

Dlhá cesta k správnej diagnóze

MUDr. Iveta Koščová, MUDr. Zuzana Gregová, MUDr. Miloslav Dvorák, PhD.

Neurologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou Spišská Nová Ves, a. s., Spišská Nová Ves

Predkladáme Vám kazuistiku 64-ročného pacienta s cervikálnou myelopatiou preloženého na naše oddelenie z neurochirurgickej kliniky pre rozvoj ľavostrannej internukleárnej oftalmoplégie a lézie n. facialis. Doplnené MR mozgu vylúčilo možnú cievnú mozgovú príhodu. Počas hospitalizácie sme opakovane realizovali laboratórne odbery a lumbálne punkcie, vďaka ktorým sme spolu s paraklinickými vyšetreniami dospeli až ku konečnej diagnóze neuroboreliózy.

Kľúčové slová: neuroborelióza, lymská choroba, *Borrelia burgdorferi*

A long way to a right diagnosis

We present a case report of a 64-year-old patient with cervical myelopathy who was transferred to our department from the Department of Neurosurgery for appearance of left-sided internuclear ophthalmoplegia and facial palsy. The following MR of the brain excluded a possible stroke. Laboratory samplings and lumbar punctures performed repeatedly during hospitalization together with paraclinic examinations, which helped us to reach out the final diagnosis of neuroborreliosis.

Key words: neuroborreliosis, Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*

Úvod

Borrelia burgdorferi je spirochéta spôsobujúca multisystémové zápalové ochorenie nazývané lymská borelióza. Na človeka je prenášané najčastejšie pomocou vektora, ktorým je kliešť druhu *Ixodes ricinus* (Rizzoli et al., 2011). V prípade anamnézy prisatia kliešťa alebo objavením sa erythema migrans je diagnóza lymskej choroby pravdepodobnejšia (Dixit et al., 2018). Avšak, často môže dochádzať k situáciám, kedy nám tieto anamnestické údaje o prisatí a výskyte erythema migrans chýbajú a stanovenie správnej diagnózy je zdlhavejšie.

Lymská borelióza prebieha v niekoľkých štádiách. Prvé štádium nastupuje niekoľko dní alebo týždňov po prisatí kliešťa, v tomto čase sa u 60–80 % infikovaných objavuje charakteristická vyrážka nazývaná erythema migrans. Na druhej strane, toto štádium môže prebiehať asymptomaticky a byť sprevádzané iba nešpecifickými príznakmi podobnými chrípke (zvýšená teplota, únava, bolesti hlavy, svalov a kĺbov) (Rizzoli et al., 2011). Ak nedôjde k liečbe ochorenia, resp. u malého percenta liečených pacientov, choroba pomaly prechádza do svojho druhého štádia (Seidl et al., 2014). Borelie sa šíria do iných orgánov s rôznou škálou prejavov podľa postihnutej časti organizmu (Bálint et al., 2007). Buď sa šíria na rôzne miesta na koži prejavujú sa erythema migrans, alebo najčastejšie dochádza k šíreniu do nervového systému, srdca a kĺbov. Postihnutie nervového systému sa u pacientov môže prejaviť ako akútna lymská neuro-

borelióza, kde v klinickom obraze najčastejšie nachádzame lymfocytárnu meningitídu, prejavujúcu sa bolesťami hlavy, známkami meningeálneho dráždenia, kraniálnou neuropatiou alebo radikuloneuritídou (Steere et al., 2016).

Bolestivá radikulopatia sa často vyskytuje v dermatóme, ktorý bol miestom prisatia kliešťa, a môže byť silná až nezvládnuteľná. Pri postihnutí kraniálnych nervov je v 75 % prípadov zasiahnutý n. facialis. Neobvyklé nie sú ani bilaterálne lézie tvárového nervu. Ďalej môžu byť postihnuté nervy zásobujúce extraokulárne svaly s prítomnou diplopiou, n. trigeminus (bolesti, porucha citlivosti, parézy žuvacích svalov) a n. vestibulocohlearis (porucha sluchu, tinitus, vertiginózne stavy) (Halperin 2018).

Diagnostika lymskej boreliózy prebieha na základe anamnestických údajov, klinického vyšetrenia a laboratórneho nálezu. V prípade prítomnosti erythema migrans je diagnóza tohto ochorenia ľahká. Pri absencii kožných zmien má v diagnostike dôležitú úlohu laboratórna diagnostika. Realizujeme sérologické vyšetrenie na prítomnosť antiboreliových protilátok triedy IgM a IgG. Avšak, tieto výsledky môžu byť aj falošne negatívne, k čomu dochádza počas prvých 4 týždňov ochorenia (Bálint et al., 2007). Pri podozrení na neuroboreliózu je dôležitou súčasťou vyšetrenia aj odber mozgovomiechového moku. Vo väčšine prípadov je výsledok abnormálny s nálezom zvýšených elementov, celkových bielkovín a občas aj imunoglobulínov triedy IgG. Likvor vyšet-

rujeme aj na prítomnosť špecifických antiboreliových protilátok (Bednařík et al., 2010).

Podľa EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme boreliosis z roku 2010 je diagnóza neuroboreliózy definitívna pri splnení troch kritérií:

- neurologické príznaky svedčiace pre neuroboreliózu a zároveň je vylúčená iná etiológia;
- nález pleocytózy v likvore;
- intratekálne prítomné špecifické antiboreliové protilátky.

Pri diferenciálnej diagnostike môžeme využiť aj zobrazovacie vyšetrenia, kde pri MR modalite nachádzame v T2 vážení drobné ložiská hyperintenzívneho signálu bielej hmoty bez vysycovania pri podaní kontrastnej látky (Seidl et al., 2014).

Včasné prejavy boreliózy majú tendenciu spontánne sa vyliečiť aj bez nutnosti antibiotickej liečby. Hlavným dôvodom podávania antibiotík je skrátenie ochorenia a zabránenie prípadným komplikáciám (Stanek, 2018). Na liečbu sa využíva perorálne podávanie doxycyklinu alebo amoxicilínu po dobu 2–3 týždňov (Štetkářová et al., 2019). U pacientov s príznakmi neuroboreliózy sa na základe EFNS guidelines aplikuje intravenózne ceftriaxon po dobu 2–3 týždňov (Mygland et al., 2010).

Kazuistika

V našej kazuistike rozoberáme prípad 64-ročného pacienta, ktorý prišiel na naše oddelenie na odporúčanie ambulatného neurológa pre subjektívne udávané

zhoršenie chôdze v posledných 3 týždňoch, pocitu neistoty pri chôdzi, páľivé bolesti celej chrbtice, hlavne v driekovej oblasti a trpnutie prstov nôh. Udával aj nechutenstvo a následný úbytok hmotnosti cca 8 kg za posledné 2–3 týždne.

Z dokumentácie sme sa dozvedeli, že pacient bol liečený na chronickú cervikalgiu, bilaterálny syndróm karpálneho tunela, v r. 2013 mal vyoperovaný periférny lymfóm vo frontálnej oblasti a v r. 2015 absolvoval dekompresívnu laminektómiu L4, parciálne L5. V objektívnom neurologickom náleze pri prijíme bola prítomná cervikalgia s funkčným obmedzením, pravostranná prevaha šlachovo-okosticových reflexov, ataktická chôdza, taxia prst-nos a päta koleno bola správna.

Počas hospitalizácie bol zrealizovaný základný hematologický a biochemický skrining s nálezom ľahkej normocytovanej anémie, mierne zníženej hladiny železa a vitamínu B₁₂. Doplnili sme sérologické vyšetrenie so zameraním sa na protilátky proti *Borrelia burgdorferi* s nálezom pozitivity iba v triede imunoglobulínov IgG. Na CT mozgu okrem incipientnej aterosklerózy mozgových artérií bol fyziologický nález. Zrealizovali sme EMG vyšetrenie, ktoré verifikovalo polyneuropatický syndróm dolných končatín demyelinizačného typu – ľahký stupeň poškodenia. Vzhľadom na prítomnú kvadrasympptomatológiu sme doplnili MR vyšetrenie cervikálnej chrbtice s nálezom intramedulárnej lézie hyperintenzívneho signálu v úrovni tel stavcov C4–7. Nález bol následne konzultovaný s neurochirurgom, ktorý indikoval operačné riešenie.

O mesiac neskôr bol pacient hospitalizovaný na neurochirurgickej klinike za účelom plánovanej operácie cervikálnej chrbtice pre myelopatiu, avšak neurochirurgická intervencia nebola realizovaná pre de novo vzniknuté ťažkosti, a to: dvojité videnie trvajúce cca týždeň, zaostávanie pohybov očí a slzenie ľavého oka. Stav bol hodnotený ako **predná internukleárna oftalmoplégia vľavo a periférna lézia nervus facialis vľavo** a pacient bol preložený naspäť na naše oddelenie. V objektívnom neurologickom náleze pri prijíme bola prítomná porucha okulomotoriky, periférna lézia nervus facialis vľavo, pravostranná prevaha šlachovo-okosticových reflexov, parapareticko-ataktická chôdza o širšej báze bez stranovej prevahy, taxia prst-nos správna, bilaterálna dysmetria päta-koleno.

V laboratórnych parametroch pretrvával nález normocytovanej anémie, doplnili sme sérologické vyšetrenie na herpetické vírusy, chlamýdie a mykoplazmy, ktoré však nesvedčalo pre zdroj pacientových ťažkostí. 2. deň sme realizovali MR vyšetrenie mozgu s kontrastnou látkou, ktoré ukázalo demyelinizačné lézie frontoparietálne subkortikálne bilaterálne. Na lepšiu vizualizáciu intramedulárnej lézie v cervikálnej mieche sme 4. deň doplnili MR vyšetrenie C chrbtice s kontrastnou látkou, ktorá ukázala nehomogénnu T2 hyperintenzitu miechy v segmentoch C4–6, v teréne nevýznamnej diskopatie so stenózou durálneho vaku. Následne sme 6. deň vykonali diagnostickú lumbálnu punkciu. Laboratórne bola prítomná hyperproteínorachia 9,91 g/l a zvýšené elementy 1600/3 ul. Avšak vzhľadom na prevahu lymfocytov sme nepredpokladali bakteriálnu príčinu. Časť likvoru bola odoslaná na sérologické vyšetrenie prítomnosti *Borrelia burgdorferi*, kde boli prítomné protilátky triedy IgG.

Na základe doterajších laboratórnych výsledkov (negativita zápalových parametrov a sérologického vyšetrenia na protilátky triedy IgM) a klinického obrazu (pacient afebrilný, ameningeálny), napriek pleocytóze, sme zvažovali diagnózu **Miller-Fisherovho syndrómu**, nakoľko bola prítomná oftalmoplégia, ataxia a lumbálna punkcia nasvedčovala pre možný autoimunitný proces (lymfocytárna pleocytóza). Na základe toho sme pacienta v ten istý deň preložili na JIS za účelom aplikácie IVIG terapie. Po aplikovaní ľudského imunoglobulínu v dávke 30 g/deň po dobu 5 dní došlo k miernemu zlepšeniu v objektívnom neurologickom náleze v zmysle zlepšenia pohyblivosti bulbov, chôdze a vymiznutia diplopie.

Po ukončení liečby ľudským imunoglobulínom sme vykonali 15. deň kontrolnú lumbálnu punkciu, avšak s nárastom hodnôt celkových bielkovín. Nakoľko v dokumentácii bola informácia o periférnom lymfóme, anamnéza úbytku hmotnosti pri prvej hospitalizácii a lymfocytovanej pleocytózy v likvorovom náleze sme uvažovali taktiež o možnosti **leptomeningeálnej karcinomatózy**. Na základe tejto úvahy sme časť odobratého likvoru odoslali na kvalitatívne cytologické vyšetrenie na ústav patológie, ktorého výsledkom bola suspekcia na prítomnosť buniek malígneho novotvaru. Konzultovaný bol hematológ, ktorý vzhľadom na nepri-

tomnosť patologickej lymfadenopatie, splenomegálie či iného extranodálneho ložiska lymfoproliferácie (verifikovaná stagingovým CT vyšetrením) vylúčil diagnózu lymfoproliferatívneho ochorenia. U pacienta bola 21. deň hospitalizácie opakovane vykonaná lumbálna punkcia s progresiou v náleze. Ambulantne realizované PET CT vyšetrenie preukázalo mierne metabolicky aktívnu lymfadenopatiu v oboch axilách, inguinách, a portokaválne. V popisovaných lokalitách krku – v.s. reaktívna etiológia.

Napriek predchádzajúcim negatívnym sérologickým vyšetreniam na prítomnosť antiboreliových protilátok triedy IgM a IgG, sme opakovane realizovali vyšetrenie zo séra aj likvoru, ktoré už boli pozitívne na boreliózu. Doplnili sme aj priamy dôkaz DNA *Borrelia burgdorferi* metódou PCR s pozitívnym výsledkom a preto bola konzultovaná infektologická klinika – stav bol hodnotený ako možná neuroborelióza. Zahájili sme liečbu ceftriaxonom 2 g/á 24 hod a následne pacienta preložili na kliniku infektológie a cestovnej medicíny.

O dva mesiace sa pacient vrátil na naše oddelenie po preliečení pre neuroboreliózu za účelom realizácie kontrolných vyšetrení. Subjektívne udával zmiernenie ťažkostí, vymiznutie diplopie, ustúpili aj páľivé bolesti pod rebrami a trpnutie rúk, stále však pretrvávali bolesti driekovej chrbtice a oboch dolných končatín. V objektívnom neurologickom náleze pri prijíme bol prítomný VAS LS chrbtice s radikulárnou iritáciou v distribúcii koreňa S1 l. sin. a kvadruparéza akcentovaná na dolných končatinách. V laboratórnom skriningu nález ľahkej hyperchrómovej makrocytárnej anémie, znížený celkový bilirubín. Doplnené bolo kontrolné MR vyšetrenie C chrbtice s kontrastnou látkou s popisom – zmenšený rozsah myelopatie oproti predchádzajúcemu vyšetreniu. Vo výsledku teda predpokladáme kombinovanú etiológiu – neuroborelióza a kompresívna zložka. Vzhľadom na zlepšenie klinického stavu bol pacient následne prepustený do ambulantnej starostlivosti. O pol roka neskôr bol pre pretrvávajúce algie driekovej chrbtice prijatý na fyziatricko-rehabilitačné oddelenie v našej nemocnici za účelom komplexnej rehabilitačnej liečby s diagnózou – chronický LIS s iritáciou nervového koreňa S1 l. sin. Po preliečení bol prepustený v zlepšenom stave do ambulantnej starostlivosti príslušných odborníkov.

Diskusia

Neuroborelióza je po postihnutí kože najčastejším prejavom boreliózy. Objavuje sa už v prvých týždňoch, respektíve mesiacoch po infekcii. Najvýznamnejším prejavom je bolestivá meningoradikuloneuritída. U detí býva častejšie prítomná izolovaná meningitída alebo paréza n. facialis (Stanek, 2018).

V prípade nášho pacienta bola v objektivnom náleze prítomná predná internukleárna oftalmoplégia manifestujúca sa diplopiou, lézia n. facialis vľavo, kvadruhypperreflexia s ataktickou chôdzou. V prvom rade sme na začiatku hospitalizácie vylučovali možnú cievnú mozgovú príhodu a neuroinfekciu.

Základné laboratórne parametre v krvi nepreukázali prebiehajúci zápal. V likvore náleze bola prítomná elevácia celkových bielkovín, avšak tá mohla byť sčasti ovplyvnená myelopatiou a elevácia laktátu, ktorá sa vyskytuje okrem bakteriálnych meningitíd napríklad aj pri malignej infiltrácii mozgových obalov (Bertová, 2016). Ďalej bola prítomná lymfocytárna pleocytóza, ktorú nachádzame pri vírusových infekciách, niektorých bakteriálnych infekciách s vírusovým obrazom (borrelie, leptospiry a iné) a autoimunitných zápaloch (Štetkářová et al., 2019).

Tab. 1. Likvorový nález

Likvor	6. deň	15. deň	21. deň
L-glukóza	2,20 mmol/l	2,54 mmol/l	2,23 mmol/l
L-celkové bielkoviny	9,91 g/l	11,73 g/l	15,49 g/l
L-laktát	3,62 mmol/l	3,19 mmol/l	
Vzhľad	nažltlý	mierne krvavý	nažltlý
Leukocyty – lymfocytová pleocytóza	1 600/3 µl	73/3 µl	1 350/3 µl
Erytrocyty	16/3 µl	záplava	8/3 µl

Tab. 2. Sérologické vyš. na prítomnosť antiboreliových protilátok v sére a likvore (interpretácia výsledkov ELISA: IgM / < 1,0 negatívne; ≥ 1,0 ≤ 1,3 hraničné; > 1,3 pozitívne / IgG / < 1,0 negatívne; ≥ 1,0 ≤ 1,5 hraničné; > 1,5 pozitívne)

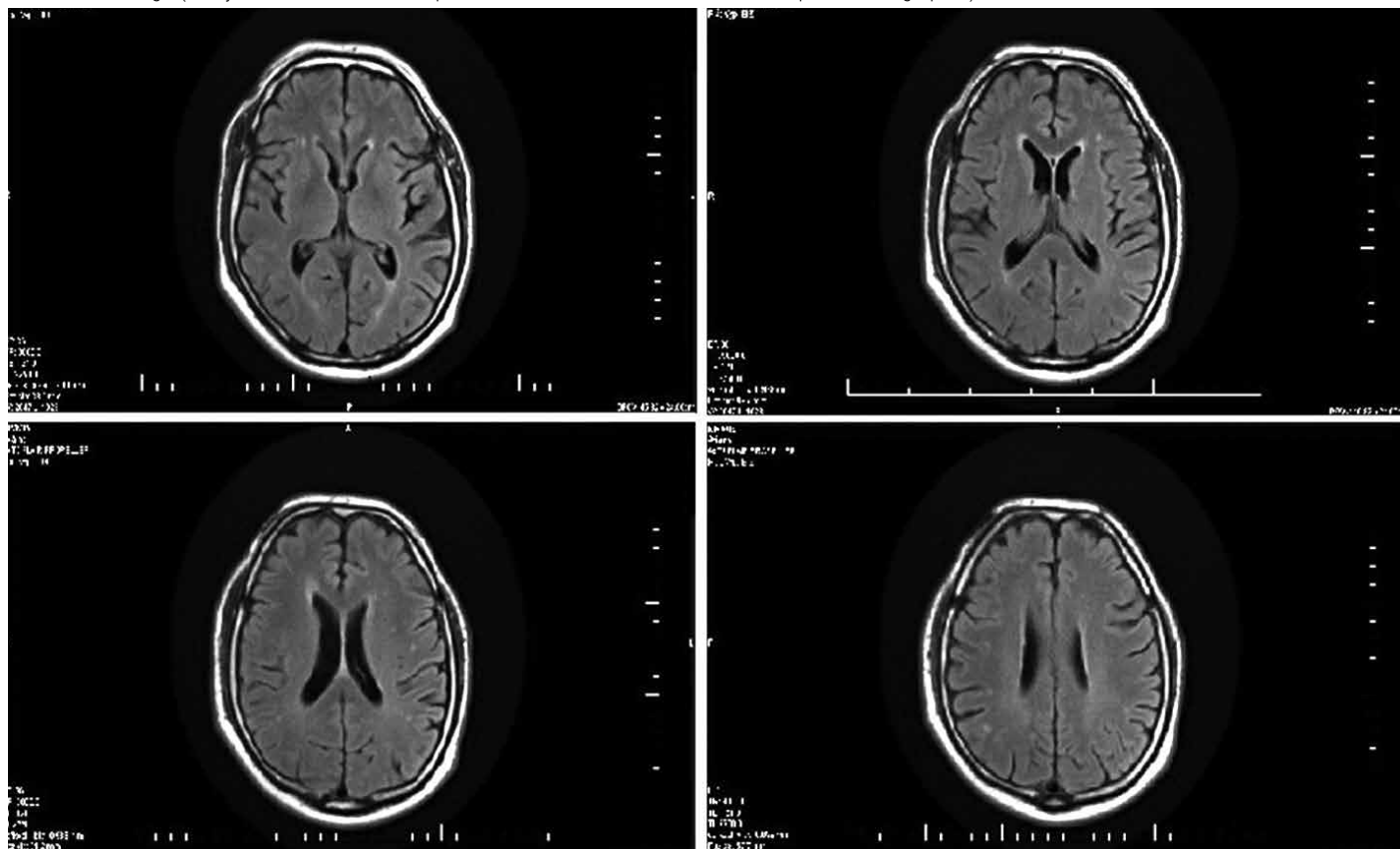
	Protilátky	Anti-Borrelia burgdorferi (ELISA)	Konfirmačne vyš. metódou (LineBlot)		
		Sérum	Sérum	Likvor 6. deň	Likvor 21. deň
1. hospitalizácia	IgM	0,660	-		-
	IgG	1,700	negatívne	-	-
2. hospitalizácia	IgM	4,161	negatívne	negatívne	pozitívne
	IgG	7,400	pozitívne	pozitívne	pozitívne

Doplnili sme aj kontrolné MR vyšetrenie krčnej chrbtice zobrazujúce diskretnu diskopatiu a myelopatiu v cervikálnej oblasti. Avšak až neskôr sme zistili, že sa tam zobrazila myelitída skrývajúca sa za popisovanú myelopatiu.

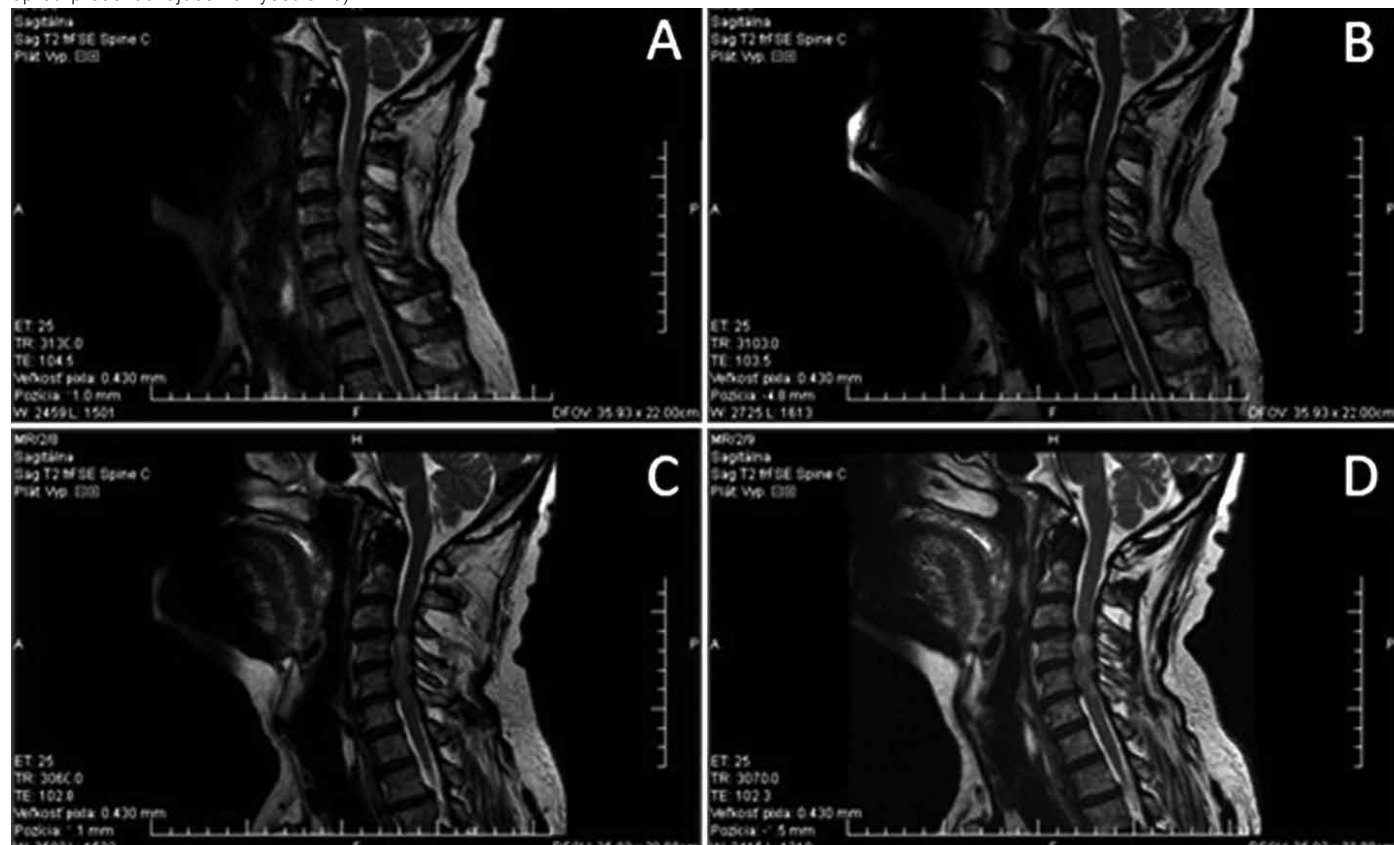
Na základe výsledkov laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení, negativity sérologických vyšetrení, ktoré vzhľadom na prevahu lymfocytov v likvore nenasvedčovali pre prebiehajúcu bakteriálnu infekciu a negativity antiboreliových protilátok triedy IgM, ale

mohlo ísť o autoimunitný zápal, preto nedošlo k nasadeniu antibiotickej liečby a v rámci diferenciálnej diagnostiky, napriek pleocytóze a absencii areflexie, sme začali uvažovať o Miller-Fisherovom syndróme. Je to variant Guillain-Barré syndrómu vyznačujúci sa triádou: ataxia, areflexia a oftalmoplégia (Bukhari, 2017). Pacienta sme umiestnili na JIS a aplikovali ľudský imunoglobulín. Po tejto terapii síce došlo k zlepšeniu stavu pacienta, bohužiaľ, kontrolná lumbálna punkcia odhalila stúpanie celkových bielkovín.

Ob. 1. MR mozgu (demyelinizačné lézie frontoparietálne subkortikálne bilaterálne v.s. pri mikroangiopatii)



Obr. 2. MR C chrbtica (A – 1. hospitalizácia: intramedulárna lézia hyperintenzívneho signálu v úrovni tel stavcov C4–7, B a C – 2. hospitalizácia: hyperintenzita miechy v segmentoch C4–6, v teréne nevýznamnej diskopatie so stenózou durálneho vaku, D – 3. hospitalizácia: zmenšený rozsah myelopatie oproti predchádzajúcemu vyšetreniu)



Vzhľadom na anamnestický údaj periferneho lymfómu, úbytok hmotnosti pred mesiacom a prevahu lymfocytov v likvore sme začali pracovať s diagnózou leptomeningeálna karcinomatóza. Pri tomto ochorení sú menin- gy infiltrované malígnymi bunkami. Príznaky nie sú špecifické a môžu sa prejavovať bolesťami hlavy, zhoršeným videním, závratmi, resp. poruchami chôdze. Často taktiež nachádzame aj postihnutie kraniálnych nervov (Šefčíková et al., 2017). Na základe tohto podozrenia sme odoslali časť likvoru na cytologické vyšetrenie za účelom identifikácie novej prítomnosti malígnych buniek a doplnili sme pacientovi stagingové CT vyšetrenie. Ale aj v tomto prípade boli naše výsledky negatívne a kontrolná lumbálna punkcia preukázala ďalšiu eleváciu celkových bielkovín.

Napriek tomu, že pacientovi bolo opakovane realizované sérologické vyšetrenie na prítomnosť prebiehajúcej boréliovej infekcie s negatívnym nálezom, sme toto ochorenie úplne nevylúčili a opätovne opakovali odber, ale tentokrát s pozitívnym výsledkom. Teda napriek akútne prebiehajúcej boréliovej infekcie trvalo 2,5 mesiacov, kým došlo k vytvoreniu IgM protilátok. Pacientovi sme po dlhom pátraní mohli stanoviť diagnózu, ktorou bola neurobo-

relióza. Nasadená bola intravenóznou liečba ceftriaxonom a pacient bol preložený na kliniku infektológie.

Záver

Lymfická borelióza je ochorenie spôsobené spirochétou *Borrelia burgdorferi*. Toto ochorenie sa na začiatku často manifestuje kožnými zmenami nazývanými taktiež erythema migrans. Pri neliečení dochádza k šíreniu borélii k ďalším orgánom. Najčastejšie po postihnutí kože dochádza k napadnutiu nervového systému a vzniku neuroboreliózy. V tomto prípade je diagnóza stanovená na základe sérologického vyšetrenia. Avšak, lekári by mali vedieť, že krátko po vzniku neuroboreliózy intratekálna syntéza nemusí byť prítomná. Tú môžeme preukázať až v neskorších vzorkách (Stanek, 2018). Preto aj pri negatívite laboratórnych vyšetrení na boreliózu, by sme vzhľadom na klinický nález nemali zabúdať na možnosť diagnózy lymfického ochorenia.

Literatúra

- Bálint O, Dobiašová Z, Holečková K, et al. Infektológia a antiinfekčná terapia. Martin: Osveta. 2007:587s.
- Bednařík J, Ambler Z, Růžička E, et al. Klinická neurologie, část speciální. Praha: Triton. 2010:1277s.

- Bertová D. Likvorová diagnostika ochorenia postihujúcich nervový systém. NewsLab. 2016;7(1):12-16.
- Bukhari S, Taboada J. A Case of Miller Fisher Syndrome and Literature Review. Cureus. 2017;9(2):e1048. Dostupné z: <https://www.cureus.com/articles/6150-a-case-of-miller-fisher-syndrome-and-literature-review>.
- Dixit A, Garcia Y, Tesoriero L, et al. Diplopia: A Rare Manifestation of Neuroborreliosis. Case Reports in Neurological Medicine. 2018. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/crinm/2018/9720843/>.
- Halperin JJ. Neuroborreliosis and neurosyphilis. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2018;24(5):1439-1458.
- Mygland A. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. 2010;17:8-16.
- Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, et al. Lyme borreliosis in Europe. Eurosurveillance. 2011;16(27). Dostupné z: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.16.27.19906-en>.
- Seidl Z, Vaněčková M. Diagnostická radiologie. Neuroradiologie. Praha: Grada 2014:528 s.
- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis—from tick bite to diagnosis and treatment. FEMS Microbiology Reviews. 2018;42(3):233-258.
- Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. Nature reviews Disease primers. 2016;2(1):1-19.
- Šefčíková A, Dvorák M. Čo sa skrýlo za migrenóznym záchvatom? Neurol. praxi. 2017;18(2):130-132.
- Štetkárková I, Boček V, Dvořák A, et al. Spinální neurologie. Praha: Maxdorf. 2019:599s.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi. 2022;23(2):166-170

MUDr. Iveta Koščová

Neurologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou Spišská Nová Ves, a. s. Janského 1, 052 01 Spišská Nová Ves
iveta.koscova@svetzdrazvia.com

