POLIRADIKULOPATIJA KOD LAJMSKE BOLESTI – PRIKAZ SLUČAJASnežana B. Knežević¹, Ivan Z. Gajović², Bratislav R. Đorđević³, Jelena A. Vulović⁴¹Dom zdravlja, Kraljevo²Specijalna hirurška bolnica „Sveti Nikola“, Ratina, Kraljevo³Opšta bolnica „Studenica“, Odeljenje neurologije, Kraljevo⁴Opšta bolnica, Služba anestezije i reanimacije, Paraćin**POLYRADICULOPATHY IN LYME DISEASE – A CASE REPORT**Snezana B. Knezevic¹, Ivan Z. Gajovic², Bratislav R. Djordjevic³, Jelena A. Vulovic⁴¹Health centre, Kraljevo, Serbia²Hospital for Special Surgery "St Nikola" Ratina, Kraljevo, Serbia³General Hospital "Studenica", Department of Neurology, Kraljevo, Serbia⁴General Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Paraćin, Serbia**SAŽETAK**

Uvod. Cilj rada je da prikaže dileme u kliničkoj praksi kada je Lajmska bolest uzročnik poliradikulopatije što može da predstavlja diferencijalno dijagnostički problem sa Gilen Bareovim sindromom.

Prikaz slučaja. Pacijent je došao u pratnji rodbine, s bolom u leđima i potkolenicama, trnjenjem i mravinjanjem od natkolenica naniže, najizraženije na spoljašnjoj strani nogu. Intenzitet bola se pojačavao iz dana u dan. Sfinktere je kontrolisao. Ubrzo nije mogao da hoda (bez nivoa senzibiliteta), plantarni refleksi uz potencijaciju bili su ugašeni, mišićna snaga oslabljena. Objektivnim pregledom utvrđeno je da je vrat slobodan, da su meningealni znaci negativni, kranijalni nervi uredni, tonus, trofika i mišićna snaga gornjih ekstremiteta sniženi kao i na donjim ekstremitetima. Noge nije fiksirao prilikom izvođenja Mingacinijeve probe. Mišićni refleksi bili su ugašeni, a Lazarevičev znak pozitivan obostrano na 45 stepeni. Postojala je slabost dorzalne i plantarne fleksije prstiju stopala. Pacijent je neurološki opserviran, urađene su virusološke analize, enzimski imunoadsorpcioni test na Boreliju burgdorferi koji je bio pozitivan i započeta je antibiotska, imunoglobulinska, analgetska i rehabilitaciona terapija. Vremenom se potpuno oporavio.

Zaključak. Lajmska bolesti može u drugoj ili trećoj fazi često da zahvata nervno tkivo prezentujući se kao poliradikuloneuritis, akutni meningoencefalitis i kranijalna neuropatija i drugo. Lekari u praksi moraju da diferenciraju ovo oboljenje od Gilen Bareovog sindroma uzimajući takođe u obzir epidemiološke podatke i druge kliničke simptome i znake.

Ključne reči. Lajmska bolest; Lajmska neuroborrelioz; primarna zdravstvena zaštita

UVOD

Gilen Bareov sindrom (GBS) jeste retka bolest sa incidencom 0,8–1,9 na 100.000 stanovnika. Nešto je veća učestalost kod muškaraca i ona raste s godinama starosti (1, 2). GBS se manifestuje progresivnom, simetričnom mišićnom slabošću nogu i ruku sa oslabljenim ili potpuno

ABSTRACT

Introduction. Aim of the paper is to present dilemmas in clinical practice when Lyme disease is the cause of polyradiculopathy, which may be a differential diagnostic problem with Guillain-Barre syndrome.

Case report. The patient, accompanied by relatives, came with pain in the back and lower legs with numbness and tingling below the thighs, most pronounced on the outside of the legs. The intensity of the pain had been intensifying day by day. Sphincter had been checked. Soon he was unable to walk, lost the level of sensibility, the plantar reflexes with potentiation were lost, the muscular strength was weakened. Objective examination showed that the neck was free, meningeal signs were negative, cranial nerves were neat, upper extremities with tonus, trophic and muscular strength was reduced. At the lower extremities, tonus, trophic and muscular strength were reduced. He did not fix his legs when performing Mingazzini's trial. Muscle reflexes were lost. Lazarevic's sign was positive on both sides at 45 degrees. There was weakness of the dorsal and plantar flexion of the fingers of the feet. Neurological observation was done at the clinic, viral analyzes were performed, negative, enzyme-linked immunosorbent assay on Borrelia Burgdorferi was positive and antibiotic, immunoglobulins, analgesic and rehabilitation therapy started. Over time he completely recovered.

Conclusion. Lyme disease in the second or third stage can often affect the nerve tissue presenting as polyradiculoneuritis, acute meningoencephalitis, cranial neuropathy, and others. Practitioners need to differentiate this disease from Guillain-Barre syndrome by considering epidemiological data and other clinical symptoms and signs, too.

Key words: Lyme disease; Lyme neuroborreliosis; primary health care

odsutnim dubokim tetivnim refleksima. Bolesnici se javljaju lekaru nakon nekoliko dana od početka simptoma, koji variraju od blage nemogućnosti hoda do kompletne paralize svih udova, facijalnih, bulbarnih i respiratornih mišića (3). Parestezije ruku i nogu, udružene sa slabošću mišića, pojavljuju se kod više od 80% bolesnika. Najpre se javljaju parestezije i arefleksija, nakon toga dominiraju

motorički simptomi. Probadajući bol u mišićima opisuje 66% bolesnika. Progresivna faza traje od dve do četiri nedelje, regresija bola nastupa unutar osam nedelja, dok parestezije perzistiraju duže (1, 4). Klinička slika neuroborelioze u drugoj i trećoj fazi se prezentuje kao akutni meningoencefalitis, kranijalna neuropatija i radikulopatija što stvara diferencijalno dijagnostičke teškoće sa Gilen Bareovim sindromom (5). Lekari praktičari moraju dobro da poznaju oba oboljenja radi pravovremene dijagnoze i terapije.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent muškog pola, star 64 godine, javio se u avgustu 2016. godine s tegobama koje su nastajale poslednjih sedam dana. Imao je bol u leđima i potkolenicama, s trnjenjem i mravinjanjem od sredine natkolenice naniže, najizraženije na spoljašnjoj strani nogu. Došao je u pratnji rodbine. Intenzitet bola se pojačavao vremenom. Žalio se na potiljačne glavobolje, koje jaka svetlost pogoršava. Nije imao povišenu temperaturu, imao je normalan krvni pritisak (130/75 mm Hg), frekvencu srca 80 otkucaja/min. Pregled po sistemima bio je uredan, sfinktere je kontrolisao, nije bilo disfunkcije bešike i creva.

Posle detaljne anamneze izabrani lekar je dobio podatak o ubodu krpelja dva meseca pre početka bolesti u desnu zatkolenu jamu. Pacijent ga je sam odstranio i nije se zbog toga javljao na pregled. Nakon mesec dana osetio je blag svrab, pečenje i bol na mestu uboda, sa kružnim crvenilom koje se širilo spolja i bledele u sredini. Inspekcijom desne potkolenice uočena je *Erythema migrans*, prečnika oko 7 cm, ružičastih ivica i bledele u centralnom delu promene.

Započete su ambulantne dijagnostičke pretrage u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uključujući i virusološke analize. Ubrzo potom, već na sledećem pregledu, nije mogao da hoda (bez nivoa senzornog oštećenja), plantarni refleksi uz potencijaciju bili su ugašeni, a mišićna snaga oslabljena. Objektivnim pregledom vrat je bio slobodan, meningealni znaci negativni, kranijalni nervi imali su uredan nalaz, a tonus, trofika i mišićna snaga gornjih ekstremiteta bili su oslabljeni. Na donjim ekstremitetima tonus, trofika i mišićna snaga bili su sniženi, a mišići preosetljivi na pritisak. Obe noge nije fiksirao prilikom izvođenja Mingacinijeve probe. Mišićni refleksi bili su ugašeni. Plantarni odgovor bio je fleksionog tipa. Lazarevičev znak bio je pozitivan obostrano na 45 stepeni od podloge i potencirao se Bragardovim znakom. Postojala je slabost dorzalne i plantarne fleksije prstiju stopala. Oštećenje senzibiliteta bilo je po tipu čarapa i rukavica.

Rezultati laboratorijskih analiza – leukociti $12,4 \times 10^9/L$, eritrociti $4,86 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 136 g/L,

sedimentacija eritrocita 23 mm/h, trombociti $254 \times 10^9/L$, glukoza 7,3 mmol/L, kalijum 4,4 mmol/L, natrijum 137 mmol/L. Pacijent je hospitalizovan. Lumbalnom punkcijom, koja je urađena desetog dana nakon hospitalizacije, dobio se bistar likvor koji je isticao normalnim pritiskom, proteinorahija 1,57 g/L (referentna vrednost do 0,55 g/L), glukorahija 3,00 mmol/L, osam limfocita, bez eritrocita u vidnom polju (normalno do $4/mm^3$) i negativan na VDRL. Pacijentu nisu urađena u serumu antitela na glikolipidne, proteinske i glikoproteinske antigene perifernih nerava. Urađena je i odgovarajuća radiološka dijagnostika.

Elektromioneurografske (EMNG) nalaz, takođe urađen tokom boravka pacijenta u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, pokazao je odsustvo F talasa obostrano na ishiadičnim, tibijalnim, peronealnim nervima, produženu distalnu motornu latencu, sniženu brzinu provodljivosti i proksimalne kondukcijske blokove. Na gornjim ekstremitetima obostrano na aksilarnom i radijalnom nervu bila je blago snižena motorna provodljivost.

Nalazi lumbalne punkcije i EMNG ukazivali su na GBS pa je neurolog ordinirao intravenske imunoglobuline (IVIg) u dozi 0,4 g/kg TT/pet dana. Došlo je do blagog redukovanja simptoma. Pomoću pregabalina bolovi su se smanjili. Nalaz na kranijalnim nervima i gornjim ekstremitetima se poboljšao. Virusološke analize koje nisu bile gotove tokom dijagnostike porodica je naknadno ponela na odeljenje neurologije i one su pokazale da nema antitela na hepatitis B i C, virus humane imunodeficijencije (HIV), sifilis, herpes simpleks virus (HSV) tip 2 IgM, rubelu IgM, citomegalovirus (CMV) IgM, toksoplazmu IgM i Epstein-Barov virus (EBV) IgM klase. Pozitivan titar antitela pronađen je za HSV 1 i 2 u klasi IgG (57,3), rubelu IgG (72,5), CMV IgG (44,8), toksoplazmu IgG (4,9) i EBV IgG (600). Tokom hospitalizacije i opsežne dijagnostike pacijentu je utvrđena seropozitivnost na Boreliju burgdorferi imunoenzimskim esejom i potvrdnim Western blot testom (IgM (190), IgG (148,5), a u likvoru IgG (184,3) i IgM (190).

S obzirom na to da su se simptomi zadržali nakon terapije imunoglobulinima i da je nalaz seruma kao i antitela u likvoru bio indikativan za neuroboreliozu, uključena je antibiotska terapija ceftriakson 2 g/dan tokom dve nedelje. Nakon toga počeo je osetni oporavak motorne funkcije pacijenta, on je počeo da se vertikalizuje i kreće uz pomoć terapeuta. Usledila je aktivna rehabilitaciona terapija u trajanju od četiri nedelje. Nakon toga se pacijent dobro osećao, zaostao je blagi zamor, koji je vremenom prestao. Kontrolna serologija Western blot metodom nakon šest meseci bila je i dalje pozitivna na IgM i IgG antitela tako da je bolesnik lečen doksiciklinom 200 mg/dan ukupno tri nedelje.

DISKUSIJA

Gilen Bareov sindrom ili akutni poliradikuloneuritis je najčešća i najozbiljnija akutna paralitična neuropatija. Dve trećine bolesnika sa GBS navode prethodnu bakterijsku ili virusnu infekciju. Kao najčešći infektivni uzročnik u nastanku GBS navodi se bakterija *Campylobacter jejuni*, sa zabeleženim epidemijama (1, 2, 6). Ostali uzročnici su citomegalovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr virus, *Varicella Zoster* virus, virus humane imunodeficijencije (HIV), čikungunja i Zika virusi, vakcinacije protiv sezonskog gripa, H1N1 virusa, antirabična zaštita, antagonisti faktora nekroze tumora, streptokinaza, izotretionin, danazola, kaptopril, soli zlata i heroin (1, 2, 7).

Pacijenti sa Gilen Bareovim sindromom mogu imati infekcije i sa uzročnicima kao što su *Haemophilus influenzae*, *Borrelia burgdorferi*, virus parainfluenze tip 1, influenza A i B virus, adenovirus i herpes simpleks virus ali oni se u populaciji takvih bolesnika ne javljaju češće nego kod zdravih kontrola.

Infekcije ili vakcine aktiviraju imuni sistem i nastaje zapaljenska reakcija usmerena na mijelin ili akson. Mijelin, kao sastavni deo ovojnice, sadrži različite ganglioze i glikolipide GM1, GM2, GD1b, koji su slični liposaharidnim antigenima bakterijske/virusne ovojnice ili molekularne strukture vakcina (8).

Dijagnoza GBS se zasniva na kliničkoj slici, analizi likvora i EMNG nalazu (8, 9). Neobičan nalaz kod našeg pacijenta bila je rana denervacija, povišen broj limfocita u likvoru, prisutna glavobolja, radikularni bol i delimičan odgovor na intravenske imunoglobuline koji se nisu uklapali u kliničku sliku GBS (8, 9). Tok bolesti kod našeg pacijenta bio je samoograničavajući, s blagom formom, pa nije došlo do poremećaja vegetativne funkcije i respiratornih komplikacija, ali je svakako lečen u jedinici intenzivne nege.

Diferencijalna dijagnoza uključuje druge akutne polineuropatije, hroničnu upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju, bolesti kičmene moždine, neuromišićne spojnice i mišića. Ostale polineuropatije koje se mogu zameniti sa GBS jesu: nedostatak vitamina B1, trovanje arsenom i n-heksanom, vaskulitis, lajmska bolest, porfirija, sarkoidoza, leptomeningealne bolesti i paraneoplastični sindrom. Kada postoji anamnestički podatak o ubodu krpelja i pozitivan titar antitela na Boreliju dijagnoza Lajmske bolesti sa neurološkim manifestacijama je vrlo verovatna (10). U našem prikazu slučaja detaljna anamneza i timski rad izabranog lekara, neurologa, infektologa, radiologa i fizijatra kao i blagovremena i tačna dijagnoza, uz dopunu terapije preporučenim antibioticima, doveli su do potpunog oporavka pacijenta u relativno kratkom periodu. Izbegnute su moguće komplikacije.

U dijagnostikovanju infekcije borelijom koriste se anamneza, klinički pregled i imunoenzimski ELISA i potvrdni Western blot test, koji je osetljiviji i specifičniji (11, 12). Ne postoje serološki testovi koji dokazuju perzistentnu infekciju Bb. Elisa i Western blot dijagnostiku izloženost boreliji i neleženu bolest. Vrednosti testova vremenom opadaju, izlečeni pojedinci mogu godinama imati povišene vrednosti, što ne predstavlja znak aktivne bolesti (13). Nalaz cerebrospinalne tečnosti može biti koristan, ali ima svoja ograničenja. Prisustvo specifičnih markera sinteze intratekalnih antitela predstavlja pouzdan dokaz uzročne povezanosti periferne neuropatije i boreliozе (14). Kod neuroboreliozе perifernog nervnog sistema nalaz može biti potpuno normalan, aktivna bolest može dati pleocitozu i povišenu proteinorahiju dok je glukorahija obično normalna (15).

Uzajamna veza ova dva entiteta nije još uvek jasna, ima dokaza o imunološkom mehanizmu odgovora na patogen, pri čemu imuni kompleksi ili neke komponente spiroheta deluju kao antigeni dovodeći do razvoja antigangliozičnih antitela. S obzirom na različitu strategiju lečenja, izuzetno je značajno diferencijalno dijagnostički razgraničiti ih (16-18). Lajmska bolest treba da se razmotri kod svakog pacijenta sa simptomima i znacima GBS sprovođenjem detaljne anamneze i imunološke pretrage onih koji navode ubod krpelja u prethodnim mesecima, gde važnu ulogu ima lekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (19, 20). Neuroboreliozа može da oponaša GBS pa je važno u svakom pojedinačnom slučaju zbog preklapanja simptoma postaviti preciznu dijagnozu (8, 19, 21).

NAPOMENA

Sažetak rada je prezentovan usmeno na Devetom kongresu lekara opšte medicine Srbije sa međunarodnim učešćem, Zlatibor, 27–30. septembar 2018. godine.

SKRAĆENICE

AIDP – akutna upalna demijelinizacijska polineuropatija
AMAN – akutna motorna aksonalna neuropatija
AMSAN – akutna motorna i senzitivna neuropatija
CMV – citomegalovirus
EBV – Epštajn-Barov virus
EMNG – elektromiografija
GBS – Gilen Bareov sindrom
HIV – virus humane imunodeficijencije
HSV – herpes simpleks virus
IVIg – intravenski imunoglobulini
VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

LITERATURA

- Willison HJ, Jacobs B C, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27.
- Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007–2017: what has changed? *Trop Med Int Health* 2019; 24: 132-42.
- Hernandez-Torruco J, Canul-Reich J, Frausto-Solis J, Mendez-Castillo JJ. Towards a predictive model for Guillain-Barré syndrome. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015; 2015: 7234–7. (doi: 10.1109/EMBC.2015.7320061).
- Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010; 74: 1680-6.
- Prasad A, Sankar D. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. *Postgrad Med J* 1999; 75: 650-6.
- Zautner AE, Johann C, Strubel A, et al. Seroprevalence of campylobacteriosis and relevant post-infectious sequelae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1019-27.
- Arias LHM, Sanz R, Sáinz M, Trec C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine* 2015; 33: 3773-8.
- Awan SF, Murphy FT. The development of Guillain-Barre Syndrome (GBS) in association with confirmed Lyme disease. A potential autoimmune response in GBS secondary to tick-borne diseases? *Clin Microbiol* 2015; 4: 199. (doi:10.4172/2327-5073.1000199).
- Damjan I, Cvijanović M, Erak M. Značaj elektromiografskog pregleda u dijagnostikovanju i praćenju hronične inflamatorne demijelinizacije polineuropatije. *Med Pregl* 2010; 63: 559-64.
- Halperin JJ. Neuroborreliosis. *J Neurol* 2016; 264:1292-7.
- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12: 1103-35.
- Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 140. (doi: 10.1186/s12879-016-1468-4).
- Ristanović E, Atanasievska S, Protić-Đokić V, Hinić H, Lalošević D. Mikrobiološka detekcija *Borrelia burgdorferi* i savremena dijagnostika Lajm borelioze. *MD-Medical Data* 2017; 9: 143-7.
- Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 559-75
- Blum S, Reddel S, Spies J, McCombe P. Clinical features of patients with Guillain-Barré syndrome at seven hospitals on the East Coast of Australia. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18: 316-20.
- Veinović G, Stojić-Vukanić Z, Antić-Stanković J. Lajmska boreliozna – epidemiologija, klinička slika i terapija. *Arh Farm* 2015; 65: 129-46.
- Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol* 2016; 263: 17-24.
- Patel K, Shah S, Subedi D. Clinical association: lyme disease and Guillain-Barre syndrome. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1583. e1–1583.e2. (doi: 10.1016/j.ajem.2017.07.030).
- Kumar M, Singh R, Rashid M. Lyme polyradiculitis masquerading Guillain-Barre syndrome. *J Pediatr Neurosci* 2016; 11: 384-5.
- Račić M. Porodična medicina u Republici Srpskoj. *Opšta medicina* 2015;21(3–4):75–80.
- Tyagi N, Maheswaran T, Wimalaratna S. Neuroborreliosis: the Guillain-Barré mimicker. *BMJ Case Rep* 2015 ; 2015: pii: bcr2014209080. (doi: 10.1136/bcr-2014-209080).