

CARACTERISTICI ALE PACIENȚILOR CU NEUROBORRELIOZĂ LYME DIN ZONĂ CENTRALĂ A ROMÂNIEI

BRÎNDUȘA ȚILEA¹, CRISTINA GÂRBOVAN², IOAN ȚILEA³

^{1,2}Spitalul Clinic Județean Tîrgu-Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș, ³Spitalul Clinic Județean de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cuvinte cheie: neuroborrelioză Lyme, diagnostic, tratament, România

Rezumat: Introducere: Neuroborrelioză Lyme este o manifestare clinică a borreliozei Lyme ce implică sistemul nervos central și/sau periferic, consecință a infecției cu spirocheta *Borrelia burgdorferi*, fiind raportată cu o incidență între 10-25%. Obiectivele studiului au constat în evaluarea afectării sistemului nervos central și periferic, precum și a leziunilor asociate infecției cu spirochete *Borrelia burgdorferi*, pentru o mai bună înțelegere a transmiterii și incidenței bolii. Material și metodă: Acest studiu retrospectiv a inclus 50 pacienți, internați în perioada 1 octombrie 2009 și 1 octombrie 2012. Criteriile de includere a pacienților în studiu s-au bazat pe recomandările Centrului de Control al Bolilor Infecțioase din Atlanta, Georgia, SUA (CDC) și Grupul de Acțiune European pentru Borrelioză Lyme (EUCALB). Pacienții, copii și adulți au fost evaluați epidemiologic, clinic, serologic, neuroimagic prin efectuarea examenului computer tomografic și rezonanță magnetică cerebrală și de asemenea s-a monitorizat tratamentul și evoluția post-infecție. Rezultate: Aproape toți pacienții incluși în studiu (97%) au fost diagnosticați în stadiul precoce de boală Lyme cu manifestări neurologice și 3% în stadiul tardiv de neuroborrelioză Lyme. Meningita acută limfocitară a fost diagnosticată la 86% din pacienți, encefalita acută la 72%, au fost identificate leziuni ale nervului facial la 38% din cazuri, leziuni de sistem nervos periferic la 24% și leziuni medulare la 12% din pacienți. Examinările serologice au evidențiat prezența anticorpilor anti-Bb, tip IgG și IgM din LCR și serul pacienților, confirmând diagnosticul de neuroborrelioză Lyme. Concluzii: Prezența borreliozei Lyme în arealul nostru geografic s-a confirmat, cu o incidență în creștere în ultimii ani, din cauza numărului ridicat de agenți vectori, în special căpușe din genul *Ixodes ricinus*. Evoluția bolii a fost favorabilă la pacienții cu neuroborrelioză Lyme precoce. Pacienții cu stadii tardive ale bolii au evoluat lent și au prezentat recăderi.

Keywords: Lyme neuroborreliosis, diagnosis, treatment, Romania

Abstract: Background: Lyme neuroborreliosis is a manifestation of Lyme borreliosis involving the central nervous system and/or peripheral nervous system following an infection with *Borrelia burgdorferi* spirochetes, with a reported incidence of 10–25%. The objective of our study was to evaluate the involvement of the central nervous system and peripheral nervous system and the associated lesions in the infection with *Borrelia burgdorferi* spirochetes, so as to better understand the disease transmission and incidence. Material and method: This retrospective study included 50 consecutive patients admitted between October 1, 2009, and October 1, 2012. Patients' inclusion criteria were based on the recommendations established by the US Centres for Disease Control (Atlanta, Georgia, USA) and the European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB). Minor and adult patients were evaluated epidemiologically, clinically, and serologically. Computed tomography scans and magnetic resonance imaging were used to further evaluate the patients, and we monitored their treatment and evolution following infection. Results: Almost all (97%) of the included patients were diagnosed with early stage Lyme neuroborreliosis, and 3% with late Lyme neuroborreliosis. Acute lymphocytic meningitis was diagnosed in 86% of the patients and acute encephalitis in 72%; facial nerve lesions were identified in 38% of cases, peripheral nervous system lesions in 24%, and brainstem lesions in 12% of the patients. Serological examinations showed the presence of IgM and IgG antiBb antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of the patients, confirming the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Conclusions: The presence of Lyme borreliosis in our geographic area is confirmed, with an increasing incidence in the recent years, due to the emergence of more vectorial agents, especially ticks from the *Ixodes ricinus* genus. The evolution of the disease was favourable for patients with early Lyme neuroborreliosis. Those patients with late Lyme neuroborreliosis experienced slow clinical evolution as well as relapses of the disease.

INTRODUCERE

Transmiterea și manifestările neuroborreliozei Lyme

La mijlocul anilor '70, în împrejurimile orașului Lyme din Connecticut s-a observat pentru prima dată corelația dintre epidemia de artrită atipică juvenilă și înțepăturile de căpușă.

Boala, a devenit cunoscută ca și artrită Lyme și a fost asociată cu simptomatologia cutanată și neurologică, descrisă în Europa de către Garin și Boujadoux (1), constând din dureri articulare, monopareze și modificări ale lichidului cefalorahidian, ca și consecință a eritemului migrator (EM) apărut în

¹Autor corespondent: Ioan Țilea, Str. Revoluției, Nr. 35, Cod 540042, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: i.țilea@clicknet.ro, Tel: +40265 211011

Articol intrat în redacție în 03.06.2013 și acceptat spre publicare în 12.08.2013

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):69-74

ASPECTE CLINICE

urma înțepăturii de căpușă. Artrita Lyme apare în urma infecției articulare cu spirocheta *Borrelia burgdorferi* (cunoscută ca și boala Lyme, BL).

Borrelioza Lyme este transmisă de artropode din clasa *Ixodes* și este produsă de bacterii din genul *Borrelia*, caracterizându-se prin manifestări clinice multi-sistemice, având o evoluție stadială și caracteristici clinice polimorfe.(2) Factorul de risc principal în BL este prezența, permanentă sau temporară a omului în zone cu căpușe cu grad înalt de infecție cu spirocheta *Borrelia burgdorferi*. În această boală, agentul patogen vehiculat de căpușă inițial induce manifestări patologice cutanate sub forma eritemului migrator (EM), care este frecvent acompaniat de simptome generale (de ex. febră, cefalee, mialgii, artralgii, astenie). EM este urmat de diseminarea hematogenă și de afectarea sistemului nervos central (SNC) și periferic (SNP); această diseminare sistemică a bolii produce, în grade variate, un răspuns imun în întreg organismul, constând din leziuni meningiene, encefalice, radiculare, medulare, inflamație articulară (artrita Lyme) și afectare cardiovasculară (de ex. miocardită, pericardită, bloc atrio-ventricular). BL poate apărea la orice vârstă, dar este mai frecventă la copii sub 14 ani și la adulții între 30 și 50 ani, sexul masculin și feminin fiind în egală măsură interesate. Neuroborrelioza Lyme (NBL) sau afectarea SNC și/sau SNP reprezintă între 10-25% din cazurile de BL [3,4]. Spirochetele au fost evidențiate atât în fazele precoce, cât și în cele tardive ale bolii (4), fiind necesară efectuarea unei distincții clare între NBL acută, care debutează imediat după infecție, și NBL tardivă (sau "cronică"), care nu se manifestă mai repede de șase luni de la infecția inițială. Diagnosticul precis de NBL este, până în prezent, dificil, în general fiind stabilit pe baza criteriilor stabilite de Center for Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia, SUA) – și anume: datele epidemiologice, clinice (de ex. meningita acută limfocitară, mielo-encefalita, radiculonevrita); și datele paraclinice.(5,6)

Incidența BL în SUA și Europa

BL este cea mai comună boală transmisă de agenții vectori în Statele Unite, cu cele mai multe cazuri raportate în zonele din Nord-Estul și Vestul Mijlociu ale țării.(7) BL este o boală cu raportare obligatorie în SUA, cu o medie de 15.000-20.000 cazuri raportate în fiecare an; 15 state federale sunt considerate zone endemice.(8) În Europa, incidența BL este mai dificil de stabilit, deoarece raportarea bolii nu este obligatorie în toate zonele; recent, incidența europeană a bolii a înregistrat aproximativ 85.000 cazuri pe an.(9) Activitatea epidemiologilor implicați în estimarea incidenței BL în Europa este dificilă, datorită diferențelor dintre pattern-uri ale testelor serologice, cât și datorită subdiagnosticării bolii.

Activitatea epidemiologică de depistare a incidenței europene a BL este îngreunată de diferențele între metodele de testare, incluzând folosirea de criterii variate de diagnostic serologic pentru expunerea precoce și tardivă la infecție. Se crede că BL este în continuare subdiagnosticată în Europa; totuși, din cazurile raportate, rata cea mai ridicată de incidență a BL este în nordul, estul și centrul continentului. Cea mai mare incidență a BL a fost observată în Țările Baltice; Austria (300 cazuri/100.000 locuitori); Bulgaria (55/100.000); Republica Cehă (29/100.000) și Germania (25/100.000), cu o raportare de cazuri de BL și o distribuție de zone continentale afectate de BL în creștere semnificativă în ultimii ani.(9) Ca și istoric, pădurarii, fermierii, veterinarii, vânzătorii și alte persoane care petrec foarte mult timp în aer liber sau în zone rurale sunt mult mai expuși în a contacta BL; totuși în ultimii ani, căpușele infectate cu bacterii din genul *Borrelia* și-au făcut apariția în parcuri și alte zone verzi frecventate de copii și tineri din mediul urban, aceasta constituind o provocare în diagnosticul și predicția răspândirii geografice a bolii. S-a demonstrat faptul că

BL prezintă o mare varietate de manifestări clinice, probabil din cauza distribuției largi geografice a bolii. În mod specific, în Europa, cele mai obișnuite genospecii pentru BL sunt *Borrelia afzelli*, *Borrelia garinii*, *Borrelia sensu stricto* – și, mai rar, *Borrelia spielmanii*, în timp ce *Borrelia burgdorferi sensu stricto* este singura specie patogenă a bolii documentată în Statele Unite.(10)

Incidența BL în România

Boala a devenit supraviețuitoare de Sistemul de Sănătate Publică din România în mod oficial în ultimii ani din cauza numărului crescut de vectori și de cazuri raportate, iar din 2010 BL a devenit o boală cu raportare obligatorie. Se presupune că, încălzirea globală și migrarea vectorilor din nord-vestul către Estul Europei și Transilvania au contribuit la răspândirea BL în România și în țările vecine în ultimele două decenii.(11) Cel mai mare număr de cazuri de BL a fost raportat în părțile centrale și nordice ale țării. *Borrelia burgdorferi* este cel mai comun genotip documentat în România.(11)

Rata incidenței naționale pentru BL estimată în 2011 a fost de 20 cazuri/100.000 locuitori (12), dar această incidență rămâne considerabil mai scăzută decât a celorlalte țări europene, probabil datorită subdiagnosticării bolii în România. Județul Mureș, unde a avut loc acest studiu retrospectiv, este localizat în centrul României și are o populație estimată de 588.000 locuitori. În timp ce, în județul Mureș, incidența bolii a fost de 7,47 cazuri/100.000 locuitori în 2010 și 12,9 cazuri/100.000 locuitori în 2011, (mult mai mică decât media națională), ea a prezentat o tendință marcată de creștere în cazurile de BL raportate în ultimii 2 ani (12); această creștere rapidă a cazurilor raportate într-un interval atât de scurt a dus la extinderea monitorizării bolii și în această regiune.

Astfel, BL este din ce în ce mai răspândită în România, fapt rezultat din raportarea obligatorie a bolii; este importantă relatarea către autoritățile de sănătate publică și epidemiologi a cunoștințelor și măsurilor care ar fi necesare pentru determinarea cât mai exactă a răspândirii și incidenței bolii. În mod asemănător, datorită faptului că NBL are complicații potențiale sistemice pe termen lung, am considerat benefică examinarea îndeaproape a incidenței acestei subentități clinice specifice. Mai precis, am urmărit efectuarea unui studiu retrospectiv din înregistrările pacienților cu BL în județul Mureș pentru a evalua afectarea SNC și SNP și leziunile asociate în cadrul infecției determinate de spirocheta *Borrelia burgdorferi*.

SCOP

Am urmărit efectuarea unui studiu retrospectiv din înregistrările pacienților cu BL în județul Mureș pentru a evalua afectarea SNC și SNP și leziunile asociate în cadrul infecției determinate de spirocheta *Borrelia burgdorferi*.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Criterii de includere

Spitalul nostru universitar, Clinica de Boli Infecțioase I din Tîrgu-Mureș, România, furnizează servicii medicale locuitorilor județului Mureș, incluzând diagnostic, profilaxie, tratament ambulator și/sau internare în clinică, aferente înțepăturilor de căpușă și bolilor asociate transmise prin intermediul agentului vector. Acest studiu retrospectiv a inclus 50 pacienți internați în Clinica de Boli Infecțioase I între 1 octombrie 2008 și 1 octombrie 2011 (vârsta medie 29.12 ± 15.69 ani), pentru diagnosticul și tratamentul BL.

Obiectivul studiului a constat în evaluarea afectării SNC și SNP și a leziunilor asociate la pacienții infectați cu spirocheta *Borrelia burgdorferi* (Bb). Pentru evitarea supradiagnosticării bolii, includerea pacienților în studiu s-a

ASPECTE CLINICE

bazat pe criteriile NBL stabilite de către CDC și EUALB (7,13,14), după cum urmează:

- **Epidemiologic**—prezența înțepăturii de căpușă, existența sau nu a EM;
- **Clinic**—prezența simptomelor neurologice (de ex. cefalee, febră, sindrom de hipertensiune intracraniană, greață, vomă, redoarea feței, semn Kerning I și II pozitive, paralizie facială și alte semne patologice neurologice);
- **Paraclinic**—evaluarea pleiocitozei, biochimia lichidului cefalorahidian (LCR), determinarea anticorpilor anti Bb, IgM, IgG din ser și LCR prin metode serologice.

Metodologia de evaluare a NBL

În scopul acestei cercetări am utilizat tehnicile serologice ELISA și Western blot pentru evidențierea prezenței de anticorpi IgM și IgG anti-Bb (anti-*Borrelia burgdorferi*) din ser și lichidul cefalo-rahidian (LCR), recoltat de la pacienții studiați. Testele ELISA, utilizate folosind kit-uri Virion/Serion (Institutul Virion/Serion GmbH, Würzburg, Germania). Anticorpilor IgM și IgG antiBb au fost considerați pozitivi la valori ≥ 9 U/l, negativi la valori < 8 U/l și echivoc la valori în intervalul de 8-9 U/l. Testul Western blot a fost efectuat utilizând kit-uri recomLine Borrelia IgG/ recomLine Borrelia IgM Mikrogen® (Mikrogen Diagnostik, Neuried, Germania), care folosesc o combinație de 5 genospecii implicate în apariția BL: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, and *B. bavariensis*.

În cazul anticorpilor IgM, am obținut benzi pentru următoarele antigene: p18, p41, OspC (*B. sensu stricto*), OspC (*B. afzelii*), OspC (*B. garinii*), OspC (*B. spielmanii*)—intens pozitiv—și OspC (proteine de suprafață pentru *B. garinii*, *B. sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*). În cazul anticorpilor IgG, am obținut benzi pentru următoarele antigene: VisE (lipoproteină de suprafață), p18, p39, p41, p58, p100, OspA, și OspC (*B. sensu stricto*). Anticorpilor IgM și IgG antiBb au fost considerați pozitivi la valori ≥ 7 puncte, negativi la valori ≤ 5 puncte și echivoc la 6 puncte. Diagnosticul de NBL s-a bazat pe criteriile descrise anterior. Pacienții care au prezentat manifestări cerebrale, meningiene și medulare au fost examinați imagistic, utilizând tomografia computerizată (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și electroencefalograma (EEG).

Pentru a exclude reacțiile fals- pozitive care ar fi putut apărea în contextul altor boli (de ex. sifilis, leptospiroză, tuberculoză, mononucleoză, boli autoimune, scleroza multiplă, encefalita de căpușă), s-a testat serul și LCR-ul pacienților pentru aceste boli. Toate rezultatele au fost negative. Scleroza multiplă a fost exclusă de către neurolog, care a utilizat criteriile de diagnostic pentru această boală McDonald 2010/2011.(15) Pacienții care au prezentat manifestări SNC au fost tratați cu Ceftriaxon (50–100 mg/kg de 2 ori/zi, i.v.) pe o perioadă de 30 zile, iar pacienții care au prezentat manifestări SNP au fost tratați cu Doxiciclină (200–300 mg de 2 ori/zi, p.o.), timp de 30 zile. Am urmărit evoluția clinică și biologică a pacienților, ca și recăderile după sistarea terapiei.

Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată utilizând testele chi pătrat și T Student. Valoarea $p \leq 0.5$ a fost considerată semnificativă statistic.

Considerații etice

Acest studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș, România și a fost efectuat în acord cu standardele Declarației de la Helsinki. Toți participanții la studiu și-au dat acordul ca datele lor clinice să fie folosite în cercetare medicală, iar pacienților cu diagnostic cert de NBL, sub tratament sau internați în clinică, li s-au furnizat date suplimentare în legătură cu acest studiu. S-a obținut consimțământ informat în scris de la fiecare pacient sau

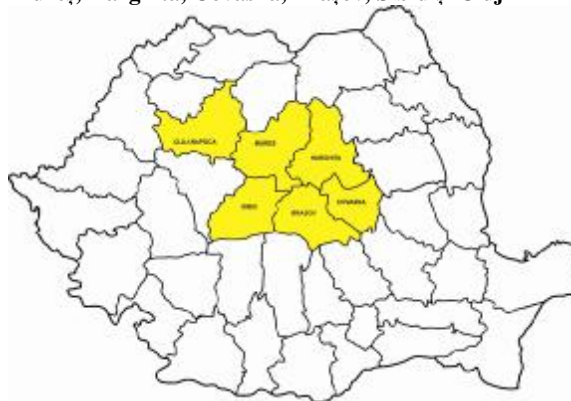
tutore legal dacă pacientul a fost minor. Nu s-au efectuat proceduri în afara standardelor, în mod special pentru scopul acestui studiu.

REZULTATE

În studiul efectuat s-a observat o incidență mai ridicată a NBL la copii (< 15 ani - 19 pacienți, 38%), la grupul de vârstă 16-35 ani (14 pacienți, 24%), comparativ cu adulții de peste 45 ani (5 pacienți, 10% din cazuri). Distribuția pe sexe a evidențiat un procent mai mare de pacienți de sex masculin (27 pacienți, 54%), comparativ cu cei de sex feminin (23 pacienți, 46%), fără o diferență semnificativă statistic între cele două sexe.

O mică majoritate de pacienți proveneau din mediul urban (27 pacienți, 54%), comparativ cu o minoritate mică de pacienți din mediul rural (23 pacienți, 46%); nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două medii de proveniență. Dintre cei 50 de pacienți, 37 (74%) provin din județul Mureș, iar 13 (26%) din județele limitrofe (Harghita, Covasna, Cluj, Sibiu și Brașov; figura nr. 1).

Figura nr. 1. Harta României, regiunea centrală, județele Mureș, Harghita, Covasna, Brașov, Sibiu și Cluj



Existența în antecedente a înțepăturii de căpușă a fost sesizată de 43 pacienți (86% din cazuri), iar EM a fost prezent la 39 pacienți (78% din cazuri), ceilalți 11 pacienți (22%) nu au observat prezența EM. Aproape toți pacienții (47 sau 94%) au fost considerați în stadiul precoce al NBL, bazat pe criteriile CDC și EUALB, prezentând simptome neurologice în 60 zile de la înțepătura de căpușă; 3 pacienți sau 6% din cazuri au fost diagnosticați cu NBL tardivă, prezentând simptomatologie neurologică după o perioadă de 6 luni de la înțepătura de căpușă; toți pacienții cu NBL din acest studiu au prezentat simptomatologie clinică neurologică la mai puțin de 12 luni de la momentul infectant.

Meningita acută limfocitară a fost evidențiată cu o frecvență ridicată (43 pacienți, 86% din cazuri), în principal la copii ≤ 15 ani (17 pacienți, 34%), și în grupul de vârstă 16–35 ani (11 pacienți, 22%), comparativ cu grupurile de vârstă 36–45 ani (4 pacienți, 8% din cazuri) și peste 45 ani (5 pacienți, 10% din cazuri); $p=0,54104$ (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1. Corelația între grupele de vârstă și leziunile meningiene

Vârsta (ani)	Da	Nu	Total
<15	17	2	19
16-25	11	3	14
26-35	6	2	8
36-45	4	0	4
over 45	5	0	5
Total	43	7	50

ASPECTE CLINICE

Pleocietoza din LCR a evidențiat valori scăzute de limfocite (20–99 celule/mm³) la 28 pacienți, 56% din cazuri; medii (100–500 celule/mm³) la 5 pacienți, 10% din cazuri; ridicate (>500 celule/mm³) la 5 pacienți, 10% din cazuri. Valoarea medie a pleiocitozei în LCR a fost de 130,04 celule/mm³ (tabelul nr. 2). Biochimia LCR a evidențiat o hiperproteinorahie la 33 pacienți, 66% din cazuri, cu o medie de 91.58 mg%, și hiperglicorahie la 17 pacienți, 34% din cazuri, cu o valoare medie de 49,08 mg%. Meningita limfocitară a fost evidențiată la 40 de pacienți (80% din cazuri) în stadiul precoce de NBL, comparativ cu stadiul tardiv de boală, unde meningita limfocitară a fost observată la numai 3 pacienți (6% din cazuri).

Tabelul nr. 2. Valorile pleiocitozei LCR (limfocite/mm³)

Celule/mm ³	Nr. de pacienți	Procent
<5	12	24%
20-99	11	22%
100-500	3	6%
>500	17	34%

Afectarea SNC a fost observată la 36 pacienți, 72% din cazuri, dintre care 20 pacienți (40%) au prezentat forme severe de boală (confuzie, stupoare, hemipareze, retenție urinară, convulsii); 14 pacienți, 28% au prezentat forme moderate (ataxie cerebeloasă, tulburări de memorie și concentrare) și 2 pacienți, 4% au prezentat forme ușoare (sommolență, tulburări de comportament, vertij), cu o incidență mai ridicată la copii (28 pacienți, 14% din cazuri) și la grupul de vârstă 16-35 ani (6 pacienți 12% din cazuri), comparativ cu pacienții peste 45 ani (p=0,95208). Leziuni asociate meningoencefalice au fost observate la 18 pacienți, 36% din cazuri, în formele clinice severe, și la 10 pacienți 20% din cazuri în formele clinice moderate, comparativ cu cele ușoare, 2 pacienți 4% din cazuri. Analizând asocierea dintre intervalul de timp aproximativ dintre momentul infectant până la instalarea simptomelor neurologice (<6 luni), am observat că 34 pacienți (68% din cazuri) au fost încadrați în NBL precoce și 2 pacienți (4%) în NBL tardivă, cu simptomatologie neurologică care a debutat la 12 luni de la momentul infectant.

Leziuni ale nervilor cranieni au fost observate la 19 pacienți, 38% din cazuri, constând în leziuni ale nervului facial cu paralizie facială unilaterală sau bilaterală (18 pacienți, 36%; și 1 pacient, respectiv 2%). Incidența a fost mai ridicată la copiii <15 ani (11 pacienți, 22% din cazuri) și la grupul de vârstă între 16 și 35 ani (4 pacienți, 8% din cazuri), comparativ cu alte grupe de vârstă (1 pacient, 2% din cazuri) (p=0,26083). Leziunile asociate au fost meningo-radiculite acute la 15 pacienți, 30% din cazuri (p=0,26052); encefalo-radiculite la 10 pacienți, 20% din cazuri (p=0,39047); poliradiculonevrite acute la 6 pacienți, 12% din cazuri (p=0,32592); și mieloradiculonevrite acute la 5 pacienți, 10% din cazuri (p=0,01474), asociere semnificativă statistic. Afectarea SNP a fost evidențiată la 12 pacienți (24% din cazuri) care au dezvoltat radiculonevrite acute izolate senzitive/motorii (3 pacienți, 6% din toate cazurile) și leziuni acute asociate, printre care: meningoradiculonevrite (10 pacienți, 20% din cazuri p=0,76008), encefalo-poliradiculonevrite (8 pacienți, 16% din cazuri, p=0,83658) și mielo-poliradiculonevrite la 3 pacienți (6% din cazuri, p=0,11192).

Afectarea SNP s-a constatat la 11 pacienți, 22% din cazuri în stadiile precoce ale bolii, comparativ cu stadiile tardive, unde numai 1 pacient a fost inclus, 2% din cazuri. Afectarea medulară a fost demonstrată la 6 pacienți, 12% din cazuri (3 pacienți, 6% din cazuri în grupul de vârstă <15 ani și 3

pacienți, 6% din cazuri în grupul de vârstă 16-35 ani), leziuni asociate de meningomielite acute au fost remarcate la 5 pacienți, 10% din cazuri (p=0,84095) și encefalomielite acute la 6 pacienți, 12% din cazuri (p=0,12741). Pacienții cu afectare medulară au fost incluși în NBL precoce din cauza instalării simptomatologiei la mai puțin de 6 luni de la momentul infectant (tabelul nr. 3).

Tabelul nr. 3. Clasificarea și manifestările clinice ale neuroborreliozei Lyme

NLB precoce		NLB tardivă	
Nr.	Procent	Nr.	Procent
47	94%	3	6%
Manifestări clinice neurologice			
Meningită acută limfocitară (43 pacienți, 86%)		Meningită acută limfocitară (3 pacienți, 6%)	
Afectare SNC (36 pacienți, 72%)		Afectare cerebrală (2 pacienți, 4%)	
<ul style="list-style-type: none"> Meningoencefalită acută (30 pacienți, 60%) 		<ul style="list-style-type: none"> Encefalită acută (2 pacienți, 4%) 	
Afectarea nervului facial (VII) (19 pacienți, 38%)			
<ul style="list-style-type: none"> Meningoradiculită acută (15 pacienți, 30%) Encefaloradiculită acută (10 pacienți 20%) Poliradiculonevrită (6 pacienți, 12%) Mieloradiculită acută (5 pacienți, 10%) 			
Afectare SNP (11 pacienți, 22%)		Afectare SNP (1 pacienți, 2%)	
<ul style="list-style-type: none"> Meningoradiculonevrită acută (10 pacienți, 20%) Encefalopoliradiculonevrită acută (7 pacienți, 14%) Radiculonevrită acută senzitivă și motorie (3 pacienți, 6%) Mielopoliradiculonevrită (3 pacienți, 6%) 		<ul style="list-style-type: none"> Encefaloradiculonevrită (1 pacient, 2%) 	
Afectarea trunchiului cerebral (6 pacienți, 12%)			
<ul style="list-style-type: none"> Meningomielită acută (5 pacienți, 10%) Encefalomielită acută (6 pacienți, 12%) 			

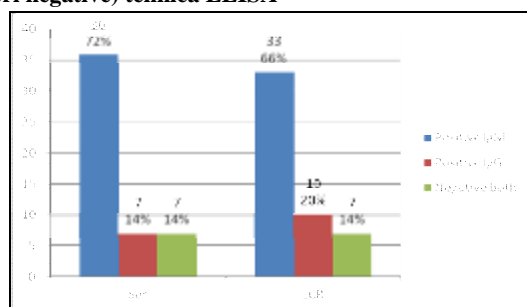
Determinările serologice din LCR și ser prin tehnica ELISA au demonstrat prezența anticorpilor antiBb tip IgM în serul a 36 pacienți, 72% din cazuri, anticorpi antiBb tip IgG la 7 pacienți, 14% din cazuri, în timp ce testele au fost negative la 7 pacienți, 14% din cazuri. În LCR, anticorpii antiBb tip IgM au fost prezenți la 33 pacienți, 66% din cazuri, tip IgG la 10 pacienți, 20% din cazuri; testele fiind negative la 7 pacienți, 14% din cazuri (figura nr. 2).

Determinările prin tehnica Western blot au evidențiat prezența anticorpilor antiBb IgM în ser la 33 pacienți, 66%, IgG la 5 pacienți, 10% din cazuri; determinări negative au fost evidențiate la 12 pacienți, 24% din cazuri. În LCR, anticorpi antiBb IgM au fost depistați la 35 pacienți, 70% din cazuri și IgG la 5 pacienți, 10% din cazuri; determinări negative la 10 pacienți, 20% din cazuri. Corelând datele epidemiologice cu simptomatologia clinică neurologică și cu titrul de anticorpi antiBb tip IgM și IgG, atât din ser, cât și din LCR, s-a constatat că 35 pacienți (70% din cazuri) s-au încadrat în NBL certă; 5

ASPECTE CLINICE

pacienți (10% din cazuri) în NBL probabilă, iar 10 pacienți (20% din cazuri) în NBL posibilă.

Figura nr. 2. Anticorpii antiBb în ser și LCR (IgM, IgG, valori negative) tehnica ELISA



Examinările CT au evidențiat modificări la 17 pacienți, 34% din cazuri, și anume: edem localizat sau difuz, arii hipodense în substanța albă cerebrală, calcificări periventriculare și/sau hidrocefalie. Rezonanța magnetică cerebrală (RMN) a evidențiat modificări în hiper sau hiposemnal T1, T2 în substanța albă, periventricular și la limita de demarcație dintre substanța albă și cea cenușie la 5 pacienți, 10% din cazuri. Traseul electroencefalografic (EEG) a evidențiat un traseu iritativ difuz, localizat cu complexe vârf-undă la 5 pacienți, 10% din cazuri.

Un total de 47 pacienți, 94% din cazuri au beneficiat de tratament antibiotic cu Ceftriaxon sau Doxicilină. Dubla terapie cu Ceftriaxonă și Doxicilină a fost inițiată la 10 pacienți, 20% din cazuri, cu forme severe de meningoencefalită acută. Evoluția a fost favorabilă la 23 pacienți, 46% din cazuri, cu remisia statusului clinic și biologic în mai puțin de 16 zile de la inițierea tratamentului. Mai mult de jumătate din pacienți (27 pacienți, 54% din cazuri) au prezentat o evoluție lentă cu trenarea simptomatologiei, persistența pleiocitozei în LCR și prezența procesului acut inflamator la nivel cerebral mai mult de 16 zile de la instituirea tratamentului. Monitorizarea constantelor din LCR (pleiocitoza, glicorahia, proteinorahia) au fost efectuate în dinamică în prima, a 10-a și a 21-a zi de la internarea în serviciul nostru.

Recăderi s-au constatat la 14 pacienți, 28% din cazuri, care au prezentat afectări izolate sau complexe a SNC și SNP. Au fost interpretate ca recăderi acele cazuri care au prezentat reapariția simptomatologiei inițiale (fatigabilitate, somnolență, cefalee, anxietate, vertij și parestezii) după o perioadă variabilă de timp, în medie 60 zile, după sistarea tratamentului etiologic. Nu s-au observat modificări patologice la examinarea clinică generală, prin urmare recidivele au fost interpretate ca fiind subiective. Totuși, la 3 pacienți cu NBL tardivă (6% din cazuri) a fost inițiat tratament oral antibiotic cu Doxicilină 200 mg de 2 ori/zi 14 zile/lună, timp de 3 luni.

DISCUȚII

Borrelioza Lyme are o răspândire universală, cu evoluție endemică sau în mici focare epidemice, practic în toate regiunile afectate. Datorită predominenței formelor asimptomatice de boală și imposibilității efectuării în mod curent a testelor de laborator necesare unui diagnostic pozitiv, BL are în mod aproape sigur o răspândire geografică mult mai largă decât s-a raportat anterior.(16)

În România, în județul Mureș și în zonele limitrofe ale acestuia, numărul agenților vectori (de ex. căpușe din genul *Ixodes ricinus*) a crescut în ultimii ani, fapt care a condus la inițierea acestui studiu.(2) Am considerat astfel că probabil BL și NBL ar putea avea o incidență ridicată în regiunea noastră. NBL nu a prezentat caracteristicile unei boli profesionale în

grupul studiat, în schimb a fost evidențiată mai frecvent la indivizii care petrec mult timp în aer liber, efectuând activități de recreere precum jogging și drumeții; în mod interesant, numai 3 pacienți (un pădurar și 2 crescători de animale), 6% din cazuri proveneau din așezări rurale. În studiul nostru, NBL a fost observată mai frecvent la copiii și adulții tineri, două grupuri care își petrec o parte semnificativă din timp în aer liber, unde pot fi expuși la înțepături de căpușă. În antecedente, 43 de pacienți din studiu prezentau înțepături de căpușă, 86% din cazuri și EM a apărut la 39 pacienți, 78% din cazuri.

Incidența maximă a momentului infectant a fost în sezonul cald, între lunile aprilie și septembrie. Leziuni meningeene respectiv meningita acută limfocitară au fost prezente într-un număr mare din cazuri (43 pacienți, 86%). Proportia ridicată a cazurilor cu inflamație meningiană în stadiul al doilea de boală este în concordanță cu rezultatele obținute de Halperin și co., care au observat ca fiind cea mai frecventă manifestare a NBL precoce.(17) Un studiu efectuat în Germania a constatat că cea mai frecventă manifestare a NBL pediatrică este meningita aseptică (27,2%, n=46) și că BL reprezintă a treia cauză de meningită aseptică la copii (11,8%).(18) Afectarea cerebrală a fost evidențiată la 36 pacienți, 72% din cazuri în grupul studiat de noi, din care 20 pacienți, 40% din cazuri au prezentat forme clinice severe. Tabloul clinic cel mai frecvent descris în literatura de specialitate este cel de encefalomielita Lyme, cu incidență variabilă în literatura americană și europeană.(19) În grupul studiat de noi, frecvența meningoencefalitei a fost ridicată (30 pacienți, 60% din cazuri), având în vedere numărul total de pacienți, comparativ cu alte studii.(10,20) Paralizia facială a fost prezentă la 19 pacienți, 38% din cazuri, cel mai adesea fiind unilaterală (18 pacienți, 36%). Am observat asocierea dintre nevrita craniană și meningita acută limfocitară (15 pacienți, 30% din cazuri), realizând tabloul de meningo-radiculită acută sau sindrom Bannwarth la 15 pacienți, 30% din cazuri. Acest sindrom este raportat frecvent, interpretat ca fiind cea mai tipică manifestare a NBL precoce.(8) Leziuni ale SNP au fost prezente la 12 pacienți, 24% din cazuri, izolate sau asociate la radiculonevrite cu leziuni meningeene, cerebrale și/sau medulare. Conform literaturii, leziunile SNP sunt prezente la aproximativ o treime din pacienții cu NBL, fiind însoțite de pleiocitoză în LCR în 85% din cazuri și neuropatie craniană în 70% din cazuri (21); aceste cifre corespund relativ îndeaproape cu constatările din studiul nostru.

Pacienții la care anticorpii antiBb IgM și IgG nu au putut fi evidențiați din ser sau LCR (7 pacienți testați ELISA, 14% din cazuri; 10 pacienți testați Western blot, 20% din cazuri) au fost incluși în NBL posibilă, în concordanță cu clasificarea CDC și EUCALB.(5,22) Acești pacienți au prezentat o ameliorare a stării generale, în concordanță cu constatările lui Logigian și co.(20) În studiu, la pacienții cu NBL nivelele de IgM au rămas ridicate chiar săptămâni sau luni după remisia clinică completă. Studii recente asupra producției anticorpilor specifici intratecali au raportat că un răspuns imun specific poate persista chiar 3 ani după sistarea tratamentului etiologic. Potrivit lui Halperin și co. (16), această fracțiune de imunoglobuline intratecale este independentă de rata de conversie IgM la IgG în sânge, și o serologie pozitivă nu dovedește prezența bolii, la fel cum una negativă nu o infirmă. Diagnosticul continuă să fie dificil din cauza reacțiilor fals pozitive din cadrul altor boli și din cauza sensibilității scăzute a testelor diagnostice. Absența anticorpilor antiBb în LCR nu exclude, totuși, diagnosticul de NBL, în special dacă există simptome neurologice și date epidemiologice care să susțină un asemenea diagnostic.(8) În acest studiu am folosit două metode serologice diferite: ELISA care prezintă o sensibilitate de 70-90% în NBL precoce și peste

ASPECTE CLINICE

95% în NLB tardivă și analiza Western blot ca și metodă de confirmare.

Terapia antibacteriană cu Ceftriaxon, administrat intravenos la pacienții cu simptomatologie SNC și cu Doxiciclină p.o. la pacienții cu afectare SNP, o durată de 30 zile a fost tolerată bine, fără efecte secundare. Aproximativ 25 pacienți, 50% din cazuri au prezentat o evoluție clinică rapid favorabilă ca urmare a tratamentului cu Ceftriaxon. Recăderi au fost constatate la 14 pacienți, 28% din cazuri, care au prezentat simptome după o medie de 60 zile de la sistarea tratamentului etiologic, date care vin în concordanță cu descrierile din studiul lui Fallon și co.(23) Acești pacienți au primit tratament simptomatic, vitamine și antioxidanți, cu ameliorare semnificativă a statusului clinic. Excepții au fost cazurile de NLB tardivă, în care s-a reluat tratamentul cu Doxiciclină 200 mg de 2 ori/zi, oral, 14 zile/lună, 3 luni consecutiv, ulterior pacienții nu au mai prezentat acuze.

CONCLUZII

În acest studiu am observat că frecvența BL în județului Mureș, România dar probabil și în alte zone din țară și din Europa este în creștere mai ales la populația tânără, din zonele urbane, angrenate în activități de recreere în aer liber. Aceasta contrazice concluziile anterioare conform cărora cea mai ridicată incidență a BL se constată la persoanele care locuiesc în zonele rurale și își desfășoară activitatea zilnică în aceste zone. Pe parcursul acestui studiu am observat predominanța cazurilor de NBL precoce comparativ cu cazurile de NBL tardivă. Cu toate că numărul cazurilor studiate a fost relativ scăzut, a existat o frecvență ridicată a formelor severe de boală. Evoluția pacienților studiați a fost favorabilă, nu s-au înregistrat deficite motorii ireversibile sau sechele neurologice. Pentru o monitorizare riguroasă, recomandăm creșterea nivelului de educație a populației pentru recunoașterea la timp a bolii, ca și pentru utilizarea cât mai corectă a măsurilor de profilaxie postexpunere. În plus, terapie adecvată în cazul leziunilor cutanate pentru prevenirea diseminării spirochetelor și cronicizării bolii. În cele din urmă, ar trebui implementat un program național de supraveghere pentru monitorizarea borreliozei Lyme în România.

Notă:

Acest articol este parțial finanțat de Programul Operațional Sectorial de Dezvoltare a Resurselor Umane, finanțat din Fondul Social European și de Guvernul României prin contractul cu numărul POSDRU/89/1.5/S/64109.

REFERINȚE

1. Wokke JHJ, Vanneste JAL. Neuroborreliosis. *Prac Neurol.* 2004;4:152-161.
2. Hristea A, Hristescu S, Ciufecu C, Vasile A. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Romania. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(9):891-896.
3. Lovett JK, Evans PH, O'Connell, Gutowski NJ. Neuroborreliosis in the south west of England. *Epidemiol Infect.* 2008;136(12):1707-1711.
4. Hildebrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. *AJNR.* 2009;30(6):1079-1087.
5. Center for Disease Control and Prevention: Lyme disease 1996. *MMWR.* 1997;46:531-535.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Effect of electronic laboratory reporting on the burden of Lyme disease surveillance: New Jersey, 2001-2006. *MMWR.* 2008;57:42-45.
7. Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease. [<http://www.cdc.gov/lyme/>].
8. Steere AC. Lyme disease. *NEJM.* 2001;345:115-125.
9. Lindgren E, Jaenson T. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change epidemiology, ecology, and adaptation measures. [http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf].
10. Wormser GP, McKenna D, Carlin J, Nadelman RB, Cavaliere LF, Holmgren D, Byrne DW, Nowakowski J. Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann Intern Med.* 2005;142:751-755.
11. Coipan EC, Vladimirescu AF. Ixodes ricinus ticks (Acari: Ixodidae): vectors for Lyme disease spirochetes in Romania. *Exp Appl Acarol.* 2011;54(3):293-300.
12. Centrul National de Supraveghere si Control al Bolilor Transmisibile-Boala Lyme-metodologie de supraveghere: Lyme borreliosis. [http://www.insp.gov.ro/cnscbt/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=34&Itemid=10] [in Romanian].
13. European Concerted Action on Lyme Borreliosis: Diagnosis: case definition. [<http://www.eucalb.com/>].
14. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:69-79.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.
16. Halperin JJ, Volkman JD, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurol.* 1991;41:1571-1582.
17. Halperin JJ, Logigian EL, Finkel MF, Pearl AR. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis. *Neurol.* 1996;46:619-627.
18. Christen, HJ, Hanefeld, F, Eiffert, H, Thomssen, R: Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. *Acta Paediatrica* 2008. 82(s386):1-76.
19. Hollinger P, Sturzenegger M, Mathis J, Schroth G, Hess CW: Acute disseminated encephalomyelitis in adults: a reappraisal of clinical CSF, EEG, and MRI findings. *J Neurol.* 2002;249:320-329.
20. Logigian EL, Johnson KA, Kijewski MF, Kaplan RF, Becker JA, Jones KJ, Garada BM, Holman BL, Steere AC. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurol.* 1997;49:1661-1670.
21. Asbrink E. Clinical manifestations of Lyme borreliosis and aspects on therapy. In *Proceedings of the 2nd International Symposium on Lyme Disease, 1997;Tokyo; 1997.* p. 189-204.
22. Stricker RB, Deling AG, Green CL, Savely VR, Chamallas SN. Benefit of intravenous therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Int J Gen Med.* 2011;4:639-646.
23. Fallon BA, Nields JA, Burrascano JJ, Liegner K, DelBene D, Liebowitz MR. The neuropsychiatric manifestations of Lyme borreliosis. *Psychiatr Q* 1992, 63(Suppl 1):95-117.