

## BORELIOZA KAO POTENCIJALNI OKIDAČ PSIHIČKE BOLESTI ILI NEUROBORELIOZA? – prikaz slučaja

### *BORELIOSIS AS A POTENTIAL MENTAL ILLNESS TRIGGER OR NEUROBORRELIOSIS? – a case report*

Martina Dubravica<sup>1</sup>, Nevenka Vinter-Repalust<sup>2</sup>

#### **Sažetak**

Lyme borelioza je najčešća bolest koju prenose krpelji, a neuroborelioza (LNB) posljedica diseminacije spirohete *Borrelia burgdorferi* u živčani sustav. Etiološka dijagnoza LNB temelji se na serološkim testovima i određivanju specifičnih protutijela u likvoru, koji se podudaraju s kliničkim i epidemiološkim podacima, uz široki spektar neuroloških poremećaja. Neliječena bolest poprima kronično progredirajući tijek, pa je važno da liječnici obiteljske medicine koji su najčešće prvom kontaktu s pacijentima prepoznaju rane stadije borelioze kako bi se liječenje počelo na vrijeme i prevenirale teške posljedice neprepoznate ili neadekvatno liječene bolesti. Prevenciju i savjete za zaštitu treba osobito provoditi u endemski zahvaćenim područjima. Učinkovito antimikrobno liječenje očituje se oporavkom neurološkog statusa i normaliziranjem pleocitoze. Serumska i intratekalna protutijela često dugo perzistiraju pa se za praćenje uspjeha liječenja njihovo daljnje određivanje ne preporučuje. Prikazan je slučaj osamnaestogodišnje bolesnice koja se nakon neprepoznatih simptoma rane borelioze prvi put javlja pod slikom akutne psihoze. Nakon neurološke i psihijatrijske obrade na nekoliko razina, konačno se postavi sumnja na neuroboreliozu. Usprkos pozitivnoj anamnezi,

epidemiološkim podacima, kliničkoj slici i serološkim pretragama, LNB se isključuje zbog negativnih nalaza intratekalnih imunoglobulina i bolesnica se dalje vodi kao dekompenzirana psihoza.

**Ključne riječi:** Lyme borelioza, neuroborelioza, psihotično stanje

#### **Summary**

Lyme disease is the most common tick-borne disease. Neuroborreliosis (LNB) is the result of dissemination of *Borrelia burgdorferi* to the central nervous system. Etiological diagnosis of LNB is mainly based on detection of specific intrathecal antibodies, which must be interpreted in the light of clinical symptoms and epidemiological evidence since symptoms may be extremely variable. If untreated this disease may result with a deleterious chronic condition. Family physicians have a leading role in adequate prevention and education, especially in endemic areas, and should recognize or at least suspect the early stages of Lyme disease. Effective antibiotic treatment leads to LNB clinical recovery with normalization in cerebrospinal pleocytosis. Serum and intrathecal antibodies often persist for a long period, and their routine follow-up is not recommended. The 18 years

<sup>1</sup>Martina Dubravica, specijalizant obiteljske medicine, Dom zdravlja Jaska

<sup>2</sup>Prim. mr. sc. Nevenka Vinter-Repalust, specijalist obiteljske medicine, Ordinacija obiteljske medicine, < Odranska 10

old girl with symptoms of acute psychosis after unrecognised erythema migrans is presented. After initial neurological and psychiatric examination and treatment in several institutions, the patient was referred for further evaluation of suspected LNB to the university hospital. Despite her medical history, epidemiological data, clinical presentation and positive serology the diagnosis of LNB was excluded due to the absence of specific intrathecal immunoglobulins, and the patient was treated as a decompensated psychosis.

**Key words:** Lyme disease, neuroborreliosis, psychotic condition

## Uvod

Lyme boreliozna je multisistemska infektivna bolest uzrokovana spirohetom *Borrelia burgdorferi*<sup>1-7</sup>. Glavni prijenosnik je inficirani krpelj (*Ixodidae*). Riječ je o najrasprostranjenijoj krpeljenoj bolesti u Europi i Sjevernoj Americi<sup>6</sup>. U Hrvatskoj je npr. puno češća od krpeljnog meningoencefalitisa<sup>4</sup>. Godišnje se u Hrvatskoj prijavi 200-450 slučajeva boreliozne [ponajviše erythema migrans, potom u znatno manjem postotku slijedi neuroboreliozna (LNB), a još rjeđe srčane i artritike manifestacije]. Najizloženije su osobe koji profesionalno ili rekreativno borave u prirodi na područjima gdje postoje prirodna žarišta krpelja. Bolest se pretežno pojavljuje u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, a u manjoj se mjeri bilježi u Gorskom kotaru, Kvarneru i Istri. Prvi put je prepoznata 1975. godine nakon što je istraženo zašto je kod neobično velikog broja djece dijagnosticiran juvenilni reumatoidni artritis u sjevernoameričkom gradu Lyme (Connecticut, SAD)<sup>1-7</sup>. Otkrićem etiologije bolesti razjasnili su se brojni dotad nesvrstani klinički entiteti i sindromi.

Kao glavni problem kod lajmske bolesti nameće se raznolikost i nespecifičnost simptoma i česte diferencijalno dijagnostičke nejasnoće zbog preklapanja simptoma, što često vodi nepravovremenom prepoznavanju i liječenju s posljedicama koje bitno utječu na kvalitetu

života bolesnika. Do danas je utvrđeno oko 300 stanja povezanih s boreliozom, dok se veliki postotak bolesnika uopće ne sjeća ugriza krpelja što dodatno otežava ionako teško diferenciranje. Dijagnostika se temelji na anamnezi, kliničkoj slici, epidemiološkim podacima i mikrobiološkoj dijagnostici. Kultivacija *B. burgdorferi* iz tjelesnih tekućina i kože mukotrpna je te se mikrobiološka dijagnoza temelji na serološkim pretragama od kojih se u praksi obično rabe imunofluorescencija (IFA), enzyme-linked immuno assay (ELISA) i immunoblot-western blot (WB) te polimerazna lančana reakcija (PCR)<sup>2</sup>.

Klinička slika erythema migrans (EM) najčešće je dostatna za dijagnozu, dok je za dokaz neuroboreliozne potrebno utvrditi intratekalno stvaranje specifičnih protutijela<sup>3</sup>. PCR se najčešće rabi u dijagnostici lajmskog artritisa. Imunosni odgovor javlja se relativno kasno, nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon infekcije (IgM nakon 3-6 tjedana, a IgG od 6 tjedana do nekoliko mjeseci). Njihovo značenje je primarno dijagnostičko jer ne štite od kasnije infekcije<sup>4,5</sup>. Dijagnozu rane infekcije treba temeljiti na kliničkoj slici, temeljitoj anamnezi i epidemiološkim podacima jer imunološki odgovor može izostati. Specifičan imunosni odgovor rijetko izostaje u kasnijoj fazi. Protutijela na *B. burgdorferi* nazočna su ne samo u bolesnika, nego i u zdravoj populaciji zbog prisutnosti borelija u okolišu. To govori o slaboj dijagnostičkoj vrijednosti seroloških pretraga jer gotovo 10% opće populacije ima pozitivni nalaz IgG na *B. burgdorferi*<sup>4</sup>. Protutijela se stvaraju sporo, što također može biti razlog lažno negativnog rezultata. Stoga za potvrdu dijagnoze treba testirati parne uzorke seruma i likvora u razmaku od oko 4-6 tjedana. Prema kriterijima serološke dijagnostike European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) potrebna je serološka dijagnostika u dva koraka. Sve reaktivne i granične nalaze ELISA i IFA potrebno je potvrditi WB testiranjem. Kod dijela bolesnika s neuroboreliozom protutijela se sintetiziraju samo intratekalno. Stoga valja istovremeno testirati serum i likvor te odrediti

indeks protutijela likvor/serum<sup>5</sup>. Prema podacima iz literature nema patognomoničnih MR promjena mozga ili leđne moždine u sklopu LNB, no povremeno se nalaze zadebljanja meke moždane ovojnice i korjenova živaca, hiperintenzitet bijele tvari te promjene po tipu vaskulitisa.

Karakteristične su dvije faze bolesti, rana i kasna. Rana faza se sastoji iz dva stadija, stadij lokalizirane infekcije i stadij diseminacije. Stadij lokalizirane infekcije razvija se 3-30 dana nakon ugriza krpelja (najčešće 10) najčešće s kožnim manifestacijama (erythema migrans, EM) te “flu-like” simptomima u vidu subfebriliteta, mialgija i artralgija. EM je crvenilo kože na mjestu ugriza krpelja koje se polako širi i doseže promjer obično iznad 5 cm i dugo je prisutno (i po nekoliko tjedana). Crvenilo u sredini postupno regredira obično stvarajući karakterističan oblik EM<sup>6</sup>. Drugi stadij se razvija nakon 2-12 tjedana kao EM disseminatum, neuroborelioza, artritis ili karditis. Uz eritem javljaju se simptomi limfocitnog meningitisa s oštećenjima moždanih živaca (n. facialis, često obostrano) i poliradikuloneuritisom. Tipični su jaki radikularni bolovi u trupu ili ekstremitetima, rezistentni na uobičajene analgetike, a pojačavaju se noću. Kasna faza se razvija nakon 6-12 mjeseci kao dermatoborelioza (acrodermatitis chronica atrophicans), neuroborelioza ili artritis. Javlja se progresivni encefalomijelitis koji pokazuje skokovit razvoj (u”šubovima”) i u neliječenih može trajati mjesecima ili godinama (diferencijalna dijagnoza spram multiple skleroze).

Prema jednoj skandinavskoj studiji najčešća klinička prezentacija bolesti u dječjoj dobi su simptomi blagog limfocitnog meningitisa (75%) i/ili periferne pareze facijalisa (69%)<sup>8</sup>. Najčešći simptomi su bili slabost, glavobolja, umor, temperatura i bolovi u vratu. Periferna pareza facijalisa je toliko tipična za LNB da bi je kod svakog djeteta u kojeg se razvije u sezoni ljeto/jesen, a živi u endemskom području trebalo isključiti<sup>7</sup>. Ostale manifestacije bolesti su periferne neuropatije, Bannwarthov sindrom (najčešće u odraslih, s trijasom klijenuti ličnog

živca, limfocitnim meningitisom i radikularnim bolovima), mijelitis, konvulzije, cerebelitis, ekstrapiramidni simptomi, encefalopatija, poremećaji sna, kognitivni poremećaji, depresija te drugi psihijatrijski otkloni<sup>8</sup>. Prema European Federation of Neurological Societies (EFNS) smjericama iz 2009. godine definirani su kriteriji za sigurnu, odnosno vjerojatnu dijagnozu LNB. To su: neurološki simptomi, pleocitoza likvora (>15 st/mm<sup>3</sup>) i intratekalna produkcija specifičnih *Borrelia burgdorferi* protutijela. Sigurnom dijagnozom označava se ispunjenje sva tri kriterija, a vjerojatnom ispunjenje bilo koja dva od navedenih.

Cilj liječenja ranog stadija lajmske bolesti je s jedne strane skratiti simptome i trajanje EM, a s druge strane smanjiti rizik od kasnih manifestacija i napredovanje bolesti. U Europi se preporučuju amoksicilin, azitromicin, doksiciklin, penicilin V i cefuroksim. Azitromicin se kod EM pokazao osobito djelotvornim u saniranju kožnih promjena, kao i u sprječavanju progresije lajmske borelioze. Stoga je od Europskog društva za Lyme boreliozu (EUCALB) i uvršten u standardne lijekove za EM. Uz dokazanu učinkovitost i izvanrednu suradljivost bolesnika, azitromicin se uzima svega 5 dana, zbog čega se i najčešće primjenjuje.

Na temelju kliničke slike nije uvijek moguće razabrati radi li se o “lokaliziranoj infekciji” (stadij 1) ili je već došlo do diseminacije (stadij 2). EM u drugom stadiju može imati sekundarne, hematogene eriteme te izraženije konstitucionalne simptome. S obzirom na ovu činjenicu katkada nije jasno za kakvom antibiotskom terapijom treba posegnuti, onom koja će djelovati na lokalizirani infekciju ili generalizirano. U tim situacijama logično je razmišljati o ciljanom liječenju LNB, davanjem ceftriaksona, cefotaksima, penicilina G te amoksicilina ili doksiciklina<sup>9</sup>.

Bolesnike sa sigurnom ili mogućom dijagnozom rane LNB (trajanje simptoma do 6 mjeseci) trebalo bi liječiti 14 dana nekim od nabrojanih antibiotika: doksiciklinom za starije od 8 godina (2×100 mg/dan, tj 2×2,2 mg/kg za lakše od 45 kg, maksimalno 200

mg/dan); parenteralno penicilinom (300000 j/kg/dan u 4 doze, maksimalno 20 Mj/dan); ceftriaksonom (2 g/dan; 75-100 mg/kg/dan) ili cefotaksimom (3×50 mg/kg/dan, maksimalno 6 g/dan). Antibiotik izbora za bolesnike s encefalitisom, mijelitisom ili vaskulitisom je ceftriakson u navedenoj dozi, također 2 tjedna. U liječenju kasne borelioze preporučuje se davanje ceftriaksona 2-4 tjedna<sup>6,9</sup>.

Nakon liječenja EM neki bolesnici mogu imati dugotrajne bolove u mišićima i zglobovima i često su klonuli što je sve dio tzv. "postlajmskog sindroma", što ne treba liječiti antibioticima. Postoji i cjepivo koje se preporuča ljudima koji žive u endemičnim područjima za ovu bolest, a provode puno vremena u šumovitim ili travnatim područjima. Tako se postiže učinkovita zaštita u oko 80% cijepljenih. Za sada se ne preporučuje osobama ispod 15 godina, ali je za sada dostupno samo u SAD-u i Kanadi.

Usprkos visokom postotku zaraženih krpelja, transmisija bolesti je prilično rijetka, svega oko 1-2% uočenih ugriza dovodi do Lyme borelioze. Stoga antibiotska profilaksa nije opravdana<sup>4,8</sup>.

### **Prikaz bolesnice**

Osamnaestogodišnja učenica je u skrbi izabrane liječnice obiteljske medicine od polaska u prvi razred osnovne škole. Priprema se za upis matematičkog fakulteta. U dječjoj dobi preboljela varicelle; bolovala je od bronhalne astme, koristila salmeterol+flutikazon i salbutamol po potrebi, posljednjih 6 godina bez tegoba i ne liječi se. Inače nije bolovala i ne uzima nikakvu terapiju. Ne puši, alkohol ne konzumira. Apetit u posljednja 3 tjedna slab, izgubila je na vagi 3 kg, stolica i mokrenje uredni.

Živi u kućanstvu s roditeljima, sestrom i dva brata. Mlađi brat joj je isto asmatičar, a sestra je kao dijete stradala u prometnoj nesreći s posljedičnom paraplegijom i epilepsijom. Živi u zadovoljavajućim socioekonomskim prilikama. U obitelji je bilo psihičkih bolesnika.

Pregledana u hitnom prijemu jedne klinike zbog smetenosti, blaže dezorijentiranosti, otežane koncentracije i blaže dizatrije uz nepovezan govor. Od roditelja se dobiva podatak o nekoliko kratkotrajnih epizoda halucinacija. U atakama panike htjela je skočiti kroz prozor. U posljednjih tjedan dana ima izrazitu nesanicu. U protekla 3 tjedna imala je i povremene tresavice, mučnine, grčeve u mišićima i mutan vid, a jednom su uočeni trzajevi usnica i desne strane lica.

Uz osnovne laboratorijske nalaze koji su bili unutar referentnih vrijednosti učinjen je test na opijate, THC, barbiturate i benzodiazepine s negativnim rezultatima. Idući dan radi subfebriliteta i okcipitalne glavobolje pregledana je u infektološkoj klinici; na temelju pregleda (nije učinjena LP) isključen je meningitički sindrom i puštena je na kućno liječenje. Tada je dobiven podatak o ugrizu krpelja, i to pred 6 tjedana i pred 2 tjedna. Takvi su ujedni česti jer je često u šumi u čijoj blizini i živi. Tada je zamijetila i pojavu crvenila na nozi što je liječeno lokalnim antimikotikom. Idući dan ponovo dolazi na hitni prijem u pratnji majke zbog psihomotornog nemira i dezorijentiranosti. Naglašen bijeg misli. Agitirana. Pregledana je i od strane neurologa; hitnim MSCT-om mozga dobije se uredan nalaz; izvrši se lumbalna punkcija, također s urednim nalazom pa se isključi akutno neurološko zbivanje i premješta na odjel psihijatrije pod dijagnozom akutne psihoze (F23.2). Suprotno savjetu liječnika, bolesnica i oba roditelja odbijaju takvu hospitalizaciju. Idućeg dana se bolesnica ipak zaprima na psihijatriju: dezorijentirana, govor joj je neartikuliran, uz devijaciju očiju prema gore, mišićnu hipotoniju, inkontinenciju urina, smanjenu pažnju i reducirane kognitivno-mnemičke funkcije, u smislu psihotične simptomatologije. Uvedena je terapija haloperidolom i promazinom uz grupnu i individualnu psihoterapiju. Na zahtjev roditelja otpušta se nakon dva tjedna, prije planiranog završetka bolničkog liječenja, uz ambulantno psihijatrijsko praćenje. Tijekom hospitalizacije napravljen je pregled očne pozadine kao i EEG

koji su bili uredni i uzrokovana je za serološke pretrage na B. burgdorferi i neurotropne viruse.

Po primitku pozitivnog nalaza serologije, tri dana kasnije, bolesnica se prima infektološku kliniku. Kod dolaska se utvrdi pleocitoza likvora ( $>40$  st/mm<sup>3</sup>) pa se bolesnica zaprima u JIL zbog sumnje na paraneoplastički proces koji se kasnije isključi jer je kontrolni nalaz likvora bio uredan. Napravljeni su I tumorski markeri AFP, CEA, CA 125, CA15-3 i CYFRA 21-1 čije su vrijednosti bile unutar referentnih. MR-om mozga se također dobije uredan nalaz. Iz seroloških nalaza: IgM na borelije poz. 100,7; IgG poz 93,1, na KME: IgM neg; IgG neg; na HSV1: IgG poz; na HSV2 IgG neg; na VZV-IgM neg; IgG poz, IgA neg. Likvor na borelijska protutijela negativan kao i na sve ranije navedene uzročnike. U otpusnom pismu se navodi da je iz opreza provedeno liječenje LNB ceftriaksonom (2 g/dan kroz 21 dan) uz simptomatsku terapiju. LNB međutim nije dokazana s obzirom na negativan nalaz imunoglobulina u likvoru, dok se pozitivna serologija seruma tumači kao ranije preboljeli EM. Bolesnica je tijekom hospitalizacije imala povremene atake panike bez drugih neuroloških ispada. Ponovo je pregledana od strane psihijatra koji je propisao metilfenobarbital 200 mg 2x ½ tbl, risperidon 2 mg ½, 0, 1, promazin 100 mg 1x1 te lorazepam 1 mg po potrebi, uz obligatan nastavak ambulantnog psihijatrijskog liječenja. Na idućoj psihijatrijskoj kontroli pacijentica navodi otupljenost osjećaja, dojam praznine, povremene suicidalne ideje koje kratko traju, psihomotorno i dalje blaže nemirna, anksiozna, oslabljenog ega, bez jasno izraženih sumanutih ideja. I dalje pati zbog nesanice, strahova i okcipitalnih glavobolja.

## Zaključak

Iako borelioza može biti praćena s bilo kojim psihičkim poremećajem, najčešće je povezana s egzogenim psihičkim poremećajem uz bolne halucinacije i somatske deluzije. Nameće se pitanje kako brže i efikasnije prepoznati boreliozu u osoba

s akutnim psihičkim simptomima, pogotovo ako su akutno psihotične te kako nastaviti što kvalitetnije interdisciplinarno liječenje uz što kvalitetniji nastavak života. Upravo šarolikost kliničkih manifestacija LNB mora nas podsjetiti da u svakog bolesnika s “bizarnom” neurosimptomatologijom koji dolazi iz endemskog područja treba posumnjati na LNB bez obzira na pozitivan ili negativan podatak o ujedu krpelja. Rana dijagnoza uz rano započetu i ispravno provedenu antibiotsku terapiju prevenira razvoj kasne LNB i njene komplikacije.

Dok se ne proizvede adekvatno cjepivo, temeljiti jednodnevni pregledi i pravilno uklanjanje vektora unutar 24 h nam ostaju najvažnije metode prevencije bolesti.

## Literatura

1. Van Dam AP, Kuiper H, Vos K i sur. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17:708-17.
2. Wilske B, Preac-Mursic V. Microbiological diagnosis of Lyme borreliosis. U: Weber K, Burgdorfer W, ur. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer, 1993:267-300.
3. Wilske B, Bader L, Pfister HW, Preac-Mursic V. Diagnosis of Lyme borreliosis. Detection of intrathecal antibody formation. *Fortschr Med* 1991;109:441-6.
4. Maretić T. Antitijela u bolesnika s Lyme boreliozom, u rizičnim skupinama i općoj populaciji u Republici Hrvatskoj (magisterij). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2002:82.
5. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:311-40.
6. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-92.
7. Omar K, Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis* 2009;41:88-94.
8. Haass A, Treib J. Neurologic manifestation and classification of borreliosis. *Infection* 1996; 24:467-9.
9. Strle F, Maraspin V, Lotrič-Furlan S, Ružić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996;24:64-8.