

Ewa Talarek^{1,3}, Ewa Duszczyk^{1,3}, Hanna Żarnowska^{2,3}

TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE W NEUROBORELIOZIE U DZIECI

¹Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego AM w Warszawie
Kierownik Kliniki: Magdalena Marczyńska

²Klinika Chorób Tropikalnych i Odzwierzęcych AM w Warszawie
Kierownik Kliniki: Piotr Zaborowski

³Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Neuroborelioza u dzieci może przebiegać pod różnymi postaciami klinicznymi. Ze względu na niespecyficzny charakter dolegliwości i objawów wymaga potwierdzenia badaniami laboratoryjnymi oraz różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi. Przedstawiono analizę obrazu klinicznego oraz ocenę przydatności oznaczania swoistych przeciwciał w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym.

Słowa kluczowe: neuroborelioza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, porażenie nerwu twarzonego

Key words: neuroborreliosis, meningitis, facial palsy

WSTĘP

Borelioza, wywołwana przez krętki *Borrelia burgdorferi*, jest wieloukładową chorobą zakaźną o fazowym przebiegu. Wyróżnia się 3 fazy: zakażenie wczesne ograniczone, wczesne rozsiane i późne rozsiane. Do zajęcia układu nerwowego (neuroboreliozy) dojść może w przebiegu zakażenia rozsianego, zarówno wczesnego, jak i późnego (1). Symptomatologia neuroboreliozy jest bardzo bogata i obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i/lub rdzenia kręgowego, porażenia nerwów czaszkowych, mono- lub polineuropatie, zapalenie mózdzku, encefalopatie, zmiany udaropodobne. Ze względu na niesforność postaci klinicznych rozpoznanie neuroboreliozy wymaga potwierdzenia badaniami laboratoryjnymi (2).

Celem pracy była analiza obrazu klinicznego u dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie z podejrzeniem neuroboreliozy oraz ocenę przydatności oznaczania swoistych przeciwciał w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym.

MATERIAŁ I METODY

Hospitalizowano 23 dzieci (13 dziewczynek i 10 chłopców, wiek od 13 miesięcy - 15,5 roku) z podejrzeniem neuroboreliozy. Zbierano dokładny wywiad dotyczący ukłucia kleszcza lub możliwości narażenia (pobyt w terenie zalesionym), rumienia wędrującego (*erythema migrans*, EM) i objawów sugerujących neuroboreliozę. Przeprowadzono badanie przedmiotowe i badanie neurologiczne. U 21 dzieci wykonano nakłucie lędźwiowe i badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego. U wszystkich dzieci wykonano badanie surowicy na obecność przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w klasie IgG i IgM, u 21 również badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Przeciwciała w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym oznaczano testem ELISA z użyciem natywnej wici szczepu *Borrelia afzeli* DK1 jako antygeny testowego, przeciwciała IgM metodą μ -capture (IDEIA™ DakoCytomation).

WYNIKI

W omawianej grupie było 11 dzieci z porażeniem nerwu twarzowego (w tym 2 dzieci z porażeniem obustronnym), 2 dzieci z zespołem korzeniowym i 10 dzieci z bólami głowy (w tym u 2 wcześniej rozpoznano *pseudotumor cerebri*). Ukłucie kleszcza miało w wywiadzie 14 z 23 (60,9%) dzieci: 8 z 11 z porażeniem nerwu twarzowego, 2 z 2 z zespołem korzeniowym i 4 z 10 z bólami głowy. Rumień wędrujący wystąpił u 8 z 23 (34,8%) dzieci: u 4 z 11 z porażeniem nerwu twarzowego, u 2 z 2 z zespołem korzeniowym i u 2 z 10 z bólami głowy. U 6 dzieci EM wystąpił wcześniej, w tym u 5 nie został właściwie rozpoznany i leczony, a u 1 był leczony amoksyliną, u pozostałych 2 dzieci obecność EM stwierdzono przy przyjęciu dziecka do szpitala z podejrzeniem neuroboreliozy. Objawy oponowe stwierdzono u 4 z 23 (17,4%) dzieci: u 2 z porażeniem nerwu twarzowego i 2 z zespołem korzeniowym. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało zmiany zapalne u 8 z 21 dzieci, u których wykonano nakłucie lędźwiowe. Liczba komórek w $1\mu\text{l}$ wynosiła od 6 do 515 (średnia 178, SD 220), limfocyty stanowiły 38-98%, ponadto u 4 dzieci podwyższone było stężenie białka (0,75-2,20 g/l). Zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono u 6 dzieci z porażeniem nerwu twarzowego, u 1 dziecka z zespołem korzeniowym (u drugiego nie uzyskano płynu mózgowo-rdzeniowego do badania) i u 1 dziecka z bólami głowy. U 4 z tych dzieci w badaniu przedmiotowym nie stwierdzano objawów oponowych.

Przeciwciała przeciw *B. burgdorferi* wykryto w surowicy 19 dzieci: 7 z porażeniem nerwu twarzowego, 2 z zespołem oponowym i 10 dzieci z bólami głowy, u wszystkich dzieci były to przeciwciała w klasie IgM, u 5 ponadto w klasie IgG. Swoiste przeciwciała (klasy IgM) w płynie mózgowo-rdzeniowym wykryto u 7 dzieci: 6 z porażeniem nerwu twarzowego i 1 z bólami głowy (było to jedyne dziecko w tej grupie ze zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym).

Na podstawie wywiadu i obrazu klinicznego neuroboreliozę rozpoznano u 12 dzieci, w tym u 10 potwierdzono rozpoznanie dodatnim wynikiem badania serologicznego i u 7 wykryciem swoistych przeciwciał klasy IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym. U 9 dzieci rozpoznano porażenie nerwu twarzowego (w tym u 6 ze zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym), u 2 zespół Bannwartha i u 1 limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Tabela I. Kliniczna charakterystyka dzieci z rozpoznąną neuroboreliożą.

Table I. Clinical characteristics of children with neuroborreliosis

L.p.	Postać kliniczna	Ukłucie kleszcza	EM	Zmiany zapalne w pmr	Swoiste przeciwciała w surowicy		Swoiste przeciwciała w pmr	
					IgM	IgG	IgM	IgG
1.	Porażenie n. VII lewego	+	+	-	-	-	-	-
2.	Porażenie n. VII obustronne	-	-	+	+	+	+	+
3.	Porażenie n. VII prawostronne	+	+	+	+	-	+	+
4.	Porażenie n. VII lewostronne	+	-	+	+	-	+	-
5.	Porażenie n. VII lewostronne	+	-	+	+	+	-	-
6.	Porażenie n. VII prawostronne	+	+	+	+	-	+	-
7.	Porażenie n. VII prawostronne	-	+	-	+	-	+	-
8.	Porażenie n. VII lewostronne	+	-	Nie badano*	-	-	Nie bad.*	Nie bad.*
9.	Porażenie n. VII obustronne	+	-	+	+	+	+	+
10.	Zapalenie opon mózg-rdz.	+	-	+	+	-	+	-
11.	Zespół Bannwartha	+	+	+	+	-	-	-
12.	Zespół Bannwartha	+	+	Nie badano*	+	-	Nie bad.*	Nie bad.*

* nie uzyskano płynu mózgowo-rdzeniowego do badania

DYSKUSJA

Wiele obszarów na terenie Polski można uznać za endemiczne, dlatego zwłaszcza w okresie żerowania kleszczy należy uwzględniać neuroboreliożę w różnicowaniu etiologii obwodowego porażenia nerwu twarzowego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, czasem również innych objawów/zespołów neurologicznych.

Obwodowe porażenie nerwu twarzowego jako postać kliniczną neuroboreliozy rozpoznano u 9 spośród 11 dzieci przyjętych do Kliniki z takim podejrzeniem. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło w okresie od maja do października, dzieci miały w wywiadzie ukłucie kleszcza lub pobyt w terenie zalesionym. EM rozpoznano u 4 dzieci. Tylko u 2 dzieci obserwowano obustronne porażenie nerwu twarzowego, uważane za charakterystyczne dla boreliozy i nie obserwowane przy innej etiologii (3, 4). Bardzo istotne jest stwierdzenie, czy porażeniu nerwu twarzowego towarzyszą zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym. Obecność pleocytozy limfocytarnej uważane jest za cechę charakterystyczną porażenia nerwu twarzowego w przebiegu zakażenia *B. burgdorferi* (4,5), poza tym od obecności zmian

zapalnych zależy sposób leczenia (6,7). Wykonanie nakłucia lędźwiowego u pacjentów z podejrzeniem boreliozowego porażenia nerwu twarzowego nie powinno być uzależnione od obecności objawów oponowych, gdyż mogą być one nieobecne. Tak było u 4 z 6 dzieci z porażeniem nerwu twarzowego i współistniejącymi zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym. Potwierdzają to inni autorzy (4,5).

Jak każda postać kliniczna boreliozy poza EM, porażenie nerwu twarzowego wymaga potwierdzenia badaniami laboratoryjnymi. W praktyce jedyną dostępną metodą jest poszukiwanie swoistych przeciwciał w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Za potwierdzenie neuroboreliozy uważa się obecność swoistych przeciwciał w surowicy oraz płynie mózgowo-rdzeniowym (5, 8). Spośród 9 dzieci z boreliozowym porażeniem nerwu twarzowego leczonych w naszej Klinice, u 7 wykryto swoiste przeciwciała w surowicy. U 2 pozostałych brak przeciwciał spowodowany był prawdopodobnie krótkim okresem (11 i 13 dni), jaki upłynął od momentu zakażenia; w jednym przypadku 6 tygodni później stwierdzono w surowicy obecność swoistych przeciwciał klasy IgM). Również inni autorzy opisują przypadki neuroboreliozy „seronegatywne” w momencie pojawienia się objawów [3, 9]. Swoiste przeciwciała klasy IgM wykryto w płynie mózgowo-rdzeniowym u 6 dzieci (u 1 nie uzyskano płynu mózgowo-rdzeniowego do badania), nie wykryto ich u 1 serologicznie ujemnego dziecka i u 1 „serologicznie dodatniego”, u którego stwierdzono zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, uważane za najczęstszą postać kliniczną neuroboreliozy u dzieci (1, 2, 3), rozpoznano u 1 dziecka, u którego głównym objawem były uporczywe bóle głowy. Mimo obecności zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (pleocytoza 515 komórek/ μ l, w tym limfocyty 98%) nie obserwowano objawów oponowych, a dolegliwości miały charakter podostry (wywiad 2-3 tygodniowy). Neuroboreliozę potwierdzono dodatnim wynikiem badania serologicznego i obecnością swoistych przeciwciał klasy IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu neuroboreliozy ze względu na pleocytozę limfocytarną i sezonowość wymaga różnicowania z wirusowymi zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych np. wywoływanymi przez enterowirusy czy wirus kleszczowego zapalenia mózgu (na terenach endemicznych). Przebieg kliniczny boreliozowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w porównaniu z limfocytarnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o innej etiologii wydaje się być łagodniejszy, z mniej nasilonymi dolegliwościami, dłuższym wywiadem, słabo zaznaczonymi lub nieobecnymi objawami oponowymi (10). Uzasadnione jest więc wykonywanie nakłucia lędźwiowego w każdym przypadku podejrzenia neuroboreliozy, nawet jeśli nie stwierdza się u pacjenta objawów oponowych.

Zespół Bannwartha jest stosunkowo najbardziej charakterystyczny dla neuroboreliozy, ale u dzieci jest to rzadka postać kliniczna (3). Dolegliwości o charakterze bólów korzonkowych nie zdarzają się u dzieci często i w każdym przypadku należy wziąć pod uwagę zakażenie *B. burgdorferi* jako ich przyczynę. U omówianych 2 pacjentów neuroboreliozę potwierdzono jedynie dodatnim wynikiem badania serologicznego.

Najtrudniejszą diagnostycznie grupą są dzieci z bólami głowy i z dodatnim wynikiem badania serologicznego. Swoiste przeciwciała, zarówno w klasie IgG jak i IgM mogą się utrzymywać latami po przebyciu EM (11), ponadto opisywana jest bezobjawowa serokonwersja (12), zatem dodatni wynik badania serologicznego nie musi świadczyć o związku między zakażeniem *B. burgdorferi* a bólami głowy. Konieczne w tych przypadkach jest

badanie okulistyczne, badania obrazowe oraz wykonanie nakłucia lędźwiowego w celu uzyskania płynu mózgowo-rdzeniowego do badania ogólnego (możliwość zmian zapalnych) i do badania swoistych przeciwciał.

Wśród 10 dzieci diagnozowanych w kierunku neuroboreliozy z powodu bólów głowy tylko w jednym przypadku (wspomnianym wcześniej) rozpoznano neuroboreliozę – pod postacią limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. U 2 dzieci rozpoznano wcześniej *pseudotumor cerebri*, dzieci te były skutecznie leczone kortykosterydami i/lub acetazolamidem (bez antybiotyku), nie potwierdzono u nich neuroboreliozy (nie stwierdzono zmian zapalnych ani swoistych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowych), chociaż w piśmiennictwie są opisy przypadków *pseudotumor cerebri* w przebiegu neuroboreliozy (13, 14).

Analiza wyników naszych obserwacji wskazuje, że zarówno potwierdzenie jak i wykluczenie neuroboreliozy stwarza niejednokrotnie poważne trudności. Wynika to z jednej strony z różnorodności i nieswoistości objawów, a z drugiej – z niedoskonałości metod diagnostycznych.

WNIOSKI

1. Zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu neuroboreliozy nie zawsze towarzyszą objawy oponowe.
2. Dodatni wynik badania serologicznego nie potwierdza jednoznacznie neuroboreliozy, zwłaszcza w przypadku tak niespecyficznego objawu jak bóle głowy.

E Talarek, E Duszczyk, H Żarnowska

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN NEUROBORRELIOSIS IN CHILDREN

SUMMARY

Objective. Analysis of clinical picture in children hospitalized because of suspicion of neuroborreliosis and evaluation of usefulness of testing serum and cerebrospinal fluid (CSF) for specific antibodies.

Material and methods. 23 children (age: 13 months – 15,5 years) were hospitalized: 11 children with facial palsy, 2 children with radiculopathy and 10 children with headache. In 21 children lumbar puncture and CSF examination was done. Serum of all children and CSF of 21 children were tested by ELISA for specific antibodies (IDEIA™ DakoCytomation).

Results. Meningeal signs in physical examination were found in 4 children and inflammatory CSF changes in 8 children. Specific antibodies in sera of 19 children and in CSF of 7 children. Neuroborreliosis was diagnosed in 12 children: in 9 facial palsy (in 6 with inflammatory CSF changes), in 2 Bannwarth's syndrome and in 1 aseptic meningitis. Diagnosis was confirmed by detection of specific antibodies in sera of 10 children and in CSF of 6 children.

Conclusions. Meningitis in the course of neuroborreliosis is not always accompanied by meningeal signs. Positive serology is not an unequivocal confirmation of neuroborreliosis especially if symptoms are nonspecific (e.g. headache).

PIŚMIENNICTWO

1. Steere AC: Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 321, 9: 586-596.
2. Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245(5): 247-55.
3. Christen H-J, Hanefeld F, Eiffert H i in. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood: a prospective multicentre study with special regards to neuroborreliosis. *Acta Paediatr* 1993; 82(suppl. 386): 1-76.
4. Cook SP, Macartney KK, Rose CD, i in. Lyme disease and seventh nerve paralysis in children. *Am J Otolaryngol* 1997; 18, 5: 320-323.
5. Albisetti M, Schaer G, Good M, i in. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. *Neurology* 1997; 49(30): 817-824.
6. Taylor RS, Simpson IN. Review of treatment options for Lyme borreliosis. *J Chemother* 2005; 17, suppl 2: 3-16.
7. Pachner AR The therapy of Lyme neuroborreliosis. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7(2): 167-170.
8. Woessner R, Treib J, Haass A, i in. *Nervenarzt* 1998; 69(80): 694-7.
9. Huppertz H-I, Sticht-Groh V. Meningitis due to *Borrelia burgdorferi* in the initial stage of Lyme disease. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 428-430.
10. Tuerlinckx D, Bodart E, Garrino M-G, i in. Clinical data and cerebrospinal fluid findings in Lyme meningitis versus aseptic meningitis. *Eur J Pediatr* 2003; 162(3): 150-153.
11. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, i in. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6): 780-785.
12. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, i in. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 528-532.
13. Moses JM, Riseberg RS, Mansbach JM Lyme disease presenting with persistent headache. *Pediatrics* 2003; 112, 6: 477-483.
14. Steinhoff AP, Smith MJ, Shah SS, i in. Neuroborreliosis with progression from pseudotumor cerebri to aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25, 1: 91-92.

Otrzymano: 30.10.2006 r.

Adres autora:

Dr med. Ewa Talarek
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego
Akademii Medycznej w Warszawie
Ul. Wolska 37, 02-201 Warszawa