

Katarzyna Krawczuk¹, Piotr Czupryna², Sławomir Pancewicz², Elżbieta Oldak¹,
Monika Król², Anna Moniuszko-Malinowska²

NEUROBORRELIOSIS - CLINICAL PRESENTATION IN CHILDREN – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

NEUROBORELIOZA - PREZENTACJA KLINICZNA U DZIECI – AKTUALNY STAN WIEDZY

¹The Medical University of Children Hospital, Department of Infectious Diseases

²Medical University in Białystok, Department of Infectious Diseases and Neuroinfections

¹Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku

²Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji w Białymstoku

ABSTRACT

Neuroborreliosis is one of the manifestations of Lyme disease involving central and peripheral nervous system. It is caused by infection with *Borrelia burgdorferi* spirochete which is transmitted by tick bites. Neuroborreliosis can affect both adults and children. The clinical course in children is often different than in adults. The article discusses the most common clinical symptoms, complications, diagnostics and treatment of neuroborreliosis in children.

Key words: meningitis; children; neuroborreliosis

STRESZCZENIE

Neuroborelioza jest jedną z postaci boreliozy z Lyme przebiegającą z zajęciem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Wywołwana jest przez zakażenie krętkiem *Borrelia burgdorferi* przenoszonym przez pokłucie kleszcza. Neuroborelioza może dotyczyć zarówno dorosłych, jak i dzieci. Niejednokrotnie przebieg kliniczny u dzieci jest odmienny niż u dorosłych. Praca zawiera omówienie najczęstszych objawów klinicznych, powikłań, diagnostyki i leczenia neuroboreliozy u dzieci.

Słowa kluczowe: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; dzieci; neuroborelioza

INTRODUCTION

Neuroborreliosis (NB) is an infectious disease of the nervous system transmitted by ticks, caused by spirochetes belonging to the *Borrelia burgdorferi* (Bb) sensu lato complex. It is one of the many clinical manifestations of Lyme borreliosis (LB). NB is a disease that should be borne in mind, especially in areas of endemic occurrence of tick-borne diseases (1).

An example of such an area is north-eastern Poland with the Podlaskie and Warmian-Masurian voivodships, where the annual incidence of LB is five times higher than the national average. The annual incidence of LB in Poland is steadily increasing. The number of registered cases in 2005 and 2018 was 4409 (incidence: 11.51/100.000 inhabitants) and 20 147 (incidence: 52.41/100,000 inhabitants), respectively (2).

WSTĘP

Neuroborelioza (NB) jest chorobą zakaźną układu nerwowego przenoszona przez kleszcze, wywołaną przez krętki należące do kompleksu *Borrelia burgdorferi* (Bb) sensu lato. Jest jedną z wielu postaci klinicznych boreliozy z Lyme (LB). NB to choroba, o której należy pamiętać, zwłaszcza w obszarach endemicznego występowania chorób przenoszonych przez kleszcze (1).

Takim obszarem jest północno-wschodnia Polska z województwami podlaskim i warmińsko-mazurskim, gdzie notuje się 5-krotnie wyższą roczną zapadalność na LB w porównaniu ze średnią notowaną w kraju. Roczna zapadalność na LB w Polsce systematycznie wzrasta. Liczba zarejestrowanych przypadków w latach 2005 i 2018 wynosiła odpowiednio 4409 (zapadalność: 11.51/100 000 mieszkańców) i 20147 (zapadalność: 52.41/100 000 mieszkańców) (2).

Incidence of NB among children in some European countries, where this disease is endemic, is higher than among adults (3) and it is the main cause of meningitis (4). Sex-dependent differences in the incidence of NB among children were reported. In Germany, the disease was more often observed in boys. In the Norwegian population study among 142 children with NB, Tveitnes et al. observed that facial nerve palsy was more common in girls (86%) than boys (62%), but headache and/or neck stiffness was more common in boys (30%) than girls (10%). Girls with NB were younger than boys, and their symptoms lasted shorter, while boys had higher pleocytosis than girls (5).

The course and clinical picture of NB in children and adults is different.

PATHOGENESIS

After the tick bite, *Borrelia burgdorferi* spirochetes are introduced into the skin and spread. Due to the presence of spirally twisted, ribbon-like flagella they have motor capabilities, they move in a spiral motion and easily penetrate into various host tissues, even with a density greater than body fluids. They also have the ability to secrete proteolytic enzymes that damage collagen and can penetrate the meninges. Most often, however, the nervous system is affected by spread through hematogenous and neurogenic route, which can occur in the early or late stages of Lyme disease. All genospecies of *B. burgdorferi* sensu lato can cause neuroborreliosis, but *B. garinii* has the greatest predisposition to penetrate and involve the CNS due to its neurotropism and most often causes meningitis (up to 72%) (6).

The pathogenesis of NB is complex, and more than one mechanism is responsible for changes in the CNS. A large role is attributed to the morphological variability of the spirochete and changes in the expression of its antigens, which causes disturbances in the host's immune system. After crossing the blood-brain barrier, spirochetes directly damage nerve cells, which elicits an immune response against these bacteria. T and B lymphocytes show autoreactivity against neuronal structures. As a result, inflammatory mediators are secreted, which is the main cause of the nervous system damage.

The host's response after *Borrelia* spirochetes enter the CNS differs from the responses caused by other bacteria that typically cause neutrophilic infiltration. In NB, as a result of inflammatory changes and disruption of the blood-brain barrier, pleocytosis consists mainly of lymphocytes (1,7).

CLINICAL PICTURE

Clinical symptoms of NB usually appear 2-18 weeks after tick bites. They are not always preceded

Zapadalność na NB wśród dzieci w niektórych krajach europejskich, gdzie choroba ta występuje endemicznie, jest wyższa niż wśród dorosłych (3). W niektórych krajach europejskich NB jest główną przyczyną zapalenia opon mózgowych (4). Wykazano również różnice w zapadalności na NB wśród dzieci w zależności od płci. W Niemczech częściej chorobę obserwowano u chłopców. Z kolei w badaniu populacji norweskiej Tveitnes i wsp. wśród 142 dzieci z NB obserwowali, iż porażenie nerwu twarzowego występowało częściej u dziewcząt (86%) niż u chłopców (62%), ale ból głowy i/lub sztywność karku występowały częściej u chłopców (30%) niż u dziewcząt (10%). Dziewczeta z NB były młodsze od chłopców, a objawy trwały u nich krócej, natomiast u chłopców stwierdzano wyższą pleocytozę niż u dziewczynek (5).

Przebieg i obraz kliniczny NB u dzieci i dorosłych jest odmienny.

PATOGENEZA

Krętki *Borrelia burgdorferi* po ukłuciu gospodarza przez żerującego kleszcza dostają się do skóry i rozsiewiają się. Dzięki obecności skręconych spiralnie wstążkowatych witek mają one możliwości motoryczne, poruszają się ruchem spiralnym i z łatwością przenikają do różnych tkanek gospodarza, nawet o gęstości większej niż płyny ustrojowe. Mają również zdolność do wydzielania enzymów proteolitycznych, które uszkadzają kolagen i mogą przenikać przez opony mózgowo-rdzeniowe. Najczęściej jednak do zajęcia układu nerwowego dochodzi drogą krwiopochodną oraz neurogeną, które może wystąpić we wczesnej bądź też późnej fazie choroby z Lyme. Neuroboreliozę mogą wywoływać wszystkie genogatunki *B. burgdorferi* sensu lato, jednak największe predyspozycje do wniknięcia i zajęcia OUN ze względu na swój neurotropizm ma *B. garinii* i to ona najczęściej (do 72%) powoduje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (6).

Patogeneza NB jest złożona i więcej niż jeden mechanizm odpowiada za zmiany w OUN. Dużą rolę przypisuje się zmienności morfologicznej krętka oraz zmian ekspresji jego antygenów, co powoduje zaburzenia w układzie odpornościowym organizmu. Krętki po przekroczeniu bariery krew-mózg bezpośrednio uszkadzają komórki nerwowe, co wzbudza odpowiedź immunologiczną przeciwko tym bakteriom. Limfocyty T i B wykazują autoreaktywność przeciw strukturom neuronów. W wyniku tego dochodzi do wydzielania mediatorów zapalnych, co jest główną przyczyną uszkodzenia układu nerwowego.

Odpowiedź organizmu po wniknięciu krętków *Borrelia* do OUN różni się od odpowiedzi wywołanych przez inne bakterie, które typowo wywołują naciek z neutrofilii. W NB w wyniku zmian zapalnych i przerwania bariery krew-mózg pleocytoza składa się głównie z limfocytów (1,7).

by erythema migrans (EM). The most common clinical form in children is meningitis, sometimes involving the nerve roots and cranial nerves, usually the facial nerve (8). The suspicion of early NB should arise in case of symptoms of meningeal irritation with headache, irritability along with cranial nerve palsy, especially unilateral or bilateral facial nerve palsy (9).

In cases without facial nerve palsy, other symptoms suggesting NB should be considered: lack or poorly expressed neck stiffness and prolonged duration of symptoms before admission (the average duration is 9 days, and in the case of viral or aseptic meningitis of other etiology, the average is 6 days) (10,11). The most common complaints in the group of 84 pediatric patients with NB described by *Skogman* et al. were: facial nerve palsy (63% of cases), headache (55%), weakness (44%), neck stiffness (29%), nausea (21%) and fever (19%). On average, the patient had four symptoms lasting about 10 days before hospitalization (12).

Neuroborreliosis may be preceded by EM. *Skogman* et al. observed the occurrence of EM in 18% of NB cases (12), but there are reports of a significantly higher percentage of patients with EM (up to over 60%) (13). There was no correlation between the presence of EM and the severity of the clinical course of NB. However, more frequent occurrence of facial paralysis was noted in smaller children with EM in the head and neck area, which is consistent with the statement that *B. burgdorferi* spirochetes can spread through the skin to the cranial nerves and the central nervous system (14).

Late NB in children is very rare. Diagnosis can be considered when neurological symptoms last more than 6 months. The clinical picture can be diverse (4).

Rare symptoms associated with early and late NB in children include myoclonus, ataxia, vertigo, multiple cranial nerve palsy including VI cranial nerve, less frequently IV or III, acute transverse myelitis, features of intracranial hypertension and pseudotumor cerebri (8,15). Acute disseminated encephalomyelitis or rare vascular complications such as stroke in children have also been reported in the literature. Particularly in endemic areas, early and late NB should be considered as a potential cause of stroke in children and young adults (16).

DIAGNOSTICS

In most cases of suspected NB, a lumbar puncture is performed. Pleocytosis with a predominance of lymphocytes is observed in the cerebrospinal fluid, which may initially suggest viral meningitis. Protein concentration in the cerebrospinal fluid is often elevated, and glucose is usually within normal limits (17).

Rarely, but it is possible that normal pleocytosis can be observed at a very early stage of the disease

OBRAZ KLINICZY

Objawy kliniczne NB zazwyczaj pojawiają się 2–18 tygodni po pokłuciu przez kleszcza. Nie zawsze są poprzedzone wystąpieniem rumienia wędrującego (EM). Najczęstszą formą kliniczną występującą u dzieci jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, czasami przebiegające z zajęciem korzeni nerwowych oraz nerwów czaszkowych, zazwyczaj nerwu twarzowego (8). Podejrzenie NB wczesnej powinny budzić objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych z bólem głowy, drażliwością wraz z porażeniem nerwów czaszkowych, zwłaszcza jednostronnym lub obustronnym porażeniem nerwu twarzowego (9).

W przypadku zachorowań przebiegających bez porażenia nerwu twarzowego należy uwzględniać inne objawy sugerujące NB: brak lub słabo wyrażony objaw sztywności karku i wydłużony czas trwania objawów przed przyjęciem do szpitala (średni czas trwania wynosi 9 dni, a w przypadkach wirusowych lub aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych o innej etiologii średnia wynosi 6 dni) (10,11). Najczęstszymi dolegliwościami NB w grupie 84 pacjentów pediatrycznych opisanych przez *Skogman* i wsp. były: porażenie nerwu twarzowego (63% przypadków), bóle głowy (55%), osłabienie (44%), sztywność karku (29%), nudności (21%) i gorączka (19%). Średnio u pacjenta występowały cztery objawy trwające około 10 dni przed hospitalizacją (12).

Neuroboreliozę może poprzedzać wystąpienie EM. *Skogman* i wsp. obserwowali wystąpienie EM w 18% przypadków, (12) ale istnieją doniesienia o znacznie wyższym odsetku chorych z EM (nawet do ponad 60%) (13). Nie wykazano zależności między obecnością EM, a ciężkością przebiegu klinicznego NB. Stwierdzono natomiast częstsze wystąpienie porażenia nerwu twarzowego po EM w okolicy głowy i szyi u mniejszych dzieci, co jest zgodne ze stwierdzeniem, że krętki *B. burgdorferi* mogą rozprzestrzeniać się przez skórę do nerwów czaszkowych i ośrodkowego układu nerwowego (14).

Późna NB u dzieci występuje bardzo rzadko. Podejrzewać ją można, gdy objawy neurologiczne trwają dłużej niż 6 miesięcy. Obraz kliniczny może być różnorodny (4).

Rzadkie objawy związane z NB wczesną i późną u dzieci obejmują mioklonie, ataksję, zawroty głowy, porażenie wielu nerwów czaszkowych obejmujące VI nerw czaszkowy, rzadziej IV lub III, ostre poprzeczne zapalenie rdzenia, cechy nadciśnienia śródczaszkowego, tzw. guza rzekomego mózgu (8, 15). W literaturze opisywano także przypadki ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, czy rzadkie powikłania naczyniowe, takie jak udar mózgu u dzieci. W szczególności w terenach endemicznych jako potencjalną przyczynę

in immunocompromised patients or those with NB caused by *B. afzelii*, in which case re-examination of the cerebrospinal fluid is recommended (18). *B. burgdorferi* can only be grown in specific liquid culture media or on Barbour-Stoenner-Kelly medium after incubation at 30–34 °C under microaerophilic conditions and cultured subculture every 8–12 hours. Due to the long period of doubling the bacterial growth, the culture must last up to 2-3 months. The best results of culture tests are obtained from skin lesion biopsies, so this method has little application in the diagnosis of NB (19). The use of this technique is limited due to its complexity and lack of specific media in most of microbiological laboratories.

The definite diagnosis of NB is based on the detection of intrathecal synthesis of antibodies against *B. burgdorferi* (9). At the same time, the patient should be tested for the presence of antibodies in the serum, which is the basic test. The two-stage diagnostic protocol should be used in LB: ELISA and Western blot tests. In case of negative serum serological test and persistent suspicion of NB, an antibody testing should be performed 2-4 weeks later in anticipation of seroconversion. Immunoblot technique separates different *Borrelia* spp. antigens, positive VIsE, OspC, p41 in the early phase correlate with early NB, while broad spectrum bands and late phase antigens p100, p17/p18 match with late symptoms (20). Detection of intrathecal synthesis of antibodies, although considered as a gold diagnostic standard NB, may give a negative result in 20-25% of patients with NB (4,21). The diagnostic sensitivity of this method is about 80% in patients with a shorter duration of the disease <6 weeks, the longer the duration of the symptoms, the greater the sensitivity (20).

The usefulness of PCR in NB diagnostics is limited. This technique is not recommended as a standard because of the low sensitivity in the cerebrospinal fluid (10-40%) and lack of standardization. A negative PCR result should not exclude a diagnosis of NB (22). European guidelines suggest performing a cerebrospinal fluid PCR test in patients with immunosuppression who do not produce antibodies, and in people who have serological results that are negative for up to 6 weeks despite clinical symptoms suggestive of NB.

If cerebrospinal fluid cannot be obtained, the diagnosis of NB is based on the presence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in the serum in combination with typical neurological symptoms. However, this approach is being questioned, especially in areas with endemic Lyme disease, as these inhabitants may have high seroprevalence even without a fresh tick bite.

Due to the clinical and biological similarity of NB to lymphocytic meningitis, especially those caused by

udar u dzieci i młodych dorosłych należy brać pod uwagę wczesną i późną NB (16).

DIAGNOSTYKA

W większości przypadków podejrzenia NB wykonuje się nakłucie lędźwiowe. W płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się pleocytozę z przewagą limfocytów, co może sugerować wirusowe zapalenie opon mózgowych. Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym często jest podwyższone, a stężenie glukozy zwykle mieści się w granicach normy (17).

Na bardzo wczesnym etapie choroby u pacjentów z obniżoną odpornością lub w NB wywołanej *B. afzelii* choroba może przebiegać z prawidłową pleocytozą, w takim przypadku wskazane jest powtórne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (18). Wzrost bakterii *B. burgdorferi* można uzyskać tylko w określonych płynnych pożywkach hodowlanych lub na pożywce Barbour-Stoenner-Kelly po inkubacji w temperaturze 30–34 °C w warunkach mikroaerofilnych i wykonywaniu posiewów podkolonii co 8–12 godzin. Ze względu na długi okres podwajania wzrostu bakterii hodowla musi trwać aż 2-3 miesiące. Najlepsze rezultaty badań hodowlanych uzyskuje się z biopłatów zmian skórnych, więc ta metoda ma małe zastosowanie w diagnostyce NB (19). Zastosowanie tej techniki jest ograniczone ze względu na swoją złożoność i brak specyficznych podłoży w większości laboratoriów mikrobiologicznych.

Ostateczna diagnoza NB opiera się na wykryciu wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* (9). Jednocześnie powinno być wykonane badanie obecności przeciwciał w surowicy pacjenta, które jest badaniem podstawowym. Należy pamiętać o dwustopniowym protokole diagnostycznym stosowanym w LB: testy metodą ELISA i Western blot. W przypadku ujemnych wyników badań serologicznych w surowicy i utrzymującego się podejrzenia NB powinno się wykonać badanie przeciwciał 2-4 tygodnie później w oczekiwaniu serokonwersji. Technika immunoblot rozdziela różne antygeny *Borrelia* spp., dodatnie VIsE, OspC, p41 we wczesnej fazie są skorelowane z wczesną NB natomiast szerokie spektrum pasm i antygeny późnej fazy p100, p17/p18 pasują do późnych objawów (20). Wykrycie syntezy wewnątrzoponowej przeciwciał, mimo, że uważane za złoty standard diagnostyczny NB, może dać wynik negatywny u 20–25% pacjentów z NB (4,21). Czulość diagnostyczna tej metody wynosi ok. 80% u pacjentów z krótszym czasem trwania choroby <6 tygodni, im dłuższy czas trwania objawów tym czulość jest większa (20).

Przydatność PCR w diagnostyce NB jest ograniczona. Ta technika nie jest standardowo polecana ze względu na niską czulość w płynie mózgowo-rdze-

Herpes viruses and *Treponema pallidum* spirochetes, it is difficult to diagnose NB in children admitted to the Emergency Department (23). This difficulty also results from the time needed to perform serological tests.

In Europe, *Tuerlinckx* et al. proposed a diagnostic algorithm for NB based on four criteria: duration of symptoms before admission, presence of cranial neuritis, increased protein concentration and lymphocytic pleocytosis in the cerebrospinal fluid (11). The positive predictive value of the algorithm is 92.3% and the negative predictive value is 100%.

European recommendations state that definite diagnosis of NB can be made if the patient has neurological symptoms corresponding to neuroborreliosis, inflammatory features in cerebrospinal fluid and intrathecal synthesis of *B. burgdorferi* antibodies, while the probable case is diagnosed when 2 of the 3 criteria above are met. When criterion III is missing, it is necessary to demonstrate antibodies against *B. burgdorferi* in serum after 6 weeks (22).

Early NB is more common in children, which is characterized by a short duration of neurological symptoms, which causes the intrathecal antibody synthesis to be less sensitive in this group of patients (24).

More specific NB markers are currently being sought. The results of the CXCL13 cytokine determination are promising, especially in children who may not develop antibodies or intrathecal synthesis during the short duration of neurological symptoms in early NB. In children with definite NB, the CXCL13 determination allows the diagnosis to be made with a sensitivity of 88% and a specificity of 89%, and in the probable NB concentration of this chemokine was increased in 73% of children, which makes it a complementary diagnostic tool (25). The CXCL13 cytokine is synthesized at high levels in the cerebrospinal fluid in patients infected with *B. burgdorferi* in the very early stages of the disease (up to 2 weeks), before antibody production. After the start of antibiotic therapy, there is a sharp decrease in CXCL13 chemokine concentration which confirms the efficacy of therapy. This makes CXCL13 potentially a useful marker for diagnosing and monitoring NB treatment in children (18,26). It should be emphasised that use of CXCL13 in the diagnosis so far is not recommended in any of official guidelines. Further studies are needed in this area.

It is not recommended to perform serological tests after treatment due to persistence of IgM or IgG months or years after complete recovery (12,29).

Imaging studies, such as MRI, PET, SPECT may also be useful in the diagnosis of NB, however observed lesions are often non-specific, e.g. enhancement of meninges, enhancement of cranial nerves, diffuse CNS parenchymal involvement, ischemic foci, *vasculitis* (27).

niowym (10–40%) i brak standaryzacji. Negatywny wynik PCR nie powinien wykluczać diagnozy NB (22). Europejskie wytyczne sugerują wykonanie testu PCR w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z immunosupresją, którzy nie wytwarzają przeciwciał oraz u osób, u których wyniki badań serologicznych są ujemne w okresie do 6 tygodni pomimo występowania objawów klinicznych sugerujących NB.

W przypadku braku możliwości uzyskania płynu mózgowo-rdzeniowego diagnoza NB jest stawiana na podstawie obecności przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* w surowicy w połączeniu z typowymi objawami neurologicznymi. Jednak podejście to jest kwestionowane, zwłaszcza na terenach endemicznego występowania boreliozy, jako że u tych mieszkańców może utrzymywać się wysoka seroprewalencja nawet bez świeżego pokłucia przez kleszcza.

Ze względu na kliniczne i biologiczne podobieństwo NB do limfocytarnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, zwłaszcza wywoływanych poprzez wirusy *Herpes* i krętki *Treponema pallidum*, rozpoznanie NB u dzieci zgłaszających się na szpitalny oddział ratunkowy jest trudne (23). Trudność ta wynika także z czasu potrzebnego do wykonania badań serologicznych.

W Europie *Tuerlinckx* i wsp. zaproponowali algorytm diagnostyczny NB w oparciu o cztery kryteria: czas trwania objawów przed przyjęciem, obecność zapalenia nerwu czaszkowego, podwyższone stężenie białka oraz limfocytarna pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym (11). Dodatnia wartość predykcyjna algorytmu wynosi 92,3%, a ujemna 100%.

Rekomendacje Europejskie podają, iż pewne rozpoznanie NB można postawić jeśli chory ma objawy neurologiczne odpowiadające neuroboreliozie, a w płynie m-rdz stwierdza się cechy zapalne i wewnątrzoponową syntezę przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*, natomiast przypadek prawdopodobny rozpoznaje się gdy spełnione są 2 z 3 powyższych kryteriów. Gdy brakuje kryterium III niezbędne jest wykazanie przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w surowicy po 6 tyg (22).

U dzieci częściej występuje NB wczesna, którą cechuje krótki czas trwania objawów neurologicznych, dzięki czemu w tej grupie chorych badanie wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał jest mniej czułe (24).

Obecnie poszukuje się bardziej specyficznych markerów NB. Obiecujące wyniki daje oznaczanie cytokiny CXCL13, zwłaszcza u dzieci, u których w trakcie krótkiego czasu trwania objawów neurologicznych we wczesnej NB może nie dojść do wytworzenia przeciwciał oraz wewnątrzoponowej syntezy. U dzieci z pewną NB oznaczanie CXCL13 pozwala na postawienie rozpoznania z czułością rzędu 88% i specyficznością rzędu 89%, a w przypadku NB prawdopodobnej stężenie tej

TREATMENT

In the treatment of NB in children, the clinical form of the disease, age and previously used antibiotics should be taken into account. For the treatment of central nervous system inflammation, the first-choice antibiotic is intravenous ceftriaxone at a single dose of 75-100 mg/kg/day (up to a maximum of 4g/day) for 21-28 days. Optionally, treatment with ceftriaxone can be initiated and, after clinical improvement, defined as remission of symptoms and neurological disturbances and tendency towards normalization of inflammatory parameters in CSF, the therapy may be continued in the form of oral treatment with doxycycline (4 mg/kg/day) once daily. In Poland, doxycycline treatment is approved for use by children > 12 years old. Doxycycline is recommended as the first-line drug for the treatment of isolated peripheral nervous system inflammation (cranial and/or peripheral nerves) in children over 12 years of age. In younger children amoxicillin (100 mg/kg/day) in 3 divided doses is recommended for 21 days (28,29).

COMPLICATIONS

In children, the disease in most cases resolves with complete relief of NB symptoms after treatment (29). Sensory and motor complications have been described in the literature even in 1/5 of affected children. Persistence of facial nerve palsy was most frequently reported (13%), and other motor or sensory deficits were found in another 14% of children. Neurological deficits were mild and did not affect children's daily activities and learning outcomes. In addition, non-specific subjective symptoms such as headache, fatigue or problems with memory or concentration have been reported with similar frequency in patients and in the control group (12).

PROPHYLAXIS

Currently, there is no Lyme disease vaccine available. Non-specific prophylaxis is recommended such as proper protection of the skin during stays in meadows and forests (long sleeves, long trouser legs tucked into the socks, head covered with a hat), the use of repellents dedicated for children on the skin and/or clothing, a thorough examination of the child's body, especially the scalp and neck after each stay in nature and immediate removal of ticks. It should be remembered that the risk of the disease occurrence increases with the duration of the tick attachment to the skin. In addition, pets should be protected from ticks, because they can bring ticks into the house on their fur.

Prophylactic antibiotic therapy is not recommended for children. It is recommended to observe the child up to a month after tick bite.

chemokiny było podwyższone u 73% dzieci, co czyni z niej uzupełniające narzędzie diagnostyczne (25). Cytokina CXCL13 jest syntetyzowana w wysokich stężeniach w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów zakażonych *B. burgdorferi* w bardzo wczesnych stadiach choroby (do 2 tygodni), jeszcze przed produkcją przeciwciał. Po rozpoczęciu antybiotykoterapii dochodzi do gwałtownego spadku stężenia chemokiny CXCL13 co świadczy o odpowiedniej terapii. Czyni to CXCL13 potencjalnie użytecznym markerem do diagnozowania i monitorowania leczenia NB u dzieci (18,26). Należy jednak podkreślić, iż żadne rekomendacje dotyczące boreliozy, ani polskie, ani europejskie nie uwzględniają oznaczania CXCL13 w diagnostyce. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Nie zaleca się wykonywania badań serologicznych po leczeniu ze względu na utrzymywanie się IgM lub IgG miesiące lub lata po całkowitym wyzdrowieniu (12,19).

Zastosowanie w diagnostyce neuroboreliozy znajdują również metody obrazowe, np. rezonans magnetyczny, PET, SPECT, aczkolwiek obserwowane zmiany są często niespecyficzne, np. wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych, zajęcie nerwów czaszkowych, rozlane zajęcie parenchymy mózgu, ogniska niedokrwienne, *vasculitis* (27).

LECZENIE

W leczeniu NB u dzieci należy uwzględnić postać kliniczną choroby, wiek dziecka oraz stosowane wcześniej antybiotyki. W leczeniu zapaleń ośrodkowego układu nerwowego, antybiotykiem pierwszego wyboru jest ceftriaxon w postaci dożylniej, w jednorazowej dawce 75–100 mg/kg/dobę (maksymalnie do 4g/dobę), stosowany przez 21 – 28 dni. Opcjonalnie można rozpocząć leczenie ceftriaxonem a po uzyskaniu poprawy klinicznej objawiającej się ustąpieniem dolegliwości i zaburzeń neurologicznych oraz tendencją do normalizacji parametrów zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, dokończyć leczenie doustną doksycyklina (4 mg/kg/dobę) 1 raz na dobę. W Polsce leczenie doksycyklina dopuszczone jest u dzieci >12 roku życia. Doksycyklina jest zalecana jako lek pierwszego wyboru w leczeniu izolowanego zapalenia obwodowego układu nerwowego (nerwy czaszkowe i/lub obwodowe) u dzieci powyżej 12 roku życia, a u dzieci młodszych zalecane jest stosowanie amoksycyliny (100 mg/kg/dobę) w 3 dawkach podzielonych, przez 21 dni (28, 29).

POWIKŁANIA

U dzieci choroba w większości przypadków kończy się całkowitym ustąpieniem objawów NB po leczeniu (29). W literaturze opisywano wprawdzie powikłania czuciowe i ruchowe nawet u 1/5 chorych dzieci.

REFERENCES

1. Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T, Grygorczuk S, et al. Neuroborelioza. *Pol Przegl Neurol* 2006;2:13-21.
 2. NIZP-PZH. Reports on cases of infectious diseases and poisonings in Poland, Warsaw, NIZP-PZH, GIS. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
 3. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-27.
 4. Tveitnes D, Natås OB, Skadberg Ø, et al. Lyme meningitis, the major cause of childhood meningitis in an endemic area: a population based study. *Arch Dis Child* 2012;97:215-20.
 5. Tveitnes D, Øymar K. Gender Differences in Childhood Lyme Neuroborreliosis. *Behav Neurol* 2015;2015:790762.
 6. Zajkowska JM, Pancewicz SA, Grygorczuk S, et al. Neuroborelioza, wybrane aspekty patogenez, diagnostyki i leczenia. *Pol Merkur Lekarski* 2008;24:453-457.
 7. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol* 2019;85:21-31
 8. Esposito S, Bosis S, Sabatini C et al. Borrelia burgdorferi infection and Lyme disease in children. *Int J Infect Dis* 2013;17:e153-8.
 9. Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012;171:1619–1624
 10. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69-79.
 11. Tuerlinckx D, Bodart E, Jamart J, et al. Prediction of Lyme meningitis based on a logistic regression model using clinical and cerebrospinal fluid analysis: a European study. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:394-7.
 12. Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M, et al. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics* 2012;130:262-9.
 13. Sundin M, Hansson ME, Engman ML, et al. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations. *Eur J Pediatr* 2012; 171:347-52
 14. Backman K, Skogman BH. Occurrence of erythema migrans in children with Lyme neuroborreliosis and the association with clinical characteristics and outcome - a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2018;18:189.
 15. Steinhoff AP, Smith MJ, Shah SS et al. Neuroborreliosis with progression from pseudotumor cerebri to aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:91-2.
 16. Monteventi O, Steinlin M, Regényi M, et al. Pediatric stroke related to Lyme neuroborreliosis: Data from the Swiss NeuroPaediatric Stroke Registry and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:113-121.
- Najczęściej rejestrowano zaburzenia czucia oraz niedowład jako powikłania utrzymywania się porażenia nerwu twarzowego (13%), a inne deficyty ruchowe lub czuciowe stwierdzono u kolejnych 14% dzieci. Deficyty neurologiczne nie wpływały na codzienne czynności ani wyniki w nauce wśród dzieci i były to zmiany łagodne. Ponadto, niespecyficzne subiektywne objawy, takie jak ból głowy, zmęczenie lub problemy z pamięcią lub koncentracją były zgłaszane z podobną częstością u pacjentów i w grupie kontrolnej (12).

PROFILAKTYKA

Aktualnie nie dysponujemy szczepionką przeciw boreliozie. W zakresie profilaktyki nieswoistej zaleca się właściwą osłonę skóry podczas pobytu na terenach łąkowo-leśnych (długie rękawy, długie nogawki spodni wpuszczone w skarpety, osłona głowy czapką lub kapeluszem), stosowanie repelentów dedykowanych dzieciom na skórę i/lub odzież, dokładne obejrzenie ciała dziecka, a zwłaszcza skóry głowy i szyi po każdym pobycie na łonie natury oraz natychmiastowe usuwanie kleszczy. Należy pamiętać, że ryzyko choroby rośnie wraz z czasem utrzymywania się kleszcza w skórze. Ponadto należy chronić zwierzęta domowe przed kleszczami, ponieważ mogą one wnieść kleszcze do domu na swojej sierści.

Profilaktyczna antybiotykoterapia nie jest zalecana u dzieci. Rekomenduje się obserwację dziecka do miesiąca po pokluciu przez kleszcza.

17. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, et al. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1089-94
18. Borde JP, Meier S, Fingerle V, et al. CXCL13 may improve diagnosis in early neuroborreliosis with atypical laboratory findings. *BMC Infect Dis* 2012;12:344.
19. Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, et al. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489–500.
20. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:118-124.
21. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology* 2007;69:953– 8.
22. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17:8–16 [e1-4].
23. 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;29:453–6.

24. Tveitnes D, Øymar K, Natås O. Laboratory data in children with Lyme neuroborreliosis, relation to clinical presentation and duration of symptoms. *Scand J Infect Dis* 2009;41:355-62.
25. Henningsson AJ, Lager M, Brännström R, et al. The chemokine CXCL13 in cerebrospinal fluid in children with Lyme neuroborreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:1983-1991.
26. Senel M, Rupprecht TA, Tumani H. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:929-33.
27. Pancewicz S, Moniuszko-Malinowska A, Garlicki A, et al. Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. 2018. <http://www.pteilchz.org.pl/informacje/rekomendacje/>
28. National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease NICE guideline [NG95]. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/chapter/Recommendations#laboratory-investigations-to-support-diagnosis>.
29. Zotter S, Koch J, Schlachter K, et al. Neuropsychological profile of children after an episode of neuroborreliosis. *Neuropediatrics* 2013;44:346–53.

Received: 2.09.2019

Accepted for publication: 1.10.2019

Otrzymano: 2.09.2019 r.

Zaakceptowano do publikacji: 1.10.2019 r.

Adres do korespondencji:

Address for correspondence:

Anna Moniuszko-Malinowska

E-mail: annamoniuszko@op.pl

Żurawia 14; 15-540 Białystok; Poland

tel. (0048) 85 7409514

fax. (0048) 85 7409515