

DERLEME

Nöroborrelyoz

Esra KAZAK¹, Nesrin YILMAZ HELVACI², Safiye HELVACI¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi*'nin etken olduğu, artropod aracılı bir hastalık olup, multisistemik tutulum gösteren klinik bulguları ile tüberküloz, bruselloz, sifiliz gibi 'büyük taklitçi' enfeksiyon hastalıkları arasındadır. Hastalık esnasında görülen çok sayıda nörolojik belirtinin varlığı "nöroborrelyoz" adlı antijenin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Spirokete karşı immünolojik yanıt ve etkenin direkt hasarı hastalığın klinik bulgularını da belirlemektedir. Etken menenjit, kraniyal nörit, fasiyal paralizi, kronik ensefalomyelit, spastik paraparezi ve hatta mental değişiklikler ile seyreden pekçok farklı nörolojik tablodan sorumlu tutulabilir. Erken tanı ve tedavi, hastalığın ilerlemesinin yanı sıra bakterinin persiste etmesini de önler. Vektör olan kene türlerinin ülkemizde de bulunması nedeni ile nöroborrelyoz ayırıcı tanımızda yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Lyme. Nöroborrelyoz. *Borrelia burgdorferi*.

Neuroborreliosis

ABSTRACT

Lyme disease, that's causative agent *Borrelia burgdorferi*, is an arthropod-borne disease. This disease is among the "great imitator" infectious diseases like tuberculosis, brucellosis and syphilis, due to its multisystem clinical involvement. The presence of multiple neurological signs during the disease has led the entity named as "neuroborreliosis". The immunological response against the spirochete and direct damage of the agent determines the clinical manifestations of the disease. The agent may be responsible for many different neurological diagnosis as meningitis, cranial neuritis, facial paralysis, chronic encephalomyelitis, spastic paraparesis, and even mental changes. Early diagnosis and treatment prevents the persistence of the bacteria as well as the progression of the disease. Because of the presence of the tick vector species in our country, the neuroborreliosis should be included in our differential diagnosis.

Key Words: Lyme. Neuroborreliosis. *Borrelia burgdorferi*.

Lyme hastalığı, *Borrelia burgdorferi*'nin etken olduğu bir enfeksiyon hastalığı olup, adını ilk defa 1975 yılında, cilt lezyonları sonrası artrit gelişen çocukların tanımlandığı Amerika Birleşik Devletleri Connecticut eyaleti'nin Lyme kasabası'ndan almıştır. Bu ülkedeki en önemli endemik zoonozdur¹. Ülkemizde 1990 yılından itibaren antikör pozitifliklerinin yanı sıra olgular da bildirilmeye başlanmıştır²⁻⁹. Lyme hastalığı multisistemik tutulum gösteren klinik bulguları ile tüberküloz, bruselloz, sifiliz gibi 'büyük taklitçi' enfeksiyon hastalıkları arasına girmiştir. Hastalık esnasında görülen çok sayıda nörolojik belirtinin varlığı

"nöroborrelyoz" adlı antijenin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Etioloji ve Epidemiyoloji

Etken olan *Borrelia burgdorferi* 10-30 µm uzunluğunda ve 0,2-0,3 µm genişliğinde bir spirokettir. Yapısında protoplazmik silendir, periplazmik aralık, bu aralıkta mikroorganizmanın hareketini sağlayan endoflajella ve dış membran vardır. Mikroorganizmanın toksinleri yoktur, başlıca virülans faktörleri dış membran proteinleri ve flajellar antijenidir. Dış membran proteinleri (Osp A, B, C, D, E, F) oldukça immünojeniktir. Genetik yapısında lineer kromozomu ve multipl plazmidleri vardır. Kemiriciler *B.burgdorferi*'nin başlıca rezervuarıdır. Etken insana *Ixodes* cinsi kenelerin ısırması ile bulaşır. Amerika'da *I.scapularis* ve *I.pacificus*, Avrupa'da *I.ricinus*, Asya'da *I.persulcatus* kene türleri hastalığı bulaştırmaktadır. Mikroorganizmanın bulunduğu *B.burgdorferi sensu lato* kompleksi

Geliş Tarihi: 22.01.2013

Kabul Tarihi: 18.06.2013

Dr. Esra KAZAK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 224 295 41 23
e-posta: eskazak@uludag.edu.tr

içinde *B.burgdorferi sensu stricto*, *B.garinii* ve *B.afzelii* türleri yer almaktadır. *B.burgdorferi sensu stricto* başlıca Kuzey Amerika'da, ayrıca Avrupa ve Asya'da da enfeksiyonlara yol açmaktadır. *B.garinii* ve *B.afzelii* ise Avrupa ve Asya'da enfeksiyon nedenidir¹.

Patogenez

Lyme hastalığının patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. *Borrelia burgdorferi* yaşamını sürdürmek için hem vektör, hem de konak savunma sistemine karşı koymak zorundadır. Bakteri keneye geçtiği ilk saatlerde, önce bir adhezyon proteini olan dış yüzey proteini A (OspA) eksprese eder ve OspA için kene reseptörü (TROSPA) aracılığı ile kenenin sindirim sistemine tutunur¹⁰. Soğuk aylarda kene sindirim sisteminde dormant durumda yaşar. Sıcak aylarda ise kene beslenirken, nötrofiller için uyarıcı olan OspA gibi belirli proteinlerin üretimi azalır, OspC gibi diğer immünojenik proteinlerin üretimi artar. OspC kene tükrük bezinde bulunan, CD4+ T hücre aktivasyonunu ve komplemanı inhibe edici bir protein olan Salp 15'e bağlanır^{1,11}. Bu sayede spiroket keneye memeli kanı ile geçen immün hücrelerden korunur. Kene tükürüğünde Salp 15'in yanında Salp 20 gibi başka memeli kompleman sistemini engelleyici maddeler de vardır¹².

Kenenin yapışması ile memeli vücuduna geçen ve kenenin ısırıldığı yerde çoğalan *Borrelia burgdorferi*'ye karşı konaktaki ilk inflamatuvar yanıt deride oluşan eritema migrans lezyonudur. Haftalar içinde bakteri hematogen yolla birçok yere yayılır. Endoflajellası ile hareketli olan spiroket ekstrasellüler sıvılardan ve hücre membranlarından geçebilmektedir. Bakterinin yayılımını kontrol etmek için hem doğal, hem de edinilmiş immün yanıt gerekmektedir. Etkenin membran lipoproteinlerinin B lenfositleri üzerine mitojenik etkisi sonucu önce özgül IgM yanıtı oluşur. Edinilmiş IgG yanıtı da aylar içinde artar. Bu oluşan antikorlar bakterinin opsonizasyonu ve öldürülmesinde önemli rol oynar.

Borrelia burgdorferi yayılmak için konak hücre ve doku matrikslerindeki proteoglikanlara, integrinlere veya glikoproteinlere bağlanır¹. Cilt ve diğer ekstrasellüler doku matriksleri boyunca yayılması, plazminojen ve aktivatörlerinin spiroket yüzeyine bağlanması ile hızlanır^{13,14}. Bakteri, çevresindeki ekstrasellüler matriksi parçalayan metalloproteinaz 9'un sentezini de uyarır¹⁵. Spiroket proteinlerinin kollajen dokuya afinitelerinin fazla olması nedeniyle kalp, sinir sistemi, eklem gibi yerlerde kollajen fibrillere bağlanır. Bakterinin decorin binding proteinleri(Dbp) A ve B ile kollajenin proteoglikan yapısındaki decorine bağlandığı bildirilmiştir^{16,17}. Rupprecht ve ark. *B.garinii*'nin nöronlara adhezyonun OspA'nın proteoglikan ile

etkileşimi sayesinde olduğunu in vitro göstermişlerdir¹⁸.

Aktif bir immün yanıtı rağmen *Borrelia burgdorferi* yayılma süresince yüzey proteinlerinin antijenik ekspresyonunu azaltarak ve belirli konak immün yanıtı zayıflatarak yaşayabilir. Bakteri ayrıca dış membran yüzey proteini VlsE'deki antijenik değişiklikler ile konak savunma sisteminden kaçabilmektedir¹⁹. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* ve *B. afzelii* konak kompleman regülatörleri ile etkileşime giren yüzey proteinleri eksprese eder. Bu proteinlere örnek olarak CRASP1-5'i (complement regulator acquiring surface proteins), kompleman inhibitörü faktör H bağlayan dış membran OspE/F paraloglarını, protektin olarak da bilinen CD59 gibi kendi kompleman bağlayıcı proteinlerini sayabiliriz. Bu sayede bakteri konağın içinde dahi komplemana bağlı lizise direnir^{1,20}. Ayrıca *B.burgdorferi* bakteriye özgü immün komplekslerdeki antikorları bağlayarak inaktive edebilen antijenler üretir. Bu da opsonizasyonu ve dolayısıyla bakterinin etkili bir şekilde öldürülmesini engelleyebilir. Bunun yanı sıra konak immün sistemini yenmek için anti-inflamatuvar sitokinleri de uyarabilmektedir. Nitekim *B.burgdorferi*'nin konak savunmasını zayıflatmak için mononükleer hücrelerde IL-10 sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir²¹.

Nöroborrelyoz oluşumunda *B.burgdorferi*'nin sinir sistemine verdiği direkt ve indirekt etkisi rol oynamaktadır. Etkenin santral sinir sistemine(SSS) geçişi enfeksiyonun erken döneminde görülmektedir. Kuzey Amerika'daki suşlarda etken daha çok hematogen yolla SSS'ye ulaşırken, Avrupa'da bu geçiş periferik sinirler yolu ile olmaktadır. Bakteri serebral veya spinal damarlara ulaştıktan sonra endotelial hücrelere bağlanmaktadır. Sellati ve arkadaşları insan umbilikal ven endotel hücrelerini kullanarak, *Borrelia burgdorferi* lipoproteinlerinin vasküler endotel aktivasyonundaki rolünü araştırmışlardır. Bakterinin E-selektin, VCAM-1, ICAM-1 gibi endotel adhezyon moleküllerinin sentezini arttırdığı, bunun da damar endoteli boyunca nötrofillerin göçü ile sonuçlandığını göstermişlerdir^{22,23}.

Grab ve arkadaşları geliştirdikleri insan beyin mikrovasküler endotel hücrelerini içeren in vitro kan beyin bariyeri modeli ile bakterinin bariyerden geçişinde endotelial hücrelerdeki Ca⁺⁺ sinyal sisteminin önemli olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar insan nörotropik *Borrelia burgdorferi* suşlarının kan beyin bariyerini geçişinde MMP-1 ve plazmin gibi konak hücre proteazlarının gerekli olduğunu da vurgulamışlardır²⁴.

Borrelia burgdorferi'nin kapiller membrana bağlanması kapiller geçirgenlikte değişikliğe ve yanındaki astroglial membranda fokal inflamasyona sebep olur. Daha sonra spiroket oligodendroglial hücrelere hasar vererek demiyelinizasyona yol açabilir. İn vitro çalışmalarda *Borrelia burgdorferi*'nin insan nöroglial ve

Nöroborrelyoz

kortikal hücelere yapışarak içeriye girdiği, direkt sitopatik etkisi olmamasına rağmen içeri alınan spiroketlerin yaşadığı gösterilmiştir. Bu durum eğer in vivo'da da gerçekleşiyorsa, spiroketin immün yanıtta kaçma mekanizmalarından birisi olabilir²⁵. *Borrelia burgdorferi*'nin nöral hücelere yapışması sonrası, muhtemelen OspA gibi yüzey lipoproteinleri nöral hüceleri uyarmaktadır. Proinflamatuvar sitokin ve kemokinler aracılığı ile apoptoz ve astrogliozun uyarılması ile hasar ortaya çıkar²⁶. Nitekim bakteri SSS'e girer girmez önce monosit, makrofaj veya dendritik hüceler gibi lokal immün hüceler ile karşılaşır. Bu hücelerin ürettiği IL-6, IL-12, IL-18 veya IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi, CXCL12 ve CXCL13 kemokinlerin düzeyleri nöroborrelyozlu hastalarda SSS'de artmış olarak bulunur²⁷. Kemokinler ise diğer immün hüceleri inflamatuvar odağa çekerler.

Spiroketler nörotoksik olan ve otoimmün reaksiyonları uyabilen IL-6 veya TNF- α gibi sitokinlerin sentezini glial hücelerde arttırabilirler. Pachner ve ark. yaptıkları araştırmada IL-6'nın nöroborrelyozlu hastalarda SSS'de yüksek seviyelerde eksprese edildiğini göstermişlerdir²⁸.

Konak hüceler sitokin ve kemokinlerin yanı sıra, spiroketlere yanıt olarak nörotoksik ürünler de salgılamaktadırlar. Halperin ve Heyes'in yaptıkları çalışmada *Borrelia burgdorferi* ile enkübe edilmiş makrofajların kinolonik asit ürettiği gösterilmiştir. Nörotoksik olabilen kinolonik asitin seviyeleri BOS'da lökosit artışı ile uyumlu bulunmuştur. Bu seviyeler SSS inflamasyonu olan hastalarda daha yüksek, Lyme ensefalopatisi olanlarda daha düşüktür. Sinaptik plastisiteye katılan ve N-metil-D-aspartat (NMDA) agonisti olan kinolonik asitin varlığı pek çok Lyme hastasında görülen kognitif bozuklukların bir nedeni olabilir²⁹.

Enfeksiyon sırasında *Borrelia burgdorferi* yüzey lipoproteinleri ile konak antijenleri arasında moleküler benzerlik nedeniyle reaksiyon veren otoantikolar ortaya çıkmaktadır. Araştırmacılar *Borrelia burgdorferi* OspA proteini ile aynı aminoasit sekansları paylaşan nöral yapılar tespit etmişler ve OspA'ya karşı gelişmiş antikoların in vitro insan beyin, spinal kord, dorsal kök ganglionları ile reaksiyona girdiğini göstermişlerdir³⁰. Lyme hastalarının serumlarında nöral antijenler ile çapraz reaksiyona giren *B.burgdorferi*'nin flajellinine karşı IgM antikoları saptanmıştır³¹. Son zamanlarda yayınlanan, antibiyotik ile tedavi edilmiş bir nöroborrelyoz hastasında daha sonra otoimmün aracılı polinöropati geliştiği ve intravenöz immünglobulin tedavisine iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu hastada motor sinirlerin myelininde yer alan bir glikolipid olan GM1'e karşı IgM tipi antikolar saptanmıştır³².

Borrelia burgdorferi'nin endotel hücelere adhere olma ve penetrasyon yeteneği vardır. Nöroborrelyozda endotelial hücelerin aktivasyonu ve arkasından inf-

lamatuvar medyatörlerin salınımı ile fokal vaskülit gelişebilir ve bu durumun patogenezdaki başlıca mekanizmalardan birisi olduğu düşünülmektedir³³. Santal sinir sisteminde serebral kortekste çoğunluğu T helper hücre olan perivasküler mononükleer dağınık hücre infiltratları görülebilir. İnfiltratlara bazen hafif spongioform değişiklikler, mikrogial hücelerde fokal değişiklik, leptomeninkslerin lenfosit ve plazma hüceleri ile infiltrasyonu eşlik edebilir. Bir çalışmada radyolojik görüntüleme yöntemleri ile SSS'de vasküler lezyonlar gösterilmiş olup üç nöroborrelyozlu hastanın ikisinde beyin dokusu örneklerinde etken PCR ile gösterilmiş, bir hastanın ise BOS kültüründe üretilmiştir. Bu hastaların topisi ile alınan beyin biyopsilerinde perivasküler veya vaskülitik inflamasyon saptanmış, fatal seyreden bir hastanın periventriküler beyaz cevherinde ise geniş demiyelinizan alanlar tespit edilmiştir³³.

Klinik Bulgular

Lyme hastalığının kuluçka süresi 3-32 gün arasındadır. Hastalığın üç evresi vardır: Erken lokalize evre, erken disseminasyon evresi ve geç evre(persistan enfeksiyon). Hastalık asemptomatik seyir de gösterebilir. Erken lokalize enfeksiyonun belirtisi patognomonik bir bulgu olan eritema migrans(EM). Lezyon kenenin ısırıldığı yerde makül veya papül şeklinde başlayarak, günler içinde spiroketin deride hareketine bağlı olarak 5 cm'den 30 cm çapa kadar genişleyen yuvarlak veya oval bir eritem halini alır. Ortası kırmızıdır. Çevreye doğru soluklaşarak ilerler ve bu nedenle çoğu zaman "öküz gözü" görünümündedir. Orta kısmı bazen endüre, veziküler veya nekrotik olabilir. Genellikle ağrısız ve kaşıntısızdır³⁴. Kene ısırması sonrası ilk saatler içinde oluşan annüler eritem kene tükürüğüne karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonudur, EM değildir. Eritema migrans haftalarca kalabilir. Enfekte kişilerin % 70-80'inde görülür. Yorgunluk, hafif ateş, başağrısı, miyalji, artralji gibi flu-like semptomlar tabloya eşlik eder³⁵. Lenfadenopati saptanabilir.

Erken disseminasyon dönemi spiroketin hematogen yayılımı sonrası gelişir. Sekonder ve çoklu EM'lar, eklem ve kas ağrıları ortaya çıkabilir. Olguların % 5'inde atriyoventriküler blok gelişebilir. Tedavi görmemiş olguların % 10-15'inde spiroketin kan-beyin bariyerini geçerek oluşturduğu enfeksiyon sonucunda nörolojik patolojiler ortaya çıkmaktadır³⁶. Nöroborrelyozda hem SSS ve hem de periferik sinir sistemi (PSS) tek başına veya aynı anda etkilenebilir³⁷. Tablo I'de nöroborrelyozda görülen başlıca nörolojik tablolar gösterilmiştir.

Geç evrede (persistan enfeksiyon) büyük eklemleri tutan ve uzun süren artrit (monoartiküler veya oligoartiküler) atakları gelişebilmektedir. Başlıca diz eklemi tutulur. Artrit çoğu zaman antibiyotiklere iyi cevap

verir. Avrupa'da *B.afzelii* enfeksiyonuna bağlı yıllar sonra ekstremitelerde uçlarında morumsu renkte sklerotik ve atrofik lezyonlar gözlenir. Bu tablo "akrodermatitis kronika atrofikans" olarak adlandırılmıştır. Amerika'da Lyme hastalığının başlıca bulguları EM, artrit ve aseptik menenjit iken, Avrupa ve Asya'da ağrılı radikülit ve akrodermatitis kronika atrofikans'dır¹.

Tablo I- Nöroborrelyozda Klinik Tablolar*

Evre	Klinik Tablo
Erken Disseminasyon Evresi (Evre 2)	Menenjit
	Kraniyal nörit
	Fasiyal paralizi
	Motor veya sensoriyel radikulonörit
	Ensefalit, ensefalomyelit
	Transvers miyelit
	Mononöropati multipleks
	Akut brakial, lumbosakral pleksopati
	Optik nörit, korioretinit, retinal vaskülit
	SSS vasküliti
Psödötümör serebri	
Geç Disseminasyon Evresi (Evre 3)	Kronik ensefalopati
	Kronik ensefalomyelit
	Kronik aksonal polinöropati
	Radikülopati
	Brakial, lumbosakral pleksopati
	Mononöropati
	Mononöropati multipleks
	Polinöropati
	Kraniyal nöropati
	Spastik paraparezi
	SSS vasküliti
Mental değişiklikler	
Demans	

* Kaynak 1 ve 38'den uyarlanmıştır.

Oschmann ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada nöroborrelyozlu 330 hasta kliniği ve laboratuvar bulguları ile 10 ana grupta toplanmıştır. Hastalığın ikinci evresinde spinal meningoradikülopati (%37), kraniyal ve spinal meningoradikülopati (%29), kraniyal meningoradikülopati (%9), meningomyeloradikülopati (%5), menenjit (%4), meningoensefaloradikülopati (%4), mononöropati ve polinöropati (%3), ikinci ve üçüncü evrede serebrovasküler olaylar (%1), üçüncü evrede kronik progresif ensefalomyelit (%6), kronik mononöropati ve polinöropati (%2) görülmektedir³⁹. Lenfositik menenjit hastalığın başlangıcından haftalar sonra *B.burgdorferi*'nin direkt SSS invazyonu sonrası ortaya çıkar. Kronik seyir gösterir. Başağrısı, hafif ateş, bulantı, kusma, fotofobi ve göz hareketlerinde ağrı ortaya çıkar. Mental durum değişiklikleri görülebilir. Semptomlar dalgalanma göstermektedir. Hastalarda Kernig ve Brudzinski negatiftir. Muayenede sadece aşırı fleksiyonda ense sertliği ortaya çıkmaktadır⁴⁰. Beyin omurilik sıvısındaki(BOS) hücre sayısı genellikle 100 hücre/mm³'ün üzerindedir. Lenfosit hakimiyeti vardır. Protein miktarı 200-300 mg/dl'yi aşmaz. Glukoz seviyesi genellikle normaldir veya hafif düşük bulunabilir. İzole lenfositik menenjit olabilir, ancak hastalığın erken döneminde tabloya sıklıkla kraniyal nörit ve/veya radikulonörit eşlik edebilir. Nadiren ensefalomyelit ile beraber de olabilir. Lyme ensefalomyeliti veya meningoensefalit tablosu Multipl Skleroz(MS) ile karışabilir. Beyinde ve spinal kordda Magnetik rezonans görüntüleme(MRG) ile saptanabilen fokal parankimal beyaz cevher lezyonları gelişmektedir. BOS'da pleositoz yanında *B.burgdorferi*'ye özgü antikorlar saptanır. Bu olgular antibiyotik tedavisine iyi cevap verir. Santral sinir sistemi etkilenmesi en sık lokal inflamasyona bağlı menenjite neden olmakla beraber, nadiren parankimal tutulum da görülmektedir⁴¹.

Lyme hastalığında SSS tutulumunun başlıca belirtilerinden birisi de kraniyal sinir tutulumudur. En çok fasiyal sinir etkilenmektedir. Endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda periferik fasiyal paralizi olgularının % 10-25'inin nedeninin Lyme enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir^{35,42}. Çocuklarda bu oran % 50'lere çıkmaktadır⁴³. Bunların çoğunda BOS'da hücre ve protein artışı gibi anormallikler de görülebilmektedir⁴⁴. Olguların yarısında veya 2/3'ünde bilateral olabilir. Fasiyal paralizi olan hastalarda Bell paralizisinden farklı olarak sistemik semptomlar da vardır (halsizlik, başağrısı, artralji, miyalji) ve sıcak mevsimlerde görülmektedir⁴⁵. Fasiyal paralizi hastalığın çok erken döneminde ortaya çıkmaktadır. Serolojik testler bile bu dönemde negatif bulunabilir. Bazen EM ile beraberdir. Endemik bölgelerde periferik fasiyal paralizili hastalara kortizon verilmeden önce Lyme hastalığının araştırılması önerilmektedir⁴⁶. Nöroborrelyozda *N.olfactorius* hariç diğer kraniyal sinirler de tutulabilir.

Radikulonörit motor ve/veya sensoriyel olabilir. Semptomları haftalar veya aylarca kalabilir. Radiküler ağrı, bir veya daha fazla dermatomda lokalizedir. Etkilenmiş dermatomlar bir ekstremiteyi veya gövdeyi içerebilir ve bu durum diyabetik trunkal nöropati kliniği ile karışabilir. Hastaların ağrıları özellikle geceleri artış göstermektedir. Parezi de eşlik edebilir. Radikulonörit antibiyotik tedavisine iyi cevap verir⁴⁰. Enfeksiyonun erken döneminde Avrupa'daki nöroborrelyoz hastalarının % 85'inde *Borrelia garinii*'nin yüksek nörotropizmine bağlı gelişen Bannwarth sendromu (ağrılı lenfositik meningoradikülopati) görülmektedir¹.

Lenfositik menenjit, kraniyal nörit (özellikle fasiyal paralizi) ve ağrılı radikulonörit (motor ve/veya sensoriyel) erken nöroborrelyozun klasik triadı ve patognomonik bulgularıdır⁴⁰. Bu dönemde mononöropati multipleks, akut brakial ve lumbosakral pleksopati de görülebilir¹. Ayrıca akut veya subakut transvers miyelit de gelişebilir^{1,6,47}.

Erken disseminasyon döneminde konjonktivit, episklerit, keratit, korioretinit, retinal vaskülit, optik nörit, panoftalmis gibi göz tutulumuna ait bulgular görülebilir.

Nöroborrelyoz

lir^{1,8}. Lyme hastalığının geç disseminasyon döneminde (hastalığın başlangıcından en az altı aydan fazla süre) tedavi görmemiş hastalarda artrit, yaklaşık % 5'inde ise nörolojik tutulum görülebilmektedir. Nörolojik patolojiler arasında kronik ensefalopati, kronik ensefalomyelit, kronik aksonal polinöropati, tek başına veya birlikte görülebilir. Hiperrefleksi, artmış kas tonusu gibi üst motor nöron bulguları nöroborrelyozda daha nadir görülen lökoensefalopatiji düşündürmektedir. Bu hastalarda unutkanlık, depresif bulgular ve irritabilite de klinik tabloya eşlik edebilir. Kranial MRG'de periventriküler bölgelerde hiperintens lezyonlar saptanmaktadır. Bu nörolojik hastalıkların çoğu antibiyotik tedavisi ile düzeltilmektedir⁴⁸.

Nöroborrelyozda PSS tutulumu geç enfeksiyonu olanların % 40-50'sinde mevcut olup, hastaların büyük kısmı nörolojik muayene bulguları normal olsa bile uyuşmalardan şikayet etmektedir^{37,49}. Periferik sinir sistemi tutulumu olanlarda radikulopati, brakiyal ve lumbosakral pleksopati, mononöropati, mononöropati multipleks, akut, subakut veya kronik polinöropati, kranial nöropati gibi çeşitli klinik tablolar görülebilir. Bulgular hafif-şiddetli intermitan duyuşal semptomlardan tipik çok şiddetli süregen ağrılara kadar oldukça değişkendir¹.

Geç Lyme enfeksiyonunda görülen mononöropati, monoradikulopati ve polinöropati bulguları tüm hastalarda sıklıkla benzerdir. Bu hastalıkların çoğu uygun antibiyotik tedavisi ile geri dönüşümlüdür⁵⁰. Diffüz polinöropatilerin bir kısmı hızlı klinik kötüleşme ile kendini gösterirken bir kısmı da yavaş gelişen sensorimotor semptomlar göstermektedir. Yapılan elektrofizyolojik incelemelerde polinöropatinin genelde aksonal özellikte olduğu görülmüştür⁵¹. Nadiren klinik olarak Guillain-Barré sendromunu düşündüren akut motor aksonal polinöropati olguları da bildirilmiştir^{50,52}. Akut brakiyal pleksopati yaparak Parsonage-Turner sendromuna ve ayrıca hastaların % 25'inde karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatlere neden olabileceği bilinmektedir^{53,54}.

Borrelia burgdorferi enfeksiyonunun erken döneminde vasküler endotele yapışır ve penetre olur. Bu yolla SSS'de perivasküler inflamasyona ve vaskülit gelişimine neden olmaktadır. Birçok inflamatuvar sitokininin salınmasına neden olarak lökositlerin damar duvarı ve perivasküler dokulara geçmesini sağlar⁵⁵. Vasküler patolojiler hastalığın hem erken, hem de geç evresinde görülebilmektedir. Vaskülit oluşumu iskemik ve hemorajik inme gelişimine zemin hazırlamaktadır. Önceleri talamik infarktların daha fazla olduğu vertebrobaziler sistemin etkilenmesinin sık olduğu düşünülmekte iken bugün ön sirkülasyonun da etkilendiği vakalar gösterilmiştir^{56,57,58}. Tekrarlayan inme ve ve geçici iskemik atakları olan hastalar bildirilmiştir^{59,60,61}. Çok nadiren serebral venöz tromboz nedeni de olabileceği gösterilmiştir⁶². Lyme enfeksiyonu spontan intraserebral hemoraji, anevrizması subaraknoid kanama ve

anevrizmaya bağlı subaraknoid kanama sebepleri arasında sayılabilir^{55,63-65}.

Alzheimer hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalarda *Borrelia burgdorferi*'nin beyinde kalıcı olabileceğini ve amiloid plak oluşumuna katkıda bulunabileceğini destekleyen kanıtlara rastlanmıştır^{66,67}. Ancak iki hastalık arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur⁶⁸. Lyme enfeksiyonunda multisistem atrofi(MSA) ve opsoklonus-miyoklonusu olan olgular da bildirilmiştir⁶⁹⁻⁷¹. Normal basınçlı hidrosefali nedeni de olabilen Lyme enfeksiyonu şant ameliyatına gerek kalmadan tedavi edilmesi nedeni ile ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır^{72,73}. Özellikle çocuklarda artmış intrakraniyal basınca bağlı psödötümör serebri bulgularına rastlanabilir^{74,75}.

Post-Lyme Hastalığı veya Kronik Lyme Hastalığı

Geç enfeksiyonun antibiyotikle tedavisinden aylar sonra hastaların bir kısmında başağrısı, kas ağrıları, eklem ağrıları, uyuşmalar, konsantrasyon güçlüğü ve uyku problemleri gibi yakınmalar görülebilir¹. Bu yakınmalar altı aydan uzun sürerse post-Lyme hastalığı sendromu(PLDS) veya kronik Lyme hastalığından bahsedilmektedir^{76,77}.

Tanı

Hastaların şikayetleri ve fizik muayene bulguları özgül olmadığı için ayırıcı tanıda hastalığın akla gelmesi çok önemlidir. American Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hastada kene ısırık öyküsü yanında patognomonik bir bulgu olan eritema migransın saptanmasının kesin olarak Lyme hastalığı tanısı koydurduğunu ifade etmektedir³⁴. Nöroborrelyoz düşündürecek klinik bulguları olan hastalarda mutlaka BOS incelenmelidir. BOS'da lenfositik pleositoz hastalığın ilk aylarında belirgindir. BOS proteini artmış, şeker normal veya hafif azalmıştır. BOS'da intratekal antikor üretimine bağlı oluşan *B.burgdorferi*'ye özgü oligoklonal band pozitifliği saptanabilir⁷⁸. Romatoid Faktör, Antinükleer Antikor, VDRL/RPR, anti-HIV testleri istenmeli ve negatif oldukları görülmelidir, çünkü otoimmün hastalıklarda, sifiliz ve HIV enfeksiyonunda ELISA testinde yalancı pozitiflikler görülebilmektedir. Diğer olasılıklar dışlandıktan sonra hastada Lyme hastalığı tanısı^{36,77} için (Tablo II):

1. Kültür: Kan, BOS ve EM biyopsi örneğinden elde edilen etkenin izolasyonu 30-33°C'de, Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde 3-6 haftada yapılabilir. Duyarlılığı düşük bir yöntemdir^{7,33},
2. Antikor arama: Sık başvuru olan bir inceleme olmakla birlikte serolojik testlerde standardizasyon sorunları ve yalancı pozitiflikler problem oluştur-

maktadır. Serumda ve BOS'da antikor aranır⁷⁹. Bazı hastalarda serumdan önce BOS'da spesifik antikor saptanabilir⁸⁰. Hastalık başladıktan 1-2 hafta sonra ELISA yöntemiyle saptanabilen IgM tipi antikorlara, 4-8 hafta sonra IgG tipi antikorlar ilave olmaktadır. ELISA testi ilk 1-6 haftada negatif bulunabilir. Bu nedenle klinik şüphe varsa test 2-4 hafta sonra tekrarlanmalıdır. ELISA testi ayrıca geçirilmekte olan veya geçirilmiş enfeksiyon ayırımını çok iyi yapamamaktadır. Tedaviye rağmen IgG tipi antikorlar aylarca pozitif kalabilir. CDC'ye göre kesin tanı için ELISA ile saptanan antikorların özgüllüğü yüksek olan Western blot testi ile doğrulanması gerekmektedir. Bu testte beklenen IgM için 3 banttandır 2'sinin (23 kDa, 39 kDa, 41 kDa), IgG içinse 10 banttandır 5'inin (18, 21, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66, 93) pozitifliği³⁴. Western blot testinin duyarlılığı çok yüksek olmadığı için Lyme borrelyoz olgularının ancak % 60-65'inde pozitif bulunabilmektedir. Nöroborrelyoz tanısı klinik ve laboratuvar sonuçları ile diğer olasılıklar dışlandıktan sonra BOS'da pleositoz yanında spesifik antikorların gösterilmesi ile kesinleşir^{78,79}. Erken evrede IgM tipi antikorlar hakimken, geç evrede IgG'ler fazladır. BOS'da hücre olmadan antikor pozitifliği geçirilmiş enfeksiyon lehinedir.

3. Son zamanlarda rekombinan teknoloji ile geliştirilen VlsE C6 peptit ELISA IgG önem kazanmaktadır¹. C6 peptit VlsE (variable majör protein-like sequence) *B.burgdorferi*'ye ait bir lipoproteinin lokusudur. Bu test IgG cevabını erken dönemde saptamaktadır⁷⁶.
4. Borrelia BOS/serum antikor indeksine bakılabilir. BOS'da ve serumda spesifik antikorlar ölçülür ve oranlarına bakılır⁴¹. İndeksin birden yüksek olması BOS'da *B.burgdorferi* antikorlarının daha fazla olduğunu ve aktif hastalığı desteklemektedir.
5. PCR testi ile deri biyopsi örneğinde, BOS'da, eklem sıvısında spiroketin nükleik asidi aranabilir⁷⁷.
6. CXCL13 B lenfositler için kemotaktik bir sitokindir ve nöroborrelyoz tanısı için yeni bir belirteç olarak geliştirilmiştir²⁷. BOS'da CXCL13 saptanması spiroket varlığını desteklemektedir. CXCL13 hastalığın erken döneminde saptanabilmekte ve varlığını geçirilmekte olan enfeksiyon lehinedir⁸¹. Bu test tedaviye cevabı da kontrol etme fırsatı vermektedir⁸².

Tablo II- Lyme Hastalığında Tanı

Kene ısırık öyküsü
Eritema migrans (EM)
Kültür (Barbour Stoenner Kelly besiyeri): Kan, BOS, EM deri biyopsi örneği
Antikor arama: Serum, BOS örneği
PCR: BOS, Deri biyopsi, eklem sıvısı örneği
Sitokin CXCL13: BOS

Ayırıcı Tanı

Nöroborrelyoz viral menenjit, tüberküloz menenjit, brusella menenjiti, fungal menenjit, meningoensefalit, Bell paralizi, beyin tümörü, nörosarkoidoz, nörosifiliz, MS, serebrovasküler hastalık, Alzheimer hastalığı ve psikiyatrik hastalıkları taklit etmektedir. Özellikle geç evre nörolojik bulgular nonspesifiktir ve birçok hastalıkla karışabilir³⁴. Erken disseminasyon evresinde görülen bilateral fasiyal paralizi olgularında ayırıcı tanıda sarkoidoz, Guillain-Barré sendromu ve HIV enfeksiyonu düşünülmelidir. BOS'da pleositoz ve antikor pozitifliği yanında hastaların antibiyotik tedavisinden yararlanmaları da önemli bir ayırıcı özelliktir.

Tedavi

Hastalarda günlük aktivitelerini etkileyebilecek sekel kalabileceği için erken tanı ve tedavi önemlidir. Bunun yanı sıra erken tanı ve tedavi mikroorganizmanın persistansını da önlemektedir. Doksisisiklin, amoksisilin, sefuroksim, penisillin G ve seftriakson gibi antibiyotikler etkilidir.

Erken Lyme hastalığında 14-21 gün süresince doksisisiklin 2x100 mg/gün oral veya amoksisilin 3 kez 500 mg oral verilir. Sefuroksim alternatif olabilir. Birinci ve 2. derece atrioventriküler bloklarda oral antibiyotikler endike iken, 3. derece bloklarda hasta yatırılmalı ve seftriakson verilmelidir. Tablo III'te nöroborrelyozda farklı klinik tutulumlarda tedavi seçenekleri belirtilmiştir.

Tablo III- Nöroborrelyoz Tedavisi*

Klinik	Antibiyotik	Doz	Süre
Menenjit, Ensefalit, Miyelit	Seftriakson Veya	1x2 gr /gün IV	14-28 Gün
	Sefotaksim Veya	3x2 gr/gün IV	14-28 Gün
	Penisillin G	4x5 milyon Ü/gün IV	14-28 Gün
Fasiyal Paralizi+Menenjit	Seftriakson	1x2 gr/gün IV	14-21 Gün
İzole Fasiyal Paralizi (BOS bulguları normal)	Doksisisiklin veya	2x100 mg/gün kapsül	14-21 Gün
	Amoksisilin	3x500 mg/gün tb	14-21 Gün
Periferik Nöropati ve Akrodermatitis Kronika Atrofikans	Doksisisiklin veya	2x100 mg/gün kapsül	14-21 Gün
	Seftriakson	1x2 gr/gün IV	14-21 Gün
Geç Dönem SSS veya PSS Tutulumu	Seftriakson Veya	1x2 gr/gün IV	14-28 Gün
	Sefotaksim Veya	3x2 gr/gün IV	14-28 Gün
	Penisillin G	4x5 milyon Ü IV	14-28 Gün

*Kaynak 77'den uyarlanmıştır.

Hastada penisillin alerjisi varsa, doksisisiklin günde 2 kez, 100 mg oral, 14-28 gün iyi bir seçenektir. Gebele-re, emziren annelere ve 8 yaş altı çocuklara doksisisiklin verilmemelidir.

Korunma

Kene tutunmasına karşı repellentler kullanılabilir. Spiroket genellikle kenenin tutunmasından 48 saat sonra insana geçebilmektedir, ancak ilk 24 saat içinde geçtiği gösterilen olgular da vardır. Bu nedenle kene hemen çıkarılmalıdır. Sıcak aylarda aktif olan kenerden, Lyme hastalığı etkenini, daha çok 2 mm'den küçük olan ve pek farkedilmeyen nimfler bulaştırmaktadır. Kırsal aktiviteler sonrasında tüm vücut derisi çok titiz bir şekilde kene yönünden kontrol edilmelidir. Kene ısırtığına maruz kalanlara profilaktik olarak tek doz 200 mg oral doksisisiklin verilmesi önerilmektedir. Gebelere ve çocuklara amoksisilin tavsiye edilmektedir. 1998 Yılında geliştirilen OspA rekombinan aşı (LYMERix) pazarlama sorunları nedeniyle, 2002 yılında kullanımdan kaldırılmıştır, ancak aşı çalışmaları halen devam etmektedir. Hastalığın vektörü olan *I. ricinus*'un ülkemizde de bulunması nedeniyle, nöroborrelyoz ülkemizde de ayırıcı tanıda düşünmesi gereken tablolar arasında yerini almaktadır.

Kaynaklar

- 1- Steere AC. *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease, Lyme Borreliosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2010:3071-81.
- 2- Köksal İ, Saltoğlu N, Bingül T, Öztürk H. Bir Lyme Hastalığı Olgusu. ANKEM Derg 1990;4:284
- 3- Çakır N, Akandere Y, Hekim N, Kovancı E, Yazıcı H. Türkiye'de İki Lyme Olgusu. Klinik Gelişim 1990;4:839-41
- 4- Göral G, Kılıçturgay K, Aydın L. Antibody prevalence against *Borrelia burgdorferi* in some villages in the province of Bilecik. Turk J Med Sci 1997;27:51-3.
- 5- Eroğlu C, Esen Ş, Hökelek M, Sünbül M, Şencan İ, Öztürk R, Leblebicioğlu H. Menenjit ve ensefalit bulguları ile karakterize bir Lyme menenjitli olgusu. İnfeksiyon Dergisi 2002;16(2):225-8.
- 6- Koc F, Bozdemir H, Pekoz T, Aksu HS, Ozcan S, Kurdak H. Lyme disease presenting as subacute transverse myelitis. Acta Neurol Belg 2009;109:326-9.
- 7- Polat E, Turhan V, Aslan M, Müsellim B, Önem Y, Ertuğrul B. Türkiye'de ilk kez etkenleri kültürde üretilen üç insan Lyme hastalığı olgusu. Mikrobiyol Bul 2010;44:133-9.
- 8- Kılıç İ, Akova YA, Çetinkaya A, Suveren EH, Baskın E. Lyme hastalığında periferik retinal vaskülit. Turk J Ophthalmol 2011;41:121-4.
- 9- Başbulut EA, Gözalan A, Sönmez C, Çöplü N, Körhasan B, Esen B, Akın L, Ertek M. Samsun kırsalında *Borrelia burgdorferi* ve kene ensefaliti virusu seroprevalansının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2012;46(2):247-56.
- 10- Pal U, Li X, Wang T, Montgomery RR, et al. TROSPA, an *Ixodes scapularis* receptor for *Borrelia burgdorferi*. Cell 2004;119:457-68.
- 11- Anguita J, Ramamoorthi N, Hovius JWR, et al. Salp 15, an *Ixodes scapularis* salivary protein, inhibits CD4+ T cell activation. Immunity 2002;16:849-59.
- 12- Tyson K, Elkins C, Patterson H, Fikrig E, De Silva A. Biochemical and functional characterization of Salp 20, an *Ixodes scapularis* tick salivary protein that inhibits the complement pathway. Insect Molecular Biol 2007;16(4):469-79.
- 13- Coleman JL, Roemer EJ, Benach JL. Plasmin-coated *Borrelia burgdorferi* degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix. Infection Immunity 1999;67(8):3929-36.
- 14- Fuchs H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. The outer surface protein A of the *Borrelia burgdorferi* is a plasmin(ogen) receptor. Proc Natl Acad Sci 1994;91:12594-98.
- 15- Kirchner A, Koedel U, Fingerle V, Paul R, Wilske B, Pfister H-W. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 in the cerebrospinal fluid of patients with acute Lyme neuroborreliosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:368-71.
- 16- Guo BP, Norris SJ, Rosenberg LC, Höök M. Adherence of *Borrelia burgdorferi* to the proteoglycan decorin. Infection Immunity 1995;63(9):3467-72.
- 17- Liang FT, Brown EL, Wang T, Lizzo RV, Fikrig E. Protective niche for *Borrelia burgdorferi* to evade humoral immunity. A J Pathol 2004;165:977-85
- 18- Rupprecht TA, Koedel U, Heimerl C, Fingerle V, Paul R, Wilske B, Pfister-H-W. Adhesion of *Borrelia garinii* to neuronal cells is mediated by the interaction of OspA with proteoglycans. J Neuroimmunol 2006;175:5-11.
- 19- Bankhead T, Chaconas G. The role of VlsE antigenic variation in the Lyme disease spirochete: persistence through a mechanism that differs from other pathogens. Mol Microbiol 2007;65(6):1547-58.
- 20- Alitalo A, Meri T, Lankinen H, Seppala I, Lahdenne P, Hefty PS, Akins D, Merri S. Complement inhibitor factor H binding to Lyme disease spirochetes is mediated by inducible expression of multiple plasmid-encoded outer surface protein E paralogs. J Immunol 2002;169:3847-53.
- 21- Giambartolomei GH, Dennis VA, Philipp MT. *Borrelia burgdorferi* stimulates the production of interleukin-10 in peripheral blood mononuclear cells from uninfected humans and rhesus monkeys. Infection Immunity 1998;66:2691-7.
- 22- Sellati TJ, Burns MJ, Ficazzola MA, Furie MB. *Borrelia burgdorferi* upregulates expression of adhesion molecules on endothelial cells and promotes transendothelial migration of neutrophils in vitro. Infect Immun 1995;63(11):4439-47.
- 23- Sellati TJ, Abrescia LD, Radolf JD, Furie MB. Outer surface lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* activate vascular endothelium in vitro. Infect Immun 1996;64(8):3180-7.
- 24- Grab DJ, Nyarko E, Nikolskaia OV, Kim YV, Dumler JS. Human brain microvascular endothelial cell traversal by *Borrelia burgdorferi* requires calcium signaling. Clin Microbiol Infect 2009;15:422-6.
- 25- Livengood JA, Gilmore RD. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. Microbes Infection 2006;8:2832-40.
- 26- Ramesh G, Alvarez AL, Roberts ED, Dennis VA, Laseter BL, Alvarez X, Philipp MT. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: *Borrelia burgdorferi* lipoproteins induce both proliferation and apoptosis in rhesus monkey astrocytes. Eur J Immunol 2003;33:2539-50.
- 27- Rupprecht T, Plate A, Adame M, Wick M, Kastenbauer S, Schmidt C, Klein M, Pfister H-W, Koedel U. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. J Neuroinflammation 2009;6:42
- 28- Pachner AR, Amemiya K, Delaney E, O'Neill T, Hughes CAN, Zhang W-F. Interleukin-6 is expressed at high levels in the CNS in Lyme neuroborreliosis. Neurol 1997;49:147-52.
- 29- Halperin JJ, Heyes MP. Neuroactive kynurenines in Lyme borreliosis. Neurol 1992;42:43-50.

- 30- Alaedini A, Latov N. Antibodies against OspA epitopes of *Borrelia burgdorferi* cross-react with neural tissue. *J Neuroimmunol* 2005;159:192-5.
- 31- Sigal LH, Tatum AH. Lyme disease patients' serum contains IgM antibodies to *Borrelia burgdorferi* that cross-react with neuronal antigens. *Neurol* 1998;38:1439-42.
- 32- Rupprecht TA, Elstner M, Weil S, Pfister H-W. Autoimmune-mediated polyneuropathy triggered by borrelial infection?. *Muscle Nerve* 2008;37:781-5.
- 33- Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain* 1996;119:2143-54.
- 34- CDC(Centers for Disases Control and Prevention). Lyme disease. <http://www.cdc.gov/lyme/>
- 35- Williams CL, Curan AS, Lee AC,Sousa VO. Lyme disease: epidemiologic characteristics of an outbreak in Westchester County, NY. *Am J Public Health* 1986;76:62-65.
- 36- Pachner AR, Duray P, Steere AC. Central nervous system manifestations of Lyme disease. *Arch Neurol* 1989;46:790-795.
- 37- Halperin JJ, Pass HL, Anand AK, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Nervous system abnormalities in Lyme disease. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:24-34.
- 38- Megraud F,Thijsen SFT. Curved and spiral bacilli. In: Cohen J, Powderly WG(eds). *Infectious Diseases*. Mosby 2004:2227-42.
- 39- Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245:262-72.
- 40- Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurol* 1985;35:47-53.
- 41- Kalina P, Decker A, Kornel E, Halperin JJ. Lyme disease of the brainstem. *Neuroradiol* 2005;47:903-7.
- 42- Halperin JJ, Golightly M, Long Island Neuroborreliosis Collaborative Study Group. Lyme borreliosis in Bell's palsy. *Neurol* 1992;42:1268-70.
- 43- Cook SP, Macartney KK, Rose CD, Hunt PG, Eppes SC, Reilly JS. Lyme disease and seventh nerve paralysis in children. *Am J Otolaryngol* 1997;18:320-3.
- 44- Belman AL, Reynolds L, Preston T, Postels D, Grimson R, Coyle PK. Cerebrospinal fluid findings in children with Lyme disease-associated facial nerve palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1224-8.
- 45- Ljostad U, Okstad S, Topstad T, Mygland A, Monstad P. Acute peripheral facial palsy in adults. *J Neurol* 2005;252:672-6.
- 46- Bremell D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin(Bell's palsy). *BMC Infect Dis* 2011;11:215.
- 47- Bigi S, Aebi C, Nauer C, Bigler S, Steinlin M. Acute transverse myelitis in Lyme neuroborreliosis. *Infection* 2010;38:413-6.
- 48- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438-44.
- 49- Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease:Cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurol* 1987;37:1700-6.
- 50- Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990;113:1207-21.
- 51- Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Nennesmo I, Pirskanen R, Solders G, Asbrink E. Polyneuropathy in late Lyme borreliosis-a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol Scand*. 2000;101:47-52.
- 52- Scelsa SN, Herskovitz S, Berger AR. A predominantly motor polyradiculopathy of Lyme disease. *Muscle Nerve* 1996;19:780-3.
- 53- Wendling D, Sevrin P, Bouchaud-Chabot A, Chabroux A, Toussiroit E, Bardin T, Michel F. Parsonage-Turner syndrome revealing Lyme borreliosis. *Joint Bone Spine* 2009;76:202-4.
- 54- Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ. Carpal tunnel syndrome in Lyme borreliosis. *Muscle Nerve* 1989;12:397-400.
- 55- Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Intracranial aneurysms in three patients with disseminated Lyme borreliosis: cause or chance association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:636-42.
- 56- Veenendaal-Hilbers JA, Perquin WVM, Hoogland PH, Doornbos L. Basal meningovascularitis and occlusion of the basilar artery in two cases of *Borrelia burgdorferi* infection. *Neurol* 1988;38:1317-19.
- 57- May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke* 1990;21:1232-5.
- 58- Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:455-61.
- 59- Reik L Jr. Stroke due to Lyme disease. *Neurol* 1993;43:2705-7.
- 60- Hammers-Berggren S, Gröndahl A, Karlsson M, von Arbin M, Carlsson A, Stiernstedt G. Screening for neuroborreliosis in patients with stroke. *Stroke* 1993;24:1393-6.
- 61- Wilke M, Eiffert H, Christen H-J, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 2000;83:67-71.
- 62- Adamaszek M, Heinrich A, Rang A, Langner S, Khaw AV. Cerebral sinuvenous thrombosis associated with Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2010;257:481-3.
- 63- Martinez MS, Ibanez JG, Herrero JS, Garcia-Monco JC. Spontaneous brain hemorrhage associated with Lyme neuroborreliosis. *Neurologia* 2001;16:43-5.
- 64- Chehrena M, Zagardo MT, Koski CL. Subarachnoid hemorrhage in a patient with Lyme disease. *Neurol* 1997;48:520-3.
- 65- Jacobi C, Schwark C, Kress B, Hug A, Storch-Hagenlocher B, Schwaninger M. Subarachnoid hemorrhage due to *Borrelia burgdorferi*-associated vasculitis. *Eur J Neurol* 2006;13:536-8.
- 66- Miklossy J, Khalili K, Gern L, Ericson RL, Darekar P, Bolle L, Hurlimann J, Paster BJ. *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis* 2004;6:639-49.
- 67- Meer-Scherrer L, Chang Loa C, Adelson ME, Mordechai E, Lobrinus JA, Fallon BA, Tilton RC. Lyme disease associated with Alzheimer's disease. *Curr Microbiol* 2006;52:330-2.
- 68- Gutacker M, Valsangiacomo C, Balmelli T, Bernasconi MV, Bouras C, Piffaretti JC. Arguments against the involvement of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Alzheimer's disease. *Res Microbiol* 1998;149:31-7.(Abstrakt)
- 69- Cassarino DS, Quezado MM, Ghatak NR, Duray PH. Lyme-associated parkinsonism: a neuropathologic case study and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1204-6.
- 70- Peter L, Jung J, Tilikete C, Ryvlin P, Manguiere F. Opsoclonus-myooclonus as a manifestation of Lyme disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1090-1.
- 71- Skeie GO, Eldøen G, Skeie BS, Midgard R, Kristoffersen EK, Bindoff LA. Opsoclonus myoclonus syndrome in two cases with neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2007;14:e1-2.
- 72- Danek A, Uttner I, Yoursry T, Pfister H-W. Lyme neuroborreliosis disguised as normal pressure hydrocephalus. *Neurol* 1996;46:1743-5.
- 73- Etienne M, Carvalho P, Fauchais A-L, Pestel-Caron M, Doucet J, Chassagne P. Lyme neuroborreliosis revealed as a normal

Nöroborrelyoz

- pressure hydrocephalus: a cause of reversible dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:579-80.
- 74- Belman AL, L, Iyer M, Coyle PK, Dattwyler R. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurol* 1993;43:2609-14.
- 75- Moses JM, Riseberg RS, Mansbach JM. Lyme disease presenting with persistent headache. *Pediatrics* 2003;112:e477-9.
- 76- Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *CID* 2008;47:188-95.
- 77- Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Europ J Neurol* 2010;17:8-16.
- 78- Kaiser R. Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: A follow-up study in 47 patients. *J Neurol* 1994;242:26-36.
- 79- Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurol* 1991;41:1571-82.
- 80- Henningson AJ, Malmvall B-E, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis-an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1245-51.
- 81- Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, Rupprecht TA. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurol* 2011;76:1051-8.
- 82- Ljostad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2008; 255:732-7.

