

Neuroborelioza

Joanna M. Zajkowska¹, Teresa Hermanowska-Szpakowicz¹, Sambor Grygorczuk¹,
 Maciej Kondrusik¹, Sławomir A. Pancewicz¹, Anna Czczuga², Mariusz Ciemerych³

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego w Białymstoku

³SZPZOZ im. dr. J. Psarskiego w Ostrołęce

STRESZCZENIE

Borelioza wywołana przez krętką *Borrelia burgdorferi* s.l. (*B. burgdorferi* s.l.) jest chorobą, która może się rozwinąć w kompleks zaburzeń wieloukładowych. Neuroborelioza to postać boreliozy z Lyme, której objawy dotyczą układu nerwowego. Jej symptomatologia wynika z możliwości lokalizacji procesu chorobowego w każdym miejscu układu nerwowego. Za najwcześniejszy zespół objawów uważa się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przebiegające z porażeniem nerwów czaszkowych, najczęściej VII. Zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego jest najcięższą postacią neuroboreliozy. Częstość oceniana jest na 0,1% zakażonych *B. burgdorferi* i może się pojawić w każdym okresie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Encefalopatie bardzo często mają niewyjaśnioną przyczynę, występują tylko u niektórych pacjentów z boreliozą i przebiegają dość łagodnie. W chorobie z Lyme obserwuje się szerokie spektrum zaburzeń dotyczących nerwów obwodowych, takich jak: pojedyncze lub mnogie neuropatie czaszkowe, radikulopatie z zespołem bólowym lub rozlane polineuropatie, traktowane często jako mnogie mononeuropatie. Z chorobą z Lyme wiąże się również szerokie spektrum objawów psychicznych. Do grupy zaburzeń związanych z układem nerwowym należy tak zwany *post Lyme syndrome* stanowiący trudny problem kliniczny. Rozpoznanie neuroboreliozy opiera się na symptomatologii neurologicznej. Równie istotny jest wywiad, uwzględniający pobyt na terenie endemicznym z możliwością ekspozycji na ukłucie przez kleszcze. Potwierdzeniem rozpoznania jest wykrycie przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w badaniach wykonanych za pomocą metody ELISA, a potwierdzonych metodą *Western-blot*. Badania elektroencefalograficzne (EEG), elek-

tromiograficzne (EMG), potencjały wywołane, tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) są badaniami uzupełniającymi. W leczeniu stosuje się antybiotyki. Lekiem z wyboru jest cefalosporyna III generacji, na przykład ceftriakson w dawce 2–4 g na dobę przez okres przynajmniej 1 miesiąca.

Słowa kluczowe: ośrodkowy układ nerwowy, obwodowy układ nerwowy, zaburzenia psychiczne, neuroborelioza

Wstęp

Zażycie układu nerwowego może nastąpić tuż po zakażeniu, po kilku miesiącach, a nawet po kilku lub kilkunastu latach od ekspozycji na ukłucie kleszcza *Ixodes ricinus* (ryc. 1).

Wynika to z wielu czynników, wśród których należy wymienić: predyspozycje krętków do zajmowania układu nerwowego, odmienność immu-



Rycina 1. Kleszcz żerujący na skórze

Adres do korespondencji: dr hab. med. Joanna M. Zajkowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Akademii Medycznej w Białymstoku

ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

tel.: (0 85) 74 09 519

e-mail: zajkowsk@neostrada.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 1, 13-21

Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

Copyright © 2006 Via Medica

nologiczną ośrodkowego układu nerwowego, zmienność morfologiczną i antygenową krętków w czasie zakażenia oraz wolnego ich namnażania się. Zakażenie wywala wiele odpowiedzi organizmu, zarówno bezpośrednich, jak i przez układ immunologiczny, stanowiąc przyczynę prezentowanych objawów. Fallon [1] podaje, że postaci neurologiczne rozwijają się u 15–40% chorych z chorobą z Lyme. Wielu autorów uważa, że wszystkie inne przewlekłe i nawracające postaci boreliozy mogą przejść w postaci zajmujące układ nerwowy [2–4].

Zaobserwowano, że zmiany dotyczące układu nerwowego w przebiegu boreliozy z Lyme częściej obserwuje się u europejskich pacjentów niż u chorych w Ameryce Północnej, co wiąże się z zakażeniem neurotropowym genogatunkiem *Borrelia garinii* [4].

Borelioza jest coraz częściej rozpoznawana, wydaje się jednak, że jest częstszym schorzeniem niż wynikałoby to z analiz epidemiologicznych. Nowe zachorowania, z objawami klinicznymi, dzięki dostępności w Polsce od kilku lat swoistych metod serologicznych są zazwyczaj rozpoznawane i skutecznie leczone, jednak istnieje problem postaci późnych, występujących po latach od chwili zakażenia, szczególnie u osób zamieszkujących tereny endemiczne.

Zarówno niezwykle cechy krętka, jak i odmienne warunki immunologiczne mózgowia mogą spowodować, że *B. burgdorferi*, zanim pojawią się pierwsze objawy choroby, może przez miesiące lub lata znajdować się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), nie powodując żadnych objawów. W badaniach doświadczalnych wykazano, że krętki znalezione w mózgu badanych zwierząt uległy takiej zmianie w składzie protein powierzchniowych, że nie były rozpoznawane przez przeciwciała znajdujące się we krwi. Interesującą hipotezą jest przybieranie przez krętki postaci pozbawionej ściany, tak zwanej formy L, która ma mniej antygenów powierzchniowych i nie poddaje się eliminacji antybiotykami działającymi na ścianę komórkową bakterii, co tłumaczyłoby ich przetrwanie w ośrodkowym układzie nerwowym [5].

Istnieje kilka podziałów klinicznych neuroboreliozy w zależności od przyjętych kryteriów czasowych, zajętych struktur czy prezentowanych objawów.

Coyle [4] uważa, że zmiany w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym mogą wystąpić na każdym etapie zakażenia krętkiem *B. burgdorferi*. Autorka wyróżnia objawy neurologiczne:

- we wczesnej postaci rozianej choroby z Lyme:
 - zespół *pre meningitis*, objawiający się początkowo uporczywymi bólami głowy, bez zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym;
 - aseptyczne (limfocytarne) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
 - neuropatie czaszkowe;
 - ostre bolesne neuropatie korzeniowe;
- w postaci późnej:
 - encefalopatie;
 - przewlekłe poliradikulopatie;
 - zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego.

Patogeneza

Po wnikięciu bakterii do skóry infekcja przez ograniczony czas utrzymuje się lokalnie wokół miejsca ukłucia (ryc. 2B), a następnie może ulec rozproszeniu do wielu organów, w tym do układu nerwowego. Na uwagę zasługuje tropizm bakterii do błony maziowej (*synovium*) i układu nerwowego. Prawdopodobnie krętki mają zdolność odnajdywa-



Rycina 2. Uszkodzenie nerwów czaszkowych ze współistniejącym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu zmiany skórnej

Tabela 1. Podział zespołów neurologicznych występujących w chorobie z Lyme w zależności od częstości ich występowania u chorych w Ameryce Północnej [2, 4]

<ul style="list-style-type: none"> • Zespoły wczesne (typowe) 	<ul style="list-style-type: none"> • „Aseptyczne” zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu • Porażenia nerwów czaszkowych (szczególnie jedno- lub obustronne nerwu VII) • Zapalenie korzeni nerwowych i nerwów
<ul style="list-style-type: none"> • Zespoły późne (typowe) 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatie • Poliradikuloneuropatie czuciowo-ruchowe • Zapalenie mózgu i rdzenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i rdzenia

nia niezbędnej do ich wzrostu N-acetyl glukozaminy stanowiącej składnik tkanki łącznej. Predyspozycje *B. burgdorferi* do zajmowania OUN wynikają prawdopodobnie zarówno z neurotropizmu szczepu, jak i specyficznej, odmiennej immunologicznie sytuacji OUN zwanej „immunitetem” czy przywilejem immunologicznym mózgu, zapewnianym przez barierę krew–mózg. Molekularny mechanizm inwazji tkanek przez *B. burgdorferi* nie jest, jak dotychczas, w pełni poznany. Do układu nerwowego krętki dostają się głównie naczyniami krwionośnymi, ale możliwa jest zarówno droga neurogenna, jak i limfatyczna [5].

Wydaje się, że istnieje więcej niż jeden mechanizm odpowiadający za zmiany powstające w OUN. Bezpośrednia interakcja krętków z komórką nerwową powoduje jej uszkodzenie, a ponadto wzbudza odpowiedź immunologiczną przeciwko tym bakteriom. W neuroborelioze wykazano istniejącą limfocyto-T- i B-zależną autoreaktywność przeciwko endogennym strukturom neuronów. Ich obecność w powiązaniu z antygenami ze wzbogaconą frakcją 41 kDa flageliny może spowodować uruchomienie mediatorów prozapalnych, prowadząc do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Zapalne i angiopatyczne zmiany nerwów obwodowych mogą powodować uszkodzenia aksonów, dając w efekcie obwodową neuropatię [5, 6].

Objawy neurologiczne mogą się pojawić już w czasie lokalnej zmiany skórnej — rumienia wędrującego (EM, *erythema migrans*) (ryc. 2). U części chorych z EM stwierdzono obecność materiału genetycznego krętków w płynie mózgowo-rdzeniowym. Uważa się, że istnieje wiele infekcji tak zwanych cichych, w OUN w czasie trwania boreliozowego zapalenia stawów. Różnorodność objawów i wielkość rumienia są uwarunkowane indywidualną, genetycznie kontrolowaną odpowiedzią immunologiczną. Ponadto współistnienie jednoczesnego, innego zakażenia, na przykład wirusem kleszczowego zapalenia mózgu, czy *Anaplasma*

phagocytophilum wpływa na status immunologiczny gospodarza [4, 5].

Objawy związane z zajęciem OUN można podzielić na wczesne i późne. Uszkodzone mogą być różne struktury układu nerwowego: wyściółka opony OUN, *parenchyma* mózgowa, nerwy obwodowe (tab. 1).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych to bezpośredni wynik zaatakowania układu nerwowego krętkiem *B. burgdorferi* [2, 3]. Występuje u 5–15% chorych w pierwszych miesiącach po zakażeniu. Początkowo przebiega jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych podstawy mózgu (płatów skroniowych), niekiedy już w czasie EM (ryc. 2).

Do objawów należą przede wszystkim bóle głowy o niezbyt intensywnym nasileniu, bóle szyi, sztywność karku, od minimalnej do łagodnej, trwającej niekiedy zaledwie kilka godzin. Charakterystyczne są objawy ogólne, takie jak: zmęczenie, bóle stawowe, mięśniowe, czasem gorączka. W pierwszych 2 tygodniach badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zazwyczaj nie wykazuje zmian. W tym okresie rzadko stwierdza się objawy neurologiczne. Między 3. tygodniem a 3. miesiącem po zakażeniu mogą wystąpić także objawy porażenia nerwów czaszkowych i radikulopatie (ryc. 2, 3). Współistnienie objawów limfocytarne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zespołu korzeniowego i porażenia nerwów czaszkowych nazywane jest triadą Bannwartha. W zespole tym może dominować zespół korzeniowy lub porażenie nerwu czaszkowego, przy nikłych lub nieobecnych objawach oponowych, co sprawia, że chorych tych niekiedy leczy się ambulatoryjnie, objawowo z powodu radikulalgii lub porażenia nerwu VII, bez leczenia etiologicznego [2, 3] (tab. 2, ryc. 3).

W płynie mózgowo-rdzeniowym pojawia się pleocytoza z przewagą limfocytów, podwyższone stężenie białka z prawidłowym stężeniem glukozy. Obecne są przeciwciała przeciw krętkom *B. burgdorferi* w klasie IgM i IgG [2, 3].



Rycina 3. Obustronne porażenie nerwu VII w przebiegu zespołu Bannwartha

Tabela 2. Objawy mogące towarzyszyć zapaleniu opon mózgowo rdzeniowych z zajęciem nerwów czaszkowych i rdzeniowych

Objawy	Nerw czaszkowy/korzenie
Dwojenie	Nerwy III, IV, VI
Drętwienie, cierpięcie twarzy, ból i parestezje	Nerw V
Objaw Bella	Nerw VII
Utrata słuchu, zawroty głowy	Nerw VIII
Dysfagia lub chrypka	Nerwy IX, X
Oslabienie mięśni szyi	Nerw XI
Niedowład mięśni języka	Nerw XII
Oslabienie mięśni karku	C1–C7
Niedowład mięśni brzucha	Th7–12

Zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego jest najcięższą postacią neuroboreliozy. Występuje u 0,1% zakażonych *B. burgdorferi* i może się pojawić w każdym okresie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W zależności od zajętych struktur może przebiegać z zaburzeniami świadomości, z wodogłowiem, z zaburzeniami oddechowymi, objawami ogniskowymi, niedowładem spastycznym lub wiotkim oraz z zaburzeniami oddawania moczu. Zapalenie może dotyczyć rdzenia kręgowego na każdej jego wysokości. Krętki *B. burgdorferi* w tkance nerwowej mózgu selektywnie łączą się z oligodendroglejem, który między innymi jest odpowiedzialny za wytwarzanie mieliny w OUN. Wielogniskowe zmiany w istocie białej można wykazać w badaniu MRI. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w tych stanach wykazuje pleocytozę z przewagą limfocytów, niewielkie lub średnie podwyższenie stężenia białka oraz prawidłowe stężenie glukozy.

W przypadku zakażenia przewlekłego obserwuje się zaburzenia wewnątrzoponowej produkcji immunoglobulin [2, 3].

Radikulopatie i polineuropatie wywołane zakażeniem *B. burgdorferi* rzadziej spotyka się w Stanach Zjednoczonych niż w Europie. Jednym z najczęstszych objawów, uważanym za charakterystyczny, jest niedowład lub porażenie nerwu VII, jedno- lub obustronne, które może się pojawić jednocześnie z EM (ryc. 2).

Chorzy z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych często skarżą się na objawy neuropatii w postaci drętwienia, mrowienia i pieczenia, głównie kończyn. U tych chorych rzadko stwierdza się osłabienie siły mięśniowej lub zanik mięśni. Wywiad i badanie z trudem pozwalają odróżnić zmiany korzeniowe (*radiculitis*) od zmian w nerwach obwodowych (*neuritis*) [3]. *Radiculitis* zwykle jest spowodowane bezpośrednią inwazją krętków do ko-

rzeni nerwowych, co powoduje, iż po zastosowaniu antybiotyków objawy szybko ustępują. Neuropatie pierwotnie aksonalne, których pojawienie wiąże się z zaburzeniami immunologicznymi, słabiej odpowiadają na leczenie antybiotykami. Mimo że zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i porażenie nerwu VII są najczęstszymi objawami neuroboreliozy, opisano również zajęcie innych nerwów czaszkowych, co może wiązać się z ich usytuowaniem na podstawie mózgu. Niekiedy objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych mogą być niemal nieuchwytnie, a w obrazie klinicznym dominują zaburzenia wynikające z zajęcia nerwów czaszkowych (ryc. 3).

Objawy neuropatii w kończynach mogą być ostre i o znacznym nasileniu. Występują zaburzenia czucia, ból, drętwienia, niedowład. Niekiedy są łagodne, przebiegają wolniej, ale mają charakter postępujący. Zaburzenia czucia są wówczas mniej nasilone, niedowład jest niewielki, często trudno jest precyzyjnie określić lokalizację zmian [2].

Wydaje się, że istnieje więcej niż jeden mechanizm odpowiadający za zmiany powstające w układzie nerwowym. Bezpośrednia interakcja krętków z komórką nerwową powoduje jej uszkodzenie oraz wzbudza odpowiedź immunologiczną przeciwko tym bakteriom. W neuroboreliozie wykazano istnienie autoreaktywności przeciwko endogennym strukturalnym neuronów. Ich obecność w powiązaniu z antygenami ze wzbogaconą frakcją 41 kDa flagelliny może spowodować uruchomienie mediatorów prozapalnych. Zapalne i angiopatyczne zmiany nerwów obwodowych mogą powodować uszkodzenia aksonów, w efekcie prowadząc do obwodowej neuropatii [2, 3, 5]. Podobieństwo antygenów obcych do własnych, zwane molekularną mimikrą, jest jedną z przyczyn autoagresji w wielu chorobach neurologicznych [6]. Na mechanizm autoimmunologiczny w boreliozie wskazują obserwowane powikłania po szczepieniach z użyciem szczepionki opartej na antygenie OspA, takie jak przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna oraz wieloogniskowa neuropatia ruchowa. Mimo że zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i porażenie nerwu VII są najczęstszymi objawami neuroboreliozy, opisano już zajęcie innych nerwów czaszkowych, co może się wiązać z ich usytuowaniem na podstawie mózgu. Ponadto zwraca się uwagę na opisywane od niedawna przypadki objawu piersiowo-brzusznego w postaci porażenia mięśni brzucha. Pfadenhauer i wsp. [7] opisują zmiany u 11 spośród 90 chorych z wczesną postacią boreliozy z Lyme. W większości neuropatia pier-

sowo-brzuszna z porażeniem mięśni brzucha była obustronna i zajmowała dolną połowę brzucha. Zwykle zajęte były korzenie Th 7–12, z zajęciem więcej niż 3 segmentów, w większości obustronnie (69%) [7]. W piśmiennictwie opisuje się piersiowe radikuloneuropatie objawiające się bólem w okolicy pleców z widocznym porażeniem mięśni brzucha. Postać taką obserwowano w materiale własnym.

Objawy dotyczące kończyn mogą naśladować mechaniczne monoradikulopatie, na przykład w dyskopatiach. Ich częste występowanie w kończynie ułtutej przez kleszcza może sugerować, że krętki wędrują wzdłuż nerwów obwodowych zajętej kończyny [3, 4]. Diraison i wsp. [8] opisują zapalenie wielokorzeniowo-nerwowe z licznymi nawrotami po zakończeniu leczenia, mimo poprawy po dożylnym podaniu gammaglobuliny poliwalentnej. Cytowani autorzy wyróżniają 2 rodzaje zmian: *meningoradiculoneuritis* ze zmianami aksonalnymi i *poliradiculoneuritis* z demielinizacją. Bardziej rozległe objawy neuropatii mogą odpowiadać zajęciu splotu barkowego lub lędźwiowo-krzyżowego, rozproszone mogą naśladować zespół Guillaina-Barrego, co niekiedy jest bardzo trudne do zróznicowania. Za neuroborelioza może przemawiać obecność pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w badaniach elektrofizjologicznych brak jest dowodu na obwodową demielinizację. Obraz kliniczny u niektórych pacjentów może odpowiadać przewlekłej mononeuropatii mnogiej, ze szczególnym upośledzeniem funkcji ruchowych, z wyraźnym osłabieniem kończyny. Wytłumaczenie, że wczesne objawy są spowodowane uszkodzeniem korzeni nerwowych czaszkowych lub obwodowych w miejscu przejścia przez zainfekowaną przestrzeń podpajęczynówkową, wydają się niewystarczające. W wykonywanych biopsjach obwodowych nerwów czuciowych zgodnie wykazano utratę dystalnego odcinka aksonu i obecność nacieków okołonaczyniowych. Wyniki badań elektrofizjologicznych u chorych z zapaleniem oponowo-korzeniowym w boreliozie wykazują zaburzenia funkcji, zarówno czuciowych, jak i ruchowych. W przypadkach przewlekłych zmiany lokalizują się wewnątrz kanału kręgowego i poza nim, bez towarzyszących cech zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Charakter występujących zaburzeń oraz ustępowanie ich pod wpływem antybiotykoterapii pozwalają przypuszczać, że w patogenezie neuropatii w przebiegu boreliozy mogą odgrywać rolę zmiany naczyniowe. Kindstrandt i wsp. [9] w późnej boreliozie wykazali obecność głównie polineuropatii czuciowej,



Rycina 4. *Acrodermatitis chronica atrophicans*, często ze współistniejącymi zaburzeniami czucia

dotyczącej dużych nerwów; w badaniu była to głównie neuropatia aksonalna. Nie stwierdzono zmian typu *vasculitis*. Zaburzenia czucia towarzyszą często przewlekłym zmianom skórny *Acrodermatitis chronica atrophicans* (ryc. 4).

Maimone i wsp. [10] za pomocą metody PCR wykazali obecność materiału genetycznego *B. burgdorferi* w obwodowym układzie nerwowym, a uwidoczniony kompleks atakujący, składający się z komplementu i makrofagów otaczających naczynia epineuronalne oraz endoneuronalne, wskazuje, że neuropatia ma podłoże immunologiczne.

Badania EMG, potencjały wywołane mają niewielką wartość dla potwierdzenia etiologii krętkowej. W sposób precyzyjny pozwalają jednak określić charakter uszkodzenia, rodzaj zajętych włókien (ruchowe, czuciowe, autonomiczne), charakter zmian (aksonalne, demielinizacyjne, mieszane) i rozległość procesu (poliradikuloneuropatie, polineuropatia, wielogniskowa mononeuropatia), jak również obiektywnie ocenić wpływ terapii oraz zmiany w przebiegu choroby.

W przebiegu boreliozowego limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych opisano utratę słuchu. W surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono wysokie miana przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* w klasie IgM i IgG. Słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu (audiometria obiektywna) wykazują zaburzenie morfologii zapisu, wskazujące na neurogeny charakter upośledzenia słuchu [11]. Inne objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego polegały na utrzymujących się przez kilka miesięcy drżeniach pęczkowych (fascykulacjach) mięśni twarzy, mięśni gałkoruchowych oraz powiek, a także zaburzeniach równowagi. Objawom tym towarzyszył odczyn limfocytarny w płynie mózgowo-rdzeniowym (obserwacje

własne). Dotychczas nie wyjaśniono, czy procesy patologiczne rozwijają się tylko w korzeniach nerwowych. Trudna do wyjaśnienia jest utrata końcowej części aksonu, gdyż zaburzenia wewnątrz przestrzeni podpajęczynówkowej mogą tylko zniszczyć centralną wypustkę grzbietową korzenia komórki zwoju czuciowego, pozostawiając ciało komórki w łączności z jego aksonem obwodowym [2, 3].

Encefalopatie o łagodnym przebiegu są bardzo częstym zaburzeniem u niektórych pacjentów, przy czym ich pochodzenie jest niejasne. Początkowo obserwowano je u chorych z boreliozowym zapaleniem stawów. Do objawów encefalopatii należą: rozdrażnienie, zmiana osobowości, senność, ospałość, upośledzenie pamięci, trudności w skupieniu uwagi i szybkości myślenia oraz zaburzenia artykulacji. Ogólnie, stwierdza się gorszą sprawność umysłową. Natężenie objawów jest zmienne: jednego dnia prawie w ogóle nie występują, a w ciągu kilku dni mogą przejść w głębokie otępienie [3, 12, 13].

Objawy psychiczne

Wiele objawów, które mogą wystąpić w boreliozie, jest podobnych do zaburzeń psychicznych innego pochodzenia. Objawy najczęściej spotykane w depresji, takie jak: labilność emocjonalna, drażliwość, zmęczenie, upośledzenie koncentracji, problemy z pamięcią, zaburzenia snu, nie są swoiste dla tej krętkowicy. Zaburzenia psychiczne pojawiające się w przebiegu boreliozy mogą wynikać nie tylko z aktywnego procesu zapalnego tkanki nerwowej, ale mogą być psychologiczną konsekwencją przewlekłej choroby stawowej.

Na podstawie obrazu klinicznego proponuje się podział neuroboreliozy z uwzględnieniem objawów psychicznych na 3 stadia:

- I stadium, w którym dominuje fibromialgia — bolesność mięśni, drżenia pęczkowe mięśni i łagodna depresja;
- II stadium, obejmujące limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie wielonerwowe oraz organiczne zaburzenia psychiczne w postaci zaburzeń afektywnych oraz osobowości;
- III stadium — przewlekłe, objawiające się zapaleniem mózgu i rdzenia, połączonym z otępieniem, psychozami organicznymi oraz jądłowstrętym psychicznym [12, 13].

U chorych z boreliozą często obserwuje się zmęczenie (94%) i zaburzenia pamięci (83%), fotofobię (światłowstręt) — 70%, nadwrażliwość na migające światło komputera lub odbiornika telewizyjnego, światła samochodu, jarzeniówki, uniemożli-

wiające jazdę samochodem lub wychodzenie z domu. Występuje również nadwrażliwość na dźwięki połączona z oczopląsem, nudnościami, wymiotami i agresją (30%). Ponadto obserwuje się nadwrażliwość na dotyk, smak i węch (20%), wysoką drażliwość, zaburzenia nastroju (84%), idiosynkrazje (69%), dezorientację przestrzenną (57%) [12, 13].

Uszkodzenie w przebiegu neuroboreliozy różnych struktur anatomicznych mózgu może prowadzić zarówno do apatii, jak i agresji, a wynika to z zakłócenia procesów hamujących, pobudzających, kojarzeniowych i zaburzeń koordynacji. Deficyt spowodowany przez *B. burgdorferi* związany ze zwiększonym ryzykiem zachowań agresywnych może obejmować: obniżoną tolerancję na frustrację, co może prowadzić do stałego rozdrażnienia, wybuchów złości, nadaktywności, braku aktywności, na przykład w sferze seksu, różnych form obsesji, natręctw myślowych, nadwrażliwości na bodźce akustyczne, świetlne, zaburzenia emocjonalne i tendencje samobójcze [13].

W neuroborelioze częściej jednak spotyka się objawy encefalopatii. Łagodna przewlekła encefalopatia może być najpowszechniejszym objawem neurologicznym w późnej borelioze. Do skarg najczęściej wymienianych przez pacjentów należą: utrata pamięci, zaburzenia snu i zmęczenie [13]. Analiza zaburzeń snu u chorych z boreliozą z Lyme wykazuje trudności w zasypianiu, wybudzanie się w nocy, senność w ciągu dnia, drętwienie, „szarpanie” kończyn dolnych [13]. Połowa chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych *B. burgdorferi* ma wzmózoną senność, labilność emocjonalną, depresję, zaburzenia pamięci i koncentracji oraz zaburzenia zachowania [12]. Nielezione dolegliwości mogą się utrzymywać całymi miesiącami. Neuroboreliozę ze zmianami psychicznymi częściej opisuje się w Europie niż w Stanach Zjednoczonych [12]. Większość autorów podkreśla, że pacjenci z przewlekłą boreliozą zgłaszają dolegliwości ze sfery psychicznej w postaci stałego zmęczenia, z często towarzyszącymi zaburzeniami pamięci i koncentracji, z ubytkami pamięci świeżej i późnej, pamięci słuchowo-werbalnej, wzrokowej, zdolności przyswajania oraz zapamiętywania nowych informacji. Ponadto istnieją trudności zarówno w skupieniu uwagi, jak i rozwiązywaniu problemów [12].

Post Lyme syndrome/przewlekła borelioza

Do grupy zaburzeń związanych z układem nerwowym należą tak zwane *post Lyme syndrome*,

chronic Lyme syndrom, *post-treatment Lyme disease* lub borelioza przewlekła, stanowiące trudny problem kliniczny. W porównaniu z grupą kontrolną osób z rozpoznaną i leczoną boreliozą z Lyme chorzy częściej skarżą się na zmęczenie, bóle mięśniowe, parestezje, gorszą koordynację, nieuwagę, labilność emocjonalną oraz zaburzenia snu.

Utrzymujące się dolegliwości po leczeniu antybiotykiem, w większości subiektywne, bardzo trudno poddają się leczeniu.

Steere [14] przedstawia hipotezę, że przewlekłe zakażenie *B. burgdorferi* wywołuje immunologiczne lub neurohormonalne procesy w mózgu, które powodują przewlekły ból, zaburzenia poznawcze, zmęczenie, utrzymujące się mimo zniszczenia krętków za pomocą antybiotyków. Według autora szczególnie podatni są chorzy z istniejącym już wcześniej zespołem lękowo-depresyjnym.

Rozpoznanie

W rozpoznaniu neuroboreliozy niezwykle istotny jest wywiad uwzględniający pobyt w terenie endemicznym: rekreacyjny, zawodowy czy tylko okazjonalny, narażający na ukłucie przez zakażone kleszcze. Jednak brak danych w wywiadzie o ukłuciu nie wyklucza zakażenia krętkiem *B. burgdorferi*. Ważną informacją jest obecność w przeszłości objawów mogących odpowiadać którejś z postaci boreliozy, szczególnie zaś EM, czy zapalenia stawów. Objawy neurologiczne występujące w neuroborelioze nie są swoiste, jedynie sposób czy chronologia ich rozwijania się może nasuwać podejrzenie choroby z Lyme.

Potwierdzenie choroby w sposób klasyczny, jakim jest wyhodowanie na podłożu Barboura-Stoennera-Kelly'ego (BSK) krętków z płynu mózgowo-rdzeniowego, jest raczej mało użyteczne, z uwagi na niewielki procent dodatnich hodowli. Obecność materiału genetycznego krętków można potwierdzić metodą PCR, niezalecaną jednak w rutynowej diagnostyce. Polimerazowa reakcja łańcuchowa, poza pewnymi ograniczeniami technicznymi, ma tę wadę, że nie pozwala odróżnić żywych krętków od ich fragmentów. Badanie to potwierdza więc etiologię, lecz nie daje informacji na temat aktywności procesu. W płynie mózgowo-rdzeniowym, w przebiegu zapalenia opon, u 40–50% PCR jest dodatnie. Metodę tę stosuje się raczej na materiale tkankowym.

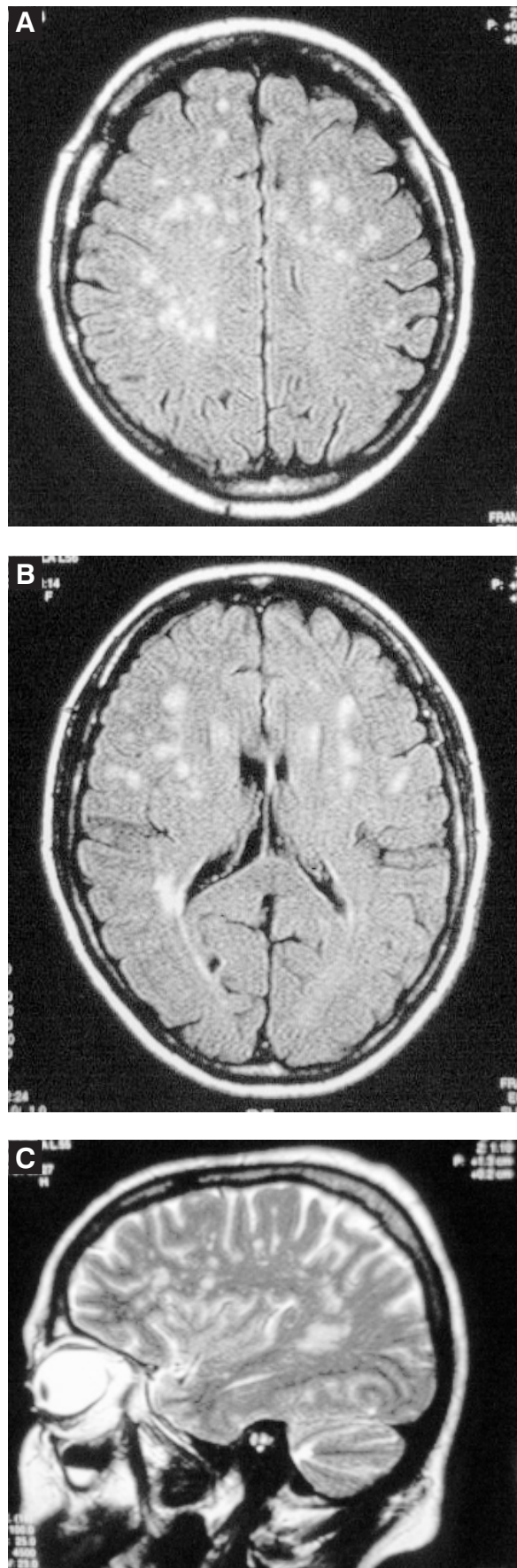
Najpowszechniejszym sposobem potwierdzenia rozpoznania jest wykrycie przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w badaniach wykonanych metodą ELISA,

a potwierdzonych metodą *Western-blot*. Miano przeciwciał powinno rosnąć wraz z trwaniem zakażenia OUN. W pierwszych tygodniach choroby wynik serologiczny może być negatywny. W piśmiennictwie udokumentowano opisy chorych zarówno z EM, jak i z powikłaniami neurologicznymi bez wykrywalnych przeciwciał skierowanych przeciw *B. burgdorferi*.

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym w postaci pleocytozy pojawiają się zwykle między 3. tygodniem a 3. miesiącem po zakażeniu. W rozmarze dominują limfocyty i monocyty. Stąd zapalenie to może być rozpoznane jako wirusowe lub aseptyczne. Podobnie jak w wirusowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych proces chorobowy może ustąpić bez leczenia. Cofanie się zmian ma jednak zwykle miejsce pod wpływem antybiotyku po 3–4 miesiącach. Brak poprawy po antybiotyku przemawia przeciwko *Lyme meningitis*. Często obserwowany jest wzrost stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym. U niektórych pacjentów można wykazać w płynie mózgowo-rdzeniowym pasma oligoklonalne immunoglobulin, które reprezentują specyficzną odpowiedź na czynnik zakaźny. Podwyższone stężenie IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym może się utrzymywać nawet do roku.

Badanie EEG, EMG i potencjały wywołane mają niewielką użyteczność w potwierdzeniu etiologii.

Tomografia komputerowa jest techniką obrazową bardzo przydatną w diagnostyce zakażeń OUN, jednak zmiany w neuroboreliozie są spotykane stosunkowo rzadko i nie są specyficzne dla tej choroby. W pojedynczych doniesieniach opisano występowanie w istocie białej ognisk hipodensji okołokomorowej i podkorowej (ryc. 5), wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego, zaniku mózgu, wodogłowia komunikującego. W badaniach Ustymowicza i wsp. [15] zmiany w MRI stwierdzono u 50% badanych. Obserwowano zanik korowo-podkorowy, pojedyncze oraz mnogie, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i FLAIR ogniska w istocie białej. Umiejscowione one były okołokomorowo oraz podkorowo. U 2 pacjentów wykazano obecność ognisk hiperintensywnych w obrazach T2 zależnych i FLAIR w pniu mózgu. W badaniu spektroskopowym ^1H MRS u chorego z objawami encefalopatii wykazano nieprawidłowe stosunki metabolitów w obrębie ocenianego obszaru. Wykazane zmiany u innych chorych pozwoliły uwidocznienie odchylenia we wczesnej fazie choroby, gdy obraz MR jest jeszcze prawidłowy. Wykazane nieprawidłowości w poziomach metaboli-



Rycina 5. Zmiany demielinizacyjne u chorej z boreliozą z Lyme

tów mogą sugerować przewlekły proces zapalny z zanikiem komórek nerwowych oraz zaburzenia ich funkcji. Zmiany te obserwowano też w przebiegu demielinizacji [15].

W leczeniu stosuje się antybiotyki. Lekiem z wyboru jest to cefalosporyna III generacji, na przykład ceftriaxon w dawce 2–4 g na dobę, przez okres przynajmniej 1 miesiąca, chociaż niektórzy autorzy sugerują stosowanie antybiotyków dłużej (do 2 mies.). W pierwszej fazie choroby podaje się leki przeciwozrętkowe (np. mannitol), w leczeniu przeciwzapalnym nieswoistym można wykorzystać niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak: kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, piroksydam. Kortykosteroidy powinno się stosować tylko w ciężkich przypadkach, kiedy zapalenie przedłuża się i nie ma odpowiedzi na leczenie niesteroidowe.

Jednym z warunków rozpoznania neuroboreliozy jest ustępowanie objawów choroby pod wpływem stosowanego leczenia antybiotykami. Niekiedy objawy neuroboreliozy utrzymują się mimo stosowanej antybiotykoterapii, co może wynikać z faktu, że martwe patogeny, po niepełnej degradacji, podtrzymują lokalny, autonomiczny proces zapalny. Przyczynia się do tego mała plastyczność i zdolność regeneracyjna OUN.

Uszkodzenie tkanki nerwowej może być zbyt rozległe, by uzyskać kliniczne pełne wyzdrowienie. Przyczyną może być opóźnienie leczenia spowodowane późnym rozpoznaniem, zbyt mała dawka antybiotyku lub też krótkie jego podawanie. Choroba z Lyme powinna być włączona do diagnostyki różnicowej w dużej grupie zespołów neurologicznych. W przypadku neuroboreliozy niezbędne są badania, które doprowadzą do lepszego rozpoznania, skuteczniejszego leczenia oraz zrozumienia mechanizmów patogenetycznych encefalopatii czy *post Lyme syndrome*.

Należy zwrócić uwagę, że postaci neuroboreliozy, szczególnie przewlekłej, mogą odpowiadać symptomatologii innych chorób, szczególnie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*), początkowym etapom procesów rozrostowych, stwardnieniu bocznemu zanikowemu (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*) czy pewnym chorobom psychicz-

nym. Duże podobieństwo objawów klinicznych występujących w neuroboreliozy i SM — chorobie o niepomyślnym rokowaniu — powoduje, że wiele osób poszukuje potwierdzenia krętkowej etiologii swojej choroby i weryfikacji wcześniej postawionego rozpoznania.

Rozpoznanie neuroboreliozy opiera się na obrazie klinicznym oraz na badaniach pomocniczych, potwierdzających etiologię zespołu. Objawy neurologiczne mogą się pojawiać w znacznym odstępnie czasowym po ukłuciu przez kleszcza i nie zawsze bywają poprzedzone innymi postaciami boreliozy. O neuroboreliozy należy pamiętać przy niejasnych objawach neurologicznych u chorych, nawet krótko przebywających na terenie endemicznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Fallon B.A., Kochevar J.M., Gaito A. i wsp. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatric Clin. North Am.* 1998; 21: 693–703.
2. Zajkowska J., Pancewicz S., Hermanowska-Szpakowicz T. Neuroborelioza. *Neur. Neurochir. Pol.* 1998; 32, 1: 111–124.
3. Zajkowska J., Hermanowska-Szpakowicz T., Kondrusik M. i wsp. Zespoły neurologiczne w boreliozy z Lyme. *Pol. Merk. Lek.* 2000; 9 (50): 584–588.
4. Coyle P.K., Schutzer S.E. Neurologic Aspects of Lyme disease. *Med. Clin. North Am.* 2002; 86: 261–284.
5. Zajkowska J., Hermanowska-Szpakowicz T. Nowe aspekty patogenetycznej boreliozy z Lyme. *Przegl. Epidemiol.* 2002; 56 (supl.), 1: 57–67.
6. Ercolini A.M., Miller S.D. Role of immunologic cross-reactivity in neurological diseases. *Neurol. Res.* 2005; 27 (7): 726–733.
7. Pfadenhauer K., Schonsteiner T., Stohr M. Thoraco-abdominal manifestation of stage II Lyme neuroborreliosis. *Nervenarzt* 1998; 69 (4): 296–299.
8. Diraison P., Lheveder G., Lanusse S. i wsp. Acute polyradiculoneuritis and Lyme disease. *Rev. Neurol. (Paris)* 1997; 153 (6–7): 433–435.
9. Kindstrand E., Nilsson B.Y., Hovmark A. i wsp. Polyneuropathy in late Lyme borreliosis — a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 101 (1): 47–52.
10. Maimone D., Villanova M., Stanta G. i wsp. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA and complement membrane attack complex deposits in the sural nerve of a patient with chronic polyneuropathy and tertiary Lyme disease. *Muscle Nerve* 1997; 20 (8): 969–975.
11. Zajkowska J., Snarska-Furta I., Rogowski M. Trwałe uszkodzenie słuchu w przebiegu neuroboreliozy. *Pol. Merk. Lek.* 1998; 4, 20: 98–99.
12. Rudnik-Szafaj I., Popławska R., Zajkowska J. i wsp. Zaburzenia psychiczne występujące w przebiegu choroby z Lyme. *Pol. Merk. Lek.* 2001; 65: 460–462.
13. Zajkowska J., Popławska R., Pancewicz S. Zaburzenia psychiczne w przebiegu neuroboreliozy — obserwacje własne. *Psychiatr. Pol.* 1999; 6: 939–946.
14. Steere A., Coburg J., Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1093–1101.
15. Ustymowicz A., Zajkowska J. Zastosowanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce neuroboreliozy. *Pol. J. Radiol.* 2003; 68 (1): 50–53.

Wszystkie zdjęcia pochodzą ze zbiorów Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji (fot. J. Zajkowska).