Neuroborelioza jako częsta przyczyna porażenia nerwu twarzowego u dzieci. Analiza retrospektywna z lat 2004–2010

Neuroborreliosis as a frequent cause of peripheral facial nerve palsy in children. Retrospective analysis of the years 2004–2010

Joanna Dąbrowska, Krzysztof Sendrowski, Beata Olchowik, Joanna Śmigielska-Kuzia, Leszek Boćkowski, Barbara Artemowicz, Barbara Kiryluk

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Wstęp. Obwodowe porażenie nerwu twarzowego jest schorzeniem neurologicznym o etiologii zazwyczaj idiopatycznej. Dane literatury wskazują, że schorzenie to może być częstą kliniczną manifestacją neuroboreliozy, głównie u dzieci. **Cel.** Celem pracy była ocena częstości rozpoznania neuroboreliozy jako czynnika etiologicznego obwodowego porażenia nerwu twarzowego u dzieci zamieszkujących endemiczny rejon północno-wschodniej Polski. **Materiał i metody.** W Klinice Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2004–2010 hospitalizowano ogółem 122 dzieci (78 chłopców i 44 dziewczynki) w wieku 3–17 lat z rozpoznaniem obwodowego porażenia nerwu twarzowego. W grupie tej przeprowadzono diagnostykę neurologiczną i serologiczną w kierunku boreliozy z Lyme. U dzieci ze wzrostem miana przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi wykonano procedurę nakłucia lędźwiowego celem wykluczenia neuroboreliozy zgodnie z wytycznymi European Federation of Neurological Societes. **Wyniki.** U 23 pacjentów z obwodowym porażeniem nerwu twarzowego stwierdzono w surowicy krwi wzrost miana przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykonano u 14 pacjentów. Rozpoznanie limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych postawiono w 7 przypadkach (5,73%); u 4 dzieci z tej grupy wykazano wewnątrzoponową syntezę przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*. **Wnioski.** Podczas retrospektywnej oceny populacji dzieci z obwodowym porażeniem nerwu twarzowego u 18,85% stwierdzono wzrost miana przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*. Badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego rozpoznano neuroboreliozę u 5,73% z tej grupy dzieci. Choroba z Lyme powinna być brana pod uwagę jako czynnik etiologiczny obwodowego porażenia nerwu twarzowego u dzieci zamieszkujących w rejonach endemicznych boreliozy.

Słowa kluczowe: obwodowe porażenie nerwu twarzowego, borelioza z Lyme, neuroborelioza

ABSTRACT

Introduction. Peripheral facial nerve palsy (PFNP) is a common neurological disability and it is usually idiopathic. Current data from literature indicates that PFNP can be frequently a clinical manifestation of neuroborreliosis, especially in children. **Purpose.** Aim of the study was to evaluate the incidence of neuroborreliosis as an etiologic ground of PFNP in children living within the endemic area of north-east Poland. **Material and methods.** A total number of 122 children (78 boys and 44 girls) aged 3–17 with clinical signs of PFNP has been hospitalized in the Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation of Medical University of Bialystok in the years 2004–2010. Neurological examination and serological diagnosis of Lyme disease have been performed within this population. In children with elevated serum antibody titres against *Borrelia burgdorferi* (Bb) the lumbar puncture procedure has been proposed to confirm or exclude neuroborreliosis according to the current European Federation of Neurological Societes guidelines. **Results.** 23 children with PFNP had elevated serum antibody titres against Bb. CSF examination was performed in 14 patients. In 7 (5,73%) cases the lymphocytic meningitis was confirmed; 4 children among them had intrathecal Bb antibody synthesis. **Conclusions.** In the retrospectively analyzed group of children with PFNP 18,85% of them had elevated serum Bb antibody titres. In 5,73% of children neuroborreliosis has been confirmed in the CSF examination. Lyme disease should be treated as an etiologic factor of PFNP in all children living in the borreliosis endemic areas.

Key words: peripheral facial nerve palsy, Lyme disease, neuroborreliosis

Neuroborelioza jest kliniczną postacią boreliozy z Lyme, zlokalizowaną w układzie nerwowym. Chorobę wywołują krętki rodzaju *Borrelia* (rodzina *Spirochetae*), przenoszone przez kleszcze rodzaju *Ixodes*. *Borrelia burgdorferi sensu lato* jest gatunkiem zbiorowym, do którego należy co najmniej dwadzieścia różnych genogatunków.

W krajach europejskich, w tym w Polsce występują co najmniej cztery patogenne genogatunki: *Borrelia burgdorferi s. stricto, Borrelia afzelii, Borrelia garinii* i niedawno odkryty *Borrelia spielmani.* W Stanach Zjednoczonych występuje głównie *Borrelia sensu stricto*. Takie zróżnicowanie patogenów ma wpływ na różnorodność form klinicznych [1–3].

Stwierdzono, że poszczególne chorobotwórcze gatunki *Borrelia burgdorferi* determinują różne objawy chorobowe boreliozy. *Borrelia garinii* ma powinowactwo do centralnego i obwodowego układu nerwowego, *Borrelia afzelii* jest przyczyną objawów dermatologicznych, natomiast *Borrelia sensu stricto* powoduje zmiany w układzie stawowym [4–6].

Objawy neurologiczne ujawniają się zwykle w ciągu 1–12 (najczęściej 4–6) tygodni po ukłuciu przez kleszcza, najczęściej od lipca do grudnia. Bogata symptomatologia 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 od ekspozycji na ukłucie kleszcza *Ixodes ricinus*. Wynika to z wielu czynników, wśród których należy wymienić: predyspozycje krętków do zajmowania układu nerwowego, odmienność immunologiczną ośrodkowego układu nerwowego, zmienność morfologiczną i antygenową krętków w czasie zakażenia oraz wolnego ich namnażania się [5–6].

W neuroboreliozie wczesnej mogą występować objawy ze strony obwodowego układu nerwowego oraz objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego[2–3].

Pokłucia przez kleszcza są niebolesne, dlatego też często pozostają niezauważone. W praktyce ponad 50% dzieci nie przypomina sobie fakt ukłucia przez pajęczaka [1]. Obecność wykwitu skórnego pod postacią rumienia wędrującego (stadium I boreliozy) zgłasza 15–30% chorych [2]. Ponad 95% przypadków można sklasyfikować jako neuroboreliozę wczesną (stadium II), definiowaną jako utrzymywanie się objawów przez < 6 miesięcy. Mniej niż 5% chorych ma neuroboreliozę późną (stadium III), cechującą się występowaniem objawów od 6 miesięcy do kilku lat [3]. Przebieg naturalny wczesnej neuroboreliozy wskazuje często na samoistne ustępowanie zakażenia. Neuroborelioza późna ma przewlekły przebieg, który zależy prawdopodobnie od bakterii przetrwałych w tkance nerwowej. Przeprowadzone badania dają podstawę do uwzględnienia roli autoprzeciwciał IgG. Wytwarzanie immunoglobulin przeciw edogennym glikosfingolipidom może doprowadzić do demielinizacji i polineuropatii. Prawdopodobnie wymaga to długotrwałej immunizacji, co mogą sugerować wyniki badania chorych z wieloletnimi cechami serologicznymi zakażenia [7].

W Europie najczęstszą postacią neuroboreliozy wczesnej u dorosłych w zakresie obwodowego układu nerwowego jest bolesne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i korzeni nerwowych (zespół Bannwartha). Charakterystycznymi cechami klinicznymi zespołu Bannwartha są ból korzeniowy (86% chorych) i niedowład (61% chorych). Ból jest zazwyczaj opisywany jako nigdy wcześniej niewystępujący u chorego. Nasilenie i umiejscowienie bólu może zmieniać się z dnia na dzień i typowo nasila się w nocy. Niedowład może dotyczyć mięśni zaopatrywanych przez nerwy czaszkowe (głównie nerw twarzowy, rzadziej nerw odwodzący lub okoruchowy), mięśni brzucha lub kończyn. Ból głowy występuje u około 43% chorych, lecz dominujący ból głowy bez bólu korzeniowego lub niedowładu jest rzadkością [3–4,6].

W neuroboreliozie wczesnej u dorosłych objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego występują rzadko. Zdarza się jednak, że zapalenie rdzenia kręgowego lub mózgu może być pierwszym objawem choroby. Z zakażeniem *Borrelia burgdorferi* wiązano takie objawy neurologiczne jak splątanie, ataksja móżdżkowa, zespół opsoklonii i mioklonii, trzepoczące ruchy gałek ocznych (*ocular flutter*), apraksja, niedowład połowiczy i objawy przypominające parkinsonizm [2–3].

Neuroborelioza późna u dorosłych określana jest także jako „neuroborelioza przewlekła" i może zajmować obwodowy układ nerwowy lub ośrodkowy układ nerwowy [6]. Objawy zajęcia obwodowego układu nerwowego w przewlekłej neuroboreliozie mogą przyjąć postać mononeuropatii, radikulopatii lub polineuropatii. W Europie późną polineuropatię obserwowano tylko w połączeniu z przewlekłym zanikowym zapaleniem skóry kończyn (*acrodermatitis chronica atrophicans*), charakterystycznym objawem dermatologicznym późnego stadium III boreliozy [4].

W neuroboreliozie późnej dorosłych zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przebiega pod postacią zapalenia naczyń mózgowych i przewlekłego, postępującego boreliozowego zapalenia mózgu albo mózgu i rdzenia kręgowego z tetraparezą spastyczną, spastyczno-ataktycznymi zaburzeniami chodu i zaburzeniami oddawania moczu [5–6].

W przeciwieństwie do boreliozy w Europie choroba rozpoznawana w Ameryce Północnej cechuje się rumieniem wędrującym, zapaleniem stawów i zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zazwyczaj bez bolesnych objawów korzeniowych, zajęcia nerwów czaszkowych innych niż nerw twarzowy czy przewlekłego zapalenia skóry kończyn [2].

Borelioza z Lyme u dzieci nie jest odrębną jednostką nozologiczną, jednak istotne różnice w obrazie klinicznym, przebiegu choroby, jak również odmienne późne jej następstwa dają podstawę do wyróżnienia tej postaci [1,8–11]. U dzieci europejskich najczęstsze objawy neuroboreliozy obejmują: ostre porażenie nerwu twarzowego (55%), porażenie innych nerwów czaszkowych oraz limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (27%). U młodszych dzieci dolegliwości mogą być nieswoiste i polegać na utracie łaknienia i zmęczeniu. Chociaż objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko, u dzieci z neuroboreliozą wczesną mogą wystąpić: ostre zapalenie rdzenia kręgowego, ostry niedowład połowiczy, zespół opsoklonii i mioklonii lub ataksja. U dzieci opisano też neuroboreliozę późną z przewlekłym niedowładem połowiczym [2,9].

Zgodnie z zaleceniami European Federation of Neurological Societes (EFNS) ustalenie pewnego rozpozna-

nia neuroboreliozy wymaga spełnienia wszystkich trzech, a rozpoznania możliwego – dwóch z następujących kryteriów: I – objawy neurologiczne, II – pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego, III – wewnątrzpłynowe wytwarzanie przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* [3].

Neuroborelioza wiąże się z miernie zwiększoną pleocytozą płynu mózgowo-rdzeniowego, zwykle 10–100 komórek/mm³, głównie limfocytów i komórek plazmatycznych. U wielu chorych stwierdza się zwiększone stężenie białka i prążki oligoklonalne IgG. W bardzo wczesnym stadium choroby, u osób z osłabioną odpornością a także częściej w przypadkach wywołanych *B.afzelii* może zdarzyć się prawidłowa ilość komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym. W takich przypadkach potwierdzenie rozpoznania klinicznego wymaga wykazania obecności patogenu metodą PCR [1,5].

Przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferi* można wykrywać w surowicy metodą ELISA, różnicującą IgG oraz IgM. Czułość przesiewowego oznaczania tą metodą wynosi 70–90%. Wiele laboratoriów stosuje dwustopniową procedurę – dodatni wynik przesiewowego oznaczenia metodą ELISA potwierdza się metodą immunoblotu. Swoistość metody immunoblotu powinna wynosić co najmniej 95% [7].

W celu potwierdzenia wewnątrzpłynowego wytwarzania przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* stosuje się przeliczniki uwzględniające zaburzenia czynności bariery krew/płyn mózgowo-rdzeniowy. Fałszywie dodatnie wyniki oznaczeń IgM odnotowano jednak w przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego wirusem Ebstein-Barra [3].

Badania epidemiologiczne Państwowego Zakładu Higieny Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego podają, że w Polsce w ostatnich latach zapadalność na boreliozę z Lyme wynosi ok. 20,3/100 tys., przy czym istniały znaczące różnice regionalne. Teren województwa podlaskiego w północno-wschodniej Polsce jest rejonem endemicznym występowania krętka *Borrelia burgdorferi*. Odnotowano tu najwyższy wskaźnik zapadalności rzędu 84,6/100 tys. W województwie łódzkim wskaźnik był najniższy: 9,2/100 tys. ludności [1,12].

W Europie najmniejsze wskaźniki zapadalności odnotowano w Wielkiej Brytanii – 0,3/100 tys. ludności, największe w Słowenii – do 160/100 tys. [13–14].

Prezentowane wskaźniki zapadalności w krajach europejskich odnoszą się do całej populacji zarówno dorosłych, jak i dzieci. Dane szczegółowe na temat zapadalności na boreliozę wśród dzieci są niepełne i nieliczne. W Polsce nie dysponujemy taką wiedzą. W Niemczech zapadalność wśród dzieci mieści się w granicach 5,9–8,9/100 tys. dzieci do 15 roku życia [1,15].

Celem pracy była ocena częstości rozpoznania neuroboreliozy jako czynnika etiologicznego obwodowego porażenia nerwu twarzowego u dzieci zamieszkujących endemiczny rejon północno-wschodniej Polski.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano dane z historii chorób grupy 122 dzieci w wieku 3–17 lat z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego hospitalizowanych w okresie od lipca 2004 r. do grudnia 2010 r. w Klinice Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W tej grupie chorych znalazło się 78 chłopców i 44 dziewczynki. Stanowiło to 2% wszystkich hospitalizowanych w tym czasie pacjentów. U wszystkich dzieci przeanalizowano informacje z wywiadu, wyniki przeprowadzonych badań neurologicznych oraz wyniki oznaczonych mian przeciwciał IgM i IgG przeciwko *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi. Z grupy tej wyodrębniono 23 pacjentów z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego i jednoczesnym dodatnim mianem przeciwciał IgM przeciwko *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi. Kolejnym etapem badawczym była analiza dokumentacji w kierunku oceny wyników badań płynu mózgowo-rdzeniowego celem potwierdzenia lub wykluczenia neuroboreliozy w odniesieniu do kryteriów EFNS.

Oznaczenie swoistych przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* we krwi obwodowej i w płynie mózgowo-rdzeniowym wykonano metodą ELISA firmy Biomedica, a w wybranych przypadkach potwierdzono metodą Western-blot.

WYNIKI

Kliniczne objawy obwodowego porażenia/niedowładu nerwu twarzowego z dodatnim mianem swoistych przeciwciał IgM przeciw *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi stwierdzono u 23 pacjentów, co stanowiło 18,85% wszystkich hospitalizowanych z powodu obwodowego porażenia/niedowładu nerwu twarzowego w analizowanym okresie. Zbiorcze dane dotyczące obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych przedstawia tabela I.

Tab. I. Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna przypadków z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego i jednocześnie dodatnim mianem przeciwciał IgM przeciw krętkowi *Borrelia burgdorferi*.
*Ocena jakościowa dla przeciwciał IgM surowicy krwi przeciw Borrelia *burgdorferi*: wynik dodatni ≥ 11 BBU/ml; wynik wątpliwy pomiędzy 9 – 11 BBU/ml; wynik ujemny < 9 BBU/ml. {BBU/ml = *Biomedica Borrelia* Units/ml}. W płynie mózgowo-rdzeniowym: brak neuroboreliozy IgM ≤ 5 BBU/ml; podejrzenie neuroboreliozy IgM > 5 BBU/ml.
*Ocena jakościowa dla przeciwciał IgG surowicy krwi przeciw *Borrelia burgdorferi*: wynik dodatni ≥ 11 BBU/ml; wynik wątpliwy pomiędzy 9 –11 BBU/ml; wynik ujemny < 9 BBU/ml. W płynie mózgowo-rdzeniowym: brak neuroboreliozy IgG ≤ 5 BBU/ml; podejrzenie neuroboreliozy IgG > 5 BBU/ml.
Clinical and laboratory characteristics of cases with peripheral paralysis / paresis of the facial nerve, while a positive titer of IgM antibodies against Borrelia burgdorferi.
**Qualitative assessment of serum IgM antibodies against Borrelia burgdorferi: positive result ≥ 11 BBU/ml; borderline result between 9–11 BBU/ml; negative result < 9 BBU/ml.*
Cerebrospinal fluid: Neuroborreliosis negative IgM ≤ 5 BBU/ml; suspect of Neuroborreliosis >5 BBU/ml {BBU/ml=Biomedica Borrelia Units/ml}.
**Qualitative assessment of serum IgG antibodies against Borrelia burgdorferi: positive result ≥ 11 BBU/ml; borderline result between 9–11 BBU/ml; negative result < 9 BBU/ml.*
Cerebrospinal fluid: Neuroborreliosis negative IgG ≤ 5 BBU/ml; suspect of Neuroborreliosis IgG >5 BBU/ml

Pacjent	Wiek (lata) Płeć	Wywiad neurologiczny	Czas od ukłucia przez kleszcza	Rozpoznanie zespołowe	Surowica Przeciwciała IgM IgG p/ko Borrelia burgdorferi w met. ELISA	Surowica Technika Western blot	Płyn mózgowo-rdzeniowy Cytoza Białko Przeciwciała IgM i IgG p/ko Borrelia burgdorferi w met.ELISA
1	9/ż	Ukłucie przez kleszcza	2 tyg.	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM-36,2 BBU/ml IgG-55,4BBU/ml	IgM dodatni	Cytoza-223 kom./mm³ Białko-72mg% IgM-32,2BBU/ml IgG-30,9BBU/mL
2	3/m	Ukłucie przez kleszcza	2 tyg.	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM-27,5 BBU/ml IgG-33,8 BBU/ml	IgM dodatni	Cytoza-92 kom./mm³ Białko-66mg% IgM-7,5 BBU/ml IgG-31,2 BBU/ml
3	17/m	Ukłucie przez kleszcza	2 m-ce	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-30,10 BBU/ml IgG-25,8 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza-89 kom./mm³ Białko-134mg% IgM-52,5 BBU/ml IgG-45,1 BBU/ml
4	7/ż	Ukłucie przez kleszcza	3 tyg.	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM-43,6 BBU/ml IgG-18,6 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza-36 kom./mm³ Białko-18mg% IgM-6,0 BBU/ml IgG-7,2 BBU/ml
5	9/ż	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowe porażenie nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-48,3 BBU/ml IgG-30,4 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza-60 kom./mm³ Białko-15mg% IgM-1,7 BBU/ml IgG-1,4 BBU/ml

6	15/m	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM- 12,8 BBU/ml IgG- 6,4 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza-27 kom./mm^3 Białko-41mg% IgM- 1,2 BBU/ml IgG- 1,0 BBU/ml
7	12/m	Ukłucie przez kleszcza	3m-ce	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM- 23,9 BBU/ml IgG- 12,8 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza-18 kom/mm^3 Białko-27mg% IgM- 3,6 BBU/ml IgG- 2,5 BBU/ml
8	17/ż	Ukłucia przez kleszcza kikakrotnie	2m-ce	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM- 19,2 BBU/ml IgG- 0,6 BBU/ml	IgM ujemny	Cytoza-1 kom./mm^3 Białko-23mg% IgM- 0,8 BBU/ml IgG- 0,6 BBU/ml
9	13/ż	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowe porażenie nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM- 0,2 BBU/ml IgG- 3,2 BBU/ml	IgM-ujemny IgG-dodatni	Cytoza-4 kom./mm^3 Białko-5mg% IgM- 2,8 BBU/ml IgG- 0,4 BBU/ml
10	7/ż	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM- 35 BBU/ml IgG- 0,5 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza-0 kom./mm^3 Białko-32mg% IgM- 1,4 BBU/ml IgG- 0,5 BBU/ml
11	17/m	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowe porażenie nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM- 4,1 BBU/ml IgG- 0,3 BBU/ml	IgM dodatni	Cytoza-1 kom./mm^3 Białko-21mg% IgM- 0,02 BBU/ml IgG- 0,11 BBU/ml
12	14/m	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM- 58 BBU/ml IgG- 32 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza-0 kom./mm^3 Białko-13mg% IgM- 1,9 BBU/ml IgG- 1,6 BBU/ml
13	17/ż	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowe porażenie nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM- 19,0 BBU/ml IgG- 4,0 BBU/ml	IgM dodatni	Cytoza -1 kom./mm^3 Białko-14mg% IgM- 1,1 BBU/ml IgG- 1,1 BBU/ml
14	11/ż	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowe porażenie nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM- 16,7 BBU/ml IgG- 0,31 BBU/ml	Badania nie wykonano	Cytoza -2 kom./mm^3 Białko-42mg% IgM- 1,3 BBU/ml IgG- 1,0 BBU/ml+

15	17/m	Ukłucie przez kleszcza	3 m-ce	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-29,0 BBU/ml IgG-40,8 BBU/ml	Badania nie wykonano	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
16	17/ż	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM-12,8 BBU/ml IgG-1,8 BBU/ml	Badania nie wykonano	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
17	13/m	Ukłucie przez kleszcza	6 tyg.	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie lewej	IgM-26,1 BBU/ml IgG-4,9 BBU/ml	Badania nie wykonano	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
18	16/m	Brak ukłucia Przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-13,8 BBU/ml IgG-2,6 BBU/ml	Badania nie wykona-no	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
19	3/m	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-19,1 BBU/ml IgG-11,1 BBU/ml	IgM-ujemny	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
20	10/m	Brak ukłucia Przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego prawego	IgM-26,4 BBU/ml IgG-48,9 BBU/ml	IgM-dodatni	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
21	5/m	Brak ukłucia kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-15,1 BBU/ml IgG-8,9 BBU/ml	Badania nie wykonano	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
22	9/m	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-18,6 BBU/ml IgG-5,8 BBU/ml	Badania nie wykonano	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano
23	7/ż	Brak ukłucia przez kleszcza	(-)	Obwodowy niedowład nerwu twarzowego po stronie prawej	IgM-12,8 BBU/ml IgG-2,1 BBU/ml	Badania nie wykonano	(-) Nakłucia lędźwiowego nie wykonano

W wywiadzie ukłucie przez kleszcza podano u 8 pacjentów, co stanowi 34,78% pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał IgM przeciw *Borrelia burgdorferi*. W dwóch przypadkach ustalono przebycie rumienia wędrującego.

Ponad 80% dzieci przebyło obwodowe porażenie/niedowład nerwu twarzowego w okresie letnio-jesiennym (ryc.1).

Objawy obwodowego porażenia/niedowładu występowały jednostronnie: po stronie prawej u 11 pacjentów, po stronie lewej u 12. U żadnego dziecka nie stwierdzono objawów obustronnych.

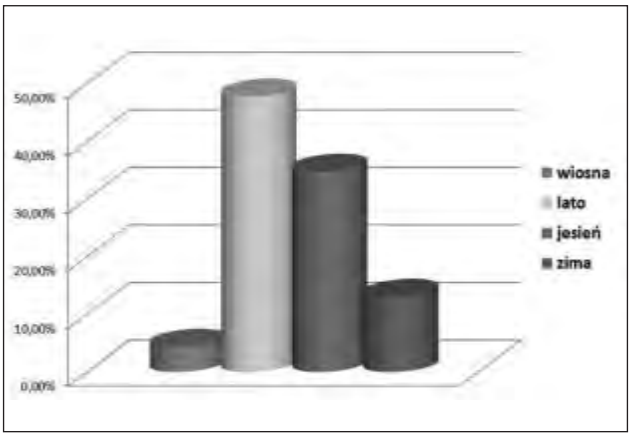
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykonano u 14 pacjentów (60,86%). U pozostałych 9 nie uzyskano zgody na procedurę od opiekunów prawnych dzieci i młodzieży.

Rozpoznanie neuroboreliozy w odniesieniu do kryteriów EFNS postawiono u 7 badanych (u czworga dzieci pewna neuroborelioza, u trojga dzieci możliwa neuroborelioza). Pacjenci ci stanowili 5,73% wszystkich 122 dzieci z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego oraz 30,43% w wyselekcjonowanej grupie z dodatnim mianem przeciwciał IgM przeciw *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi (ryc. 2).

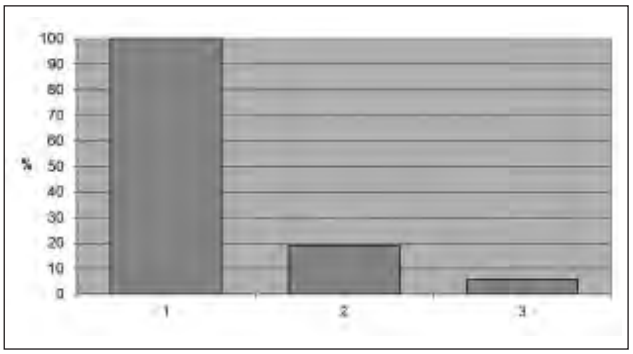
OMÓWIENIE

Badania kliniczno-epidemiologiczne dotyczące neuroboreliozy prowadzono dotychczas głównie u pacjentów dorosłych [2,4–6]. Nieliczna do chwili obecnej literatura tematu podaje, że u dzieci najczęstszą demonstracją neuroboreliozy jest porażenie nerwu twarzowego. Wyniki uzyskane w naszym ośrodku są zbieżne z wymienianymi w piśmiennictwie [1,8–11,13–17].

Rejon północno-wschodniej Polski jest uznawany za teren endemiczny dla występowania boreliozy [2,4]. Fallon podaje, że u 15–40% chorych z boreliozą z Lyme rozwija się postać neurologiczna [17]. Zmiany w układzie nerwowym mogą wystąpić na każdym etapie zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi*, tzn. mogą pojawić się tuż



Ryc. 1. Sezonowość zachorowań na neuroboreliozę u dzieci hospitalizowanych w Klinice Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2004–2010 *Seasonal incidence of neuroborreliosis in children hospitalized in the Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation of Medical University of Bialystok in years 2004–2010*



Ryc. 2. Charakterystyka odsetkowa badanych dzieci. Kolumna nr 1 obrazuje wszystkie dzieci z porażeniem nerwu twarzowego. Kolumna nr 2 przedstawia dzieci z obecnością przeciwciał przeciw Borrelia burgdorferi w surowicy krwi. Kolumna nr 3 obrazuje dzieci z obecnością przeciwciał przeciw Borrelia burgdorferi i patologicznym wynikiem pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym. *Characteristics of the children's interest. Column 1 shows all children with facial nerve palsy. Column 2 shows the children with the presence of antibodies against Borrelia burgdorferi in serum. Column 3 shows the children with the presence of antibodies against Borrelia burgdorferi and the pathological result of the study of cerebrospinal fluid*.

po zakażeniu bądź też po kilku miesiącach, a nawet po kilku lub kilkunastu latach od tego zdarzenia [18].

W analizowanej dokumentacji medycznej 122 dzieci z obwodowym niedowładem/porażeniem nerwu twarzowego w większości pacjenci wskazywali na możliwość sytuacji, w której mogło dojść do ukłucia przez kleszcza z rodziny *Ixodes ricinus*, będącego w 5–58% nosicielem krętków boreliozy. W wyselekcjonowanej grupie 23 pacjentów, u których w surowicy krwi wykryto podwyższone miano przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*, w wywiadzie ustalono ukłucie przez kleszcza w 8 przypadkach (34,78%). Kilkoro badanych stwierdzało obecność pajęczaka na skórze, troje podawało objawy dermatologiczne. Dwa razy wystąpiły objawy skórne pod postacią rumienia wędrującego (*Erythema migrans*). Ta manifestacja boreliozy jest najczęściej spotykana i ocenia się, iż dotyczy 60–80% wszystkich przypadków choroby z Lyme [1,3,8,10]. Jednak w około 1/3 przypadków zmiany skórne nie występują, co znacznie utrudnia i opóźnia jej rozpoznanie i leczenie. Zwłaszcza w okresie żerowania kleszczy należy mieć na uwadze neuroboreliozę w różnicowaniu etiologii obwodowego porażenia/niedowładu nerwu twarzowego [19].

Badania dotyczące występowania kleszczy *Ixodes ricinus*, głównego wektora *Borrelia burgdorferi*, jak również ich zakażenia poszczególnymi gatunkami genomowymi są ważne z punktu widzenia oceny ryzyka infekcji krętkami. Dane literatury podają, że około 5% spośród ogólnej liczby badanych kleszczy w regionach wschodniej Polski wykazuje obecność DNA krętka *Borrelia burgdorferi sensu lato*. U osobników dorosłych obserwowano wyższy odsetek zakażeń w porównaniu z nimfami. Zdecydowana większość zakażeń kleszczy (80,6%) to zakażenia pojedynczym gatunkiem genomowym *Borrelia burgdorferi senu lato*, natomiast zakażenia mieszane dwoma lub trzema genogatunkami *Borrelia* obserwowano w 19,4% [20]. Patofizjologia powstawania obwodowego porażenia nerwu twarzowego w przebiegu neuroboreliozy nie jest dostatecznie wyjaśniona. Nie ustalono, czy uszkodzenie nerwu twarzowego jest spowodowane bezpośrednią inwazją krętka, czy jest skutkiem procesów immunologicznych. Istnieją doniesienia podkreślające obecność naciekowych zmian zapalnych w jądrach i korzeniach nerwu twarzowego. Uważa się także, że częste występowanie neuroboreliozy z zajęciem nerwów czaszkowych u dzieci jest związane z lokalizacją ukłucia okolicy szyi [21–22]. Dane z wywiadu pacjentów badanych w naszym ośrodku potwierdzają dane podawane w literaturze. Pacjenci hospitalizowani w naszym ośrodku najczęściej lokalizowali ukłucie przez kleszcza w okolicy skóry głowy, szyi i klatki piersiowej.

Obwodowe porażenie/niedowład nerwu twarzowego jako postać kliniczną neuroboreliozy rozpoznano u 7 spośród 122 dzieci przyjętych do Kliniki z takim podejrzeniem. U 23 pacjentów z populacji 122 dzieci stwierdzono w surowicy krwi dodatnie miano swoistych przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*. Objawy wystąpiły głównie w okresie letnio-jesiennym. We wszystkich 23 przypadkach obserwowano jednostronnie obwodowe porażenie/niedowład nerwu twarzowego; w 12 przypadkach lewostronnie, w 11 przypadkach prawostronnie. Literatura tematu podaje, że przypadki obustronne są uważane za wybitnie charakterystyczne dla boreliozy i nieobserwowane przy innej etiologii [23].

Istotne diagnostycznie jest stwierdzenie, czy obwodowemu porażeniu/niedowładowi nerwu twarzowego towarzyszą zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym. Obecność pleocytozy limfocytarnej w obwodowym porażeniu/niedowładzie nerwu twarzowego uważana jest za objaw potwierdzający zakażenie *Borrelia burgdorferi* [24].

Od obecności zmian zapalnych zależy także sposób leczenia [25]. Wykonanie nakłucia lędźwiowego u pacjentów z podejrzeniem boreliozowego porażenia nerwu twarzowego nie powinno być uzależnione od obecności objawów oponowych, nieobecne których może nie być. Tak było u wszystkich pacjentów badanych przez nasz zespół. Żaden z siedmiu pacjentów z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu VII i współistniejącymi zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym nie demonstrował objawów oponowych [26–27]. Na podstawie dokumentacji pacjentów Kliniki Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku stwierdzono, że swoiste przeciwciała klasy IgM przeciw *Borrelia burgdorferi* wykryto w płynie mózgowo-rdzeniowym u czworga dzieci z grupy siedmiorga z podwyższoną pleocytozą.

Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych uważane jest za dość częstą postać kliniczną neuroboreliozy u dzieci [1,3,9,18–19,22,26–27]. Dane EFNS podają, że u 27% pacjentów wieku rozwojowego z neuroboreliozą przebiega ona pod postacią limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych[3]. W badaniach zespołu naszej Kliniki limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozpoznano u 7 dzieci (30,43%) z populacji 23 pacjentów przyjętych z powodu obwodowego porażenia/niedowładu nerwu twarzowego i z jednoczesnym dodatnim mianem swoistych przeciwciał IgM przeciw *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi. Pomimo obecności zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (najwyższa pleocytoza 223komórki/mm^3, najniższa pleocytoza 18 komórek/mm^3) pacjenci nie demonstrowali objawów oponowych. Obserwowano bóle głowy i objawy niespecyficzne jak np. zmęczenie. Dolegliwości miały charakter podostry (wywiad 2–3 tygodniowy).

Jak każda postać kliniczna boreliozy (poza erythema migrans) obwodowe porażenie/niedowład nerwu twarzowego wymagało potwierdzenia badaniami serologicznymi. W praktyce jedyną dostępną metodą było poszukiwanie swoistych przeciwciał w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Spośród 122 dzieci z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego u 23 wykryto swoiste przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi badaniem metodą ELISA.

Podczas analizy retrospektywnej w tutejszej Klinice brano pod uwagę fakt tzw. „ okna serologicznego" między ukłuciem przez kleszcza, transmisją krętka *Borrelia burgdorferi*, wystąpieniem objawów klinicznych a możliwością wytworzenia swoistych przeciwciał. Mogło to być także spowodowane osobniczą, nie zdiagnozowaną dysfunkcją układu immunologicznego. Seronegatywność przypadków neuroboreliozy w momencie ujawnienia się objawów neuroboreliozy opisuje Christen [22]. Tak więc można przyjąć iż rzeczywista ilość pacjentów z porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego w przebiegu zakażenia krętkiem Borrelia burgdorferi w populacji badanej w naszym ośrodku była istotnie wyższa niż ilość pacjentów z udokumentowanym potwierdzeniem serologicznym.

Neuroboreliozę potwierdzono zgodnie z kryteriami European Federation of Neurological Societes (EFNS) dodatnim wynikiem badania serologicznego i obecnością swoistych przeciwciał klasy IgM przeciw *Borrelia burgdorferi* w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu neuroboreliozy z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego wymaga różnicowania z wirusowymi zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych np. wywołanymi przez wirusa Ebstein Barra, enterowirusy czy wirus kleszczowego zapalenia mózgu (na terenach endemicznych) [27–29]. Przebieg kliniczny boreliozowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z towarzyszącym obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego w porównaniu z limfocytarnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych o innej etiologii wydaje się być łagodniejszy z mniej nasilonymi dolegliwościami, dłuższym wywiadem, słabo zaznaczonymi lub nieobecnymi objawami oponowymi [22].

Uzasadnione jest wykonywanie nakłucia lędźwiowego w każdym przypadku podejrzenia neuroboreliozy, nawet jeśli nie stwierdza się objawów oponowych i innych charakterystycznych dla neuroinfekcji u pacjenta z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego.

Zespół Bannwartha, charakterystyczny dla neuroboreliozy u dorosłych, u dzieci jest rzadszą postacią kliniczną [3,22,30]. Dolegliwości o charakterze bólów korzeniowych nie zdarzają się u dzieci powszechnie i w każdym przypadku należy wziąć pod uwagę zakażenie *Borrelia burgdorferi* jako ich przyczynę. Wśród naszych pacjentów przypadek pojedynczy 17- letniego kolarza z dolegliwościami korzeniowymi okolicy krzyżowo-lędźwiowej oraz obwodowym porażeniem nerwu twarzowego po stronie prawej należało różnicować z objawami wynikającymi z codziennej, wielogodzinnej pozycji wymuszonej podczas treningu kolarskiego. Neuroboreliozę z obwodowym porażeniem nerwu twarzowego potwierdzono badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego. Stwierdzono pleocytozę i obecność swoistych przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi*.

Rozpoznanie neuroboreliozy opiera się na obrazie klinicznym oraz na badaniach pomocniczych, potwierdzających etiologię zespołu. Zagrożenie epidemiologiczne w rejonach endemicznego występowania *Borrelia burgdorferi* nakazuje uwzględniać ten czynnik etiologiczny. Trudności diagnostyczne w przypadkach neuroboreliozy z porażeniem nerwu twarzowego u dzieci wynikają ze złożonego patomechanizmu choroby, dużej zmienności morfologicznej i antygenowej, a także zdolności unikania odpowiedzi immunologicznej krętka.

WNIOSKI

W analizowanej grupie pacjentów wieku rozwojowego z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego neuroboreliozę rozpoznano u prawie 6%badanych. U dzieci z dodatnim mianem przeciwciał IgM przeciwko *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi co trzeci pacjent miał rozpoznaną neuroboreliozę.

Na obszarach endemicznego występowania *Borrelia burgdorferi* u pacjentów z obwodowym porażeniem/niedowładem nerwu twarzowego wydaje się być celowe oznaczenie przeciwciał przeciwko krętkowi w surowicy krwi i ewentualnie dalsza diagnostyka neuroboreliozy.

PIŚMIENNICTWO

[1] Ołdak E., Flisiak I., Chodynicka B.: Borelioza z Lyme u dzieci. Przegl Dermatol 2009; 96: 146–151.

[2] Czupryna P., Kuśmierczyk J., Zajkowska J.M. et al.: Kliniczne postacie neuroboreliozy u chorych hospitalizowanych w latach 2000–2005. Pol Merkur Lekarski 2007; 134: 103–106.

[3] Mygland A., Ljøstad U., Fingerle V. et al.: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis 2010; 17(1): 8–16.

[4] Zajkowska J.M., Kułakowska A., Tarasiuk J. et al.: Neuropatie obwodowe w przebiegu boreliozy z Lyme. Pol Merkur Lekarski 2010; 170: 115–118.

[5] Zajkowska J.M., Pancewicz S.A., Grygorczuk S. et al.: Neuroborelioza – wybrane aspekty patogenezy, diagnostyki i leczenia. Pol Merkur Lekarski 2008; 24 (143),453–457.

[6] Zajkowska J.M., Hermanowska-Szpakowicz T., Grygorczuk S. et al.: Neuroborelioza. Pol Przegl Neurol 2006; 2,13–21.

[7] Zajkowska J.M., Owłasiuk P., Pancewicz S.A., et al.: Występowanie przeciwciał przeciw gangliozydom w surowicy chorych na boreliozę z Lyme – badania wstępne. Pol Merkur Lekarski 2010; 168: 108–111.

[8] Duszczyk E., Karney A., Kowalewska-Kantecka B. et al.: Borelioza u dzieci –manifestacja kliniczna, rozpoznanie, leczenie. Med Wieku Rozwoj. 2003; 7: 49–56.

[9] Løpez-Alberola R.F.:Neuroborreliosis and the pediatric population: a review. Rev Neurol. 2006;42:91–96.

[10] Żarowski M., Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B.: Symptomatologia boreliozy u dzieci i młodzieży leczonych w Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego AM w Poznaniu. Neurol Dziec 2006; 30: 21–26.

[11] Nigrovic Lise E. Thompson A.D., Fine A.M. et al.: Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an Emergency Department in a Lyme Disease endemic area. Pediatrics 2008; 122 (5): 1080–1085.

[12] Okurowska-Zawada B., Kułak W., Olchowik B.et al.: Porażenie nerwu twarzowego w praktyce lekarza pediatry. Klinika Pediatryczna 2010; 18(1): 14–19.

[13] Lovett J.K., Evans P.H., O'Connell S. et al.:Neuroborreliosis in the South West of England. Epidemiol Infect. 2008; 136 (12):1707–1711.

[14] Arnez M., Ruzić-Sabljić E.:Lyme borreliosis and acute peripheral facial palsy in Slovenian children.Pediatr Infect Dis J.2010; 29(2): 182–184.

[15] Brunner J., Moschovakis G., Prelog M.: Lyme neuroborreliosis: aetiology and diagnosis of facial palsy children from Tyrol.2010; 222(5): 302–307.

[16] Tveitnes D., Øymar K., Natas O.: Acute facial nerve palsy in children: how often is it lyme borreliosis? Scand J Infect Dis 2007; 39(5): 425–431.

[17] Fallon B.A., Kochevar J.M., Gaito A. et al.: The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. Psychiatr Clin North Am 1998; 21(3): 693–703.

[18] Oschmann P., Dorndorf W., Hornig C. et al.: Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol.1998; 245(5): 262–272.

[19] Skogman B.H., Croner S., Nordwall M. et al.: Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(12): 1089–1094.

[20] Cisak E., Chmielewska-Badora J., Fatla A.: Badania nad lokalnym zróżnicowaniem gatunków genomowych Borrelia burgdorferi w kleszczach zebranych z różnych regionów Lubelszczyzny. Zbiór referatów i streszczeń V Ogólnokrajowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej nt.Neuroinfekcji, Białystok 21–22 kwietnia 2006, red. T. Hermanowska-Szpakowicz. Przegl. Epidemiol 2006; 60(Supl.1):195–198.

[21] Waespe N., Steffen I., Heininger U.: Etiology of aseptic meningitis, peripheral facial nerve palsy and a combination of both in children. Pediatr Infect Dis J 2010; 29(5): 453–456.

[22] Christen H.J., Hanefeld F., Eiffert H. et al.: Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood: a prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr Suppl 1993; 386: 1–76.

[23] Cook S.P., Macartney K.K., Rose C.D. et al.: Lyme disease and seventh nerve paralysis in children. Am J Otolaryngol 1997; 18(5): 320–323.

[24] Albisetti M., Schaer G., Good M. et al.: Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. Neurology 1997; 49(3): 817–824.

[25] Pachner A.R.: The therapy of Lyme neuroborreliosis. Curr Treat Options Neurol. 2005; 7(2): 167–170.

[26] Øymar K., Tveitnes D.: Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northen Europe. Scand J Infect Dis. 2009; 41(2): 88–94.

[27] Talarek E., Duszczyk E., Żarnowska H.: Trudności diagnostyczne w neuroboreliozie u dzieci. Przegl Epidemiol 2007; 61(1): 73–78.

[28] Skowronek-Biała B., Wesołowska E., Geront A. et al.: Neuroborelioza z zaburzeniami ruchowymi w wieku rozwojowym. Przegl Lek 2008; 65: 810–812.

[29] Braekhuijsen-van Henten D.M., Braun K.P. Wolfs T.F.: Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal. Arch Dis Child. 2010; 95(11): 910–914.

[30] Baumann M., Birnbacher R., Koch J.et al.: Uncomon manifestation of neuroborreliosis in children. Eur J Paediatr Neurol 2010; 14(3): 274–277.

Adres do korespondencji:

Joanna Dąbrowska, Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. J. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, e-mail: tugeman@wp.pl