

# Neuroborelioza

## *Neuroborreliosis*

Ewa Dworzańska, Halina Bartosik-Psujek

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** neuroborelioza, choroba z Lyme, choroby układu nerwowego.

**Key words:** neuroborreliosis, Lyme disease, nervous system diseases.

### Streszczenie

Borelioza jest w Europie najczęstszą chorobą zakaźną przenoszona przez kleszcze. Odkrycie krętków *Borrelia burgdorferi* umożliwiło szersze spojrzenie na tę chorobę wieloukładową. Objawy boreliozy mogą być bardzo zróżnicowane, niejednoznaczne, mogą się rozwijać w kompleks zaburzeń wieloukładowych charakteryzujących się objawami skórными, reumatologicznymi, kardiologicznymi oraz neurologicznymi. Neuroborelioza to postać boreliozy z Lyme, której objawy dotyczą układu nerwowego. Najbardziej charakterystyczne dla tej choroby są zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz uszkodzenia nerwów czaszkowych z towarzyszącymi radikulopatiami. Obraz choroby często jest mylony z innymi jednostkami chorobowymi, takimi jak stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona. Trudności w ustaleniu właściwego rozpoznania mogą wynikać z długiego odstępu czasowego pomiędzy ukłuciem kleszcza a wystąpieniem objawów. W leczeniu najważniejszą rolę odgrywa antybiotykoterapia.

### Wstęp

Mimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w różnych dziedzinach medycyny, niektóre infekcje nadal budzą wiele kontrowersji i są przedmiotem intensywnych badań oraz licznych sporów naukowych. Do takich schorzeń można zaliczyć neuroboreliozę.

Borelioza (choroba z Lyme) to wielonarządowa choroba zakaźna wywoływana przez bakterie należące do krętków *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* i *Borrelia japonica*, przenoszona na człowieka i niektóre zwierzęta przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. W początkowym okresie zakażenia krętka wnikają przez skórę w miejscu ukąszenia przez kleszcza i następuje okres ich wylęgania (3–30 dni). W powierzchniowych warstwach skóry powsta-

### Summary

Borreliosis is the most frequent tick-borne infectious disease in Europe. The discovery of the causative pathogen *Borrelia burgdorferi* opened the way for the firm diagnosis of diseases in several clinical disciplines. Lyme borreliosis is a multisystem disease. The symptomatology of borreliosis is rich and various and when involves the nervous system is termed neuroborreliosis. Infection causes the classically described triad of meningitis, radiculoneuritis, and cranial neuritis; however, virtually every known neurologic disorder has been blamed on this infection. For most multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer disease, Parkinson disease. Difficulties in making correct diagnosis can result from the long time lag between tick bite and the occurrence of neurological, rheumatological or cardiological symptoms. In the treatment antibiotics play the most important role.

je zmiana rozszerzająca się obwodowo (rumień wędrujący, *erythema migrans* – EM) lub naciek limfocytarny. Krętki mogą się przedostać do węzłów chłonnych i wywołać limfadenopatię lub rozsiać się przez krew do różnych narządów, wywołując liczne niespecyficzne objawy. Od zmienności morfologicznej i antygenowej krętków zależy, jaki układ zostanie zajęty.

Neuroboreliozą to postać boreliozy z Lyme, w której objawy dotyczą układu nerwowego. Bogata symptomatologia tej choroby wynika z możliwości lokalizacji procesu chorobowego w każdym miejscu układu nerwowego, a jego zajęcie może nastąpić tuż po zakażeniu, po kilku miesiącach albo po kilku lub kilkunastu latach. Większość autorów zwraca uwagę na obecność pozakomórkową *B. burgdorferi* w zakażonym organizmie, z możliwością przetrwania

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Dworzańska, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-819 Lublin, tel. +48 81 724 45 41, e-mail: ewadworz@interia.eu

w miejscach immunologicznie uprzywilejowanych, takich jak oko czy mózg [1]. Charakterystyczne jest to, że *B. burgdorferi* może miesiącami lub latami przebywać w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), nie powodując żadnych objawów klinicznych [2].

Niespecyficzny obraz kliniczny oraz różny okres wystąpienia objawów sprawia, że diagnostyka różnicowa neuroboreliozy powinna wykluczać takie choroby neurologiczne, jak: stwardnienie rozsiane, kiła układu nerwowego, infekcje wirusowe, nowotwory, dyskopatie, choroba Alzheimera, porażenie nerwu twarzonego czy stwardnienie zanikowe boczne. Niekiedy może przypominać niedokrwienie układu nerwowego lub krwawienie do mózgowia [3, 4].

## Przebieg i objawy

W neuroborelioze proces chorobowy może być zlokalizowany w każdym miejscu układu nerwowego. W zależności od czasu utrzymywania się objawów wyróżnia się postać wczesną (gdy objawy choroby utrzymują się krócej niż 6 miesięcy) oraz neuroboreliozę późną, charakteryzującą się występowaniem objawów od 6 miesięcy do kilku lub kilkunastu lat od zakażenia (tab. I) [5].

### Objawy wczesnej neuroboreliozy

W Europie najczęstszą postacią neuroboreliozy wczesnej (tab. I) jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i korzeni nerwowych. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występuje u 5–15% chorych niekiedy już w czasie EM w pierwszych miesiącach po zakażeniu [6–8]. Do objawów należą przede wszystkim bóle głowy o niezbyt intensywnym nasileniu, bóle szyi, sztywność karku, 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 takie objawy, jak porażenia nerwów czaszkowych (najczęściej nerwu twarzonego, rzadziej odwodzącego lub okoruchowego) oraz radikulopatie. Współistnienie objawów limfocytnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zespołu korzeniowego i pora-

żenia nerwów czaszkowych nazywane jest triadą Bannwartha. W zespole tym może dominować zespół korzeniowy lub porażenie nerwu czaszkowego, przy nikłych objawach oponowych lub bez nich, co sprawia, że chorych tych niekiedy leczy się ambulatoryjnie, objawowo z powodu radikulopatii lub porażenia nerwu VII, bez leczenia etiologicznego [5–8].

We wczesnej postaci neuroboreliozy oprócz zespołu Bannwartha występują także inne obwodowe zespoły neurologiczne, obejmujące zapalenia splotu oraz mnogie mononeuropatie. Zajęcie OUN występuje rzadko, ale zapalenie rdzenia kręgowego lub mózgu niekiedy może być pierwszym objawem choroby. Z zakażeniem *B. burgdorferi* wiązano takie zespoły neurologiczne, jak splątanie, ataksja mózdkowa, zespół opsoklonii i mioklonii, trzepoczące ruchy gałek ocznych (*ocular flutter*), apraksja, niedowład potowiczy i objawy przypominające parkinsonizm. Zespoły przypominające zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego lub świeży udar mózgu w przebiegu zapalenia naczyń mózgowych zdarzają się rzadko (opisano jedynie pojedyncze przypadki) [5, 9].

### Objawy późnej neuroboreliozy

Późne neurologiczne objawy neuroboreliozy określane są również mianem „neuroboreliozy przewlekłej”, dotyczą one zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego.

Objawy zajęcia obwodowego układu nerwowego mogą przyjąć postać mononeuropatii, radikulopatii lub polineuropatii [10, 11]. Typowym objawem dermatologicznym późnego stadium boreliozy jest przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn (*acrodermatitis chronica atrophicans*), które w Europie występuje w połączeniu z późną polineuropatią. Objawy zajęcia OUN obejmują zapalenie naczyń mózgowych i przewlekłe postępujące boreliozowe zapalenie mózgu albo mózgu i rdzenia kręgowego z tetraparezą spastyczną, spastyczno-ataktycznymi zaburzeniami chodu i zaburzeniami oddawania moczu. Stosunkowo często obserwowane są zaburzenia koncentracji, pamięci, drżenie, problemy z mową i pisaniem, zmiany nastroju, drażliwość, depresja czy zaburzenia snu [5].

**Tabela I.** Kryteria rozpoznania neuroboreliozy [wg 5]

**Table I.** Diagnostic criteria for neuroborreliosis [acc. to 5]

Kryteria rozpoznania neuroboreliozy	
(I) objawy neurologiczne przemawiające za neuroboreliozą niewytłumaczone za pomocą innych oczywistych przyczyn (II) pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego (III) wewnątrzprzynowe wytwarzanie przeciwciał przeciw <i>B. burgdorferi</i>	
Pewne rozpoznanie neuroboreliozy, gdy spełnione są wszystkie trzy kryteria	Możliwe rozpoznanie neuroboreliozy, gdy spełnione są dwa kryteria W razie niespełnienia kryterium (III) po 6 tygodniach trwania choroby, konieczne jest potwierdzenie występowania przeciwciał przeciw <i>B. burgdorferi</i> w surowicy

## Rozpoznanie

Rozpoznanie neuroboreliozy jest trudnym problemem klinicznym. Niezwykle istotny jest wywiad uwzględniający pobyt pacjenta na terenie endemicznym, co narażało go na ukłucie przez zakażone kleszcze. Jednak brak danych w wywiadzie o ukłuciu przez kleszcza nie wyklucza zakażenia krętkiem *B. burgdorferi*. Ważną informacją jest obecność w przeszłości objawów, które mogą odpowiadać boreliozie, szczególnie świadczących o EM czy zapaleniu stawów. Ze względu na występowanie różnorodnych objawów, kryteria rozpoznania muszą uwzględniać cechy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. 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* [6].

Dla laboratoryjnego rozpoznania neuroboreliozy obligatoryjne jest wykonanie posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego i badanie metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), mimo że analiza próbek płynu mózgowo-rdzeniowego tą metodą ma małą czułość w bardzo wczesnym stadium neuroboreliozy. Ze względu na nieznaną swoistość badania PCR nie można zalecać w diagnostyce chorych wykazujących przewlekłe objawy ani też jako metody monitorowania skuteczności leczenia. Badanie techniką PCR można wykonać w celu sprawdzenia, czy kleszcz, który ukąsił pacjenta, był nosicielem *Borrelia*. Ujemny wynik badania PCR wyklucza możliwość zarażenia pacjenta [12–14].

Oznaczanie chemokiny limfoidalnej CXCL13 oraz wykrywanie antygenów *B. burgdorferi* w płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu technikami laboratoryjnymi biologii molekularnej nie są aktualnie zalecane [5].

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym w postaci pleocytozy pojawiają się zwykle między 3. tygodniem a 3. miesiącem po zakażeniu. W rozmazie dominują limfocyty i monocyty, dlatego zapalenie to może być rozpoznane jako wirusowe lub aseptyczne. Podobnie jak w wirusowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych proces chorobowy może ustąpić bez leczenia. Zmiany cofają się jednak najczęściej pod wpływem antybiotyku po 3–4 miesiącach. Brak poprawy po antybiotyku przemawia przeciwko *Lyme meningitis*. Tomografia komputerowa jest techniką obrazową bardzo przydatną w diagnostyce zakażeń OUN, jednak zmiany w neuroboreliozie nie są specyficzne dla tej choroby [6].

Dotychczas nie opracowano jednolitych kryteriów rozpoznania neuroboreliozy, które zostałyby uzgodnione na poziomie międzynarodowym. Według aktualnych europejskich wytycznych [5] do pewnego rozpoznania neuroboreliozy muszą być spełnione 3 kryteria (tab. I):

- I – gdy chory wykazuje objawy neurologiczne przemawiające za neuroboreliozą (po wykluczeniu innych przyczyn),
- II – stwierdzono pleocytozę płynu mózgowo-rdzeniowego,
- III – wykryto swoiste przeciwciała przeciw *B. burgdorferi* w płynie mózgowo-rdzeniowym (wytwarzane wewnątrz-płynowo).

O „możliwym rozpoznaniu neuroboreliozy” mówi się wtedy, gdy spełnione są 2 z 3 kryteriów pewnego rozpoznania. W razie niespełnienia kryterium III po 6 tygodniach trwania choroby konieczne jest potwierdzenie występowania przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* w surowicy.

Przedstawione kryteria odnoszą się do wszystkich postaci neuroboreliozy z wyjątkiem późnej neuroboreliozy z polineuropatią, wymagającej spełnienia następujących kryteriów pewnego rozpoznania: I – neuropatia obwodowa, II – przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn, III – występowanie w surowicy przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* [5].

## Leczenie

Terapia neuroboreliozy jest powodem licznych dyskusji. Niejednolite wytyczne, brak wiarygodnych testów, dzięki którym byłoby możliwe monitorowanie leczenia i określenie momentu wyleczenia wprowadzało niepożądany chaos i rzutowało na relacje pomiędzy lekarzem a pacjentem. Aktualne europejskie wytyczne umożliwiają postępowanie wg ustalonych kryteriów terapeutycznych, co zwiększa szanse na wyleczenie pacjenta z infekcji *B. burgdorferi* w każdym stadium neuroboreliozy. U pacjentów dorosłych z pewnym lub możliwym rozpoznaniem wczesnej neuroboreliozy z objawami ograniczonymi do opon mózgowo-rdzeniowych, nerwów czaszkowych, korzeni nerwowych lub nerwów obwodowych (zespół Bannwartha) należy zastosować pojedynczy 14-dniowy cykl antybiotykoterapii. Skutecznymi i bezpiecznymi lekami są: doksycyklina *p.o.*, ceftriakson *i.v.*, penicylina *i.v.* lub cefotaksym *i.v.* (siła zalecenia B). Doksycyklina *p.o.* (200 mg/dobę) i ceftriakson *i.v.* (2 g/dobę) stosowane przez 14 dni są równie skuteczne (siła zalecenia A). Zaletami doksycykliny są doustna droga podania i mniejsze koszty leczenia. Doksycyklina jest jednak względnie przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

W leczeniu dorosłych pacjentów z pewnym lub możliwym rozpoznaniem wczesnej neuroboreliozy z objawami zajęcia OUN (zapalenie rdzenia kręgowego, mózgu lub naczyń) należy stosować ceftriakson *i.v.* (2 g/dobę) przez 14 dni. Zalecenia dla pacjentów z późną neuroboreliozą są następujące (tab. II):

**Tabela II.** Zalecenia leczenia neuroboreliozy [wg 5]**Table II.** Recommendations for treatment of neuroborreliosis [acc. to 5]

Neuroborelioza		Leczenie
wczesna	z zajęciem obwodowego układu nerwowego	doksycyklina <i>p.o.</i> (200 mg/dobę) 14 dni ceftriakson <i>i.v.</i> (2 g/dobę) 14 dni
	z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego	ceftriakson <i>i.v.</i> (2 g/dobę) 14 dni
późna	z zajęciem obwodowego układu nerwowego	doksycyklina <i>p.o.</i> (200 mg/dobę) 3 tygodnie ceftriakson <i>i.v.</i> (2 g/dobę) 3 tygodnie
	z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego	ceftriakson <i>i.v.</i> (2 g/dobę) 3 tygodnie

1. Dorosłych pacjentów z pewnym lub możliwym rozpoznaniem późnej neuroboreliozy z neuropatią obwodową i przewlekłym zanikowym zapaleniem skóry kończyn należy leczyć doksycyliną *p.o.* (200 mg/dobę) lub ceftriaksonem *i.v.* (2 g/dobę) przez 3 tygodnie.
2. W leczeniu dorosłych pacjentów z pewnym lub możliwym rozpoznaniem późnej neuroboreliozy z objawami zajęcia OUN (zapalenie rdzenia kręgowego, mózgu lub naczyń) należy stosować ceftriakson (2 g/dobę) przez 3 tygodnie [5].

### Przebieg kliniczny po leczeniu

U chorych po 14-dniowym leczeniu antybiotykiem obserwuje się poprawę stanu klinicznego w ciągu kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia terapii. Nawroty choroby (definiowane jako utrata znaczącej poprawy) zdarzają się bardzo rzadko. Następstwa neurologiczne, które mogą powodować niepełnosprawność, odnotowywano u chorych z objawami zajęcia OUN lub z długo utrzymującymi się zaburzeniami przed rozpoczęciem leczenia. Należy pamiętać, że powtórne lub nawet wielokrotne zakażenie tej samej osoby czynnikiem etiologicznym boreliozy z Lyme – *Borrelia burgdorferi* – jest niewątpliwie możliwe, a nawet prawdopodobne u osób długotrwałe narażonych na ukłucia przez kleszcze na terenach endemicznych. Rozpoznanie reinfekcji powinno być łatwe w przypadku typowego przebiegu klinicznego, rozpoczynającego się od EM, a także u osób, u których w okresie bezobjawowym wyniki badań na obecność swoistych przeciwciał były ujemne, co umożliwia serologiczne potwierdzenie kolejnego epizodu choroby. Reinfekcja *B. burgdorferi* stanowi oczywiste wskazanie do antybiotykoterapii [15].

### Zespół po przebytej neuroboreliozie

Długotrwałe lub nowe subiektywne objawy, takie jak zaburzenia koncentracji, pogorszenie pamięci, bóle głowy,

zmęczenie, zaburzenia poznawcze, ból mięśni i parestezje są często zgłaszanymi dolegliwościami po leczeniu neuroboreliozy [16, 17]. Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 6 miesięcy po standardowym leczeniu neuroboreliozy, określa się je często mianem zespołu po przebytej boreliozie [18, 19]. Badania amerykańskie wykazały, że przedłużone leczenie przeciwbakteryjne jest nieskuteczne u chorych z zespołem po przebytej boreliozie, a przedłużanie antybiotykoterapii nie wpływa na zespół po przebytej boreliozie (siła zalecenia A) [5, 20–22].

Autorki deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

### Piśmiennictwo

1. Coyle PK, Schutzer SE. Neurologic Aspects of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; 86: 261-284.
2. Sokalska-Jurkiewicz M. Borelioza. *Śłużba Zdrowia* 2007; 80-83: 41-44.
3. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T. Nowe aspekty patogenetyczne boreliozy z Lyme. *Przegl Epidemiol* 2002; 56 supl. 1: 57-67.
4. Zajkowska J, Grygorczuk S, Kondrusik M i wsp. Patogeneza boreliozy – nowe aspekty. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 167-170.
5. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8-16.
6. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T, Grygorczuk S i wsp. Neuroborelioza. *Pol Przegl Neurologiczny* 2006; 2: 13-21.
7. Zajkowska J, Pancewicz S, Hermanowska-Szpakowicz T. Neuroborelioza. *Neur Neurochir Pol* 1998; 32: 111-124.
8. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T, Kondrusik M i wsp. Zespoły neurologiczne w boreliozie z Lyme. *Pol Merk Lek* 2000; 9: 584-588.

9. Charles V, Duprez TP, Kabamba B, et al. Poliomyelitis-like syndrome with matching magnetic resonance features in a case of Lyme neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1160-1161.
10. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1438-1444.
11. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol* 2006; 296 (suppl. 40): 11-16.
12. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 484-509.
13. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. *Mol Diagn* 2001; 6: 1-11.
14. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, et al. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3375-3379.
15. Grygorczuk S, Pancewicz S, Zajkowska J i wsp. Reinfekcja w boreliozie z Lyme. *Pol Merkur Lek* 2008; 25: 257-259.
16. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60: 1916-1922.
17. Treib J, Fernandez A, Haass A, et al. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 1998; 51: 1489-1491.
18. Feder HM, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007; 357: 1422-1430.
19. Steere A, Coburg J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093-1101.
20. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70: 992-1003.
21. Klemmner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85-92.
22. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003; 60: 1923-1930.