zmiany demielinizacyjne mózgu w MR	1(4,5%)

pacjentów z porażeniem n. VII (17 z 76). Pięcioro (24%) dzieci w okresie od 2 do 7 dni przed przyjęciem do szpitala zgłaszało bóle głowy.

W wykonanym badaniu ogólnym pmrdz u wszystkich dzieci stwierdzono podwyższoną pleocytozę od 7 do 998 kom./mm³ (śr. 160 kom./mm³), poziom białka był prawidłowy lub podwyższony (0,19–1,28 g/l). U wszystkich pacjentów NB potwierdzono badaniem serologicznym metodą ELISA uzyskując dodatnie wyniki w surowicy krwi w klasie IgM i/lub IgG u 18 dzieci. U pięciorga dzieci wyniki dodatnie uzyskano wyłącznie w klasie IgM, u dwojga dzieci wyłącznie w klasie IgG. Wyniki dodatnie w obu klasach stwierdzono u 10 pacjentów. U trojga dzieci wyniki badania poziomu przeciwciał w surowicy krwi były ujemne w obu klasach, rozpoznanie zostało u nich potwierdzone na podstawie stwierdzenia przeciwciał w pmrdz. U trojga dzieci wykonano również badanie przeciwciał w surowicy metodą Western Blot, uzyskując wyniki potwierdzające zakażenie.

Badanie metodą PCR w surowicy krwi wykonano u dwojga dzieci, uzyskując w obydwu przypadkach wynik ujemny. U wszystkich 20 dzieci, u których przeprowadzono punkcję łądźwiową, wykonano również badanie serologiczne pmrdz, uzyskując wyniki dodatnie w klasie IgM u 16 pacjentów, a w klasie IgG u 11 dzieci (u czworga dzieci miano dodatnie było wyłącznie w tej klasie). Wyniki dodatnie w obu klasach stwierdzono u siedmiorga pacjentów. Badanie pmrdz metodą Western blot wykonano u dwojga dzieci: u jednego uzyskano wynik dodatni,

u dwojga wynik był ujemny. U jednego pacjenta nie stwierdzono przeciwciał w pmrdz przy dodatnich mianach w surowicy krwi. U 20 dzieci wykonano również badanie MR głowy, w trzech przypadkach (14%) stwierdzając obecność zmian demielinizacyjnych (u dwojga z postacią późną, u jednego z nieokreśloną). Wyniki badań zebrane zostały w tabeli IV.

Informację o ugryzieniu przez kleszcza poprzedzającym zachorowanie uzyskano jedynie w czterech przypadkach, w dwu wystąpił rumień na skórze. Zwracała uwagę duża sezonowość zachorowań: w miesiącach od czerwca do października rozpoznano NB u 18 dzieci (postać wczesną u 17, nieokreśloną u 1), w listopadzie i grudniu u dwojga dzieci (postać późną), a u jednego dziecka rozpoznano chorobę w lutym (postać nieokreśloną).

U wszystkich 21 pacjentów stosowano antybiotykoterapię: 19 dzieci podawano ceftriaxone i.v. przez 28–42 dni (śr. 31 dni), jedno dziecko otrzymywało PNC i.v. przez 28 dni, a jedno amoksycylinę z kwasem klawulonowym p.o. przez 21 dni. Troje dzieci przed hospitalizacją ambulatoryjnie otrzymywało sterydy (porażenie n.VII, z. Bannwartha).

W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano całkowite ustąpienie objawów u 17 dzieci (82%), znaczną poprawę u trojga dzieci (14%): u dziecka z niedowładem wiotkim czterokończynowym, u dziecka z niedowładem połowicznym oraz u dziecka z niedowładem wiotkim kończyn dolnych. Jedynie u jednego pacjenta (4,7%) z niedowładem połowicznym nie uzyskano żadnej poprawy.

Tabela IV. Wyniki badań wykonanych u pacjentów z rozpoznąną neuroboreliozą *Results of the tests performed in the patients with diagnosed neuroborreliosis*

Płyn m-rdz: (CSF)	20 dzieci
Cytoza:	7-998 kom./mm ³ (śr. 160 kom./mm ³)
Białko:	0,19- 1,28g/l
Badania serologiczne krew: Serologic examination blood:	21 dzieci
ELISA IgM (+):	16 dzieci (u 5 tylko IgM)
ELISA IgG (+):	11 dzieci (u 2 tylko IgG)
ELISA IgM i IgG(-)	3 dzieci (przy + w pmrdz)
WB IgM i IgG(+):	3 dzieci
Badania serologiczne pmrdz: Serologic examination CSF:	20 dzieci
ELISA IgM (+):	16 dzieci
ELISA IgG (+):	11 dzieci (u 4 tylko IgG)
ELISA IgM i IgG(-):	1(+ we krwi)
WB IgM(-) IgG(+):	1 dziecko u obu przy (+) we krwi
WB IgM(-) IgG(-)	1 dziecko
PCR we krwi: PCR (blood)	2 dzieci (ujemne)
MR głowy: Head MRI	20 dzieci
Zmiany demielinizacyjne:	3 dzieci

OMÓWIENIE

Wśród ocenianych przez nas pacjentów największą grupę stanowiły dzieci z postacią wczesną rozsianą (82%) a wśród nich aż u 17/21 (82%) powodem hospitalizacji było obwodowe porażenie nerwu twarzonego izolowane u 11 (52%) lub w połączeniu z innymi objawami (zespół oponowy, zespół korzeniowy, niedowład połowiczny, niedowład wiotki kończyn). Jest to zgodne z danymi literatury, gdzie wczesna NB u dzieci opisywana jest pod postacią jedno- lub obustronnego porażenia n. VII u 37,5–69% pacjentów [2,4,7,9,10–15], często tak jak u jednego naszego pacjenta z towarzyszącymi objawami klinicznymi limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [12]. U jednego dziecka (4,5%) stwierdziliśmy limfocytarne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych bez innych objawów, zgodnie z danymi z piśmiennictwa manifestacja taka obecna jest u 2–12 % dzieci z neuroboreliozą [16]. Garro wysunął też spostrzeżenie, że u dzieci z limfocytarnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu boreliozy w odróżnieniu od mających inną etiologię (np. enterowirusową) ból głowy przed wystąpieniem objawów trwa dłużej niż siedem dni, w pmrdz >70% stanowią komórki jednojądrzaste, często jako objaw towarzyszący występują niedowłady nerwów czaszkowych. Może to być pomocne w kwalifikowaniu takich pacjentów do antybiotykoterapii zalecanej w neuroboreliozie, a niestosowanej z zasady w limfocytarnym zapaleniu opon o etiologii wirusowej, jeszcze przed uzyskaniem wyników badań serologicznych. U pacjenta, u którego objawem dominującym na początku choroby były zaburzenia równowagi oraz niedowład wiotki kończyn dolnych, rozpoznano odmianę wczesną rozsianą pod postacią limfocytarnego zapalenia opon i mózdzku z objawami klinicznymi zapalenia wielokorzeniowo-nerwowego (jednak bez zwiększonego poziomu białka w pmrdz). Najcięższy przebieg kliniczny obserwowaliśmy w tej grupie u chłopca, u którego choroba zaczęła się od objawów zapalenia mózgu, a następnie przebiegała pod postacią ciężkiego czterokończynowego niedowładu wiotkiego z cechami poliradikulopatii aksonalnej także opisywanej w przebiegu NB [3,5], z bardzo wysokimi mianami przeciwciał pBb we krwi i pmrdz. Przed zachorowaniem był ugryziony przez kleszcza z następnym rumieniem. U tego chorego prawdopodobne było współistnienie koinfekcji spowodowanej wirusem kleszczowego zapalenia mózgu, która wg Czupryny może występować u 17% pacjentów z NB [6]. U dwu pacjentek z postacią wczesną rozsianą (10 i 14 lat) manifestacją choroby był z. Bannwartha. Jest to bolesna neuropatia korzeniowa z limfocytarnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i współistniejącym porażeniem nerwów czaszkowych, często z relatywnie wysokim stężeniem białka w pmrdz [2], obserwowanym również w naszych przypadkach. Postać tę uważa się za najczęstszą (w 86%) manifestację wczesnej NB u osób dorosłych [3,7]. Bóle głowy we wczesnej fazie choroby zgłaszało pięciu pacjentów (24%). Wielu autorów podkreśla, że stanowią one częsty objaw w przebiegu NB u dzieci [4,14–16]. Naturalny przebieg wczesnej NB może mieć charakter samoograniczający.

Podział na postać wczesną i późną NB jest arbitralny i granica 6 miesięcy jest siłą rzeczy sztuczna [2]. W związku

z tym nie zawsze jednoznacznie można określić, która z nich występuje u konkretnego pacjenta, z czym mieliśmy do czynienia w analizowanej grupie. Postać późna NB wg literatury stanowi mniej niż 5% zdiagnozowanych przypadków. Wystąpienie objawów późnych prawdopodobnie związane jest z przetrwaniem krętków w tkance mózgowej [7]. W naszym materiale postać późną rozpoznaliśmy u dwójga (9,5%) dzieci. U jednego stwierdzono niedowład połowiczny z towarzyszącym porażeniem n. VII i zmianami demielizacyjnymi w obrazie MR. U jednego dominującym objawem był nawracający niedowład połowiczny ze zmianami demielinizacyjnymi w MR, z wysokim mianem przeciwciał pBb w klasie IgM, zaburzeniami w układzie odpornościowym, z wielokrotnym pokąsaniem przez kleszcze w wywiadzie. Przebieg kliniczny u tego chorego przypominał stwardnienie rozsiane, które powinno być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej późnej NB [3]. U dwu pacjentów (9,5%) nie udało się określić fazy choroby (wczesna/późna). U jednego NB manifestowała się obustronnym porażeniem n.VII oraz poliradikulopatią, z obecnością przeciwciał pBb w klasie IgM i IgG we krwi i IgG w pmrdz, z zachorowaniem w grudniu. U jednego pod postacią porażenia n.VII z obecnością zmian demielinizacyjnych w obrazie MR, zachorowaniem w październiku i obecnością przeciwciał IgM i IgG we krwi i IgG w pmrdz.

Bardzo rzadko zarówno u dorosłych, jak i u dzieci NB przebiega jako ostre zapalenie mózgu lub mózgu i rdzenia (0,1% przypadków), u dzieci odnotowano również przypadki wystąpienia zespołu oposokolonie-mioklonie [18] lub postępującej ataksji [19]. W tej grupie wiekowej obserwowano również przypadki występowania przewlekłego porażenia połowicznego jako następstwa udaru niedokrwiennego w przebiegu NB [20]. W neuroboreliozie opisywane są także manifestacje ze strony obwodowego układu nerwowego, które jeśli występują w sposób „rozproszony”, mogą naśladować zespół Guillaina-Barrego [3]. Broekhuijsen-van Hesten opisywał dzieci, u których występowały dolegliwości takie, jak: złe samopoczucie, bóle głowy, zmęczenie, gorączka, bóle pleców, bez wyraźnych odchyłań w badaniu neurologicznym, z NB potwierdzoną badaniem pmrdz (cytoza, obecność przeciwciał pBb.) [21].

Rozpoznanie NB jest oparte na kryteriach klinicznych (wywiad, dolegliwości, odchylenia w badaniu neurologicznym, badaniu pmrdz) wskazujących na zajęcie układu nerwowego, potwierdzonych badaniami immunoserologicznymi. Czują (do 90% we wczesnej, a do 100% w późnej fazie NB), lecz mało swoista metoda ELISA powinna być stosowana w oznaczaniu przeciwciał pBb klasy IgM i IgG w pierwszej kolejności. Wyniki dodatnie, a zwłaszcza graniczne, powinny być potwierdzone metodą Western blot, mniej czują, lecz bardziej swoistą, rozpoznająca przeciwciała przeciw poszczególnym antygenom bakterii. Stwierdzenie przeciwciał pBb w pmrdz, ich syntezy wewnątrzoponowej w połączeniu z podwyższoną liczbą komórek jednojądrzastych w pmrdz oraz objawami klinicznymi zajęcia układu nerwowego, zgodnie z kryteriami EFNS stanowi o pewnym rozpoznaniu NB [7]. U

wszystkich naszych pacjentów występowały kliniczne objawy zajęcia różnych struktur obwodowego i/lub ośrodkowego układu nerwowego oraz zmiany w pmrz pod postacią podwyższonej cytozy jednojądrzastej i prawidłowego lub podwyższonego poziomu białka. U wszystkich z wyjątkiem dwu (w tym jednego, u którego ze względu na łagodny przebieg porażenia n. VII i brak zgody na zabieg nie wykonano punkcji lędźwiowej) uzyskano też serologiczne potwierdzenie zakażenia pod postacią obecności przeciwciał w klasach IgM i/lub IgG w pmrz. U pacjenta z ujemnym wynikiem badania obecności przeciwciał w pmrz rozpoznanie postawiono na podstawie objawów klinicznych pod postacią porażenia n. VII, podwyższonej cytozy oraz obecności przeciwciał pBb we krwi.

Badania serologiczne nie mogą stanowić podstawy w diagnostyce NB. We wczesnej fazie choroby przeciwciała pBb mogą być nieobecne lub występować w ilości zbyt małej, aby mogły być wykryte w badaniu, dając wynik fałszywie ujemny. Ich miano narasta w miarę trwania zakażenia [2,19]. Problem w diagnostyce laboratoryjnej stanowią też wyniki fałszywie dodatnie. W zdrowej populacji przeciwciała pBb obserwowane są według różnych źródeł od poniżej 5 do 25% [1,3,7]. Izolowane przeciwciała w klasie IgM mogą być stwierdzane w różnych schorzeniach neurologicznych u dzieci, np. na skutek stymulacji oligoklonalnej, dlatego ich obecność należy interpretować z dużą ostrożnością [23]. Zarówno przeciwciała IgM, jak i IgG mogą się utrzymywać nawet przez wiele lat po wyleczeniu, nie ma więc uzasadnienia kontrola ich obecności po zakończeniu terapii [1–3,8].

W literaturze opisywane są przypadki pacjentów z NB bez obecności przeciwciał we krwi, przy dodatnich wynikach w pmrz [2,3,7]. Z taką sytuacją również mieliśmy do czynienia u jednego z naszych pacjentów z porażeniem n. VII, dodatnim wywiadem w kierunku pokąsania przez kleszcza, podwyższoną cytozą (154 kom/mm^3) i białkiem ($0,45 \text{ g/l}$) oraz dodatnimi przeciwciałami pBb w klasach IgM i IgG w pmrz.

U dwu naszych pacjentów wykonaliśmy badanie metodą PCR celem wykrycia DNA Bb, u obu uzyskując wyniki ujemne. Metoda ta nie jest zalecana w rutynowej diagnostyce, gdyż nie pozwala na odróżnienie żywych krętków od ich fragmentów, a zatem nie daje informacji na temat aktywności procesu chorobowego. Może być przydatna jedynie w najwcześniejszych stadiach choroby, przed wytworzeniem się przeciwciał [1,3,7,8,16].

Zdecydowana większość naszych pacjentów z NB demonstrowała objawy porażenia n. VII (82%). Z kolei wśród pacjentów z obwodowym porażeniem n. VII istotny odsetek (22%) stanowili chorzy z potwierdzoną NB. Dane te zgodne są z opisywanymi przez innych autorów oceniających, że neuroborelioza jest przyczyną od 2–25% występujących obwodowych porażen n. VII w całej populacji [9,10]. U Brunner NB rozpoznano u 30 z 66 pacjentów hospitalizowanych z powodu porażenia nerwu twarzowego [13].

W naszej ocenie dane te uzasadniają konieczność wykonywania badań diagnostycznych (w tym badania pmrz) w kierunku zakażenia Bb u wszystkich pacjentów z obwodowym porażeniem n. VII, zwłaszcza gdy do

zachorowania dochodzi w okresie od czerwca do października [1,3,7,9,16]. Daje to szansę na wykrycie i leczenie NB w fazie wczesnej i zapobiega jej przejściu w fazę przewlekłą.

W ocenianej grupie pacjentów u 20 wykonano badanie MR, z czego u trzech (13%) stwierdzono zmiany o charakterze demielinizacyjnym, u pozostałych wyniki były prawidłowe. W badaniach różnego rodzaju nieprawidłowości w MR stwierdzano u 50% dorosłych pacjentów [3]. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań MR w NB u dzieci.

U wszystkich naszych pacjentów z neuroboreliozą leczenie prowadziliśmy zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych stosując u 19 ceftriaxone iv przez 28–42 dni (śr. 31), u jednego PNC iv przez 28 dni, a u jednego amoksyliny z kwasem klawulonowym p.o. przez 21 dni. U wszystkich z wyjątkiem jednego, z późną postacią NB o przebiegu zbliżonym do SM, uzyskano znaczne lub całkowite ustąpienie objawów chorobowych. W badaniach Müllegger nie stwierdzono istotnej różnicy w skuteczności PNC i ceftriaxonu w leczeniu NB u dzieci [17]. Schematy leczenia neuroboreliozy w różnych krajach (Amerykańska Akademia Neurologii, European Union Concerted Action on Lyme borreliosis) są podobne z zastosowaniem parenteralnego podawania penicyliny, ceftriaxonu i cefotaximu przez okres 14–30 dni w postaciach NB z zajęciem oun oraz doustnego podawania amoksyliny lub doxycykliny w postaciach obwodowej neuroboreliozy bez zajęcia oun – ta ostatnia jest jedynym antybiotykiem stosowanym w terapii doustnej o dobrej penetracji do oun, nie jest natomiast zalecana u dzieci poniżej 9 roku życia (w Polsce poniżej 12 r. ż.) [1–3,7,17]. Niekiedy konieczna jest dłuższa terapia, arbitralne określenie czasu jej trwania w konkretnych przypadkach jest niemożliwe [1]. Należy zwrócić uwagę na stosowane ostatnio w niektórych ośrodkach metody wielomiesięcznych kuracji licznymi antybiotykami w leczeniu tzw. przewlekłej boreliozy (Post Lyme Syndrom), które według dzisiejszej wiedzy nie mają uzasadnienia, mogą natomiast powodować poważne objawy uboczne [1,2].

Specjalnego omówienia wymaga stosowanie sterydów u pacjentów z obwodowym porażeniem n. VII. W naszej grupie u trojga dzieci włączono sterydy ambulatoryjnie przed skierowaniem do oddziału. Ich stosowanie w NB może opóźnić wystąpienie serokonwersji oraz przedłużyć występowanie objawów chorobowych. Nie ma też wystarczająco przekonujących dowodów na pozytywny wpływ takiego leczenia na przebieg idiopatycznego porażenia n. VII [11]. Decyzja o zastosowaniu sterydoterapii w każdym przypadku obwodowego porażenia nerwu twarzowego powinna być podejmowana z dużą rozważą, zwłaszcza przed wykluczeniem NB jako jego przyczyny [1–3,11].

Rokowanie we wczesnych postaciach NB, pomimo wielu krążących w społeczeństwie opinii mitologizujących chorobę, jest dobre i całkowite wyzdrowienie uzyskuje się w ponad 90% leczonych przypadków. Przebieg kliniczny NB u dzieci jest na ogół łagodniejszy i krótszy niż u dorosłych [15]. Niestety przechorowanie NB nie chroni przed ponownym zakażeniem, gdyż pomimo długotrwałego utrzymywania się przeciwciał nie daje trwałej odporności

[2,3,24]. Brak ugryzienia przez kleszcza w wywiadzie nie wyklucza możliwości NB [2–4,7,9]. W badaniach Øymar rumień wędrujący poprzedzający wystąpienie objawów neurologicznych występował u 42% chorych [12]. U naszych pacjentów jedynie u czterech (19%) wywiad w tym kierunku był dodatni.

W licznych doniesieniach, podobnie jak w naszych obserwacjach, podkreśla się sezonowość zachorowań na NB w okresie od wiosny do jesieni [2,4,7,9,10,12,14].

NB jest chorobą o wielu obliczach. Jej objawy ze względu na możliwość lokalizacji zmian we wszystkich strukturach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego mogą być różnorodne i odpowiadać symptomatologii wielu schorzeń neurologicznych, w tym takich jak SM, choroby rozrostowe, naczyniowe, zapalne i in. Stąd konieczność uwzględniania NB w szerokiej diagnostyce różnicowej także w neurologii dziecięcej [2,3,25]. Wczesne rozpoznanie i prawidłowe leczenie dają szansę na całkowite wyzdrowienie.

WNIOSKI

NB u dzieci występuje zarówno w postaci wczesnej rozsianej, jak i późnej, z najczęstszą manifestacją w wieku szkolnym. Istnieje związek zachorowań na postać wczesną rozsianą z porą roku od późnej wiosny do jesieni.

Obwodowe porażenie nerwu twarzowego izolowane i w połączeniu z innymi objawami było najczęściej stwierdzanym objawem NB w badanej grupie dzieci.

Wśród dzieci hospitalizowanych z powodu obwodowego porażenia n. VII u 22% stwierdzono NB.

Należy pamiętać o diagnostyce w kierunku NB w przypadkach obwodowego porażenia n. VII i uwzględnić w diagnostyce badanie pmdz. Należy też unikać stosowania sterydów w leczeniu obwodowych porażań n. VII u dzieci, zwłaszcza przed wykluczeniem NB.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Zajkowska J.M., Pancewicz S.A., Grygorczuk S., et al.: Neuroborelioza – wybrane aspekty patogenez, diagnostyki i leczenia. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 24: 453–457.
- [2] Nau R., Christen H.J., Eiffert H.: Lyme Disease- Current State of Knowledge. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106: 72–82.
- [3] Zajkowska J.M., Hermanowska-Szpakowicz T., Grygorczuk S., et al.: Neuroborelioza. *Pol Przegl Neurol* 2006; 2: 13–21.
- [4] Żarowski M., Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B.: Symptomatologia boreliozy u dzieci i młodzieży leczonych w Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego AM w Poznaniu. *Neurol Dziec* 2006; 15: 21–26.
- [5] Zajkowska J., Hermanowska-Szpakowicz T.: Nowe aspekty patogenetyczne boreliozy z Lyme. *Przegl. Epidemiol* 2002; 56: 57–67.
- [6] Czupryna P., Kusmierczyk J., Zajkowska J.M., et al.: Clinical forms of neuroborreliosis among hospitalized patients in the years 200–2005. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 23: 103–106.
- [7] Mygland A., Ljostad U., Fingerle V., et al.: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8–16.
- [8] Flisiak R., Pancewicz S.: Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 193–199.
- [9] Bremell D., Hagberg L.: Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infect Dis* 2011; 11: 215.
- [10] Peltomaa M., Pyykkö I., Seppälä I.: Lyme borreliosis and facial paralysis-a prospective analysis of risk factors and outcome. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 125–132.
- [11] Jenke AC., Stoek LM, Zilbauer M., et al.: Facial palsy: Etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 209–213.
- [12] Øymar K., Tveitnes D.: Clinical Characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 88–94.
- [13] Brunner J., Moschovakis G., Prelog M., et al.: Lyme neuroborreliosis: aetiology and diagnosis of facial palsy in children from Tyrol. *Klin Pediatr* 2010; 222: 302–307.
- [14] Nigrovic L.E., Thompson A.D., Fine A.M., et al.: Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. *Pediatrics* 2008; 122: 1080–1085.
- [15] López-Alberola R.F.: Neuroborreliosis in pediatric population: a review. *Rev Neurol* 2006; 42: 91–96.
- [16] Garro A.C, Rutman M., Simonsen K., et al.: Prospective Validation of a Clinical Prediction Model for Lyme Meningitis in Children. *Pediatrics* 2009; 123: 829–834.
- [17] Müllegger R.R., Millner M.M., Stanek G. et al: Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children – A prospective study. *Infection* 1991; 19: 279–283.
- [18] Vukelic D., Bozinovic D., Morovic M., et al.: Oposclonus-myoclonus syndrome in a child with neuroborreliosis. *J Infect* 2000; 40: 189–191.
- [19] Ylitalo V., Hagberg BA.: Progressive ataxia in Swedish children: re-evaluation study. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 299–302.
- [20] Wilke M., Eiffert H., Christen H.J., et al.: Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature overview. *Arch Dis Child* 2000; 83: 67–71.
- [21] Broekhuijsen-van Henten D.M, Braun K.P.: Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal. *Arch Dis Child* 2010; 95: 910–914.
- [22] Tveitnes D., Øymar K., Natas O.: Laboratory data in children with Lyme neuroborreliosis, relation to clinical presentation and duration of symptoms. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 355–362.
- [23] Bennet R, Lindgren V., Zweyberg Wirgart B.: Borrelia antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. *Infection* 2008; 36: 463–466.
- [24] O'Connell S.: Lyme borreliosis: current issues in diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 231–235.
- [25] Baumann M., Brinbacher R., Koch J., et al.: Uncommon manifestation of neuroboreliosis in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 274–277.

Adres do korespondencji:

Oddział Neurologii, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii, ul. Truchana 7, 41–500 Chorzów, e-mail: mdudzinskapl@gmail.com