Лајмска неуроборелиоза - енцефалопатија као клинички облик болести

Lyme neuroborreliosis – encephalopathy as a clinical form of the disease

Александар Станић¹, Срђан Сретеновић¹,
Даница Ћулафић², Татјана Смиљковић³, Рамила
Сујић³, Јасмина Маловић³, Светлана Костић³,
Александра Митровић¹

Aleksandar Stanic¹, Srđan Sretenovic¹, Danica Cu-
lagic², Tatjana Smiljkovic³, Ramila Sujic³, Jasmina
Malovic³, Svetlana Kostic³, Aleksandra Mitrovic¹

1. Центар за лечење главобоља и мигрене „Мигрена центар“, КБЦ Звездара,
2. Центар за пулмологију, алергологију и клиничку имунологију, КБЦ Звездара, Београд
3. Клиника за неурологију, КБЦ Звездара, КБЦ Звездара, Београд

1. Headache and Migraine Centre, Clinical Hospital "Zvezdara", Belgrade, Serbia
2. PCenter for Pulmonology, Allergology and Clinical Immunology, Clinical Hospital "Zvezdara", Belgrade, Serbia
3. Neurology clinic, Clinical Hospital "Zvezdara", Belgrade, Serbia

PRIMLJEN 01.10.2013.
PRIHVAĆEN 06.11.2013.

RECEIVED 01.10.2013.
ACCEPTED 06.11.2013.

APSTRAKT

Приказан је случај болеснице старе 66 година, са знацима тешког оштећења централног нервног система у оквиру трећег стадијума неуроборелиозе која се претежно манифестовала у клиничком облику енцефалопатије. Адекватном применом антибиотика након серолошке потврде болести долази до опоравка болеснице, са знацима лаког резидуалног неуролошког дефицита. Случај потврђује повољан ток лечења и опоравка код већине болесника од неуроборелиозе, када је терапијска процедура адекватна у избору антибиотика, дневне дозе и дужине лечења.

Кључне речи: лајмска неуроборелиоза; енцефалопатија; терапија

ABSTRAKT

Serious damage of central nervous system manifested as encephalopathy (within the scope of third stadium of neuroborreliosis is presented in female patient of 66 years of age. Proper treatment with antibiotics after serological confirmation resulted in survival with sings of mild residual neurological deficit. The presented case report confirms good outcome in most cases if proper choice of antibiotics and proper length of treatment is applied.

Key words: lyme neuroborreliosis; encephalopathy; therapeutics

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Др Александар Станић, Одељење за лечење главобоља и мигрене "Мигрена Центар", КБЦ "Звездара", Димитрија Туцовића 161, 11000 Београд, тел: +381 11 3809-477, email: aleksandar.stanic@hotmail.com
Aleksandar Stanic MD, Headache and Migraine Centre, Clinical Hospital "Zvezdara", Dimitrija Tucovica 161, 11000 Belgrade, Serbia phone: +381 11 3809-477 email: aleksandar.stanic@hotmail.com

УВОД

Борелиоза је мултисистемска болест која захвата кожу, мишиће, очи, зглобове, централни и периферни нервни систем, а ређе и друге органе. По болесника су најозбиљнија оштећења централног и периферног нервног система и срчаног мишића која могу изазвати тежак инвалидитет или летални исход.¹ Изазива је спирохета *Borrelia burgdorferi*, која је као узročник болести дефинисана тек почетком девете деценије прошлог века, иако су многе манифестације болести на нервном и локомоторном систему описане знатно раније. Преносе је заражени крпељи из рода *Ixodes*. До сада је изоловано осам врста спирохета *Borrelia burgdorferi*, од којих су три патогене за човека.² За захваћеност периферног и централног нервног система, најзначајнија је *Borrelia garinii*, која се одликује великом фенотипском хетерогеношћу, клиничком разноврсношћу и терапијском резистенцијом.³ Болест се клинички углавном одвија у три стадијума. Неки од ових стадијума могу изостати, било да се не јаве рани или каснији стадијуми болести.⁴ Први стадијум је рана локализована болест, која се обично испољава кожним променама, у виду *Erythema migrans*, миалгијама и понекад менингиозном главобољом и грозницом. Други стадијум, или рана дисеминована болест, може се јавити после више недеља или месеци након инфекције и одликује се неуролошким, реуматолошким (артритис), кардиолошким (поремећај срчаног рада) и дерматолошким испољавањима (бенигни лимфоцитом коже). Трећи стадијум, или касну дисеминовану болест, одликују тешке реуматолошке, дерматолошке и неуролошке промене, укључујући и најтежи облик енцефалопатије. Сматра се да око 15% оболелих од Лајмске болести има неуроборелиозу, односно захваћеност периферног и централног нервног система.⁵ Обзиром на велику разноврсност оштећења периферног и централног нервног система, неуроборелиоза је након сифилиса названа „новим великим имитатором“.²

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница Н.Д. старосне доби 66 година примљена је на одељење пулмологије, као хитан случај, због опште слабости, отежаног гутања, немогућности хода, немогућности контроле сфинктера и измењеног понашања. Неколико месеци пред хоспитализацију је лечена код психијатра под дијагнозом реактивног депресивног стања. Месец дана пре хоспитализације прогресивно губи на телесној маси, жали се на слабост, губитак апетита, отежано гутање, бол у

екстремитетима, бол у виду „обруча“ испод ребарних лукова, презнојавање, атаке гушења и жутило беоњача. У амбулантним анализама нађене су повишене вредности SGOT, SGPT и AP, а при поновном прегледу у границама нормалних вредности. ЕХО абдомена и гастроскопија су указали на уредан налаз. Десет дана пред пријем, болесница постаје непокретна, без контроле сфинктера, оскудно комуницира са околином. До овог разбољевања негира хроничне болести. Од ранијих оперативних интервенција саопштено је да је имала хистеректомију због пролапса утеруса, уградњу ендопротезе десног кука након прелома и операцију катаракте на десном оку.

У објективном налазу, лабораторијским анализама и спроведеним дијагностичким поступцима нађено је следеће: Пацијенткиња је у на прегледу приликом пријема очуваног стања свести, некомуникативна, непокретна, не сарађује при прегледу, афебрилна, еупноична, ацијанотична, аниктерична. Преглед по системима уз оскудну сарадњу пацијенткиње битно не одступа од нормалног.

У неуролошком налазу: На глави и кранијалним нервима није уочен испад, али болесница не сарађује при прегледу. Врат је уредног тонуса и мотилитета, менингеални знаци су негативни. На екстремитетима нема спонтане покретљивости, тетивни рефлекси се на горњим екстремитетима изазивају уредно и симетрично, а на доњим екстремитетима обострано угашени. Обострано позитиван знак Бабинског.

У психичком статусу доминира сомноленција, оскудни вербални контакт, без могућности извршавања налога.

У току хоспитализације је урађена следећа дијагностичка процедура:

Хематолошке и серолошке анализе крви: Хипохромна анемија лакшег степена уз неутрофилију у ЛЕ (84,5%) и СЕ-60. Биохемијске анализе серума (креатинин, уреа, глукоза, електролити, AP, SGOT, SGPT и GGT) у физиолошким границама. Фибриноген 4г/л, LDH 531ИЈ/л. Физички, хемијски преглед урина као и седимента битно не одступа од нормалног налаза. Серолошке анализе специфичних имуноглобулина на спирохету *Borrelia burgdorferi* у серуму: IgG 1:160; IgM(+). Лумбалном пункцијом је добијен бистар ликвор који истиче под нормалним притиском. Биохемијске и цитолошке анализе ликвора су биле уредне. Тест флуоресцентних антитела за *Borrelia*-у *Burgdorferi* у ликвору је негативан. Компјутеризована томографија

ендокранијума је указала на леукоенцефалопатске промене обострано паравентрикуларно.

ТЕРАПИЈА

Обзиром да је након основних лабораторијских анализа и прегледа у диференцијалној дијагнози постајала могућност неуроинфекције, у терапију је уведена континуирана парентерална примена кристалног пеницилина у дози од 10.000.000 ИЈ интравенски. Неколико дана након примене антибиотске терапије стање болеснице се значајно побољшава. Стање свести се битно мења у квантитету и квалитету. Болесница комуницира са окружењем и узима храну. У неуролошком налазу се диференцира обострани пирамидни дефицит уз знаке тешке полинеуропатије сензо-моторног типа. У току хоспитализације у Центру за пулмологију, а затим на Клиници за неурологију, КБЦ Звездара, пацијенткиња је била на континуираној антибиотској парентералној терапији кристалним пеницилином у трајању од три недеље са дозом од 10.000.000 ИЈ, уз истовремену примену цефтриаксона у трајању од две недеље са дневним дозом од 2 гр. Након тога болесница у наредних две недеље бива на оралној терапији докситетрациклином у дневној дози од 0,2 гр. У даљем периоду терапијског третмана, болесница је била у добром општем стању, са знацима лаке спастичне трипарезе, без запаженог когнитивног и мнестичког дефицита, покретна, преведена на одељење физикалне медицине.

ДИСКУСИЈА

Приказан је случај болеснице са тешким обликом борелиозе, која је применом адекватне антибиотске терапије успешно излечена са минималним резидуалним неуролошким дефицитом. Терапијска процедура је започета на основу лабораторијски постављене сумње о потенцијалном неуроинфекту, а без јасне потврде о етиологији обољења, обзиром да су серолошке анализе специфичних имуноглобулина на спирохету *Borrelia burgdorferi* у серуму биле делимично специфичне, али да је тест флуоресцентних антитела за *Borrelia*-у *Burgdorferi* у ликвору био негативан. У овом случају, оправдана и на време започета терапијска процедура и поред недовољних клиничких и дијагностичких потврда о Лајмској болести превасходно испољеној у њеној најтежој енцефалопатској форми, је довела до знатног излечења. Иначе, дијагноза

Лајмске неуроборелиозе се поставља на основу разматрања клиничких облика, типичних и атипичних, епидемиолошких података и серолошке дијагнозе.^{12,13} У првом стадијуму болести неуролошке манифестације су неспецифичне, а серолошке анализе неактивне, те је препознавање болести искључиво везано за анамнестички податак о убуду крпеља и типичне кожне промене које следе око места убода. Неуроборелопза се у другом стадијуму болести најчешће испољава у виду болног менинго-радикулитиса (Garin-Bujadoux-Bannwart синдром), менингитиса, енцефалитиса, кранијалног моноеуритиса, полинеуритиса, мијелитиса, а ређе плескитиса, миозитиса, псеудотумора мозга, васкулитиса и атаксије.⁵ Серолошке анализе су позитивне након шест недеља од инфекције у виду повишених имуноглобулина класе IgG и IgM у серуму, али не и обавезно интратекална синтеза имуноглобулина IgG, IgM и IgA са олигоклоналним одговором, као и синтеза специфичних антитела на спирохету у серуму и ликвору.^{6,7} Поред наведеног овај стадијум се одликује и повољном реакцијом на антибиотску терапију, што све значајно олакшава диференцијацију дијагнозе. У трећем стадијуму неуроборелиозе, лезије периферног и централног нервног система су обимне и најчешће се јављају у следећим клиничким облицима: прогресивни енцефаломијелитис, енцефалопатија, неуропатија са или без хроничног атрофичног акродерматитиса, деменција, миозитис, грануломатозни тумор ЦНС-а и васкулитис.^{8,9} Енцефалопатија као клинички облик неуроборелиозе узрокује замор, амнестичке сметње, главобољу, конфузна стања, депресију, дневну поспаност, пирамидни дефицит, иритабилност и дисномију.¹⁰ Дијагностичке методе (ЦТ и НМР ендокранијума), откривају лезије у белој мозданој маси-леукоенцефалопатија. Интратекална синтеза имуноглобулина и специфичних антитела изостају у 50% случајева болести.⁶ У овом стадијуму болести најчешће не постоји анамнестички податак о убуду крпеља, било због стања болесника или изостанка претходних знакова и симптома борелиозе. Висок проценат серонегативних налаза у ликвору удружен са нетипичном клиничком сликом и негативним анамнестичким подацима о инфекцију могу произвести дијагностичку недоумицу.^{7,11}

Резултат серолошке дијагностике-постојање специфичних антитела на спирохету, може бити позитиван у серуму а негативан у ликвору. Сматра се да је у том случају примарни имуни одговор у серуму адекватан. Изостанак антитела у цереброспиналном ликвору код неких клиничких облика је уобичајен.

Ове појаве се могу објаснити:

- 1) заштићеношћу спирохете у ЦНС-у, где остаје непрепозната од стране имуног ситета
- 2) превагом ћелијског имунитета
- 3) везивањем специфичних антитела у имуним комплексима

Појава рецидива је дефинисана значајним повишењем титра антитела на спирохету уз појаву нових специфичних симптома болести и нових антигена спирохете. Рецидиви су најчешће последица неадекватне терапије: недовољне дневне дозе антибиотика и/или недовољно дуге примене истих. Лек избора је цефтриаксон у дневној дози од 2г, током две до четири недеље. Алтернативно се примењује цефотаксим у дневној дози од 6г, кристални пеницилин у континуираној инфузији 20.000.000 ИЈ дневно, докситетрациклин 0,2 г дневно и амоксицилин 2 г дневно.¹³ Неуспех терапије може настати и из других разлога. У првом реду је резидуално оштећење ЦНС-а које подржава активни процес. Активација аутоимуних механизма је такође неповољна варијанта која прелази у другу болест са неизвесном прогнозом и исходом.⁹ Компликацију лечења може у појединим случајевима изазвати и дуготрајна примена антибиотика са свим својим нуспојавама: алергијске реакције, псеудомембранозни колитис, флебитис, гастроинтестиналне сметње, кандидијаза, хепатитис, холелитијаза и холециститис. Према да је опоравак код клиничких облика касне дисеминоване неуроборелиозе дуг и може трајати више месеци, па и неколико година, повољан ефекат лечења се види у 90% случајева.¹⁴⁻¹⁶

ЛИТЕРАТУРА:

1. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. "The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America". Clin. Infect. Dis. 2008; 43 (9): 1089–134.
2. Pachner AR. Borelli Burgdorferi in the nervous system: the new great imitator. Ann N Y Acad Sci 1988; 539: 56-64.
3. Pavlović D, Dmitrović R. Lajmska neuroborrelioz. Beograd, ElitMedika, 1996.
4. Pavlović D, Lević Z, Dmitrović R. Klinički oblici Lajmske bolesti u neurologiji. Glas CCLXX Srpska akademija nauka I umetnosti, Odeljenje medicinskih nauka, Beograd 1993; 43: 203-11.
5. Ackermann R, Rehse KB, Golimer E, Schmid R. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. Ann N Y Acad Sci 1988; 539: 16-23.
6. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech A-M, Karlsson M. Borrelia burgdorferi – specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: A Follow-up study. Neurology 1993; 43: 169-75.
7. Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis: clinical definitions and differential diagnosis. Scand J Infect Dis 1991; 77: (suppl): 64-73.
8. Blanc F, Ballonzoli L, Marcel C, De Martino S, Jaulhac B, de Seze J. Lyme optic neuritis, J Neurol Sci. 2010 Aug 15;295(1-2):117-9
9. Finkel MF. Lyme disease and its neurological complications. Arch Neurol 1988; 45 (1): 99-104.
10. Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. Infect Dis Clin North Am. 2008;22(2):327
11. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. "The pathogenesis of lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation". Mol. Med. 2008; 14 (3-4): 205–12
12. Pavlović D, Lević Z. Lajmska neuroborrelioz. Klinička i eksperimentalna neurologija 1996; 1:43-56.
13. Halperin JJ. "Nervous system Lyme disease". Infect. Dis. Clin. North Am. 2008; 22 (2): 261–74
14. Halperin JJ. Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough. Neurology 2008; 70:986.
15. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease, 2011 Up To Date, Inc, Last update June 10, 2011
16. Blanc F. Epidemiology of Lyme borreliosis and neuroborreliosis in France Rev Neurol (Paris). 2009 Aug-Sep;165(8-9):694-701