

Erkinis encefalitas, Laimo neuroboreliozė arba koinfekcija

D. Radzišauskienė*

K. Žagminas**

I. Regelskytė*

*Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas, Infekcinių,
krūtinės ligų, dermatovenerologijos
ir alergologijos klinika

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas,
Visuomenės sveikatos institutas

Santrauka. Baltijos šalyse – Lietuvoje, Latvijoje, Estijoje – sergamumas erkių platinamomis ligomis yra vienas didžiausių Europos regione. Gamtiniuose židiniuose erkės gali būti infekuotos keliais patogeniniais mikroorganizmais, taigi, kai kurios erkių rūšys gali būti erkinio encefalito ir Laimo ligos sukėlėjų pernešėjos. Po vieno erkės įsisiurbimo pacientas gali būti infekuotas abiem minėtais patogenais ir susirgti erkinio encefalitu ir Laimo liga. Erkinis encefalitas yra centrinės nervų sistemos infekcija. Laimo liga yra multisisteminė liga, dažniausiai pasireiškianti migruojančia eritema, o 10–15 % atvejų – Laimo neuroboreliozė. Dažniausiai neuroboreliozė pasireiškia *n. facialis* neuropatija ir (arba) poliradikulitu kartu su limfocitiniu meningitu. Erkiniam encefalitui būdinga dvibangis karščiavimas, smegenėlių, ekstrapiramidinės sistemos pažeidimo simptomai. Tačiau abiejų ligų klinikinis pasireiškimas gali būti labai įvairus, nei vienai, nei kitai ligai patogmoninių simptomų nėra, abi ligas būtina patvirtinti laboratoriskai. Šiame straipsnyje aprašome du erkinio encefalito ir Laimo ligos koinfekcijos atvejus, palyginimui pateikiame 2 erkinio encefalito atvejus, kuriems ligos eigoje atsirado Laimo neuroboreliozei būdingi simptomai ir požymiai, ir 2 Laimo neuroboreliozės atvejus, kurių ligos pradžia buvo panaši į erkinio encefalito. Rekomenduojame Laimo ligos ir erkinio encefalito endeminėse vietovėse pacientus, sergančius aseptiniu meningitu ar encefalitu, atsižvelgiant į epidemiologines indikacijas, tirti dėl abiejų šių erkių platinamų ligų, nors klinikiniai duomenys būtų būdingesni vienai ar kitai ligai.

Raktažodžiai: erkinis encefalitas, intratekaliniai antikūnai, Laimo neuroboreliozė, limfocitinis meningitas, veidinio nervo neuropatija.

Neurologijos seminarai 2015; 19(63): 64–70

IVADAS

Baltijos šalyse – Lietuvoje, Latvijoje, Estijoje – sergamumas erkių platinamomis ligomis yra vienas didžiausių Europos regione. Lietuvoje per metus užregistruojama 300–600 erkinio encefalito (EE) atvejų. Laimo ligos (LL) atvejų per metus užregistruojama iki 107 atvejų 100 000 gyventojų. Šios ligos yra zoonozės, kurių sergamumo didėjimo priežastys yra kompleksinės, susijusios su nuolat didėjančiu rezervuarinių šeimininkų ir ligos pernešėjų paplitimu bei gausa, taip pat socialinėmis ir ekonominėmis sąlygomis.

Erkinio encefalito virusas (EEV) gamtoje cirkuliuoja vadinamuosiuose gamtiniuose židiniuose, kurių apimtis –

Adresas:

Daiva Radzišauskienė
VU MF Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos
ir alergologijos klinika
Birutės g. 1, Vilnius
Tel. (+ 370 682) 90 398, el. paštas daiva730jvg@gmail.com

nuo kelių kvadratinų metrų iki keliasdešimties kvadratinų kilometrų [1]. EEV židinių formavimuisi ir aktyvumui turi reikšmės infekuotų erkių ir jų šeimininkų paplitimas, rūšinė šeimininkų sudėtis, imuniteto mastas šeimininkų populiacijoje, gamtinės ir oro sąlygos. Laimo ligos sukėlėjai – borelijos – užsikrėtusių erkių žarnyno ląstelėse išlieka visą jų gyvavimo laikotarpį, transovarinio būdu yra perduodami palikuonims. Skirtingai nuo kitų nariuotakojų, erkių žarnyne nėra virškinimo fermentų, todėl įvairūs mikroorganizmai jų kūne nežūsta. Tai sudaro sąlygas erkėms pernešti spirochetas, kitas bakterijas, riketsijas, virusus, grybelius, pirmuonis. Gamtiniuose židiniuose erkės gali būti infekuotos keliais patogeniniais mikroorganizmais – EEV, *Borelia burgdorferi* (Bb), *Babesia microti*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia* sp. [2]. Terminas koinfekcija apibrėžiamas kaip situacija, kai po vienintelio erkės įsisiurbimo pasireiškia dviejų erkių platinamų ligų požymiai. Vokietijos [3, 4], Slovėnijos [5, 6], Suomijos [7], Latvijos [8], centrinės Rusijos mokslininkai [9] paskelbė pavienius EE ir LL koinfekcijos atvejus. Tačiau teigti, kad tokie koinfekcijos atvejai yra itin reti, būtų klaidinga, ka-

dangi koinfekcijos dažnis, literatūros duomenimis, siekia > 1–10 % [10]. Žinoma, kad kai kurios erkių rūšys gali būti EEV ir LL sukėlėjų – *borelijų* – pernešėjos [11]. Epidemiologinio tyrimo Permėje metu išaiškinta, kad apie 1,2–3,3 % erkių yra infekuotos abiem patogenais [12]. Taigi, yra galimybė, kad net to paties erkės įsisiurbimo metu pacientas gali būti infekuotas dviem erkių platinamų ligų sukėlėjais ir susirgti EE ir LL. Abi infekcijos vienu metu ne visada pasireiškia, paprastai yra tam tikras laiko tarpas. Visada išlieka tikimybė, kad buvus keletui įsisiurbimų, gali būti pastebėtas tik vienas. Tai ypač svarbu regionuose, kur EEV ir Bb paplitimas tarp erkių yra endeminis. Erkinis encefalitas yra centrinės nervų sistemos (CNS) infekcija. Laimo liga yra multisistemine liga, dažniausiai pasireiškianti migruojančia eritema, o 10–15% atvejų Laimo neuroboreliozė (LNB). Dažniausiai LNB pasireiškia *n. facialis* neuropatija ir (arba) poliradikulitu kartu su limfocitiniu meningitu. Erkiniam encefalitimui būdinga dvibangis karščiavimas, smegenėlių, ekstrapiramidinės sistemos pažeidimo simptomai. Tačiau reikia pažymėti, kad abiejų ligų klinikinis pasireiškimas gali būti labai įvairus, nei vienai, nei kitai ligai patogmoninių simptomų nėra, abi ligas būtina patvirtinti laboratoriskai. Šiame straipsnyje aprašome du erkinio encefalito ir Laimo ligos koinfekcijos klinikinis atvejus, palyginimui pateikiame 2 erkinio encefalito atvejus, kuriems ligos eigoje atsirado LNB būdingi simp-

tomai ir požymiai, ir 2 Laimo neuroboreliozės atvejus, kurių ligos pradžia buvo panaši į erkinio encefalito.

KLINIKINIAI ATVEJAI

1 atvejis. 74 m. moteris 2011 m. birželio mėnesį hospitalizuota į Širvintų ligoninę, įtariant galvos smegenų insultą. Susirgo 10 dienų prieš hospitalizaciją: atsirado galvos skausmas, svaigimas, po kelių dienų pradėjo karščiuoti, sutriko kalba, judesiai. Atlikus galvos smegenų kompiuterinę tomografiją (KT), insulto diagnozė buvo paneigta, pacientė perkelta į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialą Infekcinių ligų centro Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių (RITS). Pacientė gyveno netoli miško Širvintose, gegužės mėnesį buvo 10 erkių įsisiurbimų (1 lentelė). Nevakcinuota dėl erkinio encefalito ar kitų flavivirusų infekcijų. RITS būklė buvo sunki, somnolencija, sąmonės lygis pagal Glazgo komos balų skalę (GKS) – 11 balų, paliepiamų nevykdė dėl suvokimo sutrikimo, sprando raumenys – rigidiški, teigiami Kernigo, Brudzinskio simptomai, kūno temperatūra – 37 °C (1 lentelė). Po 3 dienų, pagerėjus būklei, pacientė perkelta į Infekcinių ligų skyrių. Apžiūrint konstatuota: sąmonės lygis pagal GKS – 15 balų, dizartrijs, ryškus intensinis tremoras abi-

1 lentelė. Sirgusiųjų EE ir Laimo neuroboreliozė klinikiniai ir epidemiologiniai duomenys

Atvejis	Diagnozė	Erkės įsisiurbimas / vietovė	Inkubacinis periodas	Karščiavimas	Sąmonės sutrikimas	Ataksija (statinė / dinaminė)	<i>N. facialis</i> (ar kitų galvinių nervų) pažeidimas	Poliradikulitas / atsiradimo laikas
1	Erkinis encefalitas ir neuroboreliozė	Taip (10 erkių per 1 mėnesį) / Širvintos	Nežinomas	Febrilus iki 39 °C, vienbangis	Taip, GKS 11 balų, gydyta RITS 3 paras	Taip / Taip	Taip, 25 ligos dieną. D <i>n. facialis</i>	Ne
2	Erkinis encefalitas ir neuroboreliozė	Taip / Trakų Vokė	EE – 20 dienų LNB – 54 dienos	Febrilus iki 39 °C, dvibangis, pirma banga 10 dienų, apireksijos periodas 2 sav.	Ne	Taip / Taip	Taip, 6 ligos dieną. Klausos susilpnėjimas, disfonija	Taip, 10 ligos parą. Stiprūs juosmens skausmai naktį, plintantys į kairę koją.
3	Erkinis encefalitas	Nestebėjo / gyvenamoji vieta – Vilniaus raj., Pagiriai	Nežinomas	Subfebrili temperatūra 5 dienas, po to febrilus karščiavimas iki 39 °C, vienbangis	Ne	Taip / Taip	Ne	Taip, 18 ligos parą. Juosmens ir dešinės kojos skausmai, intensyvesni naktį
4	Erkinis encefalitas	Taip / Trakai ir Širvintos	Nežinomas	Karščiavimas iki 40 °C, vienbangis	Ne	Taip / Taip	Taip, 20 ligos dieną. K <i>n. facialis</i>	Ne
5	Neuroboreliozė	Taip / Utenos raj.	15 dienų	Febrilus iki 38 °C 3 dienas, dvibangis, apireksijos periodas 17 dienų	Ne	Taip / Taip	Taip, 34 ligos dieną. D <i>n. facialis</i>	Taip, pirmą ligos dieną
6	Neuroboreliozė	Nestebėjo / lankėsi Vilkaviškio ir Alytaus raj.	Nežinomas	Febrilus iki 38,5 °C 3 dienas, apireksijos periodas 1 sav., dvibangis	Ne	Ne / Ne	Taip, 15 ligos dieną. D <i>n. facialis</i>	Taip, 10 ligos dieną

D – dešinė, EE – erkinis encefalitas, K – kairė, n – nervas

2 lentelė. Sirgusiųjų erkinio encefalitu ir neuroborelioze laboratoriniai tyrimai

Likvoro tyrimas				Serologija					
Atv	Citozė ($n \times 10^6/l$)	Baltymas g/l	Glukozė mmol/l	Bb IgM	Bb IgG	Bb IgM	Bb IgG	EEV IgM	EEV IgG
1	1 tyrimas (1 hosp. diena) 219, 100 % limfocitų	1,63	2,9	Netirta	Netirta	Netirta	Netirta	+	+
	2 tyrimas (po 2 sav., 25 ligos diena) 85, 100 % limfocitų								
2	48, 95 % limfocitų, 5 % neutrofilų	1,032	4,2	+	-	+	-	+	+
3	75, 98 % limfocitų	1,288	3,4	-	-	-	-	+	+
4	1 tyrimas 400, 71 % neutrofilų, 29 % limfocitų	1,33	3,4	Netirta	Netirta	Netirta	Netirta	+	+
	2 tyrimas (po 2 sav.) 83, 98 % limfocitų								
5	1 tyrimas 847, 100 % limfocitų	1,13	2,3	Netirta	Netirta	Netirta	Netirta	-	-
	2 tyrimas (po 11 dienų) 165, 100 % limfocitų	1,24	2,7	-	+	+	+		
	3 tyrimas (po 2 sav. gydymo) 83, 100 % limfocitų	0,55	2,8	Netirta	Netirta	Netirta	Netirta		
6	1 tyrimas 245, 97 % limfocitų, 3 % neutrofilų	1,058	3,1	-	-	+	+	-	-
	2 tyrimas (po 2 sav. gydymo) 86, 100 % limfocitų								

Atv – atvejis, hosp. – hospitalizacija, sav. – savaitė, + – antikūnai aptikti, - - antikūnai neaptikti, +/- – ribinis rezultatas

pus, atliekant koordinacinius mėginius. Dėl pusiausvyros ir koordinacijos sutrikimo pacientė negalėjo sėdėti, pasodinus griūdavo atgal, negalėjo atsistoti. Pacientės likvoro ir serologiniai tyrimai surašyti 2 lentelėje. Bendras kraujo tyrimas, C reaktyvus baltymas (CRB), alaninė transaminazė (ALT), kreatininas – be patologinių pokyčių, RPR – neigiama. Pacientės būklė palaipsniui gerėjo, po kelių dienų galėjo sėdėti, po vienos savaitės pradėjo vaikščioti su vaikštyne. Ruošiantis pacientę išrašyti, 25 ligos dieną atsirado dešinės veido pusės raumenų parėzė. Buvo paskirtas prednizolonas (40 mg parai per os), atlikta pakartotinė lumbalinė punkcija. Po paros parėzė paryškėjo, prednizolonas nuimtas, empiriškai paskirtas ceftriaksonas 2,0 g į veną 1 kartą per parą. Smegenų skystyje buvo aptikta Bb IgM klasės antikūnų (2 lentelė). Antibiotikoterapija Ceftriaksonu 2 g per parą taikyta 12 dienų, po to skirtas doksiciklinas po 100 mg du kartus per parą 9 dienas. Pacientė išrašyta į namus pagerėjus bendrai būklei, atsistačius suvokimui ir galūnių judesiams, nykstant dešinės veido pusės raumenų parėzės požymiams. Išliekant dinaminei ir statinei ataksijai (vaikščioti galėjo tik su vaikštyne), pacientė nukreipta reabilitaciniam gydymui.

2 atvejis. 63 metų vyras hospitalizuotas į tą pačią gydymo įstaigą 2012 m. birželio mėnesį. Erkė įsisiurbė Trakų Vokėje 20 dienų prieš pirmą EE bangą. Pirmos karščiavi-

mo bangos metu bendrame kraujo tyrime stebėta leukopenija. Antrosios karščiavimo bangos metu pasireiškė karščiavimas iki 39 °C, galvos skausmas, svaigimas, disfonija, statinė ir dinaminė ataksijos, ramybės rankų tremoras. Pacientui 3 gydymo stacionare dieną susilpnėjo klausa kaire ausimi (1 metras), ausų, nosies, gerklės (AND) gydytojas konstatavo ribotus balso klosčių judesius, ribotus antgerklės judesius. Praėjus 7 dienoms nuo hospitalizacijos, atsirado poliradikulito simptomų – labai stiprūs naktiniai juosmens skausmai, plintantys į kairę koją, skausmai nuo judesiu nestiprėjo, pacientas dėl skausmo negalėjo gulėti, vaikščiojo, analgetikai – be efekto. Atlikti imunologiniai tyrimai dėl Laimo ligos: Bb IgM klasės antikūnai aptikti ir serume, ir likvoro, IgG klasės antikūnų neaptikta. RPR – neigiama. Gydymas antibiotikais taikytas 15 dienų: Ceftriaksonu į veną 2 g per parą 8 paras, Doksiciklinu 200 mg per parą 7 paras. Po 3 dienų gydymo antibiotikais skausmai sumažėjo. Pacientas nukreiptas stacionariai reabilitacijai. Po gydymo visiškai pasveiko.

3 atvejis. 52 m. vyras, gyvenantis Vilniaus rajone Pagriuose, hospitalizuotas 2013 m. lapkričio mėnesį. Erkės įsisiurbimo pacientas nepastebėjo. Liga pasireiškė subfebriliu karščiavimu, kuris truko apie 5 dienas, po to sekė febrilaus karščiavimo epizodas, apireksijos periodo nebuvo. Pradėjus febriliai karščiuoti, atsirado galvos skausmas,

silpnumas kojose, sutriko koordinacija, eisena. Priėmimo skyriuje: sąmonės lygis – 15 balų, sprando raumenys – rigidiški, viso kūno tremoras, intensinis tremoras, atliekant koordinacinius mėginus. Aštuntą gydymo stacionare dieną atsirado didelio intensyvumo juosmens ir dešinės kojos skausmai, daug intensyvesni naktį. Konstatuoti teigiami tempimo simptomai, riboti juosmens judesiai. Atliktas papildomas ištyrimas dėl Laimo ligos – IgM ir IgG klasės antikūnų nebuvo aptikta nei serume, nei likvore. Nesteroidiniai priešūždegiminiai vaistai (Sol. Diclofenacum 75 mg intramuskuliariai) buvo mažai veiksmingi, skausmus numalšino deksametazono injekcijos į veną.

4 atvejis. 27 m. vyras hospitalizuotas 2012 m. rugpjūčio mėnesį, antrą ligos dieną dėl karščiavimo iki 39,6 °C, galvos skausmo, pykinimo, taip pat vargino padidėjęs jautrumas garsui, šviesai. Apžiūrint konstatuoti teigiami meninginiai simptomai. Epideminė anamnezė: erkių įsisiurbimai Širvintų ir Trakų rajonuose. Pirmos karščiavimo bangos pacientas nestebėjo. Diagnozuota erkinio encefalito meningitinė ligos forma. Pacientas stacionare karščiavo tik vieną parą, visi kiti ligos simptomai ir požymiai išnyko 7 stacionarinio gydymo dieną, o 8 dieną pacientas išrašytas. Praėjus kelioms dienoms po išrašymo, pacientui vėl pradėjo skaudėti galvą, pradėjo tirpti galūnės, kairė veido pusė, liežuvis, atsirado pykinimas, galvos svaigimas, kūno temperatūra buvo normali. Praėjus savaitei nuo išrašymo, pacientas hospitalizuotas pakartotinai. Atvykus konstatuota horizontalus nistagmas ir teigiamas Kernigo simptomai. Pacientui atlikta kontrolinė lumbalinė punkcija, tyrimų rezultatai nurodyti 2 lentelėje. Po penkių dienų išryškėjo kairės pusės veido raumenų parėzė, paskirtas gydymas ceftriaxonu 2,0 × 1 į veną. Dar po dviejų dienų atsirado statinė ir dinaminė ataksijos. Atliktas ištyrimas dėl Laimo neuroboreliozės: IgM ir IgG klasės antikūnų neaptikta nei serume, nei likvore. Gydant antibiotikais, parėzė ryškėjo, todėl buvo paskirtas gydymas prednizolonu per os. Antrą kartą pacientas stacionare gydytas 18 dienų, po to nukreiptas reabilitaciniam gydymui. Po reabilitacinio gydymo pacientas visiškai pasveiko, liekamųjų reiškinijų nenustatyta.

5 atvejis. 26 m. moteris hospitalizuota 2009 m. birželio mėnesį, įtariant erkinį encefalitą. Erkė įsisiurbė gegužės mėnesį. Po dviejų savaitių pacientė febriliai karščiavo 3 dienas. Skaudėjo pakaušį, sprandą, ausį. Skausmai, nustojus karščiuoti, neišnyko. Po 17 dienų pacientė vėl sukarščiavo, atsirado pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, koordinacijos sutrikimas. Apžiūrint konstatuota statinė ir dinaminė ataksijos. Atlikti tyrimai: bendras kraujo tyrimas – be patologinių pokyčių, CRB – norma. Likvoro tyrimas: citozė – 346 × 10⁶/l, limfocitų – 100 %, baltymo – 1,132 g/l, gliukozė – 2,3 mmol/l (kraujyje 4,8). EEV IgM ir IgG antikūnų kraujo serume neaptikta. Žmogaus imunodeficit viruso (ŽIV) antikūnų, sifilio sukėlėjo ir leptospirozės sukėlėjų antikūnų kraujo serume taip pat neaptikta. Pacientė ambulatoriškai buvo tirta dėl Laimo ligos ir erkinio encefalito po pirmos karščiavimo bangos: EEV IgM, IgG, Bb IgM, IgG, Bb antigeno PGR metodu kraujyje neaptikta. Stacionare pacientei diagnozuotas virusinis meningoencefalitas, skirtas simptominis gydymas. Atliktoje galvos

smegenų KT patologinių pakitimų nestebėta. 34 ligos dieną pacientei išryškėjo dešinio veidinio nervo neuropatijos požymiai. Atlikti kontroliniai likvoro ir serologiniai tyrimai (2 lentelė). Taikytas gydymas Ceftriaxonu 2 g per parą 12 dienų, po to Doksiciklinu per os 200 mg per parą 4 dienas. Po gydymo likvoro tyrimas: citozė – 86 × 10⁶/l, limfocitų – 100 %, baltymo – 0,55 g/l, gliukozė – 2,7 mmol/l. Po gydymo mimikos raumenų parėzė išnyko.

6 atvejis. 29 m. vyras hospitalizuotas 2013 m. spalio mėnesį. Erkės įsisiurbimo nepastebėjo, dažnai lankėsi Vilkaviškio ir Alytaus rajono miškuose. Susirgo rugsėjo mėnesio pabaigoje, karščiavo 3 dienas iki 38,6 °C, skaudėjo ir svaigo galva. Po savaitės vėl sukarščiavo subfebriliai, atsirado nugaros, galvos skausmai, dar po penkių dienų atsirado dešinio veidinio nervo neuropatijos požymiai. Atlikti tyrimai: likvoro tyrimas citozė – 245 × 10⁶/l, limfocitų – 97 %, neutrofilų – 3 %, baltymo – 1,058 g/l, gliukozė – 3,1 mmol/l (kraujyje – 5,2 mmol/l), BB IgM ir IgG likvore neaptikti, kraujo serume Bb IgM ir IgG aptikti. Kiti tyrimai: bendras kraujo tyrimas, biocheminiai tyrimai – be patologinių pokyčių, EEV IgM ir IgG, ŽIV antikūnai kraujo serume neaptikti. Akių ligų gydytojo konsultacija: intrakranijinės hipertenzijos požymiai akių dugne. Taikytas gydymas Ceftriaxonu 2 g per parą 18 dienų, po to Doksiciklinu per os 200 mg per parą dar 5 dienas. Po gydymo Bb IgM ir IgG smegenų skystyje taip pat neaptikta (2 lentelė). Po gydymo mimikos raumenų judesiai viršutinėje dalyje atsistatė, lūpų asimetrija išliko.

Pacientų klinikiniai ir epidemiologiniai duomenys palyginimui pateikiami 1 lentelėje.

APTARIMAS

Šiame straipsnyje pateiktais klinikiniais atvejais siekiama parodyti, kad erkių platinamų ligų EE ir LNB koinfekcija endeminiuose regionuose yra įmanoma. Pagal Europos Neurologų Federacijos (EFNS) gaires LNB diagnozuojama, esant 3 kriterijams: būdingiems nervų sistemos pažeidimo simptomams, pleocitozei smegenų skystyje, intratekalinių specifinių Bb antikūnų sintezei [13]. Jeigu yra 2 iš minėtų kriterijų, diagnozuojama tikėtina neuroboreliozė. Intratekaliniai specifiniai Bb antikūnai gali būti neaptinkami ligos pradžioje, bet vėliau, praėjus 6–8 savaitėms nuo ligos pradžios, daugelių autorių duomenimis, beveik visada aptinkami [13, 14]. Esant LNB Bb spirochetos patenka į smegenų skystį. Būdinga stipri imuninės sistemos reakcija, pasireišianti smegenų dangalų uždegimu, leukocitų atsiradimu likvore. LNB atveju B limfocitai likvore sudaro 80 % visų limfocitų, t. y. daug daugiau, nei sergant kitomis neuroinfekcijomis [15]. Aktyvuoti *borelijų* B limfocitai gamina specifinius antikūnus intratekaliai. Kiekybinė specifinių intratekalinių antikūnų sintezė nustatoma apskaičiuojant antikūnų indeksą (AI). AI apskaičiuojamas, santykį specifinių antikūnų likvore su specifinių antikūnų kraujyje padalinus iš atitinkamos klasės bendrųjų antikūnų (IgM, IgG, IgA) likvoro ir kraujo santykio ($AI = Q_{spec} / Q_{Ig}$,

$Q_{\text{spec}} = \text{specIgG}_{\text{CSF}} / \text{specIgG}_{\text{ser}}$, $Q_{\text{Ig}} = \text{IgG}_{\text{CSF}} / \text{IgG}_{\text{ser}}$). Ši formulė tinka, esant monospecifinei intratekalinių antikūnų sintezei. Esant lėtinei neuroboreliozei, galima polispecifinė intratekalinė IgG sintezė, tuomet antikūnų indeksas skaičiuojamas dar papildomai panaudojant albuminų santykį: $\text{AI} = Q_{\text{spec}} / Q_{\text{lim}}$. Q_{lim} skaičiuojama pagal formulę, į kurią įeina likvoro ir kraujo albuminų santykis. Ūminei neuroboreliozei būdinga ir bendrųjų antikūnų sintezė, duominuojant IgM ($\text{IgM}_{\text{IF}} > \text{IgA}_{\text{IF}} > \text{IgG}_{\text{IF}}$). Esant lėtinei neuroboreliozei, dominuoja IgG bendrųjų antikūnų sintezė. Esant hematoencefalinio barjero pažeidimui, specifiniai IgG klasės antikūnai gali pasyviai patekti iš kraujo į smegenų skystį. Antikūnų indeksas parodo, ar antikūnai pateko iš kraujo į likvorą, ar jie yra sintezuojami intratekaliai. LNB diagnostikai ligos pradžioje, t. y. iki 6 savaičių nuo ligos pradžios, galima taikyti polimerazių grandininės reakcijos (PGR) metodą, tačiau šio metodo jautrumas yra nedidelis ir sudaro tik 30 % [14]. Prasidėjus intratekalinių specifinių antikūnų gamybai, itin sumažėja tikimybė aptikti neuroboreliozės sukėlėją. Labai svarbu pažymėti, kad specifiniai antikūnai po gydymo, pacientui pasveikus, smegenų skystyje išlieka ilgai, keletą metų [13, 14]. Klaidingai teigiami rezultatai galimi, sergant Epstein Baro viruso sukeltu meningitu (vaikams) ir nervų sistemos sifiliu. Dauguma 95 % LNB atvejų pasireiškia ūmine eiga, simptomai ir požymiai trunka trumpiau kaip 6 mėnesius, tai yra II Laimo ligos stadija. Kita dalis atvejų pasireiškia lėtine eiga, kai liga trunka ilgiau kaip 6 mėnesius, tai yra III Laimo ligos stadija. Visiems 4 mūsų pacientams buvo ūminė LNB. Būdingiausi neuroboreliozės pasireiškimo požymiai (sindromai) yra meningoradikulitas (Garin-Bujadoux-Bannwarth sindromas) ir vienpusis ar abipusis veidinio nervo neuritas. Šie sindromai gali pasireikšti atskirai arba kartu ir visada yra kartu su limfocitiniu meningitu. Šakneliniai skausmai būna labai stiprūs, nepraeina nuo analgetikų, vargina naktimis, pacientai negali gulėti, vaikšto naktimis, pacientai nuo nemigos išsenka, nukrinta jų kūno svoris. Pradėjus gydyti tinkamais antibiotikais, skausmai palaipsniui pradeda mažėti. Retesniais atvejais LNB gali pasireikšti ir kitų galvinių ar periferinių nervų pažeidimu. Iš pradžių gali būti pažeidžiamas vienas nervas, paskui kiti, t. y. pasireikšti dauginės mononeuropatijos sindromas. Visada, esant periferinės nervų sistemos pažeidimui, bus ir pleocitozė likvoro! Likvoras be uždegiminių pakitimų paneigia LNB diagnozę. CNS pažeidimas yra retesnis nei periferinės nervų sistemos (PNS), pasireiškia meningoencefalitu arba meningoencefalomielitu. Klinikiniai simptomai yra įvairūs, priklauso nuo pažeidimo lokalizacijos: smegenėlių ataksija, delyras, kognityvinių funkcijų sutrikimas, spastinės, hemi-, monoparezės, disfazija, apraksija, Parkinsono sindromas [13]. Esant mielitui, dažniausiai pažeidžiama baltoji medžiaga, liga pasireiškia spastine paraparazeze ir laidinio tipo jutimo sutrikimu. Aprašyti labai reti poliomieliito sindromo atvejai. Lėtinei neuroboreliozė pasireiškia lėtiniu progresuojančiu meningoencefalomielitu. Taigi, LNB klinikinė išraiška gali būti labai įvairi, todėl endeminėse vietovėse reikia žinoti laboratorinės diagnostikos kriterijus. Erkinis encefalitas yra ūminė centrinės ner-

vų sistemos infekcija, pasireiškianti uždegimu, t. y. meningitu, meningoencefalitu ar meningoencefalomielitu. Kartais kartu gali būti pažeidžiama ir PNS, šaknelės, galviniai ir periferiniai nervai (3, 4 atvejai). Erkiniui encefalitui labai būdinga bendrainfekciniai reiškiniai. Pirmas ligos požymis yra karščiavimas, kuris dažnai būna dvibangis, kūno temperatūra kartais siekia 40 °C. LNB atveju karščiuojama retai, ligos pradžia nebūna tokia ūmi, kaip erkinio encefalito. EE virusas pažeidžia nugaros smegenų pilkąją medžiagą, dėl ko kliniškai pasireiškia vangūs paralyžiai. EE diagnozė laboratoriškai patvirtinama nustatčius EEV IgM ir IgG antikūnus serume imunofermentinės analizės (ELISA) metodu [16]. Antikūnai aptinkami tik antros karščiavimo bangos metu. Pirma karščiavimo banga nėra nervų sistemos infekcija. Ligos pradžioje (pirmas 3 dienas) antikūnai aptinkami 96 % atvejų [16], todėl, įtariant erkinį encefalitą ir neaptikus specifinių antikūnų, tyrimą reikėtų pakartoti. Ligos pradžioje galima tirti EEV RNR smegenų skystyje PGR metodu. Tyrimo jautrumas yra žemas, kadangi virusų kiekis smegenų skystyje būna labai mažas [13, 16], todėl šis diagnostikos metodas kasdienėje praktikoje netaikomas. EEV RNR smegenų skystyje tikslinga būtų tirti, esant sunkiai ligos formai, kai ligos simptomatika ir epidemiologinė anamnezė būdinga EE, o antikūnai kraujo serume neaptinkami, taip pat kai dėl tam tikrų imunodeficitinių būklių imunoglobulinai nesintezuojami. Kartais ligos pradžioje aptinkami tik IgM klasės antikūnai. Tada serologinį tyrimą reikia kartoti po 7–10 dienų ir, jeigu EEV IgG nepatinkami, EE diagnozė atmetama. EEV IgM ir IgG būna klaidingai teigiami, jeigu asmuo būna sirgęs flavivirusų sukeltomis ligomis ar skiepytas nuo šių ligų. Tokiais atvejais EE diagnozė laboratoriškai patvirtinama, antikūnus nustatčius neutralizacijos reakcijos metodu [16]. Jeigu suserga nuo EE vakcinuotas pacientas, kuriam nesudarė imunitetas, diagnozė patvirtinama nustatčius EEV IgG avidiškumą arba specifinių intratekalinių antikūnų sintezę nuo 10 ligos dienos. Esant vakcinacijos nesėkmei, kartais ligos pradžioje atsiranda tik IgG klasės antikūnų. Tokiais atvejais EEV IgM nustatymas po 10 dienų patvirtintų diagnozę.

EE inkubacijos periodas yra nuo 4 dienų iki 4 savaičių [16], ūminės LNB – nuo 1 iki 12 savaičių [12]. Taigi, nors LNB inkubacijos periodas yra ilgesnis, abiejų ligų inkubacijos periodai gali ir sutapti. Abi ligos kartu gali pasireikšti ir esant užsikrėtimui nuo kelių erkių, kadangi kai kuriems pacientams sezono metu įsisiurbia daug erkių (1 atvejis).

Šio darbo trūkumas – Bb antikūnai smegenų skystyje nustatyti tik kokybiniu tyrimu, AI neskaičiuotas, taigi neįrodyta, kad Bb antikūnai buvo sintezuoti intratekaliai. Šiuo metu Lietuvoje nėra galimybės nustatyti intratekalinius antikūnus. Tikėtina, kad šis tyrimo metodas bus taikomas ateityje ir LNB bus diagnozuojama pagal EFNS rekomendacijas. Mūsų atvejais nuo 2011 m. Bb antikūnai likvoro ir kraujyje buvo nustatyti kokybiniais Serion ELISA *classic* testais (Vokietija). Nors abiems ir EE, ir LNB sirgusiems pacientams Bb IgM likvoro nustatyta tik kokybiniu tyrimu, mes įsitikinę, kad specifiniai IgM buvo aptikti dėl borelijų buvimo likvoro. IgM klasės antikūnai, pasy-

viai hematoencefalinio barjero nepraėina [14, 17]. Ligos pradžioje Bb IgG antikūnai gali būti neaptinkami. Diagnozei patvirtinti pakanka tik vienos klasės intratekalinių antikūnų nustatymo [14, 17]. Sifilis abiem pacientams buvo paneigtas, o pacientų amžius ir klinikinė simptomatika – nebūdinga EBV infekcijai. Abiem atvejais LNB pasireiškė tipiškais simptomais: pirmu atveju – veido raumenų parėze, kuri, paskyrus prednizoloną, progresavo, antru atveju – tipiškais naktiniais šakneliniais skausmais, kurie praėjo tik nuo antibiotikų.

Itin sunku diferencijuoti šias ligas tais atvejais, kai EE ir LNB klinikinės išraiškos yra panašios. Kaip rodo 3 ir 4 atvejai, ir sergant erkiniu encefalitu gali pasireikšti tipiški neuroboreliozės simptomai: veido raumenų parėze ir šakneliniai skausmai. Šiais atvejais Bb antikūnai nebuvo aptikti nei likvoro, nei serume, ir, taikant simptominį gydymą, pacientai pasveiko. 5 ir 6 atvejai parodo, kad ne tik EE, bet ir LNB gali pasireikšti dvibangiu karščiavimu. Kai, esant karščiavimui, pasireiškia veidinio nervo neuropatija, LNB dažnai įtariama, tačiau kitais atvejais LNB ne visada diagnozuojama laiku. 5 atveju liga iš pradžių pasireiškė tipiškais EE simptomais, t. y. dvibangiu karščiavimu ir dinamine ataksija, o laboratoriskai patvirtinta buvo LNB. Keista, kad Bb IgM kraujo serume aptikti, o smegenų skystyje – ne. Mokslinių tyrimų duomenimis, intratekalinių antikūnų sintezė prasideda anksčiau nei serume. Todėl, įtariant LNB ir neaptikus specifinių antikūnų serume, ligos pradžioje diagnozės paneigti negalima, būtina tirti likvorą. Mūsų atveju Bb IgM smegenų skystyje galėjo būti neaptikti dėl nepakankamo tyrimo metodo jautrumo. Šiuo atveju diagnozei pagrįsti yra svarbi serokonversija, kadangi prieš hospitalizaciją Bb antikūnai serume nebuvo aptikti, o po kelių savaičių ir IgM, ir IgG aptikti. Patogmoninių tik EE ar LNB simptomų nėra, todėl būtina abi ligas patvirtinti laboratoriskai ir kuo dažniau tirti dėl abiejų ligų, ypač esant klinikinėms ir epidemiologinėms indikacijoms, pvz., daug erkių įsisiurbimų. 6 atveju diagnozuota tikėtina LNB, kadangi smegenų skystyje antikūnų neaptikta. Viena iš priežasčių gali būti ta, kad tyrimas atliktas nepraėjus 8 savaitėms nuo ligos pradžios, kita – antikūnai likvoro buvo nustatomi kokybinio metodu, o kiekybinio metodo, t. y. AI skaičiavimo, jautrumas yra didesnis [14, 17, 18].

Lenkijoje 2011 m. atliktame retrospektyviniame tyrime pateikiami duomenys apie erkinių encefalitą per pastaruosius 15 metų. Taip pat pateikiami duomenys apie EE ir LNB koinfekcijos atvejus: 16 % tirtųjų buvo įtarta ši koinfekcija, neuroboreliozės diagnozė patvirtinta tik 1,9 % atvejų. Pastebėta, kad, esant LNB, dažniau pasireiškia periferinių nervų pažeidimai, likvoro pleocitozė dažnai siekia $> 300/\text{mm}^3$, o baltymo koncentracija yra didesnė nei izoliuoto EE atveju [19].

Slovėnijoje atlikto tyrimo metu EE ir LNB koinfekcija buvo diagnozuota 3,6 % pacientų, sergančių ūminiu meningitu ir meningoencefalitu [20].

Kai kurių autorių nuomone, kartu užsikrėtus EE ir LL sukėlėjais, susirgus EE, padidėja rizika susirgti ir Laimo neuroboreliozė, kadangi yra pažeidžiamas hematoencefalinis barjeras [21]. Literatūroje yra aprašyti koinfekcijos

atvejai, kuriems buvo būdinga sunkesnė ir ilgesnė ligos eiga, užsitęsęs sveikimo periodas [21].

Yra svarbu diagnozuoti šias dvi ligas, kadangi jos skiriasi gydymo galimybėmis. Laimo ligos atveju yra specifinis gydymas antibiotikais. Erkinio encefalito atveju taikomas simptominis gydymas. Erkinio encefalito profilaktikai sėkmingai taikoma vakcina, kuri yra saugi ir veiksminga.

IŠVADA

Laimo ligos ir erkinio encefalito endeminėse vietovėse pacientus, sergančius aseptiniu meningitu ar encefalitu, atsižvelgiant į epidemiologines indikacijas, tikslinga tirti dėl abiejų šių erkių platinamų ligų, nors klinikiniai duomenys būtų būdingesni vienai ar kitai ligai.

Interesų konflikto nėra.

Literatūra

- Mickienė A, Laiškonis A, Gunther G, Vene S, Lindquist L. Tick born encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long – term prognosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35(60): 650–8.
- Varis A, Oksi J, Jarvelainen H. Central nervous system infection-tick-borne encephalitis, neuroborreliosis or both? *Duodecim* 2011; 127(1): 75–9.
- Bender A, Jager G, Scheuerer W. Two severe cases of tick borne encephalitis despite complete active vaccination – the significance of neutralizing antibodies. *J Neurol* 2004; 25(1): 353–4.
- Kristoferitsch W, Stanek G, Kunz C. Double infection with early summer meningoencephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 11(1): 861–4.
- Cimperman J, Maraspin V, Lotric Furlan S, et al. Double infection with tick borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 11(4): 620–2.
- Cimperman J, Maraspin V, Lotric Furlan S, et al. Concomitant infection with tick borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with acute meningitis or meningoencephalitis. *Infection* 1998; 26: 160–4.
- Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, et al. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 392–6.
- Logina I, Kruminė A, Karelis G, Elsonė L, Viksna L, Rosentale B, Donaghy M. Clinical features of double infection with tick borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(12): 1350–3.
- Amosov ML, Lesniak OM, Obratsova RG, et al. Clinical characteristics of tick borne encephalitis complicated by Lyme borreliosis. *Vopr Virusol* 2000; 45: 25–8.
- Hildebrandt AJ, Fritsch S, Sachse W, Dorn D, Straube E. Co-circulation of emerging tick-borne pathogens in middle Germany. *Vector Zoonot* 2010; 11(5): 533–7.

11. Suss J. Tick borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia – an overview. *Journal of Home Page* 2011; 2: 2–15.
12. Korenberg EI, Gorban LY, Kovalevskii YV, Frizen VI, Karavanov AS. Risk for human tick-borne encephalitis, borreliosis, and double infection in the pre-ural region of Russia. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3): 459–62.
13. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 8–16.
14. Zimmermann K, Kuhn H-J, Linke E. *Praktische Liquordiagnostik in Frage und Antwort. 2 überarbeitete Auflage.* Dresden, 2011.
15. Rupprecht TA, Plate A, Adam M, Wick M, Kastenbauer S, Schmidt, et al. The chemokine CXCL 13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation* 2009; 6(42): 1–11.
16. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Gunther G, Bengner M, Franzen-Rohl E, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults; diagnosis and management. *Drugs* 2013; 73: 131–58.
17. Reiber H, Peter JM. Cerebrospinal fluid analysis: disease – related data patterns and evaluation programs. *Journal of Neurological Sciences* 2001; 184: 101–22.
18. Dessau RB. Determination of the CSF/Serum antibody index for the diagnosis of the Lyme Neuroborreliosis. Methodological consideration. The Abstract in the 13 international Conference on Lyme Neuroborreliosis and Other Tick – borne diseases; 2013.
19. Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, Grygorczuk S, Kondrusik M, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993–2008 – epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *European Journal of Neurology* 2011; 18: 673–9.
20. Korenberg EI. Problems in the study and prophylaxis of mixed infections transmitted by ixodid ticks. *J Med Microbiol* 2004; 293(37): 80–5.
21. Broker M. Following a tick bite: double infections by tick-borne encephalitis virus and the spirochete *Borrelia* and other potential multiple infections. *Zoonoses and Public Health* 2012; 59: 176–80.

D. Radzišauskienė, K. Žagminas, I. Regelskytė

TICK BORNE ENCEPHALITIS, LYME NEUROBORRELIOSIS OR COINFECTION

Summary

The Baltic region is an endemic focus with one of the highest incidence in Europe for both tick borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by ticks. It has been known for a long time that some species of the ticks can carry several different pathogens at the same time. Double infections with tick borne encephalitis virus in combination with *Borrelia* have been identified, so single tick bite has the potential to transmit both infections to humans. Tick borne encephalitis is the infection of central nervous system. Lyme disease is a multisystem organ disorder most often presenting with erythema migrans and affecting the nervous system in 10% to 15% of cases. Nervous system disorders present as aseptic meningitis, meningoradiculitis, which is the most common presentation of Lyme neuroborreliosis, and cranial and spinal neuropathies, where the seventh cranial nerve is most often involved. Tick borne encephalitis typically presents with biphasic fever, symptoms of cerebellum, and extrapyramidal system in the second phase. The clinical presentation of both diseases can vary widely, the clinical features are non-specific, so the diagnosis must be established laboratory. In this report we describe 2 cases of coinfection of tick borne encephalitis and Lyme neuroborreliosis. We also present for comparing 2 cases of tick borne encephalitis, which developed typical symptoms of Lyme neuroborreliosis, and 2 cases of Lyme neuroborreliosis, which presented of tick borne encephalitis like symptoms at the very onset of the disease. We recommend the patients with tick exposure presenting with acute neurological symptoms in areas endemic for both Lyme borreliosis and tick borne encephalitis investigate for both disease, though the initial clinical symptoms suggest for only one of these to infections.

Keywords: facial neuropathy, intrathecal antibodies, Lyme neuroborreliosis, lymphocytic meningitis, tick borne encephalitis.

Gauta:
2014 12 10

Primta spaudai:
2015 01 05