

©Borgis

*Paweł Królik

Borelioza, postać wczesna rozsiana z zajęciem nerwu okoruchowego – opis przypadku

Borreliosis, the early, disseminated form of a nerve oculomotor palsy – case report

Oddział Geriatrii, Szpital Specjalistyczny w Jaśle
Kierownik Oddziału: lek. med. Paweł Królik

Słowa kluczowe

neuroborelioza, nerw okoruchowy, porażenie

Keywords

neuroborreliosis, nerve oculomotor, palsy

Streszczenie

Borelioza jest wielonarządową chorobą zakaźną przenoszoną przez kleszcze *Ixodes*. Czynnikiem etiologicznym są krętki *Borrelia*, najczęściej *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Częstość występowania chorób przenoszonych przez kleszcze, przede wszystkim boreliozy, ale też kleszczowego zapalenia mózgu, anaplazmozy i w mniejszym stopniu babeszjozy, systematycznie wzrasta. Ryzyko zakażenia ludzi zależy od rejonu geograficznego oraz liczebności kleszczy zakażonych krętkami. Polska należy do krajów o średnim i wysokim wskaźniku zakażenia kleszczy *Ixodes ricinus* krętkami *Borrelia burgdorferi*. Prawdopodobieństwo zachorowania na boreliozę po jednorazowym pokłuciu przez kleszcza wynosi 1%, natomiast wytworzenia się swoistych przeciwciał – 3-6%. Wyróżnia się wczesną ograniczoną, wczesną rozsianą i późną postać boreliozy. Powikłania ze strony układu nerwowego (neuroborelioza) mogą dotyczyć 10-15%, a nawet 40% chorych. Ponieważ nie opracowano jednolitych kryteriów diagnostycznych, rozpoznanie neuroboreliozy pozostaje wciąż zagadnieniem trudnym. Oparte jest na obrazie klinicznym (kontakt z kleszczem, rumień wędrujący w wywiadzie) i wynikach badań laboratoryjnych (swoiste przeciwciała klasy IgM lub IgG przeciw *Borrelia burgdorferi* wykryte w pierwszym etapie metodą ELISA, potwierdzone metodą Western-blot). Stwierdzenie występowania w surowicy swoistych przeciwciał, bez objawów klinicznych typowych dla boreliozy, nie musi być dowodem aktywnego zakażenia. Miano przeciwciał nie jest też podstawą do oceny skuteczności leczenia i nie może być wskazaniem do powtórnej antybiotykoterapii. Zakażenia *Borrelia burgdorferi* nie powoduje trwałej odporności. Do rozpoznania reinfekcji konieczne jest wskazanie immunologicznej serokonwersji.

Dla wczesnych zespołów neurologicznych występujących w chorobie z Lyme typowe są porażenia nerwów czaszkowych. Leczenie polega na zastosowaniu pojedynczego 14-21-dniowego cyklu antybiotykoterapii. W pracy omówiono przypadek pacjenta z porażeniem n. okoruchowego w przebiegu wczesnej postaci rozsianej boreliozy.

Summary

Borreliosis is a multiorgan infectious disease transmitted by *Ixodes* ticks. The etiological factor is *Borrelia burgdorferi sensu lato*. The incidence of tick-borne diseases, especially Lyme disease, but also tick-borne encephalomyelitis, anaplasmosis and, to a lesser extent, babesiosis, is systematically increasing. The risk of human infection depends on the geographic area and the number of ticks infected by *Borrelia spirochetes*. Poland is one of the countries with medium and high rates of infection of ticks *Ixodes ricinus* with *Borrelia spirochetes*. The probability of having borreliosis after a one-time ticks bite is 1%, the specific antibodies production is 3-6%. There are the following clinical forms of Lyme disease: early, disseminated early and late. Neurological complications (neuroborreliosis) occur in 10-15%, or even 40% of patients. Since uniform criteria for the diagnosis have not been developed, the diagnosis of neuroborreliosis is a difficult issue. It is based on the clinical picture (contact with a tick, erythema migrans in the interview) and results of the laboratory researches (antibodies IgM or IgG classes against *Borrelia burgdorferi* detected in the first stage in

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Paweł Królik
Oddział Geriatrii
Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22, 38-200 Jasło
tel. +48 (13) 443-77-95, +48 790-275-553
pawkrulik@interia.pl

the ELISA method, confirmed by the Western-blot method). Detection of specific anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies, without clinical signs typical for Lyme disease, need not be evidence of active infection. Antibody titres not be used to assess therapeutic efficacy and can not be indicative for a re-treatment. *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection does not cause permanent immunity. For diagnosis of reinfection, immunological seroconversion is required. For the early neurological syndromes occurring in the Lyme disease typical are cranial nerves palsies. The treatment involves the use of a single 14-21 day course of antibiotic therapy. The article discusses the case of the patient with oculomotor nerve palsy of the early form of disseminated Lyme disease.

WSTĘP

Borelioza (choroba z Lyme) jest chorobą zakaźną wywołaną przez krętki (około 20 gatunków). Najczęściej są to krętki z rodzaju *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. garinii* i *afzelii* w Europie i *B. burgdorferi sensu stricto* w Ameryce Północnej) przenoszone przez kleszcze *Ixodes* (w Europie, w tym w Polsce *Ixodes ricinus*). Może przebiegać w trzech stadiach: wczesnym ograniczonym z zajęciem skóry (rumień pełzający i rzadko chłoniak limfocytowy skóry), wczesnym rozsianym (narządowym) jako zapalenie stawów, mięśnia sercowego lub układu nerwowego oraz późnym z trwałym uszkodzeniem zajętych narządów: skóry (przewlekłe zanikowe zapalenie skóry), układu ruchu i układu nerwowego. Według danych Państwowego Zakładu Higieny częstość zachorowań na boreliozę systematycznie rośnie – od 751 przypadków zgłoszonych w 1996 roku do 13 625 w 2015 (3) i już 17 852 zarejestrowanych do 15 listopada 2016 roku. Dominującą postacią zakażenia jest neuroborelioza ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (1-4).

OPIS PRZYPADKU

Siedemdziesięciodwuletni pacjent, chorujący od ponad 40 lat na cukrzycę, przyjęty został do szpitala na oddział geriatryczny z powodu wysokich od wielu tygodni wartości glikemii (poziom glukozy 15 mmol/l, HbA1C 10,3%). Skarżył się również na trwający od 2 tygodni silny ból głowy, szczególnie okolicy skroni i prawego oczodołu. Od 10 dni, po konsultacji neurologicznej (podejrzewano neuralgię n. trójdzielnego), zażywał karbamazepinę w dawce 600 mg/dobę. Dolegliwości bólowe nie zmniejszyły się.

W czasie pierwszych dni hospitalizacji chorego intensywnie nawadniano, włączono krótko działającą insulinę w pompie infuzyjnej (podawana przez 12 dni), p/bólowo tramadol, a następnie transdermalną buprenorfinę (obydwa leki odstawiono z powodu uporczywych mdłości). W wykonanych badaniach laboratoryjnych: morfologia prawidłowa, parametry zapalne niskie, bez zaburzeń elektrolitowych, RKZ prawidłowa, kreatynina 150 μ mol/l, eGFR 42,4 ml/min/1,73 m². W moczu obecne nieliczne bakterie (posiew ujemny), glukoza w stężeniu 0,4%. RTG kl. piersiowej wynik prawidłowy. W ECHO serca upośledzona podatność rozkurczowa LK, kurczliwość globalna i odcinkowa prawidłowa, EF 55%, ruchomość płatków prawidłowa. W usg j. brzusznej powiększony do 34 ml gruczoł

krokový z zaleganiem po mikcji 160 ml moczu (PSA w normie), poza tym bz. Gastroskopia prawidłowa.

W drugim tygodniu pobytu wystąpiło u chorego opadnięcie powieki prawego oka z ograniczeniem ruchomości gałki ocznej, poszerzeniem źrenicy i podwójnym widzeniem (ryc. 1). Ponieważ pacjent zgłaszał liczne ugryzienia przez kleszcze zarówno w czasie 2 miesięcy poprzedzających przyjęcie do szpitala, jak i w ciągu ostatnich 2 lat (bez rumienia wędrującego), przeprowadzono diagnostykę choroby z Lyme. Uzyskano wynik pozytywny w badaniu immunoenzymatycznym w klasie IGM 0,51 (\geq 0,32 dodatni) i IgG 1,97 (\geq 0,2 dodatni). W teście weryfikującym przeprowadzonym metodą Western-blot: w klasie IgM wynik uznano za wątpliwy [(+) OspC Ba i OspC B], natomiast w klasie IgG wyraźnie dodatni [(+) flagelina p41, p83, VlsE-Bg, VlsE-Bb, VlsE-Ba]. Chorego konsultowano neurologicznie, nie wyraził zgody na nakłucie lędźwiowe w celu przeprowadzenia badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykonano TK, a następnie MRI głowy – poza cechami podkorowego zaniku mózgu nie stwierdzając istotnych zmian. Do leczenia włączono ceftriakson w dawce 2 g/dobę. W ciągu 2 tygodni uzyskano istotne zmniejszenie się dolegliwości bólowych głowy, opadania powieki i poprawę widzenia. Cukrzycę wyrównano na trzech dawkach insuliny krótko działającej i analogu długo działającym podawanym na noc. Pacjent wypisany został do domu w stanie dobrym, z zaleceniem kontroli w poradni chorób zakaźnych i poradni diabetologicznej (ryc. 2).

DYSKUSJA

Neuroborelioza częściej występuje w Europie niż w Ameryce Północnej. Rozwija się według różnych



Ryc. 1. Porażenie prawego nerwu okoruchowego w przebiegu wczesnej neuroboreliozy



Ryc. 2. Całkowite ustąpienie objawów porażenia prawego nerwu okoruchowego 6 tygodni po zakończeniu dwutygodniowej antybiotykoterapii

danych u 15-40% chorych (1, 5). Może wystąpić na każdym etapie zakażenia krętkiem i dotyczyć każdego miejsca układu nerwowego. Krętki *Borrelia burgdorferi* przez wiele miesięcy i lat mogą przebywać w immunologicznie uprzywilejowanym miejscu, jakim jest ośrodkowy układ nerwowy, nie wywołując też żadnych objawów.

Uważa się, że za dolegliwości ze strony układu nerwowego odpowiadają krętki, które wniknęły do komórek glejowych. Najsilniejsze właściwości neurotropowe wykazuje *Borrelia garinii* (4, 5). Za wystąpienie objawów klinicznych boreliozy odpowiada reakcja immunologiczna organizmu na antygeny krętków. W zależności od rodzaju aktywowanej odpowiedzi humoralnej dochodzi albo do eliminacji krętków (odpowiedź Th1/Th2), albo do przejścia w infekcję przetrwałą (Th17) (6). Krętki unikają eliminacji poprzez zmniejszanie ekspresji białek powierzchniowych, zmienność antygenową powierzchniowego białka VlsE oraz inaktywację dopełniacza.

Dla wczesnej (rozsianej) postaci neuroinfekcji typowe są bóle głowy o łagodnym nasileniu (bez zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym) oraz tworzące zespół Bannwartha objawy aseptycznego (limfocytarnego) zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (objawy oponowe czasami słabe lub nieobecne), bolesne neuropatie korzeniowe i porażenia nerwów czaszkowych. Zespół Bannwartha rozpoczynają zazwyczaj bardzo nieprzyjemne bóle korzeniowe opisywane przez pacjentów jako pieczenie, palenie czy rozdzieranie oraz nadwrażliwość na dotyk. Typowo nasilenie bólu występuje w nocy. Jest on bardzo oporny na standardowe dawki leków p/bólowych. U 20% pacjentów może być jedynym objawem choroby. W większości przypadków 1-2 tygodnie później pojawiają się porażenia nerwów czaszkowych (7). Spośród nerwów czaszkowych najczęściej zajęty jest n. twarzowy (charakterystyczne obustronne porażenie n. twarzowego typu Bella), zdecydowanie rzadziej inne, w tym n. okoruchowy. Późna postać choroby z Lyme (ponad 6 miesięcy od momentu zachorowania, 5% wszystkich przypadków neuroboreliozy) może przebiegać z uporczywą poliradikulopatią, zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego (0,1% przypadków) oraz encefalopatią (4, 8). Z biegiem czasu dołączyć się mogą

zaburzenia poznawcze, przypominające zespół otępienny (9).

W przypadku omawianego pacjenta występowały uporczywe bóle głowy oraz porażenie nerwu okoruchowego prawego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: opadnięcie powieki górnej, gałka oczna zwrócona była na zewnątrz i do dołu, źrenica sztywna i szeroka, nie reagowała na światło i akomodację. Chory skarżył się na światłowstręt oraz podwójne widzenie, które występowało w czasie patrzenia we wszystkich kierunkach z wyjątkiem patrzenia w bok, zniknęło po zasłonięciu jednej gałki ocznej i było skrzyżowane, tzn. obrazek urojony leżał po lewej stronie obrazu prawidłowego. Chory pomimo licznych kontaktów z kleszczami nie był w stanie potwierdzić występowania rumienia wędrującego. Używając metody ELISA, wykryto przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi* w klasie IgM i IgG. Wynik testu Western-blot dla przeciwciał IgM zinterpretowano jako wątpliwy, dla IgG jako dodatni. Obydwie metody wzajemnie się uzupełniają: ELISA cechuje wysoka czułość przy mniejszej swoistości, Western-blot – wysoka swoistość przy niższej czułości. Wyniki fałszywie ujemne w badaniu ELISA mogą wystąpić, gdy badanie wykonane było, zanim pojawią się przeciwciała w ilości wykrywanej przez test lub w sytuacji masywnego zakażenia, gdy tworzą się kompleksy immunologiczne, które tą metodą nie są wykrywane. Nie ma doniesień o występowaniu fałszywie dodatnich wyników badania metodą Western-blot, ponieważ polega ona na reakcji swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom typowym tylko i wyłącznie dla *Borrelia burgdorferi* (antygeny powierzchniowe, flageliny, OspC).

PCR (ang. *polymerase chain reaction*, łańcuchowa reakcja polimerazowa) nie może być rutynowo wykorzystana z powodu niedostatecznej standaryzacji tej metody badania w diagnozowaniu zakażeń na terenie Polski (2). Uzupełnieniem serologicznej diagnostyki neuroboreliozy mogą być natomiast badanie ogólne i cytodiagnostyka płynu mózgowo-rdzeniowego (5). Dodatni wynik badania serologicznego bez klinicznych objawów choroby nie upoważnia do jej rozpoznania i leczenia. U omawianego pacjenta klinicznymi objawami choroby były bóle głowy (bez objawów oponowych) oraz porażenie III nerwu czaszkowego. Badanie metodą ELISA przyniosło wynik dodatni w klasie IgM i IgG, w badaniu Western-blot stwierdzono występowanie frakcji antygenowych wykrywanych przez przeciwciała klasy IgM (OspC) i IgG (p41, p83, VlsE). Dla wczesnej boreliozy największe znaczenie ma intensywność dwóch frakcji białkowych: OspC i p41. Przeciwciała IgG dla VlsE pojawiają się często przed przeciwciałami IgM dla innych antygenów (10). Według wytycznych europejskich (European Federation of Neurological Societies – EFNS) dla pewnego rozpoznania neuroboreliozy konieczne jest spełnienie trzech kryteriów (11):

- objawy kliniczne przemawiające za neuroboreliozą, niewytłumaczalne innymi przyczynami,

- pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego,
- przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferi* wykryte w płynie mózgowo-rdzeniowym.

U naszego pacjenta nie mogły być brane pod uwagę z powodu braku zgody chorego na badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Pacjentom z wczesnymi postaciami neuroboreliozy (czas trwania objawów < 6 miesięcy) należy zaproponować pojedynczą 14-21-dniową kurację antybiotykiem (2). Doksycyklina (200 mg/d) oraz ceftriakson (2 g/d *i.v.*) są tak samo skuteczne u pacjentów z objawami ograniczonymi do obwodowego układu nerwowego oraz zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (12). Późne postacie neuroboreliozy (czas trwania objawów > 6 miesięcy) wymagają 21-28-dniowej kuracji ceftriaksonem 2 g/d *i.v.* (2). Według wytycznych EFNS dla postaci wczesnych wystarczy 14-dniowy, natomiast dla późnych 21-dniowy okres leczenia antybiotykiem (11).

WNIOSKI

Neuroborelioza, najczęstsza postać boreliozy w Europie, z bogatą symptomatologią niespecyficznymi objawów, które mogą wstąpić tygodnie, miesiące, ale również lata po zakażeniu, przy braku jednoznacznych testów serologicznych pozostaje nadal dużym wyzwaniem w praktyce lekarskiej. Dodatkowym problemem jest często brak wiarygodnego wywiadu potwierdzającego kontakt z kleszczem czy też brak zgody chorego na badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są często niezauważalne, a chory jest leczony objawowo z powodu zapalenia nerwów czaszkowych lub radikulopatii. Problem uporczywie wraca, dopóki nie rozpozna się boreliozy i wdroży odpowiednie leczenie. Znaczącą poprawę obserwuje się w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po 14-21-dniowej antybiotykoterapii. Nawroty choroby po leczeniu zdarzają się wyjątkowo rzadko.

PIŚMIENNICTWO

- Zajkowska J, Czupryna P, Kuśmierczyk J et al.: Analiza postaci klinicznych neuroboreliozy wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 2000-2005. *Prz Epidemiol* 2007; 61: 59-65.
- Flisiak R, Pancewicz S: Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Prz Epidemiol* 2008; 62(1): 193-199.
- Czarkowski MP, Cielebąk E, Staszewska-Jakubik E, Kondej B: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2015 roku. *Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Biuletyn roczny*; 67.
- O'Connell S: Lyme Borreliosis and Other Ixodid Tick-Borne Diseases – a European Perspective. [In:] *Institute of Medicine: Critical Needs and Gaps in Understanding Prevention, Amelioration and Resolution of Lyme and Other Tick-Borne Diseases: The Short-Term and Long-Term Outcomes. The National Academies Press, Washington, D.C. 2010: 10-14.*
- Koper OM, Kamińska J, Kemon H: Badania laboratoryjne w diagnostyce neuroboreliozy. *Diagn Lab* 2012; 48(2): 205-211.
- Henningsson AJ, Tjernberg I, Malmvall BE, Forsberg P et al.: Indications of Th1 and Th17 responses in cerebrospinal fluid from patients with Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study. *J Neuroinflammation* 2011; 36(8).
- Stanek G, Strle F, Gray J, Wormser GP: History and Characteristics of Lyme Borreliosis. [In:] Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G: *Lyme Borreliosis: Biology, Epidemiology and Control. CABI Publishing, Wallingford 2002: 10-11.*
- Coyle PK, Schutzer SE: Neurologic aspects of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; 86(2): 261-284.
- Blanc F, Philippi N, Cretin B et al.: Lyme neuroborreliosis and dementia. *J Alzheimers Dis* 2014; 41(4): 1087-1093.
- Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanowska S: Borelioza z Lyme, laboratoryjne metody rozpoznawania zakażenia. *Samodzielna Pracownia Riketsji, Chlamydii i Krętków Odzwierzęcych. Państwowy Zakład Higieny. Diagn Lab* 2007; 2(14): 5-7.
- Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V et al.: European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8-16.
- Jassam YN, Thler DE: Lyme meningo-radculitis responsive to oral doxycycline therapy in the USA. *Oxf Med Case Reports* 2014; 9: 162-163.

otrzymano/received: 08.06.2017
zaakceptowano/accepted: 29.06.2017