

ĆWIK-BŁOTNICKA, Dominika, BIENKO, Karolina, BIALEK, Justyna, BORCZYK, Joanna, WIĘCKOWSKA-DEROŃ, Marta & LESZCZ, Monika. Clinical manifestations of neuroborreliosis in children – review of literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;21(1):54-61. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.21.01.006>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43283>
<https://zenodo.org/record/7848150>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 24.03.2023. Revised: 27.03.2023. Accepted: 20.04.2023. Published: 20.04.2023.

Clinical manifestations of neuroborreliosis in children – review of literature

Manifestacje kliniczne neuroboreliozy u dzieci – przegląd literatury

Dominika Ćwik-Blotnicka

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
<https://orcid.org/0009-0003-2556-2800>
cwikblotnicka@gmail.com

Karolina Bieńko

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0001-7070-9224>
bienkokarolina96@gmail.com

Justyna Białek

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie
<https://orcid.org/0000-0002-8447-3395>
justynabialek11@gmail.com

Joanna Borczyk

Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
<https://orcid.org/0009-0003-5757-6668>
asiaborczyk1@gmail.com

Marta Więckowska-Deroń

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-7811-8370>
m.wieckowska9513@gmail.com

Monika Leszcz

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Radzynie Podlaskim
<https://orcid.org/0000-0002-2041-5890>
monika1leszcz@gmail.com

Abstract

Introduction: The most common tick-borne disease caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi* is Lyme disease. It is characterized by a variety of disorders: dermatological, rheumatological, cardiological and neurological. Neuroborreliosis is defined as an involvement of the nervous system, and it is the second most common form of infection in children (10-15% of those infected).

The aim of the study: To review the available materials and presentation of the current state of knowledge on the various manifestations of neuroborreliosis in children.

Material and method: Databases such as PubMed and Google Scholar were searched. Literature was searched using the keywords: Lyme disease, neuroborreliosis, borreliosis, facial nerve paralysis, and pediatric population. The materials obtained in this way were analyzed in terms of compliance with the subject of the work.

Results: Typical clinical manifestations of neuroborreliosis in children are facial nerve palsy and meningitis. Neuroborreliosis is the cause of 50% of all cases of bilateral facial nerve palsy in children. Multiple cranial and peripheral neuritis, myelitis, cerebral vasculitis and, consequently, the formation of intracranial aneurysms are less common manifestations of infection.

Conclusions: The symptoms of neuroborreliosis are non-specific. This makes it difficult to make an accurate diagnosis. Even if no information on tick bite or erythema migrans has been obtained from the clinical history, neuroborreliosis should be considered in the differential diagnosis, especially in Lyme-endemic areas.

Keywords: Lyme disease, neuroborreliosis, borreliosis, facial nerve paralysis, pediatric population

Abstrakt

Wprowadzenie: Najpowszechniejszą chorobą przenoszoną przez kleszcze, wywołaną przez krętka *Borrelia burgdorferi* jest borelioza. Cechuje się różnorodnymi zaburzeniami, w tym dermatologicznymi, reumatologicznymi, kardiologicznymi i neurologicznymi. Neuroborelioza definiowana jest jako zajęcie układu nerwowego i jest drugą najczęstszą postacią zakażenia u dzieci (10-15% zakażonych).

Celem pracy: był przegląd dostępnych materiałów i prezentacja aktualnego stanu wiedzy na temat różnych manifestacji neuroboreliozy u dzieci

Materiały i metody: Przeszukane zostały bazy danych, takie jak PubMed i Google Scholar. Użyto słów kluczowych: neuroborelioza, borelioza, choroba z Lyme, porażenie nerwu twarzowego. Uzyskane w ten sposób materiały przeanalizowano pod kątem zgodności z tematem pracy.

Wyniki: Typowymi manifestacjami klinicznymi neuroboreliozy u dzieci są: porażenie nerwu twarzowego i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Neuroborelioza jest przyczyną 50% wszystkich przypadków obustronnego zapalenia nerwu twarzowego u dzieci. Zapalenie wielu nerwów czaszkowych i obwodowych, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń mózgowych i w konsekwencji powstanie tętniaków wewnątrzczaszkowych to zdecydowanie rzadsze manifestacje zakażenia.

Wnioski: Objawy neuroboreliozy są niespecyficzne co stwarza trudności w postawieniu trafnego rozpoznania. Nawet jeśli z wywiadu klinicznego nie uzyskano informacji dotyczącej ugryzienia przez kleszcza czy wystąpienia rumienia wędrującego należy brać pod uwagę neuroboreliozę w diagnostyce różnicowej zwłaszcza na terenach endemicznych dla boreliozy.

Słowa kluczowe: choroba z Lyme, neuroborelioza, borelioza, porażenie nerwu twarzowego, populacja pediatryczna

Wprowadzenie

Borelioza (choroba z Lyme) jest najpowszechniejszą chorobą przenoszoną przez kleszcze, wywołaną przez krętka *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Transfer krętków na człowieka dokonuje się przez wektory, którymi są kleszcze *Ixodes ricinus*. Choroba charakteryzuje się różnorodnymi zaburzeniami, w tym dermatologicznymi, reumatologicznymi, kardiologicznymi i neurologicznymi [1]. Zajęcie układu nerwowego (neuroborelioza) występuje u 10-15% pacjentów zakażonych krętkami. Garin and Bujadoux w 1922 roku opisali pierwszy przypadek pacjenta, którego objawy wskazywały na neuroboreliozę [2]. Objawy ze strony układu nerwowego są drugą pod względem częstości postacią zakażenia i mogą ujawnić się tuż po ekspozycji lub po dłuższym czasie od ukąszenia [3]. Limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przebiegające z neuropatią czaszkową lub bez to najczęstsza manifestacja neuroboreliozy u dzieci. Objawia się jako: ból głowy, łagodna sztywność karku, bóle mięśniowe, gorączka, zmęczenie [4]. Na obszarze endemicznym w Europie Północnej typowym objawem klinicznym u dzieci jest porażenie nerwu twarzowego, bez lub zdecydowanie częściej z towarzyszącymi objawami łagodnego zapalenia opon mózgowych [5]. W retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu kohortowym dzieci w Polsce z 2020 roku, wykazano, że drugą co do częstości przyczyną infekcji OUN (22% wszystkich przypadków aseptycznych infekcji OUN) stanowiło kleszczowe zapalenie mózgu i neuroborelioza z Lyme [6].

Etiologia zakażenia

W 1982 roku Burgdorfer i współpracownicy wyizolowali czynnik zakaźny wywołujący chorobę z Lyme, którym jest *Borrelia burgdorferi*. Jest to bakteria gram ujemna, należąca do rodziny Spirochaetaceae [6]. Występuje w Ameryce Północnej, Europie i Azji. Początkowo uważano, że jest to pojedynczy gatunek. Analizy DNA pomogły wykazać, że jest to w rzeczywistości grupa blisko spokrewnionych podgatunków, zwanych łącznie *Borrelia burgdorferi sensu lato* [2]. Opisano co najmniej 18 różnych genotypów, z których 3 wywołuje większość objawów u człowieka: *B. afzelii*, *B. garinii*, and *B. burgdorferi sensu stricto*. Inne sporadycznie izolowane od człowieka obejmują *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* i *B. bissetii* [1]. Za objawy ze strony układu nerwowego (neuroboreliozę) odpowiada *Borrelia garinii*, która wykazuje neurotropizm [8,9] i występuje głównie na obszarze Europy, dlatego neuroboreliozę częściej rozpoznaje się w Europie niż w Ameryce Północnej [10].

Patomechanizm zakażenia

B. burgdorferi bytuje wewnątrz kleszcza i przenoszony jest na człowieka w skutek zmienionej ekspresji białek powierzchniowych (Osps). Szczepy *B. burgdorferi* mają zwykle trzy główne Osps (*OspA*, *OspB*, *OspC*) [4]. Ekspresja *OspA* daje możliwość aby *B. burgdorferi* przetrwał w jelitach kleszcza [2] natomiast ekspresja *OspC* ułatwia migrację krętka z jelita kleszcza do gruczołów ślinowych. Podczas pobierania krwi przez kleszcza, *B. burgdorferi* wytwarza *OspC* i atakuje gruczoły ślinowe kleszcza przed migracją wraz ze śliną do skóry żywiciela [11]. Odkryto również receptor kleszcza (TROSPA), który jest niezbędny krętkom do kolonizacji wnętrza kleszczy [12].

Ukąszenie przez kleszcza jest zwykle bezbolesne, często pozostaje niezauważone [4]. Główną drogą transportu krętków do układu nerwowego są naczynia krwionośne ale możliwy jest ich transport także drogą neurogenną lub limfatyczną. Zmiany tworzące się w układzie nerwowym są skutkiem różnych mechanizmów (wynikające z cytotoksyczności bakterii, mediatorów neurotoksycznych oraz reakcji autoimmunologicznych) [13]. Na skutek oddziaływania krętków z neuronem dochodzi do jego uszkodzenia i aktywacji odpowiedzi immunologicznej przeciwko krętkom [3,14]. W neuroboreliozie dochodzi do limfocyto-T- i B-zależnej autoreaktywności skierowanej przeciwko endogennym elementom komórki nerwowej. Na skutek ich powiązania z antygenami ze wzbogaconą frakcją 41 kDa flageliny aktywowane zostają mediatory prozapalne, które w konsekwencji doprowadzają do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [3,4].

Obraz kliniczny boreliozy i neuroboreliozy

Kliniczne cechy boreliozy są zróżnicowane. Zależą od stadium i czasu trwania zakażenia [1]. Borelioza klasyfikowana jest klinicznie jako „wczesna” lub „późna” [2]. We wczesnym stadium charakterystyczny jest rumień wędrujący. Odzwierciedla on miejscowe namnażanie się krętków w skórze. Może pojawić się od 3 do 14 dni po ukąszeniu przez kleszcza. Często towarzyszy mu zmęczenie, gorączka, ból głowy, łagodna sztywność karku, ból stawów lub ból mięśni, miejscowe limfadenopatie [1,2]. Nieleczona infekcja może rozwinąć się w zaburzenia reumatologiczne, kardiologiczne i neurologiczne (neuroborelioza). Zapalenie stawów w przebiegu boreliozy charakteryzuje się zapaleniem 1 lub 2 dużych stawów o nagłym początku obrzęku (z bólem lub bez) i bez innych towarzyszących objawów u dziecka. Najczęściej dotyczy stawu kolanowego i jest zwykle późnym objawem zakażenia. Nie zawsze poprzedzone jest wystąpieniem rumienia wędrującego [15]. Powinno być brane w diagnostyce różnicowej reaktywnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) [16]. Zaburzenia kardiologiczne w przebiegu boreliozy u dzieci mogą manifestować się jako zapalenie mięśnia sercowego i blok przedsionkowo-komorowy I stopnia. Opisano przypadek nagłego uczucia kołatania serca i bólu w klatce piersiowej u nastolatka, u którego w trakcie badania zauważono rumień wędrujący a w dalszych badaniach stwierdzono blok przedsionkowo-komorowy I stopnia i dodatnie przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi* (w klasie IgM i IgG) [17].

Neuroborelioza jest drugą najczęstszą manifestacją zakażenia u dzieci. Najwięcej przypadków notuje się u dzieci w wieku od 5 do 15 lat [1]. Objawy neurologiczne mogą pojawić się już na etapie rumienia wędrującego [3]. U dzieci neuroborelioza poprzedzona wystąpieniem rumienia wędrującego jest u około 36% [5,18]. U pacjentów pediatrycznych ukąszenia kleszcza często występują w górnej części ciała, a zwłaszcza na głowie [4]. Wśród dzieci z neuroboreliozą i rumieniem wędrującym występującym w okolicy głowy i szyi, występowanie porażenia nerwu twarzonego potwierdzono jako istotnie częstsze, co przemawia za hipotezą, że krętki mogą przemieszczać się przez skórę wzdłuż nerwu do ośrodkowego układu nerwowego. W tym samym badaniu wykazano również brak związku między wystąpieniem rumienia a nasileniem objawów i skutecznością leczenia [18]. Wyróżnia się postać wczesną (do 6 miesięcy od zakażenia) i późną (powyżej 6 miesięcy od zakażenia) neuroboreliozy.

Tab. 1. Klasyfikacja neuroboreliozy [3,19,20]

Postać wczesna rozsiana < 6 mies. od zakażenia	Porażenie nerwów czaszkowych w tym najczęściej nerwu VII Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Ostre bolesne neuropatie korzeniowe Ostre zapalenie mózgu lub zapalenie mózgu i rdzenia
--	---

Postać późna >6 mies. od zakażenia	Przewlekłe encefalopatie Przewlekłe poliradikulopatie Przewlekłe zapalenie opon, mózgu i rdzenia Przewlekłe zapalenie naczyń mózgowych
------------------------------------	---

Rozpoznanie

Objawy neuroboreliozy nie są specyficzne. Opierając się na zaleceniach European Federation of Neurological Societies (EFNS) aby rozpoznać neuroboreliozę niezbędne jest spełnienie trzech kryteriów 1) objawy neurologiczne, 2) pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego, 3) wewnątrzpłynowe wytwarzanie przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* [20]. Konieczne do jej rozpoznania jest potwierdzenie obecności pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym i wewnątrzoponowej produkcji przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* (w klasie IgM i IgG). We wczesnym stadium produkcja przeciwciał może nie być wystarczająca więc w takim przypadku proces zapalny potwierdza obecność pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym [19,20].

Najczęstsze manifestacje kliniczne neuroboreliozy u dzieci

1. Porażenie obwodowe nerwu twarzowego

Najczęstszym objawem neuroboreliozy u dzieci jest ostre porażenie obwodowe nerwu twarzowego i dotyczy około 50% chorych [20,21]. Wystąpić może również obustronne zapalenie nerwu twarzowego, które definiowane jest jako zajęcie strony przeciwnej w ciągu 30 dni od zapalenia nerwu VII po jednej stronie twarzy. U dzieci jest ono bardzo rzadkie i jeśli już wystąpi to główną przyczyną jest neuroborelioza, która stanowi 50% wszystkich przypadków obustronnego zajęcia nerwu VII [22]. Może być jedynym objawem albo współistnieć z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Charakterystyczny dla obwodowego porażenia nerwu twarzowego jest niedowład połowiczny twarzy, po tej stronie, po której wystąpiło porażenie. Objawia się on jako: 1) zanik zmarszczek mimicznych i bruzdy nosowo-wargowej, 2) opadający kącik ust z wypływaniem śliny, 3) niemożność zamknięcia oka z objawem Bella – zwrot gałki ocznej ku górze przy próbie opuszczenia powieki, 4) niemożność zmarszczenia brwi, wyszczerzenia zębów i gwizdania. Możliwe jest również zaburzenie smaku w 2/3 przedniej języka, nadwrażliwość na dźwięki i brak wydzielania łez [23]. Inne możliwe powody porażenia nerwu twarzowego, które należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej u dzieci, to przyczyny: zakaźne, nowotworowe, urazowe, wrodzone/genetyczne, neurologiczne oraz związane z zaburzeniami metabolicznymi. Porażenie nerwu twarzowego u dzieci najczęściej jednak ma charakter idiopatyczny (porażenie Bella). Do przyczyn zakaźnych, o których warto pamiętać należą m.in. ostre zapalenie ucha środkowego oraz reaktywacja zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, która może doprowadzić do zespołu Ramsaya-Hunta. [23,24]

2. Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Główną wczesną manifestacją neuroboreliozy u dzieci jest limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które objawia się jako: przedłużający się ból głowy, łagodna sztywność karku, zmęczenie, niekiedy gorączka [3]. Brak objawów oponowych nie wyklucza zapalenia. Przebieg kliniczny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z powodu neuroboreliozy charakteryzuje się mniej nasilonymi dolegliwościami i słabo bądź nieobecnymi objawami oponowymi w porównaniu z zapaleniem o etiologii wirusowej [25,26]. Za zapaleniem spowodowanym neuroboreliozą przemawia: 1) wystąpienie neuropatii czaszkowej, zwłaszcza nerwu VII, 2) obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, 3) dłuższy czas trwania objawów, 4) brak lub niska gorączka, 5) niższa pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego niż w zapaleniu wirusowym [4]. W retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu kohortowym dzieci w Polsce z 2020 roku, wykazano, że drugą co do częstości przyczyną infekcji OUN (22% wszystkich przypadków aseptycznych infekcji OUN) stanowiło kleszczowe zapalenie mózgu i neuroborelioza [6]. Aby potwierdzić neuroboreliozę jako przyczynę należy oznaczyć przeciwciała przeciwko B burgdorferi ale trzeba pamiętać, że we wczesnych stadiach choroby wyniki serologiczne w surowicy mogą być nadal ujemne [27].

Inne manifestacje kliniczne neuroboreliozy u dzieci

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z zajęciem nerwów obwodowych (zespół Bannwartha) jest częsty u dorosłych w przebiegu neuroboreliozy. U dzieci występuje bardzo rzadko [28]. Należy go podejrzewać gdy występuje klasyczna dla tego zespołu triada objawów: 1) bolesna radikulopatia, 2) neuropatia czaszkowa, 3) pleocytoza limfocytarne płynu mózgowo-rdzeniowego oraz pacjent pochodzi z terenu endemicznego dla boreliozy [29]. Opisano również przypadki rzadszych manifestacji neuroboreliozy u dzieci jako: zapalenie wielu nerwów czaszkowych [30,31] i obwodowych [32], zapalenie rdzenia kręgowego [33,34,35,36], zapalenie naczyń mózgowych [37,38,39]. Konsekwencją zapalenia naczyń mózgowych spowodowanego zakażeniem B burgdorferi może być powstanie tętniaków wewnątrzczaszkowych [39,40]. Przedstawiono również przypadek neuroboreliozy u 9-letniego chłopca, u którego ból brzucha był pierwszą oznaką choroby. W dalszym ciągu dołączyły objawy takie jak: zaburzenie uwagi i ataksja [41]. Mimo iż, zapalenie korzeni brzusznych jest rzadką manifestacją tej choroby to powyższy przypadek ukazuje, że neuroboreliozę należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólu brzucha w populacji pediatrycznej, w szczególności w krajach endemicznych dla boreliozy.

Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, najczęstszymi manifestacjami neuroboreliozy u dzieci są: porażenie nerwu twarzowego oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Rzadsze opisywane manifestacje neuroboreliozy u dzieci to: zapalenie wielu nerwów czaszkowych i obwodowych, zapalenie rdzenia kręgowego oraz zapalenie naczyń mózgowych z powikłaniem pod postacią tętniaków wewnątrzczaszkowych.

Choć znane są najczęstsze manifestacje neuroboreliozy u dzieci to objawy nie są specyficzne dla tej choroby. Stwarza to trudności w szybkim postawieniu trafnego rozpoznania. Charakterystyczne dla wczesnego zakażenia jest pojawienie się rumienia wędrującego co mogłoby sugerować przyczynę objawów. Niestety rumień wędrujący pojawia się u mniej niż połowy chorych dlatego nawet jeśli z wywiadu klinicznego z pacjentem nie uzyskano informacji dotyczącej ugryzienia przez kleszcza czy wystąpienia rumienia wędrującego należy brać pod uwagę neuroboreliozę w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza na terenach endemicznych dla boreliozy. W szczególności należy o niej pamiętać przy porażeniu nerwu twarzowego i zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.

Bibliografia

1. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Jun;29(2):187-210. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.010. PMID: 25999219.
2. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1473-83. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00099-7. PMID: 24365431.
3. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T, Grygorczuk S, Kondrusik M, Pancewicz S, Czeczuga A, Ciemerych M, Neuroborelioza [Neuroborreliosis], *Polski Przegląd Neurologiczny* 2006; 2(1): 13–21, Polish
4. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):598-614. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00895.x. PMID: 15214872.

5. Øymar K, Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(2):88-94. doi: 10.1080/00365540802593453. PMID: 19065451.
6. Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A. Etiology, Clinical Presentation and Incidence of Infectious Meningitis and Encephalitis in Polish Children. *J Clin Med*. 2020 Jul 22;9(8):2324. doi: 10.3390/jcm9082324. PMID: 32707777; PMCID: PMC7465305.
7. Elbaum-Garfinkle S. Close to home: a history of Yale and Lyme disease. *Yale J Biol Med*. 2011 Jun;84(2):103-8. PMID: 21698040; PMCID: PMC3117402.
8. Franz JK, Krause A. Lyme disease (Lyme borreliosis). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Apr;17(2):241-64. doi: 10.1016/s1521-6942(02)00129-8. PMID: 12787524.
9. Nau R, Christen HJ, Eiffert H. Lyme disease--current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jan;106(5):72-81; quiz 82, I. doi: 10.3238/arztebl.2009.0072. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19562015; PMCID: PMC2695290.
10. Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis*. 2003 Aug;3(8):489-500. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00722-9. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2003 Dec;3(12):815. PMID: 12901891.
11. Pal U, Yang X, Chen M, Bockenstedt LK, Anderson JF, Flavell RA, Norgard MV, Fikrig E. OspC facilitates *Borrelia burgdorferi* invasion of *Ixodes scapularis* salivary glands. *J Clin Invest*. 2004 Jan;113(2):220-30. doi: 10.1172/JCI19894. PMID: 14722614; PMCID: PMC311436.
12. Pal U, Li X, Wang T, Montgomery RR, Ramamoorthi N, Desilva AM, Bao F, Yang X, Pypaert M, Pradhan D, Kantor FS, Telford S, Anderson JF, Fikrig E. TROSPA, an *Ixodes scapularis* receptor for *Borrelia burgdorferi*. *Cell*. 2004 Nov 12;119(4):457-68. doi: 10.1016/j.cell.2004.10.027. PMID: 15537536.
13. Zajkowska J, Drozdowski W, Neuroborelioza - trudności diagnostyczne [Neuroborreliosis - diagnostic difficulties], *Neurologia po Dyplomie* 2013; 8(1): 6-15, Polish
14. Zajkowska J , Pancewicz S, Wybrane aspekty patogenez i diagnostyki neuroboreliozy [Selected aspects of pathogenesis and diagnosis of neuroborreliosis], *Polski Przegląd Neurologiczny* 2007; 3(2): 116–122, Polish
15. Lucente LN, Abu-Dayya A, Hennon T, Islam S, Wrotniak BH, Abdul Aziz R. Lyme Arthritis in Children on the Uptick in Western New York Area. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2019 Nov 27;12:1179544119890851. doi: 10.1177/1179544119890851. PMID: 31819695; PMCID: PMC6882034.
16. Orczyk K, Świdrowska-Jaros J, Smolewska E. When a patient suspected with juvenile idiopathic arthritis turns out to be diagnosed with an infectious disease - a review of Lyme arthritis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 May 8;15(1):35. doi: 10.1186/s12969-017-0166-0. PMID: 28482848; PMCID: PMC5422956.
17. Myers F, Mishra PE, Cortez D, Schleiss MR. Chest palpitations in a teenager as an unusual presentation of Lyme disease: case report. *BMC Infect Dis*. 2020 Oct 7;20(1):730. doi: 10.1186/s12879-020-05438-0. PMID: 33028242; PMCID: PMC7541310.
18. Backman K, Skogman BH. Occurrence of erythema migrans in children with Lyme neuroborreliosis and the association with clinical characteristics and outcome - a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2018 Jun 11;18(1):189. doi: 10.1186/s12887-018-1163-2. PMID: 29890951; PMCID: PMC5996539.
19. Pancewicz S, Garlicka A, Moniuszko-Malinowska A, Zajkowska J, Kondrusik M, Grygorczuk S, Dunaj J, Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych [Diagnosis and treatment of tick-borne diseases, Recommendations of the Polish Society of Epidemiologists and Doctors of Infectious Diseases], *Przegląd Epidemiologiczny* 2015, 69(2): 421 – 428, Polish
20. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jan;17(1):8-16, e1-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x. Epub 2009 Nov 23. PMID: 19930447.
21. Dudzińska M, Stettner D, Manifestacje kliniczne neuroboreliozy w materiale Oddziału Neurologii Dziecięcej w Chorzowie [Clinical manifestations of neuroborreliosis in the material of the Department of Pediatric Neurology in Chorzów], *Neurologia dziecięca* 2011; 20 (40):27-33, Polish
22. Francisco T, Marques M, Vieira JP, Brito MJ. Bilateral facial palsy: a form of neuroborreliosis presentation in paediatric age. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 8;2013:bcr2012008060. doi: 10.1136/bcr-2012-008060. PMID: 23396928; PMCID: PMC3603661.
23. Ciorba A, Corazzi V, Conz V, Bianchini C, Aimoni C. Facial nerve paralysis in children. *World J Clin Cases*. 2015 Dec 16;3(12):973-9. doi: 10.12998/wjcc.v3.i12.973. PMID: 26677445; PMCID: PMC4677084.

24. Wohrer D, Moulding T, Titomanlio L, Lenglar L. Acute Facial Nerve Palsy in Children: Gold Standard Management. *Children (Basel)*. 2022 Feb 17;9(2):273. doi: 10.3390/children9020273. PMID: 35204994; PMCID: PMC8870855.
25. Tuerlinckx D, Bodart E, Garrino MG, de Bilderling G. Clinical data and cerebrospinal fluid findings in Lyme meningitis versus aseptic meningitis. *Eur J Pediatr*. 2003 Mar;162(3):150-153. doi: 10.1007/s00431-002-1119-1. Epub 2003 Jan 21. PMID: 12655417.
26. Talarek E, Duszczyk E, Żarnowska H, Trudności diagnostyczne w neuroboreliozie u dzieci [Diagnostic difficulties in neuroborreliosis in children], *Przegląd epidemiologiczny* 2007; 61 (1): 73-78, Polish
27. Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, Fingerle V, Kinet M, Klein R, Korenke GC, Nentwich HJ; Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr*. 2012 Nov;171(11):1619-24. doi: 10.1007/s00431-012-1779-4. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22782450; PMCID: PMC3491193.
28. Krawczuk K, Czupryna P, Pancewicz S, Ołdak E, Król M, Moniuszko-Malinowska A. Comparison of Neuroborreliosis Between Children and Adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jan;39(1):7-11. doi: 10.1097/INF.0000000000002493. PMID: 31815836.
29. Dutta, Ankhi MD, MPH*,†; Hunter, Jill V. MD‡,§; Vallejo, Jesus G. MD*,†. Bannwarth Syndrome: A Rare Manifestation of Pediatric Lyme Neuroborreliosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 40(11):p e442-e444, November 2021. | DOI: 10.1097/INF.0000000000003245
30. Piché-Renaud PP, Branson H, Yeh EA, Morris SK. Lyme disease presenting with multiple cranial neuropathies on MRI. *IDCases*. 2018 Apr 11;12:117-118. doi: 10.1016/j.idcr.2018.04.004. PMID: 29942765; PMCID: PMC6010965.
31. Ewers EC, Dennison DH, Stagliano DR. A unique case of adolescent neuroborreliosis presenting with multiple cranial neuritis and cochlear inflammation on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan;52(1):107-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.009. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25459362.
32. Walker AR, Morales-Yurick T. A Noteworthy Case Report of Neuroborreliosis in an Unvaccinated Pediatric Patient. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020 Nov;4(4):671-674. doi: 10.5811/cpcem.2020.9.48688. PMID: 33217305; PMCID: PMC7676800.
33. Nourkami-Tutdibi N, Meyer S, Yilmaz U. Neuroborreliosis as a Rare Cause of Myelitis in Childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Jun 10;116(23-24):412. doi: 10.3238/arztebl.2019.0412a. PMID: 31366433; PMCID: PMC6683439.
34. Opielka M, Opielka W, Sobocki BK, Starzynska A. Subacute transverse myelitis with optic symptoms in neuroborreliosis: a case report. *BMC Neurol*. 2020 Jun 13;20(1):244. doi: 10.1186/s12883-020-01816-y. PMID: 32534574; PMCID: PMC7293114.
35. Bigi S, Aebi C, Nauer C, Bigler S, Steinlin M. Acute transverse myelitis in Lyme neuroborreliosis. *Infection*. 2010 Oct;38(5):413-6. doi: 10.1007/s15010-010-0028-x. Epub 2010 May 27. PMID: 20505978.
36. Khan S, Singh N, Dow A, Ramirez-Zamora A. Pediatric Acute Longitudinal Extensive Transverse Myelitis Secondary to Neuroborreliosis. *Case Rep Neurol*. 2015 Jul 29;7(2):162-6. doi: 10.1159/000438696. PMID: 26351447; PMCID: PMC4560316.
37. Lenherr N, Walther K, Schneider J, Woerner A, Hess M. Neuroborreliosis-Associated Cerebral Vasculitis: An Uncommon Manifestation of Lyme Disease in a 9-Year-Old Boy. *Glob Pediatr Health*. 2015 Aug 20;2:2333794X15601840. doi: 10.1177/2333794X15601840. PMID: 27335977; PMCID: PMC4784641.
38. Schmiedel J, Gahn G, von Kummer R, Reichmann H. Cerebral vasculitis with multiple infarcts caused by lyme disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(1):79-81. doi: 10.1159/000073904. Epub 2003 Oct 6. PMID: 14534380.
39. Kortela E, Hytönen J, Numminen J, Overmyer M, Saxen H, Oksi J. Cerebral vasculitis and intracranial multiple aneurysms in a child with Lyme neuroborreliosis. *JMM Case Rep*. 2017 Apr 21;4(4):e005090. doi: 10.1099/jmmcr.0.005090. PMID: 29026617; PMCID: PMC5630958.
40. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Intracranial aneurysms in three patients with disseminated Lyme borreliosis: cause or chance association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May;64(5):636-42. doi: 10.1136/jnnp.64.5.636. PMID: 9598680; PMCID: PMC2170070.
41. Savasta S, Fiorito I, Foiadelli T, Pichiecchio A, Cambieri P, Mariani B, Marone P, Marseglia G. Abdominal pain as first manifestation of lyme neuroborreliosis in children, case report and review of literature. *Ital J Pediatr*. 2020 Nov 23;46(1):172. doi: 10.1186/s13052-020-00936-y. PMID: 33228741; PMCID: PMC7684897.