

## NEUROBORELIOZA

IVONA VLADUŠIĆ LUCIĆ, BRANKA BENIĆ\*

*Lyme boreliozna je najčešća bolest koju prenose krpelji, a neuroboreliozna posljedica diseminacije uzročnika u živčani sustav. Cilj našeg rada bio je retrospektivno analizirati anamnestičke, epidemiološke, kliničke i laboratorijske podatke te ishod bolesti kod 14 bolesnika predškolske i školske dobi liječenih pod dijagnozom Lyme neuroboreliozne (LNB) s posebnim osvrtom na neuobičajene kliničke manifestacije bolesti. Svi su bolesnici liječeni u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju od 2006. do 2010. godine. Jedanaestoro djece je zadovoljilo sigurne, a 3 vjerojatne EFNS (European Federation of Neurological Societies) kriterije za dijagnozu bolesti (neurološki simptomi, intratekalna sinteza specifičnih Borrelia burgdorferi protutijela, pleocitoza likvora). Liječeni su češće tijekom ljetnih mjeseci (lipnja i srpnja), ukupno 9. Podatak o prethodnom ugrizu krpelja imalo je 57% djece, a razvoj erythema migrans koji je prethodio ili se razvio uz LNB njih 10 s prosječnim trajanjem inkubacije do razvoja neurosimptoma od 18 dana. Najčešći simptom bila je glavobolja (10), febrilitet (7) te mučnina i povraćanje (po 3 bolesnika). Tipičnu kliničku prezentaciju (parezu nervus facialis/meningitis) imalo je osmero djece. Kod svih naših bolesnika zabilježena je limfocitna pleocitoza, a kod njih 78,6% proteinorahija. Nakon antibiotske terapije 12 djece je potpuno ozdravilo. Posebno smo opisali troje bolesnika s rjeđim kliničkim manifestacijama bolesti.*

Deskriptori: NEUROBORELIOZA, DJECA

## UVOD

Lajmska boreliozna je zoonoza izazvana gram negativnim, mikroaerofilnim bakterijama iz kompleksa *Borrelia burgdorferi* sensu lato koji se dijeli na 15 genospecijesa od čega su najmanje 4 patogena za čovjeka; *B. burgdorferi* sensu stricto (najčešći humani patogen u SAD-u, prisutan i u Europi), te *B. afzelii* i *garinii* (Europa, Azija) (1). Posljednjih godina u Europi se opisuju i slučajevi migrirajućeg eritema izazvani *B. spielmanii* te pojedinačna izvješća o *B. bissettii* i *B. lusitaniae* kao uzročnicima bolesti u ljudima (2-6). Različiti genospecijesi nose i različitu sklonost ka određenim kliničkim manifestacijama bolesti npr. *B. burgdorferi* sensu stricto - reumatskim, *B. afzelii* - kožnim, a *B. garinii* - neurološkim. Ova

najraširenija krpeljna bolest (od ukupno 11) endemski se javlja na prostorima sjeverne Amerike, Europe, Azije, što je uvjetovano rasprostranjenosti vektora, no opisuju se neimportirani slučajevi i iz Južne Amerike i Afrike (7, 8).

Lajmsku bolest u Europi na čovjeka prenosi šumski krpelj (*Ixodes ricinus*) za vrijeme krvnog obroka. Životni ciklus navedenog vektora traje 2-3 (1-6) godina, a odvija se preko 3 razvojna oblika (larva, nimfa, odrasli) i 3 domaćina (ptice, mali šumski glodavci, veliki sisavci...) na kojima se krpelj, u prosjeku, jednom godišnje hrani (9).

Čovjek može postati slučajni domaćin za sva 3 razvojna oblika, no bolest, ipak, najčešće prenose nimfe iz nekoliko razloga. Prvi je taj što su brojnije tijekom toplijih mjeseci kad je i boravak ljudi u prirodi češći, potom, zbog svoje veličine dulje ostaju neprimijećene (čime se povećava šansa za prijenos putem sline), a treći, najvažniji - vrijeme potrebno za prijenos bakterije u prosjeku je 12-24 h kraće nego kod odraslog krpelja (10, 11).

Larve se obično zaraze tek nakon hranjenja; svega u 1% slučajeva dokazan je vertikalni prijenos (12).

Prema istraživanju na području sjeverozapadne Hrvatske prije 15-tak godina dokazano je da 45% krpelja nosi ovu spirohetu. Među sisavcima je najčešće bila izolirana iz divljih zečeva (33%) i jelena (21%) (13). Usprkos visokom postotku zaraženih krpelja transmisija bolesti je prilično rijetka; svega oko 1-2% uočenih ugriza rezultira Lyme boreliozom. Stoga antibiotska profilaksa nije opravdana (14, 15). Izuzetak bi mogli biti slučajevi multiplih i dugotrajnih (dulje od 72 h) ugriza u hiperendemskim područjima (područja s više od 20% zaraženih krpelja)?

Prema jednoj američkoj studiji dokazano je 87% smanjenje incidencije erythema migrans (EM) kod bolesnika ugrizanih s *Ixodes scapularis* koji su unutar 3 dana dobili jednokratno 200 mg doksiciklina (16). Za djecu i odrasle u drugim endemskim područjima takva istraživanja nisu rađena.

\*Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević"Adresa za dopisivanje:  
Ivona Vladušić Lucić, dr. med.  
specijalist infektolog  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10000 Zagreb, Mirogojska 8  
E-mail: ivonavl@yahoo.com

Prema podacima European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis network (EUCALB), u posljednjih pet godina njezina je pojavnost i učestalost u europskim zemljama u porastu. Stručnjaci smatraju da je ta bolest na svojevrsan način podregistrirana te da se na svakih deset prepozna i prijavi jedan slučaj. Osobito visok porast obolijevanja posljednjih je godina zabilježen u Belgiji, Norveškoj, Finskoj i Bugarskoj. Razlog bi mogao ležati u češćem i duljem kontaktu ljudi i vektora ili u globalnom zatopljenju (17). Prema podacima HZJZ u Hrvatskoj je 2010. godine prijavljeno 490 slučajeva LB, od čega djeca čine četvrtinu (24,08%). Češća je u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, Gorskom kotaru, Kvarneru te Istri s vrhom incidencije u ljetnim mjesecima.

U krpelju tijekom krvnog obroka *Borrelia burgdorferi* migrira iz crijeva u žlijezde slinovnice gdje dolazi do promjena u genskoj ekspresiji određenih lipoproteina na površini bakterije. Od spomenutih lipoproteina najvažniji je "outer surface protein C (OspC)" koji u suradnji sa Salp15, tvari iz sline krpelja pomaže bakteriji u inhibiciji prirodne kožne imunosti na mjestu inokulacije čime se stvara povoljan okoliš za inicijalno preživljenje Borrelie (18-22). Lokalno se širenje bakterije u ekstracelularnom matriksu na mjestu inokulacije (potpomognuto vezanjem Borrelie na plazminogen, koji aktiviran djeluje kao humana proteaza) može (i ne mora) klinički manifestirati kao erythema migrans (23, 24). Ulaskom spirohete u krv započinje druga faza bolesti. Mjesta hematogene diseminacije uvjetovana su organotropizmom Borrelie burgdorferi za tkiva kože, zglobova, živčanog sustava, srca, oka, tj. afinitetom vezanja površinskih proteina (faktora virulencije) za dekorin (sastavni dio kolagenskih fibrila), fibronektin, NAG (N-acetil-glikozamin) te druge proteine ekstracelularnog matriksa (25, 26). Usprkos razvoju adekvatnog T-staničnog i humoralnog odgovora unutar nekoliko tjedana od inokulacije, Borrelie u ljudskom organizmu uspijevaju preživjeti godinama. Navedeno mogu zahvaliti smanjenoj produkciji površinskih proteina na koja djeluju protutijela (tzv. antigenske varijacije), skrivanjem

u membranskim nišama u ekstracelularnom matriksu i stvaranjem komplement neutralizirajućih proteina (22). U središnji živčani sustav (SŽS) mogu dospjeti hematogeno ili širenjem duž perifernog živca (27). Ulaskom u SŽS bakteriju prepoznaju monociti, koji proizvode B-stanične-kemokine, od kojih se jedan (CX-CL13) povremeno koristi i kao dijagnostički marker LNB (28, 29). Kemokinski gradijent u SŽS privlači B limfocite koji potom sazrijevaju u plazma stanice odgovorne za produkciju specifičnih intratekalnih protutijela. Tri osnovna mehanizma dovode do oštećenja neurona u Lyme neuroboreliozi: sekrecija citotoksičnih tvari od strane leukocita i glija stanica, direktna citotoksičnost i autoimuno potaknuti procesi (molekularna mimikrija) (22).

Bolest se dijeli u dvije faze infekcije: ranu (trajanja kraćeg od 6 mjeseci) i kasnu (trajanja duljeg od 6 mjeseci). Rana obuhvaća dva stadija: lokalizirani erythema migrans koji ne mora nužno slijediti inokulaciju Borrelie, no ipak se to događa u oko 30-tak% evropske djece nakon 1-32 dana te *drugi stadij* tj. stadij diseminirane infekcije u sklopu kojeg se može u slučaju zahvaćanja središnjeg ili perifernog živčanog sustava nakon nekoliko dana, tjedana ili mjeseci razviti lajsmska neuroborelioza (30). Pod pojmom LNB obuhvaćamo i neurološke simptome kasne infekcije tj. *trećeg stadija*. Prema jednoj skandinavskoj studiji koja je obuhvatila 143 djece sa neuroboreliozom tijekom desetogodišnjeg razdoblja najčešća klinička prezentacija bolesti su bili simptomi blagog limfocitnog meningitisa (75%) i/ili perifernog pareze nervus facijalisa (69%). Radikulitis se javio samo kod desetero djece (7%), dok se prema nizozemskim podacima među 66 djece s potvrđenom dijagnozom neuroborelioze pareza facijalisa javljala u sličnom postotku tj. kod 71% bolesnika (30, 31). Najčešći simptomi su bili slabost, glavobolja, umor, temperatura i bolovi u vratu. Slične podatke o kliničkim prezentacijama neuroborelioze kod djece objavljuju i ostali europski autori (32, 33).

Periferna pareza ličnog živca je toliko patognomonična za LNB da bi je kod svakog djeteta kod kojeg se razvije u sezoni ljeto/jesen, a živi u endemskom

području trebalo isključiti, osobito ako se radi o diparezi (34). U rjeđe manifestacije bolesti spadaju pareze ostalih kranijalnih živaca, edem papile optičkog živca povezan sa povišenim intrakranijalnim tlakom (eng. pseudotumor cerebri like syndrome) - znatno češći u SAD-u, perifernu neuropatiju, Bannwarthov sindrom (najčešća klinička manifestacija kod odraslih), mijelitis, konvulzije, cerebelitis, ekstrapiramidni simptomi, encefalopatija (poremećaj sna, kognitivni poremećaji (u SAD-u), depresija, ostali psihijatrijski poremećaji...) koja se obično javlja u trećem stadiju bolesti te brojni drugi o kojima postoje posebna izvješća (35, 36). Simptomi 2. faze bolesti su za razliku od 3. reverzibilni neovisno o terapiji iako mogu i rekurirati. Treba istaknuti da pleocitoza ponekad ne mora biti prisutna (u ranoj fazi bolesti, kod imunosuprimiranih te u pojedinačnim slučajevima infekcije s *Borrelia afzelii* gdje je dijagnoza definitivno potvrđena izolacijom bakterije iz likvora ili pozitivnim PCR-om) (37).

Izolacija uzročnika je dugotrajna i rijetko rabljena metoda za dokaz bolesti, slično kao i PCR kojem je osjetljivost niska. Danas je standard za potvrdu dijagnoze LNB serologija sa dokazom intratekalne sinteze IgM i/ili IgG protutijela. Treba imati na umu da istovremeno analizirana serumska protutijela na *Borrelia burgdorferi* mogu biti i negativna (38)!

Bolesnike sa sigurnom ili mogućom dijagnozom rane Lyme neuroborelioze (trajanje simptoma kraće od 6 mjeseci) trebali bismo liječiti 14 dana nekim od nabrojanih antibiotika: doksiciklinom za starije od 8 godina (2x100 mg/dan, tj 2x-2,2 mg/kg za lakše od 45 kg, maksimalno 200 mg/dan); parenteralno penicilinom (300000 jed./kg/dan u 4 doze, maksimalno 20 mil. jed./dan); ceftriaksonom (2 g/dan; 75-100 mg/kg/dan) ili cefotaksimom (3x50 mg/kg/dan, max 6 g/dan). Antibiotik izbora za bolesnike s encefalitisom, mijelitisom, vaskulitisom trebao bi biti ceftriakson u gore navedenoj dozi, također 2 tjedna. Nema komparativne kontrolirane studije u liječenju evropskih bolesnika od kasne neuroborelioze; osobito ne kod djece te se za sada prema američkim smjernicama preporučuje liječenje ceftriaksonom 2-4 tjedna. (37, 39).

Usprkos visokoj incidenciji LNB u dječjoj populaciji, klinički tijek bolesti u većini slučajeva je blaži i kraći nego kod odraslih (40). 11-22% djece ima neurološke sekvele nakon antibiotske terapije (uglavnom perzistenciju perifernog pareze facijalisa) (41). Povremeno i nakon standardno provedenog antimikrobnog liječenja perzistiraju mialgije, artralgijske, radikularni bolovi, parestezije ili neurokognitivni simptomi praćeni kroničnim umorom. Ako navedeni simptomi traju dulje od 6 mjeseci - govori se o "post-Lyme disease syndrome" (PLDS) kod kojeg daljnja antibiotska terapija nije opravdana (42). "Srećom", PLDS se uglavnom viđa kod odraslih. Dok se ne proizvede adekvatno cjepivo, temeljiti jednodnevni pregledi i pravilno uklanjanje vektora unutar 24 h nam ostaju najvažnije metode prevencije bolesti.

#### Bolesnici i metode

Naše retrospektivno istraživanje temeljeno je na podacima iz povijesti bolesti djece predškolskog i školskog uzrasta liječenih pod sumnjom na LNB u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu tijekom petogodišnjeg razdoblja (od 01. siječnja 2006. godine do 31. prosinca 2010. godine). Svega 14 bolesnika zadovoljilo je prema EFNS smjernicama iz 2009. godine kriterije za *sigurnu*, odnosno *vjerojatnu* dijagnozu LNB. Navedeni kriteriji su: *neurološki simptom(i)*, *pleocitoza likvora i intratekalna produkcija specifičnih Borrelia burgdorferi protutijela*. Sigurnom dijagnozom označava se ispunjenje sva 3 kriterija, a vjerojatnom ispunjenje bilo koja 2 od navedenih. Kao pozitivitet neuroloških simptoma uzeli smo u obzir anamnestičke podatke bolesnika i/ili neurološke ispade potvrđene ispitivanjem neurološkog statusa tijekom hospitalizacije.

Pleocitoza (>15 st/mm<sup>3</sup>) je dokazana citološkom analizom cerebrospinalnog likvora dobivenog pomoću lumbalne punkcije. Kod svih je bolesnika rabljena serološka metoda kemiluminiscencije dokaza serumskih i likvorskih Borrelia burgdorferi protutijela; svi reaktivni rezultati u serumu potvrđeni su Western blot-om. Likvori sa reaktivnim protutije-

lima dodatno su testirani sa istovremeno uzetim serumima cELISA metodom kod koje se uz pomoć hvatanja specifičnih protutijela, određivanja njihove optičke gustoće i kasnijeg preračunavanja dokazuje specifični indeks protutijela (AI); (tj. neuroboreliozna-intratekalno proizvedena protutijela; IgM i IgG).

Analizirali smo dob, spol, epidemiološke podatke o sezonskim i godišnjim varijacijama broja oboljelih te o prebivalištu (zbog eventualnog mjesta ugriza krpelja), potom podatke o uočenom ugrizu krpelja, pojavnost prve faze bolesti, duljinu inkubacije, simptome, kliničke manifestacije LNB, laboratorijske podatke (broj stanica u likvoru, postojanje proteinorahije, korelaciju između dana bolesti i visine pleocitoze te ovisnost broja simptoma i broja stanica u likvoru), promjene u EEG-u i u slikovnim tehnikama, vrstu i duljinu antibiotskog liječenja te konačno, ishod bolesti. Za analizu su se koristili parametri opisne statistike.

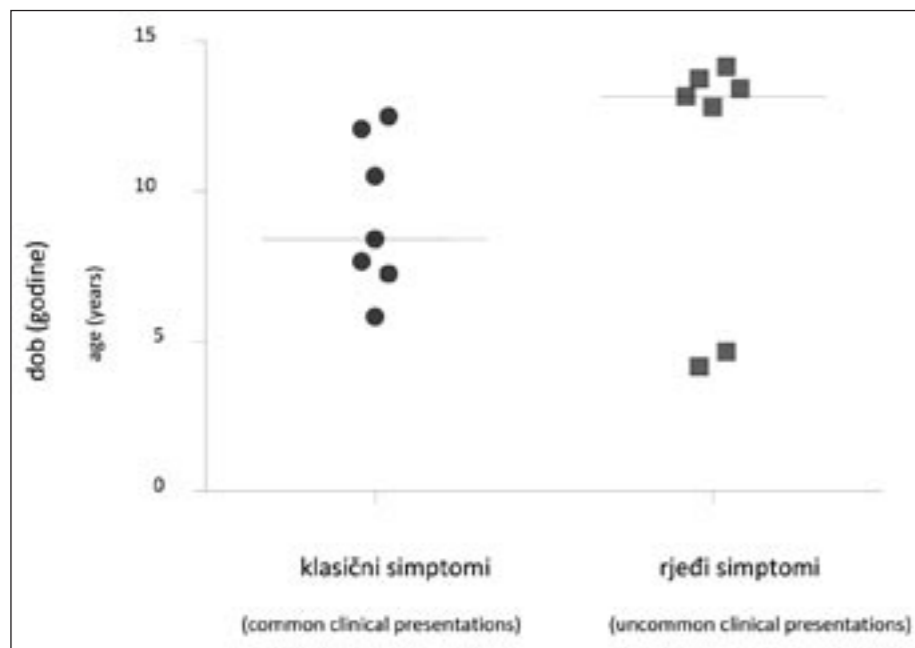
#### Rezultati, prikazani slučajevi i rasprava

Sva 3 EFNS kriterija ispunilo je 11 djece, a troje je zadovoljilo kriterije vjerojatne dijagnoze (periferna pareza ličnog živca, pleocitoza) i svo troje je imalo dokazana reaktivna IgM i IgG protutijela u likvoru, no indeks kojim bi se potvrdila njihova intratekalna sinteza je bio negativan. Razlog, vjerojatno, leži u činjenici da smo ih lumbalno punktirali vrlo rano u tijeku njihove bolesti (2, 3. tj. 14. dan) kada serološkim pretragama iz tada uzetih likvora nismo niti morali dobiti pozitivna neuroboreliozna protutijela; naime, prema istraživanju norveških autora na odrasloj populaciji sa neliječenom LNB senzitivnost navedene pretrage pri trajanju simptoma kraćem od 6 tjedana iznosi 74%, a tek trajanjem bolesti dulje 6 tjedana penje se na 100% (43)!

Lumbalnu punkciju u svrhu dobivanja parnog likvora i apsolutne potvrde dijagnoze, iz razumljivih razloga, nismo ponavljali. Najmlađi bolesnik je imao 4 godine i 2 mjeseca, a najstariji 14 godina i 2 mjeseca (medijan: 11 godina i 8 mjeseci), sa prevagom dječaka (71,43%); češća i opuštenija igra u prirodi? Slabije razvijene higijenske navike? Ako naše

rezultate o omjeru spolova usporedimo s europskima vidimo da nema bitne razlike (1:1 - 2:1 u korist dječaka) (32). Gotovo ⅓ (64,3%) naših bolesnika hospitalizirano je u posljednje dvije godine čime slijedimo svjetski trend povećanja broja oboljelih od LB koji se ne može objasniti samo većim kliničkim iskustvom u prepoznavanju te napretkom dijagnostike već faktorima o kojima je bilo govora u uvodu. Najviše oboljelih grupiralo se početkom ljeta (lipanj i srpanj) (9). Indirektno se, poznavajući prosječnu duljinu inkubacije može ustvrditi da su bili ugrizeni od nimfi koje se uobičajeno hrane potkraj proljeća/početkom ljeta. Pojedinačno su obolijevali u užujku, svibnju, kolovozu, rujnu te studenom. U petogodišnjem praćenju nismo imali niti jedan slučaj pojave simptoma LNB tijekom zime. Dvanaest bolesnika je porijeklom iz područja s najvišom incidencijom bolesti u Hrvatskoj, a koja gravitiraju na šoj Klinici (grad Zagreb - 6, Zagrebačka županija - 2, Krapinsko-zagorska - 3, Koprivničko-križevačka - 1). Od preostalih dvoje, jedna djevojčica ugrizena je u okolici Ogulina, a kod jednog djeteta koje inače živi u Bostonu radilo se o Borrelii importiranoj iz SAD-a. Podatak o uočenom ugrizu krpelja dobili smo od 57,14% djece tj. njihovih roditelja. Prva faza bolesti u vidu migrirajućeg eritema prethodila je ili se javila istodobno s neurološkim simptomima kod 71,4% djece što je više nego dvostruko od spomenutog europskog prosjeka za populaciju bolesnika dječje dobi s LNB. Kod dvoje bolesnika provedena je terapija EM azitromicinom; kod jednog prema preporučenoj shemi (6 doza), a kod drugog kroz 3 dana. Kod obojice je uslijedila regresija kožnog osipa još tijekom primjene antibiotika, no i neurološka simptomatologija nakon višetjedne inkubacije.

Kod jednog dječaka EM nije prepoznata, već je zbog sumnje na celulitis djeteta 7 dana bezuspješno liječeno cefalosporinom. Kod petero bolesnika koji nisu razvili EM, a znali su za ugriz krpelja prosječna inkubacija do razvoja LNB iznosila je od 2 tjedna - 6 mjeseci (medijan 1 mjesec). Kod troje smo imali podatke i o ugrizu i o pojavi EM koja je prethodila razvoju NB. Kod njih je prosječna inkubacija do pojave EM iznosila



Slika 1.  
Korelacija kliničke prezentacije bolesti i dobi. Klasični simptomi bolesti (pareza ličnog živca/meningitis) su bili češći u mlađih bolesnika (medijan 8 godina i 5 mjeseci), za razliku od rjeđih simptoma/prezentacija koji su se češće javljali u starijoj dobnoj skupini (medijan 13 godina i 2 mjeseca). Vodoravna crta označava medijan.

Figure 1  
Correlation between the clinical manifestations of disease and age at onset. The classic clinical presentations (facial nerve palsy/meningitis) were more common in younger patients (median 8 year and 5 months), as opposed to uncommon symptoms/presentations which were more prevalent in older age group (median 13 year and 2 months). The horizontal line marks the median.

10-ak dana (1-2 tjedna), a do pojave neuroloških simptoma (2-5 tjedana). Ako se uzmu u obzir i djeca (3) kod koje smo imali samo podatke o vremenu između pojave EM do pojave LNB tada je prosječno vrijeme od pojave EM do razvoja neuroloških simptoma iznosilo 18 dana (od 5 dana- 5 tjedana).

Najčešći popratni simptomi bolesti bili su glavobolja (71,4%), povišena tjelesna temperatura (50%) te podjednako mučnina i povraćanje (po 21,4%). Od neuroloških ispada dominirala je periferna pareza nervus facijalisa (jednostrana) kao monosimptom kod 5 bolesnika. Ona se i javila uz Bannwarthov sindrom kod jednog djeteta te uz poremećaj sna (noćni strah) i konvulzije kod drugog, tako da je u konačnici 50% djece imalo tu manifestaciju. Dvoje djece (14,29%) je imalo samo simptome meningitisa, a troje pareze ostalih kranijalnih živaca (III, IV, VI). Parezu nervus okulomotoriusa imao je i drugoopisani bolesnik s meningoradikulitisom (Bannwarthovim sindromom) i perifernom neuropatijom.

Njega smo uz prvospomenutog dječaka s Bannwarthovim sindromom te uz dječaka s psudotumor-like sindromom posebno opisali. Zanimljivo je da su se uobičajene kliničke manifestacije (pareza facijalisa/meningitis) javljale u mlađih bolesnika: medijan 8 god i 5 mj. (raspon od 5 god. i 10 mj. - 12 god. i 6 mj.), za razliku od onih s rjeđim simptomima (tj. simptomima koji se češće opisuju u odrasloj populaciji) - medijan: 13 god. i 2 mjeseca (raspon od 4 god. i 2 mj. - 14 god. i 2 mj.) (Slika 1).

**Bolesnik I (Bannwarthov sindrom, pareza ličnog živca i mijelitis)** (13 godina i 9 mjeseci) iz Krapinsko-zagorske županije.

U 6. mjesecu 2009. godine imao je ugriz krpelja u subskapularnom području lijevo. Nakon desetak dana se na mjestu ugriza pojavio tipični EM. Provedena je trodnevna terapija azitromicinom nakon koje je eritem iščezao. Mjesec dana potom počeo se tužiti na bolove u leđima paravertebralno, prvo torakolum-

balno, potom i cervikalno, izraženije po noći. Majka je primijetila "titraje mišića" zahvaćenog dijela. Potkraj kolovoza, u sklopu obrade ordiniran je i MR kralješnice (od torakalne - do sakralne) koji je bio uredan. Početkom rujna dječak je zbog perzistencije tegoba pregledan kod neurologa koji je nakon kliničkog statusa postavio sumnju na neuroboreliozu te ga uputio na hospitalizaciju u našu Kliniku. Cijelo vrijeme je bio afebrilan. Zadnjih nekoliko dana pred prijem osjećao je trnce duž lijeve strane lica i glavobolju. U neurološkom pregledu kod prijema dječak je kočio šiju, uočena je plitka nazolabijalna brazda lijevo. U antigravitacijskom položaju (AGP) noge je simetrično, ali teško održavao zbog boli koja se iz lumbosakralnog dijela kralješnice širila duž stražnje strane nogu. Istovremeno se žalio na bol duž cijele kralješnice u području paravertebralne muskulature. Patelni refleksi su bili simetrični, sniženi, a Ahilov obostrano odsutan.

U pokusu po Rombergu je oscilirao. Učinjena je lumbalna punkcija kojom je dokazana mononuklearna pleocitoza (5632 st u mm<sup>3</sup>) s proteinorahijom od 2,194 g/L, bez hipoglikorahije. Funkcija hematoencefalne barijere je bila normalna uz intratekalnu sintezu protutijela (3). Napravljen je pregled očnog fundusa koji je bio uredan kao i EEG. Serološki je dokazana intratekalna sinteza IgM i IgG protutijela. Uredni su bili i nalazi MR mozga, no na ponovljenom MR kralješnice opažene su promjene u smislu mijelitisa (od cervikalnog dijela do Th6 te minimalno i u konusu) te promjene u vidu zadebljanja meke ovojnice i korjenova živaca (koje se u LNB povremeno nalaze) (Slika 2).

Dječak je liječen 3 tjedna ceftriaksomom, potom još 3 tjedna doksiciklinom s potpunim kliničkim i neurološkim oporavkom. Četiri mjeseca po završetku terapije nije imao nikakvih subjektivnih tegoba, niti neuroispada. Kontrolnom lumbalnom punkcijom dobiven je normalan broj stanica u likvoru (10/3), bez proteinorahije, a kontrolni je MR kralješnice prikazao potpunu regresiju svih promjena. Serološki je potvrđen gubitak Neuroborelioza IgM protutijela, uz minimalno povišen IgG index: 0,4 (poz >0,3).



Slika 2.  
MR snimke cervikalnog dijela kralješnične moždine bolesnika sa Lyme neuroboreliozom.  
A) Prije antibiotičke terapije (vidljiva je opsežna T2 hiperintenzivna lezija smještena u središnjem dijelu leđne moždine (mijelitis).  
B) Potpuna regresija opisanih promjena četiri mjeseca nakon završetka liječenja.

Figure 2  
MR images of the cervical spinal cord in patient with Lyme neuroborreliosis.  
A) Before antibiotic therapy: MRI scan showed an extensive T2 hyperintense lesion in the central part of the spinal cord (myelitis).  
B) Complete regression of previously described changes (four months after the treatment completion).

**Bolesnik II (pareza okulomotorijusa, meningoradikulitis "Bannwarthov sindrom", periferna neuropatija);** 14 godina i 2 mjeseca iz Krapinsko-zagorske županije.

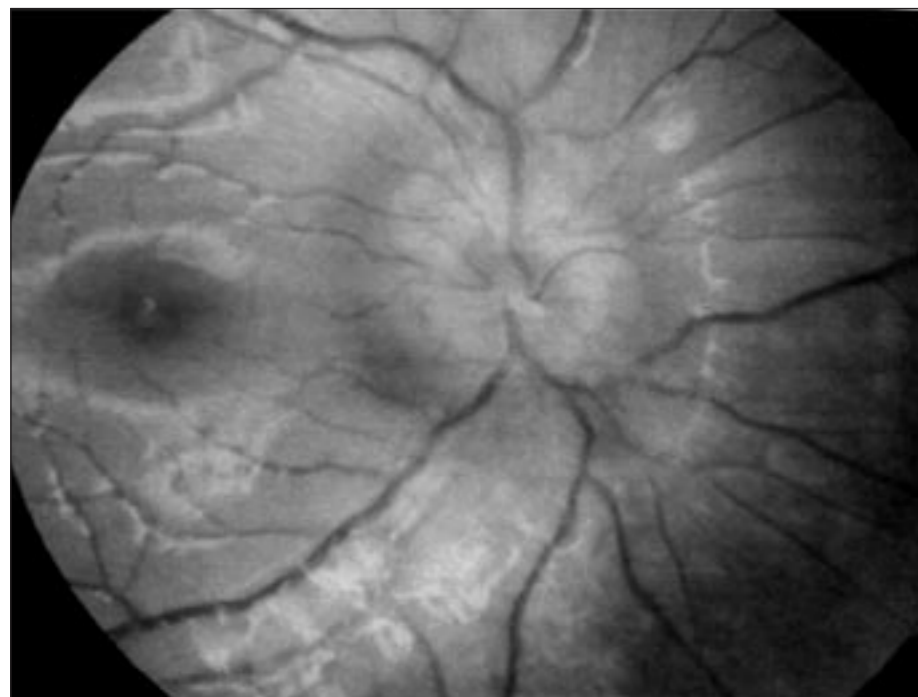
Ugriz krpelja je imao 2 tjedna prije pojave simptoma. Hospitaliziran je u srpnju 2010. god, šestog dana bolesti koja se manifestirala bolovima u lumbalnom dijelu kralješnice, desnom ramenu i desnoj ruci. Cijelo vrijeme je bio subfebrilan, a dva dana pred prijem i visoko febrilan. Kod prijema u neurološkom statusu od normalnog odstupala ptoza desnog kapka, horizontalni nistagmus pri pogledu u lijevo, tremor desne ruke uz pronaciju i potonuće u AGP-u, nestabilnost u pokusu po Rombergu. Ispitivanjem osjeta uočena je promjena intenziteta osjeta za toplinu/hladnoću duž lijeve

noge te smanjen osjet boli na lijevoj nozi i lijevoj strani trupa do razine mamilice. Lumbalnom punkcijom dobiveno je 3216 stanica/mm<sup>3</sup> s dominacijom mononukleara i proteinorahijom od 1,189 g/L. I kod njega je serološki dokazana intratekalna sinteza i IgM i IgG protutijela. Prvi EEG je bio diskretno difuzno dizritmičan i lakše usporen., a kontrolni nakon 10 dana terapije diskretno difuzno iregularan. Slikovne pretrage mozga su bile uredne (CT, MR uz angiografiju), a MR kralješnice prikazala je proširenje centralnog spinalnog kanala u visini od oko 7 mm na nivou Th6 kralješka. Dječak je liječen ceftriaksomom 2 tjedna, potom u nastavku (zbog nepotpune regresije neuroloških simptoma) doksiciklinom još 3 tjedna. Po završetku antibiotičkog liječenja regredirala je ptoza kapka, nestao nistagmus

kao i radikularni bolovi i pareza desne ruke. Ostale su samo promjene osjeta na dorzumu lijevog stopala (inverzija toplo/hladno) te hipalgezija lijeve noge i lijeve strane trupa do visine mamilice. EEG je bio lakše difuzno iregularan, poboljšan. Dva mjeseca po završetku terapije napravljen je EMNG koji je pokazao radikularnu leziju segmenta L5-S1-S2 (difuzno oštećenje u sklopu mijelioradikulopatije (Sy. Bannwarth)) ili se kao uzrok navedenih promjena nameće na MR kralješnice otkrivena hidrosiringomijelokela u području Th6. Dječaka još pratimo.

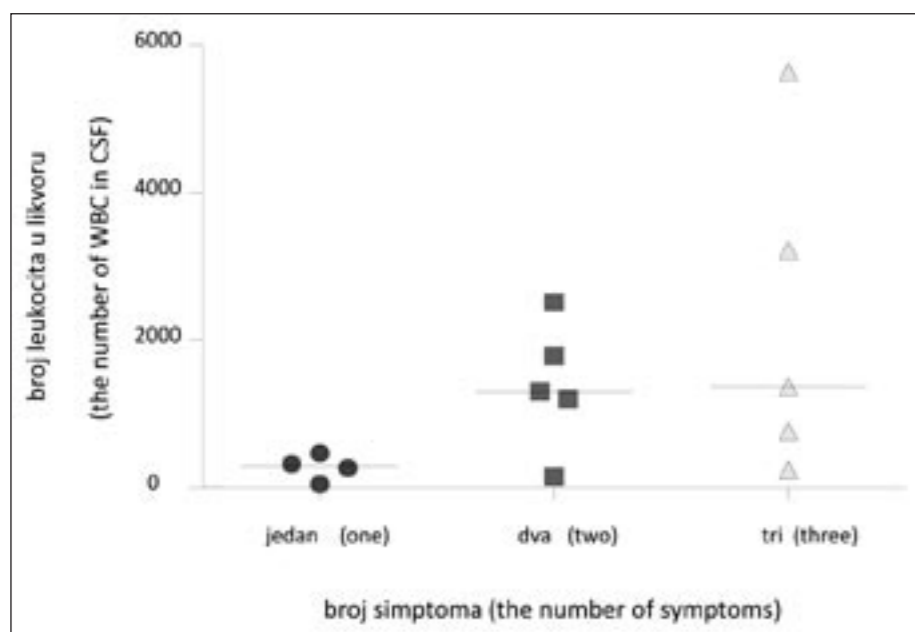
**Bolesnik III (obostrani edem papile vidnog živca, optički perineuritis, vitritis)** (12 godina i 10 mjeseci) iz Koprivničko-križevačke županije. Ugriz krpelja je imao mjesec dana prije pojave simptoma. Hospitaliziran je u listopadu 2010. godine. Bolest je započela parcijalnim epileptičkim napadom u trajanju od 1 h. Nakon primjene antikonvulzivne i anti-edemske terapije navedeni simptomi su se povukli, a dječak se sljedeća dva dana tužio na glavobolju i u nekoliko navrata je povratio. Napravljen je MSCT mozga koji je opisan kao uredan. Funduskopskim pregledom nađen je edem papile optičkog živca obostrano, što je potvrđeno u više uzastopnih oftalmoloških pregleda (Slika 3).

Desna papila je prominirala za 2-3 dsph, a lijeva za 2 dsph uz peripapilarna krvarenja. MR mozga uz angio i venografiju je bio uredan, a na MR cervikalne kralješnice prikazan je diskretno širi centralni kanal C6-C7. EEG je pokazivao spore iritativne promjene desno (očitano kao graničan nalaz). Napravljen je lumbalna punkcija (238 stanica/mm<sup>3</sup>) s 0,47 g/L proteina u likvoru, no nemamo podataka o likvorskom tlaku. Serološki je analizom seruma i likvora dokazana pozitivna intratekalna sinteza IgG protutijela na Borreliu burgdorferi. Tijekom cijelog boravka bolesnik nije imao neuroloških ispada osim horizontalnog nistagmusa. Nakon prva 2 dana negirao je glavobolju, mučninu, nije povraćao. Liječen je ceftriaksomom 3 tjedna, potom još 7 dana doksiciklinom. Kod otpusta je imao tek blaži nistagmus. U slijedu oftalmoloških kontrola uz prominenciju papila, peripapilarna krvarenja u jednom je navratu nađen minimalni vitritis, a u je-



Slika 3.  
Fotofundus desnog oka bolesnika s pseudotumor-like sindromom. Vidljiv je difuzni edem papile optičkog živca, prominenција papile za oko 1-2 dsph i kongestija venskog stabla. Foveolarni refleksi makule je održan.

Figure 3  
Fundus photo of the right eye in patient with pseudotumor cerebri-like syndrome. Diffuse edema of the optic nerve head (the prominence of the optic disc is 1-2 diopters) and congestion of the venous tree are visible. Foveolar light reflex is present.



Slika 4.  
Korelacija između broja neuroloških simptoma i pleocitoze. Povećanjem broja simptoma povećava se broj leukocita u likvoru. Vodoravna crta označava medijan.

Figure 4  
The correlation between the number of neurological symptoms and pleocytosis. The increasing number of symptoms correspond to higher cerebrospinal fluid white blood cells count. The horizontal line marks the median.

dnom izljev unutar ovojnica očnih živaca obostrano retrobulbarno. Uz navedeno dječak ima uredne vidne funkcije. Na kontroli, tri tjedna po završenoj antibiotskoj terapiji nistagmus nije zabilježen. EEG je tada bio diskretno difuzno usporen, poboljšao. Posljednja oftalmološkoj kontrola u veljači 2011. god. pokazala je znatnu regresiju patoloških promjena u fundusu, zaostaje jedino diskretni papiledem obostrano.

Svi naši bolesnici imali su dominantno mononuklearnu pleocitozu u likvoru; 48 - 5632 st/mm<sup>3</sup>, a samo troje (21,4%) nije imalo izraženu proteinuriju. Nije uočena nikakva korelacija između visine pleocitoze u odnosu na dan bolesti u kojem je izvršena lumbalna punkcija, ali je broj stanica u prosjeku rastao s brojem simptoma (kod djece s jednim simptomom - prosječno 273 stanice u mm<sup>3</sup>, sa 2 neurosimptoma - 1389 stanice/mm<sup>3</sup>, a sa 3 i više 2241 st u mm<sup>3</sup>, čime bi se (iako na malenom uzorku) dalo naslutiti da kod veće pleocitoze možemo očekivati i više ispada (i obrnuto) (Slika 4). Elektroencefalografsko (EEG) snimanje rutinski je rađeno kod svih; na žalost ni kod jednog bolesnika nismo imali snimak prije razvoja bolesti. EEG je kod 42,9% bolesnika bio normalan, a abnormalni su većinom opisivani kao: lakše difuzno usporen, lakše difuzno iregularan. Nismo pronašli podatke o EEG promjenama tijekom neuroborelioze u europske djece, no kod američke se EEG promjene, sličnog tipa, javljaju u 30% slučajeva (44).

Kod troje od sedmero naših bolesnika s patološkim nalazom EEG se normalizirao unutar 3 tjedna od početka terapije, a kod troje je bio poboljšao unutar 3 mjeseca. Jednom djetetu sa perifernom parezom facijalisa lijevo, ali i novonastalim noćnim strahom, trzajevima ruku i nogu u snu te glavoboljom u 2 je navrata EEG opisan: (obostrano frontalno mogući specifični elementi za epilepsiju (šiljak - val), osnovni cerebralni ritam uredan); preporučene su daljnje kontrole neuropedijatra. Slikovne pretrage su napravljene kod 12 bolesnika. Od toga su kod njih 7 bile posve uredne, kod dvoje prethodno prikazanih nađene su promjene vezane uz dijagnozu (mijelitis, edem papila očnih živaca), dok su kod troje

nađene manje prirođeno/stečene anomalije mozga tj. medule. Prema podacima iz literature nema patognomoničnih MR promjena mozga i/ili kralješničke moždine u sklopu LNB, no povremeno se nalaze zadebljanje meke moždane ovojnice i korjenova živaca, hiperintenzitet bijele tvari te promjene po tipu vaskulitisa (44). Svi naši bolesnici liječeni su ceftriaksonom, od toga je kod jedanaestoro djece terapija završena nakon 21 dan. Od preostalih troje, kod dječaka s Bannwarthovim sindromom i mijelitisom liječenje je nastavljeno doksiciklinom još toliko, a kod dječaka s pseudotumor-like sindromom još 7 dana, dok je kod trećeg ceftriakson nakon 2 tjedna zamijenjen doksiciklinom (još 3 tjedna). 12 bolesnika je ozdravilo. Bolesnik s pseudotumor-like sindromom i očnim manifestacijama je još uvijek u praćenju (bolje) kao i drugi prikazani bolesnik sa Bannwarthom.

#### Zaključak

Iako na malenom uzorku, ovaj prikaz ilustrira šarolikost kliničkih manifestacija Lyme neuroborelioze kod djece predškolske i školske dobi. Podsjeća nas da kod svakog bolesnika s "bizarnom" neurosimptomatologijom koji dolazi iz endemskog područja treba posumnjati na LNB i istu isključiti bez obzira na pozitivan ili negativan podatak o ugrizu krpelja. To osobito vrijedi za dječake u višim razredima osnovne škole koji su simptome razvili tijekom ljeta. Rana dijagnoza uz rano započetu i ispravno provedenu antibiotsku terapiju prevenira razvoj kasne LNB i komplikacije koje ona nosi.

*Posebna zahvala prim. dr. sc. Rode na rasvjetljavanju nejasnoća oko serologije, Tihani Kniewald na podršci, prof. Begovcu na nesebičnoj stručnoj pomoći, prim. Dorn na izradi i ustupanju fotofundusa, a doc. Tešoviću na sugestijama.*

#### LITERATURA

- Rudenko N, Golovchenko M, Lin T, Gao L, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Delineation of a new species of the *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Complex, *Borrelia americana* sp. nov. J Clin Microbiol 2009; 47: 3875-80.
- Földvári G, Farkas R, Lakos A. *Borrelia spielmannii erythema migrans*, Hungary. Emerg Infect Dis 2005; 11:1794-5.

- Richter D, Schlee DB, Allgöwer R, Matuschka FR. Relationships of a Novel Lyme Disease Spirochete, *Borrelia spielmanni* sp. nov., with Its Hosts in Central Europe. Appl Environ Microbiol 2004; 70: 6414-9.
- Rudenko N, Golovchenko M, Ruzek D, Piskunova N, Mallatova N, Grubhoffer L. Molecular detection of *Borrelia bisetii* DNA in serum samples from patients in the Czech Republic with suspected borreliosis. FEMS Microbiol Lett 2009; 292: 274-81.
- Rudenko N, Golovchenko M, Mokráček A, Piskunová N, Ruzek D, Mallatová N, Grubhoffer L. Detection of *Borrelia bisetii* in Cardiac Valve Tissue of a Patient with Endocarditis and Aortic Valve Stenosis in the Czech Republic. J Clin Microbiol 2008; 46: 3540-3.
- Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach K, Schäfer SM, Vitorino L, Gonçalves L, Baptista S, Vieira ML, Cunha C. First isolation of *Borrelia lusitanae* from a human patient. J Clin Microbiol 2004; 42: 1316-8.
- Yoshinari NH, Oyafuso LK, Monteiro FG, de Barros PJ, da Cruz FC, Ferreira LG, Bonasser F, Baggio D, Cossermelli W. Lyme disease. Report of a case observed in Brazil. Revista do Hospital das Clínicas. 1993; 48: 170-4.
- Jowi JO, Gathua SN. Lyme disease: report of two cases. East African medical journal 2005; 82: 267-9.
- Lindgren L, Tälleklint L, Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. Environmental Health Perspectives 2000; 108: 119-23.
- Piesman J. Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. J Infect Dis 1993; 167: 1082-5.
- Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, Rubin LG, Hilton E, Piesman J SO. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. J Infect Dis 1997; 175: 996-9.
- Piesman J, Donahue JG, Mather TN, Spielman A. Transovarially acquired Lyme disease spirochetes (*Borrelia burgdorferi*) in field-collected larval *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 1986; 23 (2): 219.
- Golubić D. Epidemiološke, ekološke i kliničke karakteristike Lyme borelioze u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Zagreb, Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Disertacija. 1997; 130.
- Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Péter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 603-8.
- Patey O. Lyme disease: prophylaxis after tick bite. Med Mal Infect 2007; 37: 446-55.

- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Agüero-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP. Prophylaxis with Single-Dose Doxycycline for the Prevention of Lyme Disease after an *Ixodes scapularis* Tick Bite. N Engl J Med 2001; 345: 79-84.
- Khasnis AA, Nettleman MD. Global warming and infectious disease. Arch Med Res 2005; 36: 689-96.
- Tilly K, Krum JG, Bestor A, Jewett MW, Grimm D, Bueschel D, Byram R, Dorward D, Vanraden MJ, Stewart P, Rosa P. *Borrelia burgdorferi* OspC protein required exclusively in a crucial early stage of mammalian infection. Infect Immun 2006; 74: 3554-64.
- Antonara S, Ristow L, McCarthy J, Coburn J. Effect of *Borrelia burgdorferi* OspC at the Site of Inoculation in Mouse Skin. Infect Immun 2010; 78: 4723-33.
- Stewart PE, Wang X, Bueschel DM, Clifton DR, Grimm D, Tilly K, Carroll JA, Weis JJ, Rosa PA. Delineating the Requirement for the *Borrelia burgdorferi* Virulence Factor OspC in the Mammalian Host. Infect Immun 2006; 74: 3547-53.
- Marchal C, Schramm F, Kern A, Luft BJ, Yang X, Schuijt T, Hovius J, Jaulhac B, Boulanger N. Antialarmin Effect of Tick Saliva during the Transmission of Lyme Disease. Infect Immun 2011; 79: 774-85.
- Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation. Mol Med 2008; 14: 205-12.
- Coleman JL, Gebbia JA, Piesman J, Degen JL, Bugge TH, Benach JL. Plasminogen is required for efficient dissemination of *B. burgdorferi* in mice. Cell. 2007; 89: 1111-9.
- Hallstrom T, Haupt K, Kraiczky P, Hortschansky P, Wallich R, Skerka C, Zipfel PF. Complement regulator-acquiring surface protein 1 of *Borrelia burgdorferi* binds to human bone morphogenic protein 2, several extracellular matrix proteins, and plasminogen. J Infect Dis. 2010; 202: 490-8.
- Guo BP, Norris SJ, Rosenberg LC, Höök M. Adherence of *Borrelia burgdorferi* to the proteoglycan decorin. Infect Immun. 1995; 63: 3467-72.
- Coburn J. Adhesion mechanisms of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Curr Drug Targets Infect Disord. 2001; 1: 171-9.
- Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Peripheral facial palsy in childhood--Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. Acta Paediatr Scand. 1990; 79: 1219-24.

28. Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW. Cytokine CXCL13-a possible early CSF marker for neuroborreliosis. *Nervenarzt* 2006; 77: 470-3.
29. Ljøstad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2008; 255: 732-7.
30. Øymar K, Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41: 88-94.
31. Broekhuijsen-van Henten DM, Braun KP, Wolfs TF. Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal *Arch Dis Child* 2010; 95: 910-4.
32. Kaciński M, Zajac A, Skowronek-Bała B, Krocza S, Gergont A, Kubik A. CNS Lyme disease manifestation in children. *Przegl Lek.* 2007; 64: 38-40.
33. Tuerlinckx D, Glupczynski Y. Lyme neuroborreliosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8: 455-63.
34. Engvall K, Carlsson-Nordlander B, Hederstedt B, Berggren D, Bjerkhoel A, Carlborg A, Grenner J, Hanner P, Högmö A, Isholt RM et al. Borreliosis as a cause of peripheral facial palsy: a multi-center study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1995; 57: 202-6.
35. Vukelic D, Bozinovic D, Morovic M, Tesovic G, Ruzic Sabljic E, Barisic N, Knezovic I. Opsoclonus-myoclonus syndrome in a child with neuroborreliosis. *J Infect.* 2000; 40: 189-91.
36. Lebas A, Toulgoat F, Saliou G, Husson B, Tardieu M. Stroke Due to Lyme Neuroborreliosis: Changes in Vessel Wall Contrast Enhancement. *J Neuroimaging.* 2010.
37. 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; 17: 8-16.
38. Đaković-Rode O, Židovec-Lepej S, Maretić T. Poteškoće u dijagnostici neuroborrelioze. *Croatian Journal of Infection.* 2006; 26: 55-60.
39. American Academy of Pediatrics. Lyme disease. U: Pickering Lk, Baker CJ, Long SS et al., ur. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006; 428-33.
40. López-Alberola RF. Neuroborreliosis and the pediatric population: a review. *Rev Neurol.* 2006; 42: 91-6.
41. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknéfelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 1089-94.
42. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, Dattwyler R, Chandler B. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60: 1923-30.
43. Ljøstad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2007; 14: 873-6.
44. Maria BL, Fale Jr JF. Infections of the nervous system. U: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, ur. *Child Neurology.* 7. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 506.

## Summary

### NEUROBORRELIOSIS

I. Vladošić Lucić, B. Benić

*Lyme borreliosis is the most frequent tick-borne disease; neuroborreliosis is a result of bacterial dissemination into the nervous system. The aim of our study was to retrospectively analyze the anamnestic, epidemiological and laboratory data, clinical presentations and outcome of 14 preschool and school-age patients treated for Lyme neuroborreliosis (LNB) with special emphasis on unusual cases. All were treated at the University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb during the last 5 years. Eleven children fulfilled EFNS (European Federation of Neurological Societies) criteria for definite, and three for possible LNB (neurological symptoms; cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis; Borrelia burgdorferi specific antibodies produced intrathecally). Most of them (9) were treated during June and July. In 57% of patients a tick bite were noticed previously. Erythema migrans preceded or accompanied the LNB in ten children with a median incubation period of 18 days (from EM to onset of neurologic symptoms). The most common symptoms were headache (10), fever (7) and nausea/vomiting (3). The typical clinical presentation (facial nerve palsy/meningitis) was present in eight children. All patients had mononuclear pleocytosis, and 78.6% had increased CSF protein level. After antibiotic treatment completion, 12 were completely cured. Three patients with rare clinical manifestations are described separately.*

Descriptors: NEUROBORRELIOSIS, CHILDREN