

# NEVROBORRELIOSE - EN DIAGNOSTISK UTFORDRING

PROSJEKTOPPGAVE PÅ MEDISIN

SKREVET AV  
CHRISTINE LINDEBØ KNUTSEN OG  
INGEBORG BERGE VESTØL

Universitetet i Oslo  
Det medisinske fakultet  
2006

## INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	s. 2
KAPITTEL 1: Innledning .....	s. 3
KAPITTEL 2: Metode .....	s. 10
KAPITTEL 3: Kliniske manifestasjoner ved nevroborreliose .....	s. 11
3.1. Meningitt .....	s. 11
3.2. Radikulonevritt .....	s. 15
3.2.1: Kranial nevropati .....	s. 15
3.2.2: Perifer radikulopati .....	s. 17
3.3. Encefalitt/ Myelitt .....	s. 23
3.4. Vaskulære manifestasjoner .....	s. 28
3.5. Andre manifestasjoner .....	s. 34
KONKLUSJON .....	s. 41

FORORD

Det er av stor betydning å diagnostisere nevroborreliose tidligst mulig, da effektiv behandling er tilgjengelig. Det kan få alvorlige konsekvenser dersom sykdommen blir oversett eller feildiagnostisert. Dersom en kronisk tilstand har utviklet seg før behandlingen er påbegynt, vil en del utfall ofte ikke kunne reverseres.

Vi ønsker å presentere de mangfoldige kliniske aspekter ved nevroborreliose. Dette for å fokusere på at sykdommen er en differensialdiagnose ved et stort antall manifestasjoner. Man bør *tenke* på nevroborreliose ved tilstander som den kan imitere, i tilfeller hvor etiologien er ukjent.

Det er flere årsaker til at vi har valgt å skrive om nevroborreliose. Vi ønsker mer kjennskap til hvilke konsekvenser et flåttbitt kan få for nervesystemet. Vi vil ta for oss det store spekteret av kliniske utfall, fra de lette til de mer alvorlige. Nevrologi står dessuten for oss som et klinisk variert og utfordrende fag. Differentialdiagnostikk ved nevroborreliose er relativt tynt systematisk beskrevet i litteraturen. Vi ønsker å gi en oversikt over hyppige og mer sjeldne kliniske manifestasjoner ved sykdommen, og dermed belyse dens mange ansikter. Dette med et ønske om at man tidlig i sykdomsforløpet kan komme på sporet av sykdommen og få stilt diagnosen nevroborreliose.

Takk til vår veileder Bodvar Vandvik, overlege ved Nevrologisk avdeling på Ullevål universitetssykehus. Han har gitt oss god veiledning, og stilt flere aktuelle kasuistikker til disposisjon. Farget av hans engasjement for og store kunnskap om nevroborreliose, har han gitt oss konstruktive tilbakemeldinger i hele prosessen.

## Kap. 1: INNLEDNING

Hvor var alle nevroborreliosene før 1983? Det er et spørsmål man kan stille seg, med henblikk på de pasienter som forble udiagnostisert før spiroketen *Borrelia Burgdorferi* dette år ble påvist. Pasienter med nevroborreliose ble innlagt på ulike indremedisinske og nevrologiske avdelinger. Symptombildet ble utredet som blant annet hjerteinfarkt, akutt

abdomen, isjias, apopleksi og CNS-arteritt. I denne sammenheng er det naturlig å presentere neuroborreliose som ”The new great imitator”. Sykdommen imiterer en lang rekke kliniske tilstander som vanskeliggjør diagnostiseringen, også den dag i dag.

I 1911 beskrev svensken Afzelius et tilfelle med erythema chronicum migrans (ECM) assosiert med flåttbitt, som han trodde måtte være en infeksjon<sup>1</sup>. To franskmenn Garin og Bujadoux beskrev i 1916 et tilfelle med ECM, meningitt og radikulitt<sup>2</sup>. Wassermanns test var positiv og en mistenkte først syfilis. Serologien var imidlertid negativ. Hellerstrøm, en svensk dermatolog og venerolog ved Karolinska instituttet, beskrev i 1933 to pasienter med ECM og kronisk meningitt<sup>3</sup>. Under 2.verdenskrig beskrev den tyske nevrologen Bannwarth 40 pasienter med et stormende nevrologisk sykdomsbilde<sup>4</sup>. Det dreide seg om meningoradikulonevritt, hyppigst med facialisparese. Pasientene hadde uttalte smerter, leddsymptomer og det ble påvist betennelsesforandringer i spinalvæsken. Benevnelsen Bannwarth syndrom har blitt benyttet om lymfocyttær meningoradikulitt. Bannwarth trodde bildet var reumatologisk. Først senere, i 1960-årene, ble Bannwarth syndromet satt i sammenheng med bitt av flått.

Det er lite kjent at Hellerstrøm fant ”løsningen” i 1951<sup>5</sup>. Han beskrev en pasient med ECM og meningitt, og to av hans kollegaer tok biopsi av hudlesjonen. De farget med sølv, som var vanlig ved påvisning av spiroketen *Treponoma pallidum*, og fant spiroketelignende mikrober. Til tross for negativ syfilisserologi ble behandling med høydosepenicillin oppstartet, med god effekt. Dette ble publisert i et skandinavisk dermatologisk tidsskrift, og dermed til en relativt smal leserkrets. Hellerstrøm oppfordret til å behandle meningitt som hadde vart i over to uker med penicillin i store doser, dersom den var oppstått vår, sommer eller høst. Denne anbefaling ble i noen grad fulgt i Skandinavia, men synes oversett i verden for øvrig. Omkring 1974, i Old Lyme i Connecticut nord for New York, skrev to kvinner uavhengig av hverandre brev til

---

<sup>1</sup> A. Afzelius, *Arch Derm Syph* 1910; 101: 404

<sup>2</sup> C. Garin, C Bujadoux, *J Med Lyon* 1922; 71: 765

<sup>3</sup> S. Hellerstrøm, *Acta Derm Venereol* 1933; 14: 571

<sup>4</sup> A. Bannwarth, *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1944; 117: 161

<sup>5</sup> S. Hellerstrøm, Erythema chronicum migrans Afzelius with meningitis, *Acta Derm Venereol* (Stockholm) 1951; 31: 227-234

helsemyndighetene. De ba om forklaring på at det var innrapportert 13 tilfeller av juvenil revmatoid artritt på mindre enn ett år i denne lille byen. Det ble nedsatt en komite, som fant 51 tilfeller med oligoartikulær artritt i Lyme-distriktet. I 1977 ble "Lyme arthritis" publisert som et nytt syndrom<sup>6</sup>. I oppfølgingen av pasientene fant man forekomst av hjertearytmi hos noen, samt nevrologisk sykdom hos 10-15 %. Samtidig ble det påvist at noen hadde hatt ECM. Dette ga støtet til erkjennelsen av sykdommen som flåttbåren. Senere ble "Lyme arthritis" omdøpt til "Lyme disease"<sup>7</sup>. Willy Burgdorfer, en biolog og insektsforsker, hadde i 1983 samlet inn flått som han dissekerte. Han påviste spiroketer, med flageller som minnet om borrelier, i flåttens GI-traktus<sup>8</sup>. Denne mikroben fikk senere navnet *Borrelia Burgdorferi*<sup>9</sup>.

Det er påvist forskjeller mellom den amerikanske arten og den europeiske, artritt er hyppig i Nord-Amerika, sjeldnere i Europa. Alle borreliene kan imidlertid gi alle sykdommene. I Europa sees nevrologiske symptomer hyppigere enn leddsykdommer, og da oftest i form av meningitt og facialisparese<sup>10</sup>. Lyme-borreliose er en multisystemisk infeksjonssykdom forårsaket av denne flåttbårne spiroketen. Det er tre hovedstammer av *Borrelia Burgdorferi*. Det er en viss sammenheng mellom det kliniske bildet og infiserende stamme. *B. garinii* gir oftest nevroborreliose, *B. burgdorferi sensu stricto* assosieres hyppigst med artritt, og kronisk dermatoborreliose forårsakes mest av *B. afzelli*<sup>11</sup>.

Det hyppigste kliniske bildet ved nevroborreliose er meningitt, og da oftest i kombinasjonen meningoradikulonevritt. Meningoencefalitt og meningovaskulære sykdommer er andre

---

<sup>6</sup> A.C. Steere, C.E. Malawista, D.R. Snyderman, Lyme arteritis and epidemic of oligoarticular arteritis in children and adults in three Connecticut communities, *Arteritis Rheum.* 1977, 20: 7-17

<sup>7</sup> A.C. Steere, C.M. Malawista, N.H. Bartenhagen et al., The clinical spectrum and treatment of Lyme disease, *Yale J Biol Med* 1984; 57: 453-461

<sup>8</sup> W. Burgdorfer, A.G. Barbour, S.F. Hayes et al., Lyme disease – tickborne spirochetosis? *Science* 1982; 216, 1317-1319.

<sup>9</sup> W.M. Scheld, R.J. Whitley, D.T. Durack. *Infections of the central nervous system*. Ravens press, New York 1991

<sup>10</sup> Tuerlinckx, Bodart, Garrino, de Bilderling. Clinical data and cerebrospinal fluid findings in Lyme meningitis versus aseptic meningitis. *Springer-Verlag*. 2003; 162: 150-153

<sup>11</sup> Ljøstad, Mygland, Skarpaas. Nevroborreliose i Vest-Agder. *Tidsskr Nor Lægeforening* 2003; 123: 610-3

vanlige sykdomsbilder. Meningitt er dermed en fellesnevner ved mange av de ulike kliniske bildene ved nevroborreliose, men kan også forekomme isolert. Vi har i denne oppgaven valgt å ta utgangspunkt i fem ulike nevrologiske aspekter av sykdommen. Inndelingen blir som følger: Meningitt, meningoencefalitt/myelitt, meningoradikulonevritt, vaskulære manifestasjoner og andre manifestasjoner.

Vi har valgt problemstillingen ”Nevroborreliose – en diagnostisk utfordring”. Med denne oppgaven ønsker vi å gi en oversikt over nevroborreliosens mangfoldige kliniske presentasjoner. Dette fordi vi ønsker at sykdommen i enda større grad skal bli inkludert som differensialdiagnose ved aktuelle sykdomsbilder med ukjent etiologi.

Det har vært vanlig å inndele nevroborreliosens forløp og utvikling i tre stadier. Ved primært stadium er infeksjonen lokalisert til huden i form av ECM. Den beste indikator på en tidlig borreliose er ECM, men dette er bare rapportert hos 40-60% av pasientene med påvist borreliose<sup>11</sup>.

Det sekundære stadium oppstår fra 1 uke til 4-5 måneder etter hudmanifestasjonene. De fleste med ECM får aldri tegn til videre sykdom, men ubehandlet vil infeksjonen føre til nevroborreliose hos 10 %, oftest som meningoradikulonevritt. Patoanatomisk foreligger en inflammatorisk radikuloneuropati. De primære symptomene er radikulære smerter og pareser. De er ofte lokalisert til ryggen, ekstremitetene, mellom skulderbladene og i nakken. Her er det vanlig med nattlig forverring. 25 % har kun smerter, og ikke nevrologiske utfall. 75 % har nevrologiske utfall, og disse oppstår 1-4 uker etter smertedebut. Utfallene er pareser av en eller flere hjerne- eller perifere nerver. Hyppigst forekommer facialisparese, oftest bilateral, videre abducens- og oculomotoriusparese. Paresene er typisk asymmetriske og uten ledsagende arefleksi. 5 % får symptomer på myelitt, med urinretensjon og positiv Babinski refleks. Hodepine er et vanlig ledsagende symptom. Barn får langvarige systemiske symptomer, de er subfebrile, har hodepine, er nakkestive og får vekttap.

Bare noen av pasientene i det sekundære stadium vil utvikle tertiært stadium. Sykdomsforløpet innebærer individuelle variasjoner med tanke på tidsrammen. Tilstanden defineres som kronisk ved kontinuerlig sykdomsaktivitet med påviselig inflammatorisk

---

aktivitet i cerebrospinal-væsken i mer enn 6 måneder. Vanligst ses kronisk progressiv encefalomyelitt med følgende spastisk para- eller tetraparese med gangataxi. Det er også ofte karakteristiske hudmanifestasjoner i form av acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). En videre progresjon av perifer nevropati kan finne sted. Videre ses hørselstap og moderat demens, ofte med ledsagende hodepine<sup>12</sup>.

De første årene etter den etiologiske oppklaringen i 1983 ble det diagnostisert 10-15 tilfeller årlig av nevroborreliose ved Rikshospitalet, mot 3-4 ved Ullevål universitetssykehus i dag<sup>13</sup>. På landsbasis var det i Norge 1 innrapportert tilfelle i 1983, mot 145 i 2004<sup>14</sup>. Årsaker til dette kan være opphopning av udiagnostiserte tilfeller i tiden før påvisningen av *Borrelia burgdorferi*. I tillegg får en i dag ofte behandlet sykdommen i tidlig fase<sup>13</sup>. I en studie ble det funnet en gjennomsnittlig årlig insidens av nevroborreliose blant voksne på 10 per 100 000 i Vest-Agder. Til sammenligning har en funnet en årlig insidens på 1 per 100 000 i Rogaland, Hordaland og Møre og Romsdal i perioden 1984-89. I høyendemiske områder i Sør-Sverige var insidensen 8 per 100 000 i 1992-93. I de fleste studiene er også barn inkludert. Relativt liberale diagnostiske kriterier ble benyttet i den førstnevnte studien, og dette kan trolig forklare den tilsynelatende høyere insidensen der. Nevroborreliose er vanligst i perioden fra august til november, men det er viktig å merke seg at sykdommen er observert i alle årets måneder<sup>11</sup>.

I utredningen av nevroborreliose benyttes serologiske, nevroradiologiske og nevrofysiologiske undersøkelser. Lumbalpunksjon er den viktigste undersøkelsen. Typiske funn er lymfocytær pleocytose (100-300 celler per mikroliter) og et økt proteinnivå i cerebrospinalvæsken (CSF). Glukoseinnholdet er hos noen normalt, men kan være betydelig redusert. Man finner vanligvis forhøyet IgG og oligoklonale IgG-bånd i CSF som tegn på lokal (intratekal) IgG-produksjon. Et kvantitativt uttrykk for dette er funnet av forhøyet spinalvæske IgG-indeks. Flertallet av pasientene har også forhøyet IgA- og særlig IgM-

---

<sup>12</sup> Paulson, Gjerris, Sørensen, Juhler. *Klinisk neurologi og neurokirurgi*. 3.utgave 2001. FADL Forlag

<sup>13</sup> B.Vandvik, Personlig meddelelse.

<sup>14</sup> A.B.Brantsæter, MSIS, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Divisjon for smittevern

<sup>15</sup> *Nytt om legemidler*, Supplement 1, 1999

indeks, som uttrykk for at det lokale immunforsvaret i regelen omfatter alle tre immunoglobulinklasser. Påvisning av Borrelia-spesifikke antistoffer i serum og/eller cerebrospinalvæsken verifiserer diagnosen. Serologisk finnes flere brukte metoder. Den mest pålitelige, og mest anvendte, er ELISA for påvisning av IgG- og IgM-antistoffer mot Borrelia burgdorferi flagellin. Påvisning av Borrelia IgM taler sterkt for aktiv infeksjon og er til hjelp i vurderingen av om påviste IgG-antistoffer avspeiler aktiv eller bare tidligere gjennomgått infeksjon. Serologisk undersøkelse av spinalvæsken er særlig viktig, i det serumtitrene kan være normale selv ved aktiv nevroborreliose. Når serologi i spinalvæsken som regel er positiv, skyldes dette lokal produksjon av Borrelia antistoffer. Disse omfatter ikke bare IgG- og IgM-antistoffer, men også IgA-antistoffer. Påvisning av lokal antistoffproduksjon, kan ses som et bevis for nærvær av Borrelia i CNS (intratekalt) og dermed for at det foreligger nevroborreliose. Vanlige blodprøver som leukocytall, differentialtelling og senkningsreaksjon er vanligvis normale, men CRP kan være moderat forhøyet. CT- eller MR-scanning har begrenset diagnostisk verdi. Tegn på aksonal nevropati sees ved perifere pareser på EMG og ved nerveledningsundersøkelser.

Nevroborreliose behandles med peroral behandling med Doxylin 200 mg x1 daglig i 14 dager (3 uker i USA) eller med Penicillin høydose intravenøst 5 mill x 4 i 10-14 dager. Ceftriaxon intravenøst 2 gram x1 i 14 dager kan benyttes ved penicillinallergi eller ved ambulant behandling. Behandlingen er nesten alltid effektiv, men ved kronisk nevroborreliose sees likevel rest-symptomer. Gjentatte undersøkelser av cerebrospinalvæsken er nødvendige for å følge behandlingseffekten<sup>12</sup>.

Av de rundt ti flåttartene som finnes permanent i Norge, er Ixodes ricinus, skogflåtten, den vanligste forekommende på mennesker. Skogflåtten er i Norge utbredt i et belte langs kysten fra Østfold i sør til midt på Helgelandskysten i Nordland. Flåtten er et edderkoppdyr. Livssyklusen består av fire stadier: 1) egg, 2) larve, 3) nymfe, 4) fullt utviklet flått. De tre sistnevnte må innta et blodmåltid for å videreutvikles eller produsere egg. Blodet tas fra pattedyr, fugl eller mennesker. Pattedyr, som hare og rådyr, er meget viktig for flåttenes reproduksjon. I Norden er skogflåtten vektor for ulike mikroorganismer, som Borrelia og tick borne encefalitis-virus (TBE-virus). Også en rekke andre mikroorganismer kan overføres, men de nevnes ikke her. Det er særlig nymfene som angriper mennesker og har størst

---



betydning som *Borrelia*-vektor ved å overføre spiroketen fra vertedyret den satt på som larve. Voksne flått fester seg forholdsvis sjeldent på mennesker. Undersøkelser av flått som har sittet på forskjellige vertedyr viser at skogflåtten infiseres med *B. afzelii* (se tidligere i innledningen) hovedsakelig fra smånagere, mens den blir infisert med *B. garinii* fra fugler. Store pattedyr, som rådyr og storfe, er som nevnt viktig for flåttens reproduksjon, men infiserer ikke selv flåtten med *Borrelia*. Flåtten er i aktivitet fra april til oktober, men kan finnes i milde periode utenom denne tiden. Størst aktivitet har flåtten i mai-juni, men aktiviteten er klima- og væravhengig<sup>16</sup>.

## Kap. 2: METODE

---

Vi har benyttet databasene Medline, Embase og Cochrane i vårt litteratursøk. I tillegg har vi fått adgang til pasientjournaler og fått bakgrunnsinformasjon/opplysninger av Bodvar Vandvik.

Medline / Pubmed under søkeordene “neuroborreliosis AND diagnosis OR complications” ga ved hjelp av Mesh flere hundre relevante treff. Vi søkte i Embase med de samme søkeord, og fikk 181 treff, hvorav et mindretall var av interesse for denne oppgaven. Vi har søkt i Cochrane Library, i delbasen DARE med søkeordet ”neuroborreliosis”, uten å få relevante treff. CDSR har vi unnlatt å søke i, da disse kontrollerte enkeltstudiene omhandler behandling og ikke diagnostisering.

## **Kap. 3: KLINISKE MANIFESTASJONER VED NEUROBORRELIOSE**

### **3.1. MENINGITT**

#### **Kasuistikk:**

*Pasienten er en tidligere frisk, aktiv og kvikk 6 år gammel jente. I juli -85 debuterte hun med smerter i nakke og hals, fikk dårligere matlyst og brekninger. Hun fikk også en synlig rød flekk bak venstre øre, som varte i tre dager. Deretter utviklet hun lavgradig feber.*

*Hodesmertene og almennsymptomene vedvarte. Full nevrologisk undersøkelse viste ingenting påfallende. På grunn av mistanken av tumor cerebri ble det gjort cerebral CT (CCT) som var negativ, og pasienten ble innlagt barneavdelingen hvor det ble funnet forhøyet spinalprotein og mononukleær pleocytose, ca 200 celler pr mikroliter, i spinalvæsken. Ved dyrkning og direkte undersøkelse ble det ikke funnet bakterier eller virus. Det ble imidlertid mistenkt herpes simplex infeksjon, og hun fikk en 10 dagers kur med acyclovir. Mistanken om herpes ble avkrefet etter videre undersøkelser. For videre spesifikk diagnostisering ble spinalvæsken sendt til elektroforese og spesifikk immunfiksasjon ved dr. Vandvik ved Rikshospitalet. Det ble da funnet oligoklonale immunglobuliner som tegn på lokal immunglobulinproduksjon. Disse ble vist å representere spesifikke antistoff mot *Borrelia Burgdorferi*. Dette fant sted i oktober -85. Pasienten ble behandlet med høydose penicillin intravenøst i ti dager. Etter gjennomført behandling følte pasienten seg frisk, hadde ikke lenger hode- og magesmerter. Det ble da foretatt en ny spinalpunksjon som viste reduksjon av mononukleære celler i spinalvæsken til ca  $40^{13}$ .*

### **Kliniske og allmenne symptomer:**

Vi vil her omtale meningitt som et isolert symptom, mens vi i de neste tre hovedgrupper vil omtale manifestasjoner hvor meningitt inngår som en del av et mer sammensatt sykdomsbilde. Karakteristiske symptomer på meningitt er stivhet i nakkemuskulaturen, feber, hodepine, slapphet, kvalme, oppkast og anorexi. *Borrelia* eller Lyme meningitt (LM) bør mistenkes ved meningitt med forlenget symptomvarighet, lavgradig feber (rectaltemperaturer under 39 C) og en eventuell mangel på meningitt-tegn<sup>10</sup>. Symptomvarigheten er signifikant forlenget sammenlignet med viral meningitt (VM), selv om forekomsten av hodepine, nakkestivhet og slapphet er lik ved LM og VM<sup>17</sup>. Nakkestivheten er i regelen mer lettgradig ved nevroborreliose enn ved viral meningitt. Ved en eventuell mangel på klinisk nakkestivhet,

---

<sup>17</sup> Eppes, Nelson, Lewis, Klein. Characterization of Lyme Meningitis and comparison With Viral Meningitis in Children. *Pediatrics*. 1999; 103: 957-960

finnes det likevel ofte stivhetsfølelse i nakke og rygg. Feber kan mangle helt<sup>13</sup>. Hodepine med lavgradig eller ingen feber kan forekomme alene eller sammen med flukturende symptomer. Det er sjeldnere forekomst av Kernigs og Brundzinskis tegn ved LM enn ved aseptisk meningitt. Papillødem sees hyppigere ved LM enn ved VM<sup>10</sup>.

### **Spinalvæskefunn:**

CSF-pleocytose ved LM er karakterisert ved predominant mononukleær pleocytose og forhøyet totalprotein. Det er lavere celletall for nøytrofile og en signifikant høyere andel av mononukleære celler, enn ved viral meningitt<sup>16</sup>. Evidens for intratekal immunrespons forekommer hos 90-100 % av pasientene, i form av oligoklonale IgG bånd ved elektroforese eller forhøyet spinalvæske Ig-index<sup>13</sup>, som nevnt ovenfor. Den diagnostiske verdi av en Borrelia-spesifikk intratekal antistoffproduksjon er avgjørende fordi den gir evidens for Borrelia tilstedeværelse i CNS. Et positivt serumtiter alene er ikke av like stor betydning. Serokonversjon kan observeres hos en del pasienter. Det er verdt å merke seg at seronegativitet kan forekomme i inntil 2 måneder etter infeksjonens debut.

Etter to måneder kan Borrelia-spesifikk intratekal IgM og/eller IgG-produksjon dokumenteres hos alle pasientene, men hos 85% viser den seg allerede etter to uker<sup>12</sup>. Antistofftitrene kan holde seg høye i mange år etter antibiotikabehandling, og egner seg derfor ikke til kontroll av behandlingen, selv om fallende titre kan taes til inntekt for behandlingseffekt.

Demonstrasjon av intratekal antistoffproduksjon er den beste tilgjengelige indikator på nevroborreliose, og er PCR overlegen. Fravær av pleocytose er ikke uvanlig ved latente eller sene stadier av nevroborreliose, og ekskluderer verken LNB eller vaskulitter. Hos pasienter uten aktiv inflammasjon i CNS, kan skaden resultere fra immunmedierte fenomener<sup>18</sup>. Klinisk ytrer kronisk nevroborreliose seg som en kronisk multisystemsykdom, og forhøyet CSF laktat

---

<sup>18</sup> Scheid, Hund-Georgiadis, Cramon. Intracerebral haemorrhage as a manifestation of Lyme Neuroborreliosis? *Eur Journ of Neurol.* 2003; 10: 99-101

kan derfor bli misoppfattet som en indikator på en metabolsk sykdom, for eksempel mitokondriell<sup>19</sup>.

### **Aktuelle differensialdiagnoser:**

**Akutte virale meningitter:** De fleste virusmeningitter er forårsaket av enterovirus.

Virusmeningitter har et roligere forløp enn de purulente meningitter, og utvikles iløpet av 1-2 dager, etter en initial fase med allmennsymptomer. Vanlige symptomer er feber, hodepine, lysskyhet, nakkestivhet og oppkast. Enterovirus gir også ofte hudmanifestasjoner.

Cerebrospinalvæsken er klar, viser pleocytose, med økt mengde lymfocytter eller monocytter. Proteininnholdet er normalt eller lett forhøyet, glukoseinnholdet er normalt<sup>20</sup>.

**TBE-virus:** Gir akutt meningitt / meningoencefalitt. Her velger vi å beskrive symptombildet ved meningitt, som kan forekomme i koinfeksjon med B.burgdorferi, i høyendemiske områder. Sykdomsforløpet går gjennom to faser, debuterer med hodepine som reverserer, som så igjen utvikles med videre symptomer som høy feber og oppkast<sup>21</sup>. Cerebrospinalvæskens innhold er lik den som er beskrevet overfor om virusmeningitten.

### **Kroniske meningitter:**

**Tuberkuløs meningitt:** Mindre enn 1 % av en tuberkuløs infeksjon involveres CNS<sup>22</sup>. Ved spredning til subaraknoidalrommet oppstår en subakutt meningitt, med en smygende debut. Hodepine, trøtthet, psykiske symptomer, feber og nakkestivhet etterfølges av mer alvorlige CNS affeksjoner. Det intracerebrale trykket er forhøyet, og cerebrospinalvæsken har pleocytose, med økt mengde lymfocytter og etter hvert monocytter. Proteininnholdet er økt og glukoseinnholdet er redusert<sup>19</sup>.

---

<sup>19</sup> Wilke, Eiffert, Christen og Hanefeld. Primarily chronic and cerebrovaskular course of Lyme neuroborreliosis. Case reports and literature review. *Arch Dis Child*. 2000; 83: 67-71

<sup>20</sup> Aquilonius, Fagius. *Neurologi* Almqvist & Wiksell 1994

<sup>21</sup> Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 13-14. Springer-Verlag 2002

<sup>22</sup> Smith. *Neurology* BIOS 1998

**Nevrosyfilis:** Sjeldent forekommende, men forekomsten øker i områder hvor HIV øker. De fleste er asymptomatiske, men 25 % utvikler akutt til subakutt meningitt innen 2 år. Symptomer er lavgradig feber, slapphet, nakkestivhet og hudutslett<sup>21</sup>. Cerebrospinalvæsken preges av en mononukleær pleocytose. Proteininnholdet er forhøyet, spesielt er immunglobulinene økt og frembyr i regelen oligoklonale mønstre på grunn av den intratekale produksjonen. Glukoseinnholdet er normalt eller noe nedsatt<sup>19</sup>.

Andre mikrober som gir et bilde av kronisk meningitt er blant annet Listeria og HIV. Andre ikke-infeksiøse tilstander, som malignitet, og ulike autoimmune sykdommer, som sarkoidose, kan gi et klinisk bilde av kronisk meningitt.

### **3.2. RADIKULONEVRITT**

Blant fokale syndromer er kranial nevropati og perifer radikulonevropati vanligst. De er oftest sett i tidlig fase av infeksjonen. De er akutt innsettende og hyppig assosiert med lymfocytær meningitt. Begge er ofte selvbegrensede, men helbredes raskt med antibiotikabehandling.

#### **3.2.1: Kranial nevropati**

##### **Kasuistikk:**

*En 40 år gammel mann utviklet atrieflimmer, og et høyt kreatin kinase nivå, en uke etter gårdsarbeid i et Lyme-endemisk område. Hjerterinfarkt ble utelukket, og hjerterytmen vendte tilbake til sinusrytme ved diltiazembehandling. Lyme serologi var negativ. Fem dager senere utviklet han et multifokalt erythem, feber, hodepine og nakkestivhet. Han fikk horisontal diplopi, og høyresidig nummenhet i ansiktet, inkludert kjeve og munn. Det ble påvist delvis abducensparese på venstre side, og mild hypestesi i det høyresidige trigmeninusområdet.*

---

*Lyme ELISA var positiv, og ble bekreftet av IgM og IgG Western blot. Doxycyclin peroralt ga full remisjon etter tre dager*<sup>23</sup>.

I et annet tilfelle hvor dobbeltsyn er beskrevet var det fortykkelse av 3. og 6. hjernenerve på MRI<sup>24</sup>. Med unntak av nervus olfactorius er affeksjon av alle hjernenervene ved nevroborreliose beskrevet i kasuistiske rapporter. Det er imidlertid uklart om opticusnevridd virkelig er forårsaket av nevroborreliose, men pasienter med serologisk evidens for sykdommen og samtidig opticusnevridd er beskrevet. Affeksjon av de andre hjernenervene kan skje via subaraknoidalrommet. De fleste pasienter med kranial nevropati, assosiert med nevroborreliose, har CSF pleocytose. I en stor studie av pasienter med nevroborreliose, fra Tyskland, Sverige og USA, hadde omtrent 40 % kranial nevropati. Rundt 80 % inkluderte nervus facialis, resten var nærmest likt fordelt mellom nervus oculomotorius, trigeminus, abducens og vestibulocochlearis. Hos 15-20 % av pasientene med kranial nevropati var flere hjernenerver involvert. Blant disse hadde rundt 75 % bilateral facialispårese som en del av bildet.

Facialispårese er den vanligste manifestasjon av nevroborreliose. Prognosen er god, fullstendig eller tilnærmet fullstendig remisjon oppnås hos 98 % etter behandling. Ubehandlet kan den riktignok gi sekveler. Det finnes ikke tilstrekkelig kunnskap om hvor på nerven skaden sitter, men borreliel facialispårese rammer ikke smak eller gir hyperakusi. Det kan tyde på at skaden kan være lokalisert enten proksimalt eller distalt for subaraknoidalrommet. Lyme meningitt og facialispårese kan behandles peroralt med Oksytetracyclin, ifølge flere europeiske rapporter. I en rapport beskrives en CSF-undersøkelse av 31 pasienter med facialispårese, som samtidig oppfylte kriteriene for Lyme disease. Kriteriene inkluderte mulig eksponering i Lyme-endemisk område, ECM eller immunologisk evidens for infeksjon med *Borrelia burgdorferi*, tilstedeværelse av Lyme-assosiert nevrologisk sykdom, og eksklusjon av annen potensiell etiologi. Færre enn halvparten av pasientene hadde CSF pleocytose, og ingen med pleocytose hadde klinisk proksimal facialispårese. Dette kan tyde på at nerveskaden sitter perifert, og at meningeal affeksjon kan koeksistere med, men ikke forårsake nerveskaden.

---

<sup>23</sup> Halperin. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle and nerve*. 28: 133-143, 2003

<sup>24</sup> Lell, Schmid, Stemper, Maihöfner, Heckmann, Tomandl. Simultaneous involvement and third and sixth cranial nerve in a patient with Lyme disease. *Neuroradiology* 2003; 45: 85-87

Nevroborreliose-pasienter med facialisparese og normal CSF bør ifølge denne studien behandles med oralt antibiotika-regime, i hovedsak Doxycyklin<sup>25</sup>.

Genikulær neuralgi (GN), også kalt nervus intermedius nevralgi, er et eksempel på en sjelden komplikasjon ved nevroborreliose. Den innebærer uttalte paroksysmale nevralgiske smerter, begrenset til dyptet av den ytre del av øregangen. Etiologisk klassifiseres GN oftest som idiopatisk, men tilfeller med vaskulær kompresjon av nervus intermedius og herpes zoster infeksjon forekommer. Følgende kasuistikk illustrerer et Lyme-assosiert tilfelle av GN.

### **Kasuistikk:**

*En 52 år gammel mann hadde hatt lett hodepine og subfebrilia en uke da han fikk en intens smerte dypt i hans ytre høyre øregang. Smerten varte i fem til ti sekunder, og kom med intervaller på fem minutter. Smerteparoksysmene kunne trigges ved berøring av den posteriore del av den ytre øregangsveggen. Han hadde ingen kliniske eller elektrofysiologiske tegn til affeksjon av efferente nervus facialis fibre til ansiktsmuskulaturen. Han husket ikke å ha hatt flåttbitt eller ECM. Nevrologisk og otolaryngeal undersøkelse ellers var normal. Nevroborreliose ble påvist, ELISA viste IgM antistoffer mot B.burgdorferi i serum. CSF-undersøkelse viste mononukleær pleocyose, forhøyet totalprotein og økt IgG-index. Intratekal IgG produksjon var 9%, IgM 91%. IgA ratioen var normal. Oligoklonale bånd ble funnet i CSF, og ikke i serum. Positiv Western blot. Antibiotikabehandling ble gitt intravenøst i tre uker med fullstendig remisjon. Man konkluderte med at antistoffundersøkelse med tanke på B.burgdorferi bør inkluderes i diagnostikken av GN, selv om smertenes karakter ikke taler for en underliggende systemisk etiologi<sup>26</sup>*

### **3.2.2: Perifer radikulopati**

Radikulonevropatiene starter ofte med radikulære, ofte intense, smerter, parestesier eller hyperestesi på overkropp eller proksimalt på underekstremitetene. Smertene starter ofte 5-6

---

<sup>25</sup> Colon, Vredeveld, Baauw, Zandvoort. Facial nerve palsy associated with Lyme disease. *Muscle & Nerve*. 2003; October.

<sup>26</sup> Frese, Lüttmann, Husstedt, Ringelstein, Evers. Genuiculate Neuralgia as a Manifestation of Neuroborreliosis. *Headache*. 2002; 42: 826-828



uker etter et ECM, og varer opptil to måneder. I denne perioden er smerten ofte lokalisert til området hvor den først startet, men den kan også spres til helt nye områder. Ryggsmertener samtidig er vanlig. Smertene debuterer ofte akutt eller subakutt, og når et toppunkt i løpet av få timer til dager. Innen dager til uker etter debuten av smertene, er ekstremitetene motorisk svakere hos 10-75 % av pasientene. Svakheten er fokal eller multifokal, ofte asymmetrisk, og lokalisert til området hvor den initale smerten debuterte. Svakheten utvikles gradvis og progredierer fra dager til uker<sup>9</sup>. Dette medfører smertefull gange, gir dystesi og variabel grad av pareser. Isolert thorakal radikuloneuropati er sjelden.

### **Kasuistikk:**

*Pasienten er en 63 år gammel gårdbruker, som er vel vant med insektstikk. I august 1985 fikk han intense smerter i et område under høyre aksille og i et belteformet område på høyre thorakaldel. Smertene stoppet ved brystbenet. Han var svak og lammet i høyre arm. Litt tid etter utviklet det seg et rødt utslett på høyre overarm, det stod noen dager før det forsvant. September 1985 hadde han også perioder med pareser i venstre arm. Ved innleggelse ble det spinalpunktert, og spinalvæsken viste 471 celler og spinalprotein på 2.1. Det ble diagnostisert nevroborreliose, og pasienten ble behandlet med Benzylpenicillin 5 mill. ganger 4 intravenøst. Ved utskrivelsen forelå det klart bedring av paresene. Ved to måneders kontroll var det ytterligere bedring, men fortsatt lett parese i høyre skulder<sup>13</sup>.*

Affeksjon av en perifer nerve kan skyldes skade av nerveroten, pleksuset, en enkelt nerve, eller flere nerver. Patoanatomisk kan affeksjonen deles inn i om den rammer cellelegemet eller nervefibrene, om den fører til demyelinisering av et segment eller gir aksonal skade. En infeksjon med B burgdorferi kan affisere det perifere nervesystem både direkte og indirekte. Perifer radikulitt og kranial radikulopati kan skyldes infeksjonen, og da som følge av en lokal utbredelse, og videre inflammasjon fra meningene og subaraknoidalrommet til nerverøttene. Indirekte kan en infeksjon medføre immunologisk reaksjon, som følge av sirkulerende antistoffer<sup>9</sup>.

---

I en dansk studie hvor 86 % av pasientene fikk radikulære smerter, begynte de 5-90 (median 19) dager etter ECM<sup>27</sup>. Symptomene er ofte dramatiske, og pasientene oppsøker lege fort. Smertene ved nevroborreliose følger ikke alltid dermatomene eller områdene tilhørende de perifere nervene. Smertene er ofte migrerende, følger utviklingen av sykdomsforløpet og opptrer ofte på natten. Dette medfører uro og søvnløshet. Smertene beskrives som skjærende, dype eller borrende. Klinisk er det ofte diskrepans mellom de alarmerende symptomene og den faktiske kliniske tilstanden til pasienten. Berøring av hudpartiet som er involvert medfører dystesi og hyperestesi, og intensiteten av smertene øker med alderen. Nevroborreliose er en viktig differentialdiagnose hos pasienter med radikulære smerter i høyendemiske områder. Lumbalpunksjon bør foretas tidlig i undersøkelsen av pasienter med nevrogene, ofte asymmetriske smerter i kombinasjon med andre nevrologiske symptomer som dystesi, facialispause, og perifer eller sentral parese. Ved behandling med høydose penicillin, forsvinner de radikulære smertene innen 1-7 dager, mens dystesien vedvarer i flere måneder, selv om symptomene etter hvert blir mindre uttalte. Smertene responderer ikke på paracetamol eller NSAIDs, opoider derimot har noe bedre effekt, til tross for at nevrogene smerter vanligvis blir betraktet som opoid resistente<sup>28</sup>. Den følgende kasuistikken beskriver en kvinne med nevralgiske smerter, hvor vanlig smertestillende er uten effekt:

### **Kasuistikk:**

*47 år gammel kvinne med kroniske rygg smerter siden hun var ung. Har de siste par ukene hatt økende brennende og migrerende thorakale smerter med forverrelse om natten. Smertene er ikke forenelige med de hun har hatt tidligere, og de bedret seg ved gange og annen bevegelse. Kliniske og nevrologiske undersøkelser var upåfallende. Pasienten bemerket at hun hadde hatt et utslett på høyre side av abdomen av en ukes varighet, før debuten av smertene. Herpes Zoster nevralki ble mistenkt, og pasienten fikk aciclovir behandling. Smertene forverret seg og spredde seg til begge armene, og nå var smertene av nevralgisk karakter. Epidural var nødvendig smertestillende, NSAIDs var uten effekt. Pasienten fikk venstresidig facialispause. Spinalpunksjon viste mononukleær pleocytose og økt protein. IgG-antistoff ble påvist i cerebrospinalvæsken. Pasienten ble behandlet med doxycyclin 400 mg i 17 dager. Etter tre dager ble de thorakale smertene mindre, og facialisparsen forsvant*

---

<sup>27</sup> Hansen og Lebech, 1992

<sup>28</sup> L.Dotevall, T.Eliasson, L.Hagberg, C.Mannheimer. *European Journal of pain*. 2003; 7: 235-23

*etter endt behandling. Smertene i venstre arm ble vedvarende i flere måneder etter endt behandling. Kontroll 6-8 uker etter viste at det mononukleære celletallet hadde sunket, og proteinnivået var normalt<sup>27</sup>.*

I en artikkel beskrives abdominalveggsparese, med abdominalveggs distensjon. Forfatterne nevner ulike differentialdiagnoser som må utelukkes, som ileus, obstruksjon av colon, toksisk megacolon, tumor og acites. Varicella zoster, diabetes, skiveprolaps og syringomyeli er andre tilstander som kan gi abdominalveggsparese. Halvparten av pasientene med diabetisk thorakal polyradikuloneuropati får abdominalparese, og ofte samtidige store smerter. Andre diabetiske komplikasjoner er polyneuropati og retinopati. Sensoriske utfall er også hyppig, ofte kun i dermatomet som er knyttet til smerten. Diskusprolaps, enten på thorakalt eller lumbalt nivå, kan gi symptomer på ensidig abdominalveggs parese. Men hos pasienter med neuroborreliose opptrer det ofte samtidig affeksjon av flere nerver parallelt og lymfocytær meningitt. Dette kan være til hjelp i diagnostikken. Herpes zoster på thorakale dermatomer er sjeldent assosiert med abdominalveggs paralyse. Men i en studie er det vist at EMG av paraspinale muskler viser samsidig motoraffeksjon hos 70 % av pasientene som ikke hadde kliniske funn. Radikulære smerter følger ofte zoster i 7-100 dager. Ensidig abdominalveggs paralyse har også vært rapportert i tilfeller med syringomyeli. MRI av ryggmargen kan utelukke denne diagnosen. Ulike nerverøtter kan være involvert og føre til ulike bilder av symptomer og dermed ulike hypoteser på diagnose. I en utredningsfase, har differentialdiagnoser som blant annet tarmproblematikk og nyrestein endt med diagnosen neuroborreliose. Nevrogen smerte med forverring i løpet av natten, fravær av fordøyelsesproblematikk, hypestesi og abdominal muskel paralyse kan peke på polyradikulonevritt, som resultat av B burgdorferi infeksjon<sup>29</sup>.

### **Kasuistikk:**

*73 år gammel mann, tidligere frisk, bor i et høyendemisk område for neuroborreliose. Han fikk plutselig feber, artralgi og myalgi av en ukes varighet. Like etterpå utviklet han bilaterale flankesmerter, som strålte fra korsryggen og nedover mot lyskebåndene og lårene. Smertene var brennende og bare delvis lindret av opoider. Han hadde ikke tidligere historie av flåttbitt,*

---

<sup>29</sup> E.Mormont, W.Esselinckx. Abdominal wall weakness and lumboabdominal pain revealing neuroborreliosis. *Clin.Rheumatol.* 2001; 20: 447-450.

*utslett eller artritt. Gastrologisk- og urologiske undersøkelser var upåfallende. Nevrologisk undersøkelse og MRI av ryggmargen var normal. Spinalpunksjon viste forhøyet celletall og forhøyet protein. IgG index var forhøyet, og Western blot viste IgM bånd. Pasienten ble behandlet med penicillin i 28 dager, og ble fullt restituert etter 2-3 måneder<sup>30</sup>.*

Nevroborreliose kan gi smerter som imiterer isjas. Andre pasienter utvikler mer diffuse polyneuropatier. Dette er forholdsvis vanlig, men bare et fåtall av disse har hatt en polyneuropati som klinisk kan ligne Guillain-Barre´syndromet. Hovedandelen av pasientene som får diffuse polyneuropatier, både de hurtig progredierende og de mer langsomme sensoriske, er alle oftest forårsaket av axonal skade. Hjernenerveaffeksjon, radikulære syndromer, plexus affeksjon og diffuse nevropatier representerer ulike manifestasjoner av mononeuropatia multiplex. Mononeuropatier er også beskrevet i forhold til nevroborreliose. Kasuistikken som følger gir en beskrivelse av affeksjon av nervus phrenicus.

### **Kasuistikk:**

*68 år gammel mann med lett hypertensjon, ble innlagt på sykehuset med dyspnoe og stikkende cervikale smerter. Dette hadde vart i åtte dager ved innleggelse. Han røykte ikke og hadde ingen kjent lungesykdom. Han husket å ha blitt bitt av flått. Han hadde uttalt dyspnoe, var sløv og cyanotisk, og pustet svært anstrengt. Blodgass viste en base excess på + 8,2, blodtrykket var 180/95 mmHg, puls var 140, respirasjonsfrekvensen var på 40/min. Røntgenthorax viste en betennelsesaktig infiltrasjon i øver lapp på venstre side og en dysfunksjon av diafragma. Pasienten ble lagt på respirator og etter en uke ble det utført thracheostomi. CT og MRI undersøkelse av ryggmargen viste ingenting påfallende. Det var ingen nerverotkompresjon eller intrathorakal masseansamling. CSF viste pleocytose og forhøyet protein. Elektroforese viste oligoklonale bånd. I serum ble det påvist IgG antistoffer av B burgdorferi. Pasienten ble behandlet med to kurer ceftriaxon og en kur med doxycyclin.*

---

<sup>30</sup> J.J.Halperin.Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*. 2003; 28: 133-143

*Etter fem måneder var CSF-funnene normalisert, pasienten fikk mekanisk ventilering i til sammen et år<sup>31</sup>.*

Denne pasienten, med respirasjonssvikt, hadde bilateral diafragma parese og behovet for langvarig mekanisk ventilering ble stort. Bilateral phrenicus nevropati og deinnervasjon av diafragma ble diagnostisert elektrofysiologisk. Deinnerveringen av diafragma persisterte i lang tid, grunnet aksonal skade av nervus phrenicus. Respirasjonssvikt som følge av neuroborreliose er kun blitt beskrevet noen få ganger i studier av Kuntzer, Silva, Siegler og Faul. Disse forfatterne mener at neuroborreliose bør være en viktig aktuell differentialdiagnose i tilfeller med akutt respirasjonssvikt<sup>30</sup>.

### **3.3. ENCEFALITT / MYELIT**

En infeksjon med *B burgdorferi* kan angripe hjerne og ryggmarg. Manifestasjonene som følger skyldes en betennelsesprosess i hjernen og ryggmargen. I de fleste tilfellene er det kliniske bildet assosiert med meningitt, og i faglitteraturen er derfor ofte betegnelsen meningoencefalitt/meningomyelitt benyttet.

#### **Kasuistikk:**

*En 61 år gammel mann fikk i august 1980 verkende fornemmelser og erytem i venstre axille, som bredte seg til thorax og begge skuldre. Dette gikk så tilbake, men en måned senere oppstod daglige morgenbrekninger og hodepine. Han ble innlagt på medisinsk avdeling etter ytterligere to måneder, hvor han ble utredet med mistanke om patologi i øsofagus eller ventrikkel. Det ble konkludert magekatarr. Morgenkvalmen og hodepinen ga seg etter noen måneder. Pasienten kjente seg frisk inntil han i 1983 fikk tre episoder med forbigående*

---

<sup>31</sup> M.Winterholler, F.J.Erbguth. Tick bite induced respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1095

*diplopi, uten å kontakte lege. Etterhvert merket han økende puteførmelse under føttene, ustøhet ved gange, nedsatt hudfølelse for berøring i begge ben og vannlatings-plager, først i form av hesitasjon, senere imperiøs og ufrivillig vannlating. Symptomene progredierte, med økende ganguførhet og nedsatt sensibilitet fra umbilicus og ned.*

*Tre og et halvt år etter de første symptomene på sykdommen var pasienten rullestolsavhengig. Det ble påvist en spastisk paraparese med livlige reflekser og plantarinversjon, slapp sphinktertonus, og nedsatt sensibilitet for alle kvaliteter fra omtrent Th10 og ned. Lett nedheng av venstre munnfacialis. Spinalvæsken inneholdt forhøyet celletall og totalprotein, samt abnorme gammaglobuliner ved elektroforese.*

*Myelopatitegnene forverret seg, og videre utredning viste tilsvarende spinalvæskefunn, med mononuklær pleocytose og uttalt lokal immunrespons. Det ble i tillegg gjort funn ved SER, som kunne peke i retning av en perifer neurogen lidelse. Situasjonen ble oppfattet som forenlig med kronisk progredierende meningomyelitt. Det ble undersøkt for bakterier, inkludert tuberkulose, sopp og gjort vanlige serologiske undersøkelser i serum og spinalvæske, alle med negative funn. Derimot viste undersøkelsen høye titre og intratekal produksjon av B burgdorferi antistoff. Man valgte å behandle med benzylpenicillin, under mistanke om Lyme disease. Det var ingen symptombedring med det første, men spinalpunksjon etter avsluttet behandling viste en viss bedring i totalprotein og celletall. Et par måneder senere kunne han gå turer, riktignok med lette styringsvansker. Han kunne ikke springe, var fremdeles impotent, men hadde fått full kontroll over vannlating og avføring. Nevrologisk undersøkelse bekreftet framgangen. Man forventet at det med tiden ville komme en ytterligere forbedring av hans nevrologiske funksjon, og pasienten ble friskmeldt<sup>13</sup>.*

Lyme disease har tradisjonelt blitt inndelt i stadier, hvor stadiene beskriver sykdomsforløpet, som nevnt ovenfor. Dette forløpet har en tidlig og sen fase. Den sene fasen innebærer symptomer persisterende i over 6 uker. Her er tilstanden kronisk, men symptomene som oppstår kan være av en akutt karakter. Når symptomene først har manifestert seg, forverrer de seg gradvis fra måneder til år. De har karakter av "acute onset"; symptomene er raskt tiltakende men ikke selvbegrensende. Når det gjelder stadielinndelingen og dens aktualitet, blir dette videre omtalt i konklusjonen. Den tidlige fasen manifesterer seg med tidligere omtalt

---

meningitt, perifer facialisparese, smertefull radikulitt og perifer nevritt. Affeksjon av sentralnervesystemet er sjeldent i den tidlige fasen. En studie av Hansen et al. viser at bare 4 % av pasientene med tidlig nevroborreliose fikk symptomer på myelitt, og bare en pasient fikk akutt encefalitt. En studie fra 2002 viser at det er kun kjennskap til tre tilfeller av myelitt under en tidlig fase av nevroborreliose, og MRI av ryggmargen ble kun utført i to av tilfellene. Den første pasienten fikk akutt tetraparese, ikke sensoriske utfall, og hadde en lesjon sittende medialt i medulla fra C2-C4. Den andre pasienten fikk påvist en cervikal lesjon med en påfølgende diffus forstørrelse av den cervikale delen av ryggmargen. Begge to hadde god effekt av behandlingen med høydose penicillin<sup>32</sup>.

Myelitt er derimot det vanligste sykdomsbildet i den sene fasen av nevroborreliose. Myelitt affiserer to tredjedeler av pasientene, og utvikler seg ofte gradvis. De affiserte har enten paraparese eller quadriparese. Paraparesen er ofte av spastisk karakter. En tredjedel av pasientene har blæredysfunksjon, og like mange har nedsatt sensorikk. Halvparten av pasientene har hjernenerveaffeksjon, vanligst er unilateral facialisparese og bilateralt hørselstap. Noen av pasientene har også cerebral affeksjon som endret adferd, hukommelsestap og nedsatt konsentrasjon. De vanligste forbigående symptomene er hemiparese og dysfasi, men begge symptomene kan bli permanente<sup>9</sup>.

Blant de mangfoldige symptomene fra CNS, kan også nevnes demens og normaltrykkshydrocefalus. Dette vil den følgende kasuistikken beskrive:

### **Kasuistikk:**

*76 år gammel mann, tidligere stort sett frisk, ble innlagt etter 6 måneder med anorexi, falltendens og redusert kognitiv funksjon. Undersøkelse viste betydelig ataxi, urge inkontinens og amnesi. Somatisk undersøkelse var upåfallende, men ved undersøkelse på kognitiv funksjon, ble det bekreftet kortidshukommelses problematikk og pasienten var desorientert med hensyn til tid, rom og sted. På mini mental state test (MMS) skåret pasienten 15 av 30. MRI av hjernen viste dilatasjon av ventriklene, som tydet i retning normaltrykks hydrocefalus. CSF viste pleocytose. Pasienten viste ikke bedring etter CSF tapping. Ved videre undersøkelse*

---

<sup>32</sup> G.Lesca, R.Deschamps, C.Lubetzki, R.Levy, M.Assous. Acute myelitis in early Borrelia burgdorferi infection. *J Neurol.* 2002; 249:1472-1474

*av CSF og serum ble det påvist antistoffer på B.burgdorferi, og det ble bekreftet intratekal produksjon av antistoffer. Pasienten ble behandlet med penicillin, ceftriaxone i fire uker. Pasientens ataxi bedret seg betraktelig, og pasientens kognitive funksjon forverret seg ikke. CSF var normal etter åtte uker, men MRI var uforandret, også etter seks måneder. Pasienten ble etter tid helt frisk.*

Demens kan reverseres både hos pasienter med normaltrykkshydrocefalus og nevroborreliose. Normaltrykkshydrocefalus skal mistenkes hos pasienter med inkontinens, gangforstyrrelser og kognitiv reduksjon. Når det gjelder tilfeller med nevroborreliose, er amnesi og generell kognitiv reduksjon veldig vanlig, og forbedres dramatisk med antibiotikabehandling. Hos den ovenfor nevnte pasienten var de kognitive symptomene forenelige med nevroborreliose. Han utviklet en hurtig progressiv demens, men denne reverserte fullstendig etter gjennomgått antibiotikakur. Det samme gjorde CSF-funnene, mens ventriklene i hjernen forble dilaterte. Med dette kommer en oppfordring om å tenke nevroborreliose i tilfeller med kliniske og radiologiske tegn som kan imitere normaltrykkshydrocefalus, og da er en nøye undersøkelse av CSF viktig<sup>33</sup>.

### **Kasuistikk:**

*31 år gammel mann ble innlagt nevrologisk avdeling med bilateral internukleær oftalmoplegi. Pasienten har tidligere stort sett vært frisk, men forteller at han den siste måneden hadde merket problemer med øyebevegelsene. En uke etter de initiale symptomene, merket han en nummenhet i kjeven, som medførte vansker med å plystre. Dette vedvarte i fem dager. Han erindret ikke tidligere å ha blitt bitt av flått. Generell somatisk undersøkelse viste ingenting påfallende, men nevrologisk undersøkelse viste bilateral internukleær oftalmoplegi. MRI og andre elektrofysiologiske undersøkelser var negative, men elektronystagmografi (ENG)talte for lesjoner i begge pontine sentra. Antistoff påvisning var negativ med hensyn til IgG og IgM. Spinalpunksjon viste lymfocytær pleocytose og forhøyet protein. PCR av B burgdorferi var positiv i CSF, men spesifikk intratekal produksjon av immunoglobulin ble ikke funnet. Pasienten ble gitt høydose penicillin i tre uker, og tre uker etter endt behandling forsvant den internukleære oftalmoplegien. Den horisontale øyebevegelsen var fortsatt noe hemmet. Kontroll PCR tre måneder etter var negativ. De horisontale øyebevegelsene reverserte til det normale etter 6 måneder.*

---

<sup>33</sup> Letters to the editor, JAGS 51: 579-580



Tidligere studier av Bertrand et al. (1999) og Oksi et al. (1996), viser som ovenfor tilfeller av neuroborreliose og CNS symptomer uten *Borrelia* antistoffer i CSF, men med en positiv PCR for *Borrelia* DNA. Denne kasuistikken er det første beskrevne tilfellet av en voksen pasient med en isolert internukleær oftalmoplegi som det eneste symptom på tidlig neuroborreliose. Det er viktig for oss å nevne denne kliniske manifestasjonen. Isolert internukleær oftalmoplegi er ansett som patognomisk for multippel sklerose (MS), og sees nesten utelukkende i denne sykdommen. Senere i denne oppgaven diskuteres likheter og ulikheter mellom neuroborreliose og MS, men allerede her får vi en bekreftelse på neuroborreliose som ”the new great imitator” sett i sammenheng med MS. Differentialdiagnostisk er det viktig å ikke glemme neuroborreliose som diagnose hos pasienter med symptom på isolert internukleær oftalmoplegi. En annen viktig årsak til at vi nevner denne manifestasjonen er å påpeke at affeksjonen sitter sentralt, på banenivå. Ved internukleær oftalmoplegi er fasciculus longitudinalis medialis affisert. Dette til motsetning ved synsforstyrrelse når hjernenerver er affisert, og skaden sitter perifert. Dette har jo vært tilfelle i de andre kasuisikkene vi har nevnt. Derfor er oppfordringen, tenk neuroborreliose i tilfeller med isolert internukleær oftalmoplegi<sup>34</sup>.

---

<sup>34</sup> W.J.Hardon et al. Internuclear ophthalmoplegia as the first sign of neuroborreliosis. *J Neurol* 2002; 249:1119-1120

### 3.4. VASKULÆRE MANIFESTASJONER

Betennelsestilstanden i nervesystemet ved nevroborreliose kan også manifestere seg gjennom betennelse i kar. Kliniske manifestasjoner vil særlig ytre seg hvis betennelsen rammer større kar, som arterier.

#### **Kasuistikk:**

*61 år gammel mann, frisk inntil han fikk akutt hodepine som forverret seg, og samtidige magesmerter, mest uttalt under høyre costalbue. Det utviklet seg nakkesmerter som bredte seg over hele hodet, og ga en følelse av sårhet i hodebunnen. Etter tre uker ble han skjev i venstre del av ansiktet, ustø og svimmel, utviklet kvalme og anorexi. Noen dager senere fikk han påvist venstresidig sentral facialisparese. Det ble også funnet høyresidig overvekt av dype senereflekser, klossethet på venstre side av kroppen og bilateral ataksi. Han virket cerebralt preget en uke senere. Det var mistanke om apoplexia cerebri, men CT viste intet sikkert patologisk. En måned senere hadde han fortsatt hodepine og kvalme, uten oppkast. Facialisparesen var gått tilbake, men abdominalsmerter hadde vedvart. Ved undersøkelse fant man positiv Rombergs prøve, ustø gange, forhøyet totalprotein og celletall i CSF. Elektroforese viste oligoklonale bånd, forenlig med demyeliniserende lidelse. Man utredet for nevrolues, men serum Wassermann og serum TIP var negativ. EEG viste beskjeden generalisert cerebral dysrytmi i korte perioder. Pasienten var i klinisk bedring. Man mistenkte da akutt demyeliniserende viral encefalitt.*

*I løpet av tre måneder fikk pasienten tre episoder med hemiparese. Den første med lett skjevhet i venstre ansiktshalvdel, uttalt svakhet og følelsesløshet i venstre ben og noe i venstre arm. Den neste var også venstresidig, med inkontinens for avføring. Deretter fikk han høyresidig hemiparese, med ekspressiv dysfasi dagen før. Symptomene oppstod akutt om morgenen, og forsvant innen 1 ½ døgn, men de sistnevnte utfall persisterte.*

*Videre utredning viste ingen vekst på sopp eller Listeria monocytogenes. Mistanke om cerebral toxoplasmose ble avvist. Pasientens sykdomsbilde og de persisterende CSF-forandringer, var forenlig med kronisk meningoencefalitt. Diagnosen nevroborreliose ble stilt og behandling med Benzylpenicillin umiddelbart igangsatt. Hemiparesene ble antatt å skyldes en kranial arteritt som ledd i infeksjonen. Det ble derfor som tilleggsbehandling gitt Decadron i høye*

*doser i noen dager. Videre behandling på rehabiliteringssykehus. I følge komparenten ble pasienten bitt av flått i høyre armhule en uke før symptomdebut. Umiddelbar rødme oppstod omkring bittet, men ingen senere hudforandringer<sup>13</sup>.*

Kasuistikken viser arteria cerebri media infarkter i tilknytning til nevroborreliose. Etter lengre tids symptomer med hodepine, nevralske smerter, kranialnervepareser, infarktliggende utfall og encefalopati, får han TIA-anfall med affeksjon av arteria cerebri media. Denne sykehistorien viser er et karakteristisk eksempel på meningovaskulær nevroborreliose.

Det er en nær relasjon mellom cerebral blodgjennomstrømning og nevrologisk aktivitet. En studie har vist cerebral hypoperfusjon i sen fase av nevroborreliose, særlig i sentral hvit marg og basalganglieområder, som delvis gikk tilbake ved antimikrobiell terapi. Dette signaliserer at betennelse i kar er en viktig patologisk mekanisme ved nevroborreliose<sup>19</sup>. Det har blitt publisert noen rapporter på arteritter assosiert med nevroborreliose. Det viser at infeksjonen kan presentere seg som slaglignende episoder i sjeldne tilfeller<sup>35</sup>. Følgende kasuistikk beskriver to unge pasienter med akutt hemiparese som resultat av cerbralt iskemisk infarkt ved meningovaskulær nevroborreliose, en tenåring og et barn.

### **Kasuistikk:**

*En 15 år gammel jente fikk en uke etter flåttbitt abdominalt ubehag, oppkast, hodepine og lett mental påvirkning. MRI viste en lesjon i basalganglier på venstre side og i capsula interna posterior. Multippel sklerose ble først mistenkt og hun fikk prednison intravenøst. Seks uker etter bittet utviklet hun en akutt høyresidig hemiparese, parestesier, bradydiadokokinese, lett høyresidig ataksi og papillitis. Spinalpunksjon viste forhøyet celletall ( $64 \times 10^6/l$ ) og protein (1,13 g/l), og økt antistoffindeks for Bb spesifikke antistoffer av IgM og IgG type. Behandling med Penicillin G i to uker, etterfulgt av intravenøs ceftriaxone i to uker ble igangsatt. De kliniske utfall bedret seg, med full remisjon etter åtte uker. MRI fem måneder etter symptomdebut viste to residuallesjoner.*

### **Kasuistikk:**

---

<sup>35</sup> Klingebiel, Benndorf, Schmitt, von Moers, Lehmann. Large Cerebral Vessel Oclusive Disease in Lyme nevroborreliosis. *Neuropediatrics*. 2002; 33: 37-40

*En 5 år gammel gutt utviklet en akutt venstresidig hemiparese med dysfasi, seks uker etter et flåttbitt. Ved undersøkelse fant man en minimal venstresidig facialisparese, ellers normal neurologisk status. I de følgende dager hadde han ytterligere fem TIA-anfall, med hemiparese og dysfasi i fem til ti minutter. Bb spesifikke antistoffer av IgG og IgM ble påvist i serum, men ikke i spinalvæsken to uker senere. Celletallet var på  $5 \times 10^6 / l$  og protein på 0,67g/l. Diagnosen cerebrovaskulær nevroborreliose ble stilt. MRI viste høyresidige iskemiske lesjoner i basalgangliene, capsula interna og thalamus. MR angiografi viste en lett forsnævring av den høyre arteria cerebri media. Etter antibiotika-behandling var neurologisk undersøkelse normal, man fant kun en residuallesjon på MRI, og ingen flere episoder hadde inntruffet.*

Nevroborreliose ble påvist som årsak også til disse iskemiske infarktene. Kasuistikkene viser arteria cerebri media infarkt med full remisjon etter gjennomført antibiotika-behandling, i motsetning til hos 61-åringen. Dette understreker betydningen av å komme tidlig til med behandling. Det er uventet med TIA-anfall hos barn og unge, og nevrobor-reliose bør inkluderes i den differentialdiagnostiske vurderingen, som også bør omfatte VZV-vaskulitt eller forutgående varicella. Basalganglier, capsula interna og thalamus er også tidligere rapportert affisert med vaskulære manifestasjoner ved neuroborreliose. Hos den 5 år gamle gutten med seks TIA-anfall ble diagnosen nevroborreliose stilt på grunnlag av serologiske, andre laboratoriske og kliniske data. Akutt og tilbakevendende hemiparese, MRI-funn av iskemiske lesjoner i arteria cerebri medias forsyningsområde, serologiske funn og symptomer som responderer på antibiotikabehandling tyder på at de vaskulære hendelsene skyldes nevroborreliose<sup>18</sup>.

Nevroborreliosens karakteristikk svarende til forbigående iskemiske infarkt (TIA) og apoplexia cerebri, hevdes å forekomme i tredje stadium. Pasienter med infarkter og samtidig aktiv nevroborreliose har uomtvistelig tegn til arteritt. Den foretrukne patogenesen er at arteritter eller vaskulitter forårsaker fokale neurologiske symptomer som en del av en mer generalisert meningovaskulopati, i likhet med meningovaskulær Lues. Angiografi har påvist forandringer i kar svarende til arteritt hos noen nevroborreliosepasienter med slaglignende symptomer<sup>36</sup>. MR-angiografi (MRA) av en 12 år gammel jente med en akutt høyresidig

---

<sup>36</sup> Zhang, Lafontant, Bonner. Lyme Neuroborreliosis Mimics Stroke: A Case Report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000; 81: 519-521

hemiparese pga nevroborreliose etter tre måneder med slapphet, forbigående frontal hodepine med kvalme og smerter i høyre underekstremitet viste multiple stenotiske områder i Circulus Willisi, den distale carotis interna sinster, venstre anterior og media. Digital subtraction angiografi viste i tillegg perifere media gren-okklusjoner.

Vaskulitter har lenge blitt postulert som skademekanisme ved affeksjon av nervesystemet ved B. burgdorferi infeksjon. Mange rapporter har blitt publisert. Forfatterne antar at en immunologisk prosess fører til de vaskulære forandringene. Dette underbygges av det faktum at perifer nevropati ved nevroborreliose forårsakes av småkarsvaskulitter. Kryssreagerende antistoffer og antistoffer rettet mot nevronale proteiner peker også i den retning<sup>18</sup>. Fokal encefalitt kan induseres ved direkte invasjon av spirocheter eller oppstå sekundært til vaskulitt. Vaskulære forandringer kan henge sammen med en lokal infeksjon eller virkningen av cytokiner på karveggen. B burgdorferi har vist seg å være sterkt induserende i forhold til molekyler som inngår i mobiliseringen av leukocytter til inflammatoriske fokus i endotelceller. Endotelial aktivering antas å være bidragsytende for de kroniske betennelsesinfiltrater som er assosiert med nevroborreliose<sup>34</sup>.

Det er relativt sett rapportert få og sporadiske tilfeller med slaglignende manifestasjoner assosiert med nevroborreliose. I en nyere studie, som inkluderte 235 pasienter med nevroborreliose, hadde de fleste radikulonevropati og kranial nevritt, kun tre hadde encefalomyelitt, og ingen hadde slag eller vaskulitt. Det fremkommer av studien at de ikke er hyppige, men den viser forøvrig sent stadium av nevroborreliose. I en annen studie, hvor man screenet for Borrelia antistoffer hos 281 slagpasienter, viste kun ett tilfelle som kunne relateres til infeksjonen. En hjernebiopsistudie av tre pasienter med nevroborreliose, viste derimot perivaskulær og vaskulær lymfocytisk inflammasjon assosiert med invasjon av B burgdorferi, hos alle tre. Det tyder på cerebral lymfocytær vaskulitt og multifokal encefalitt som et direkte resultat av vaskulær borrelia-infeksjon. Lignende funn er sett ved obduksjon. Cerebrale vaskulitter kan derfor være et vanlig funn ved nevroborreliose, selv om den kun

---

sporadisk forårsaker slaglignende manifestasjoner. Den kan diagnostiseres in vivo, og har god prognose når behandling gis tidlig<sup>37</sup>.

Det er lite informasjon tilgjengelig om insidensen av cerebral karaffeksjon ved neuroborreliose. Sene stadier av neuroborreliose forårsaker ikke bare iskemiske infarkt, men også intracerebral blødning. Mange rapporter omhandler iskemiske infarkt assosiert med neuroborreliose, få tar for seg intracerebral blødning. Blant de sistnevnte omhandler tre rapporter subaraknoidalblødning, og to beskriver en parenchymal blødning.

### **Kasuistikk:**

*En 56 år gammel mann, ble bitt av flått i -93 og fikk leddsmerter fra -95. Han fikk subakutte hodepine-anfall fra -98. Alle undersøkelser var normale. Han utviklet en uttalt høyresidig facialisparesse, venstresidig abducensparese og venstresidig øvre quadrantanopi. Ny CCT viste en høyresidig tempopariteal blødning inn til subarknoidal-rommet. Cerebral angiografi viste intet blødningsfokus. Arteriell hypertensjon ble utelukket. Snikende moderat kognitiv affeksjon fra -99 og tilleggssymptomer diagnostisert som organisk stemnings- og panikk lidelse. MRI viste en pseudocystisk nekrose i høyre gyrus temporalis inferior og i en del av den parietooccipitale cortex. Det ble påvist typiske spinalvæskeforandringer og serologiske forandringer forenlig med aktiv infeksjon med B.burgdorferi.*

Den atypiske lokalisasjon og den subarknoidale involvering kan ha vært et resultat av fokal inflammatorisk karaffeksjon, mulig en ruptur av et sekundært aneurisme. Blødninger fra inflammatorisk induserte aneurismer er ofte intralobære. Det faktum at gjentatte cerebrale angiografier har vært negative støtter hypotesen. I tilfeller med cerebrale vaskulitter er angiografi negativ i 30% av tilfellene. Rapporten konkluderer med at man også ved parenchymale CNS blødninger må være oppmerksom på Bb infeksjon i CNS<sup>9</sup>. Neuroborreliose bør overveies ved alle tilfeller av slaglignende episoder av ukjent opprinnelse hos barn og voksne, selv i fravær av et flåttbitt eller typiske hudlesjoner.

---

<sup>37</sup> Romi, Kråkenes, Aarli, Tysnes. Neuroborreliosis with Vasculitis Causing Stroke-like Manifestations. *Eur Neurol.* 2004; 51: 49-50

### 3.5. ANDRE MANIFESTASJONER

Vi har til nå beskrevet ulike symptomer og manifestasjoner som nevroborreliose imiterer, og som er viktig å utelukke når en skal stille denne diagnosen. Videre vil vi beskrive andre manifestasjoner, hvor noen er mer sjeldne, men som vi mener at klinikeren bør ha i bakhodet, i mangfoldet av differentialdiagnoser.

#### **CNS malignitet:**

De kliniske symptomene ved nevroborreliose er varierte og tvetydige, det samme med funn en gjør ved MRI, derfor er det viktig å ha CNS malignitet i mente når en tenker differentialdiagnose. CNS malignitet er hyppig forekommende og viktig å oppdage tidlig.

#### **Kasuistikk:**

*15 år gammel jente utviklet progredierende svakhet og smerter i armene i løpet av fire uker. I tillegg hadde hun en historie med hodesmerter, slapphet, oppkast og vekttap på 3,5 kg i løpet av en to ukers periode, i tillegg til nakkesmerter, akutt bilateralt papilleødem og svakhet i venstre 4. og 9. hjernenerve. Dette pekte i retning av en cerebrospinal prosess med forhøyet intrakranielt trykk. Blod og serumprøver var ikke påfallende. MRI viste ingen patologi. CSF viste forhøyet protein og en abnorm lymfocytær pleocytose. En hypotese var non-Hodgkins lymfom. Elektroforese av CSF viste forstyrrelse av blod-hjerne barrieren. Signifikante titre på *B.burgdorferi* antistoffer viste at det var nevroborreliose. Etter to ukers behandling med høydose penicillin, normaliserte de nevrologiske symptomene seg, samt papilleødemet.*

Med lymfocytær pleocytose menes forstørret cellevolum, økte basofile celler, forstørrede kjerner og hyppige mitoser. Denne "maligne" formen på de lymfoide cellene er et resultat av aktivering og transformasjon av T og B lymfocytter, som en følge av stimuluset fra antigenet til *B.burgdorferi*. I differensieringen er det viktig å påpeke at monomorfisme, større celleotypi og en høyere andel av lymfoide celler peker i retning CNS lymfom. En lavere andel og polyklonalitet av de lymfoide cellene, og i tillegg økt protein som et resultat av intratekal immunoglobulin syntese, peker i retning inflammatorisk etiologi<sup>38</sup>.

### **Kasuistikk:**

*10 år gammel jente hadde i løpet av en uke utviklet gangforstyrrelser, problemer med å koordinere høyre side, og hodet ble holdt på skjeve. Hun hadde ikke hatt feber, hodesmerter, talevansker eller kramper. Av tidligere sykehistorie var hun blitt utredet for en bilyd på hjertet fem år gammel. En måned før det aktuelle hadde hun vært forkjølet, men erindret ikke å ha blitt bitt av flått, hatt utslett, meningitt eller artralgi. Ved nevrologisk undersøkelse ble det påvist grov nystagmus ved horisontalt blick, mest uttalt på venstre side, og vertikal nystagmus ved oppover blick. Det ble også funnet noe svak cornea refleks på venstre side. Pasienten hadde astereognosi i høyre arm og hemiparese på høyre side. Her var armen og ansiktet mer affisert enn benet. Refleksene var livligere på høyre side enn på venstre, og Babinski ble påvist på høyre side. Hun hadde trunkalataxi og ataxi i over- og underekstremiteter. CSF undersøkelse viste ikke pleocytose eller forhøyet protein. CT viste en lesjon i venstre side av pons med noe fordreining av fjerde ventrikk.*

*Av differentialdiagnoser som ble vurdert var hjernetumor, lymfom, abscess, metastaser, infarkt og andre vaskulære malformasjoner. Ved videre undersøkelse med MRI ble årsaken til lesjonen nå vurdert til å være enten metastase eller av vaskulær årsak. Pasienten ble satt på intravenøs behandling med kortikosteroider. Videre ble det tatt en biopsi, som viste en akutt demyeliniserende prosess. Antistoffer mot *B.burgdorferi* ble påvist ved serologi og pasienten ble satt på høydose penicillin i ti dager. Seks uker etter var pasienten nevrologisk intakt, og en ny MRI viste at lesjonen hadde blitt betraktelig mindre.*

---

<sup>38</sup> M.Kieslich et al. *Brain & Development* 2000; 22: 403-406



Når parenchymale lesjoner i CNS er forårsaket av nevroborreliose, er MRI bildene typisk hypodense på T1 vektete bilder og hyperdense på T2 vektete bilder. Lesjonene sitter oftest i den hvite subkortikale korteks i frontal- og parietallappene. Multiple lesjoner er vanligst<sup>39</sup>.

### **Benign intrakraniell hypertensjon:**

Nevroborreliose kan imitere benign intrakraniell hypertensjon. Dette er karakterisert av økt intrakranielt trykk, papilleødem, synsforstyrrelser og upåfallende patologi ved cerebral CT og MRI.

### **Kasuisikk:**

*9 år gammel gutt, tidligere stort sett frisk, ble innlagt på grunn av diplopi. Gutten ble bitt av flått 7-9 måneder tidligere. Ved undersøkelse var det ikke tegn til feber, artralgi eller erytem, men påvisbar halsinfeksjon og parese av nervus troclearis på venstre side. Det ble påvist bilateralt papilleødem. CT og MRI var ikke påfallende. Lumbalpunksjon viste forhøyet trykk, normalt celletall og protein. Pasienten ble behandlet med diuretika og steroider, uten effekt. Videre ble det påvist antistoffer på B.burgdorferi i CSF og serum, og pasienten ble satt på høydose penicillin. Etter to ukers behandling var diplopien betraktelig bedre, og etter tre måneder var pasienten helt frisk.*

Denne kasuistikken beskriver godt at nevroborreliose kan maskere benign intrakraniell hypertensjon, og viser at det er viktig å undersøke godt på infeksjonsparametre og serologi før behandling med steroider igangsettes. Steroider kan som kjent ha alvorlige konsekvenser med hensyn til progresjonen av den infeksiøse sykdommen<sup>40</sup>.

### **Hørselstap:**

---

<sup>39</sup> Murray et al. Lyme Neuroborreliosis Manifesting as an Intracranial Mass Lesion. *Congress of Neurological Surgeons*. 1992; 30: 769-773

<sup>40</sup> C.Härtel et al. Intracranial hypertension in neuroborreliosis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002; 44: 641-642

Otolaryngologiske manifestasjoner er vanlig i nevroborreliose, et av symptomene er plutselig sensorisk hørselstap. Det er beskrevet tilfeller med idiopatisk sensorinevral hørselstap, som utvikles i løpet av få timer, eller som er tilstede når en våkner om morgenen. I de fleste tilfellene er hørselstapet ensidig. Det er flere faktorer som kan forårsake hørselstapet, og i 2/3 av tilfellene heles hørselstapet spontant. Prognosen avhenger av kurven på audiogrammet, pasientens alder og tilstedeværelsen av vertigo. Høy alder og vertigo indikerer dårligere prognose. Jo lenger hørselstapet persisterer, jo mindre sannsynlig er det at den normale hørselen vil returnere. Den vestibulochleære nerven er involvert i mindre enn 5 % av de kraniale nevropatiene hos pasienter med nevroborreliose. Nevroborreliose affiserer den cochleære delen av nerven oftere enn den vestibulære, men denne kan også affiseres. L.Reik har i en studie fra 1993 beskrevet tilfeller av akutt hørselstap i både tidlige og sene stadier av nevroborreliose. En nyere studie viser at av 165 pasienter med akutt hørselstap, hadde 20 pasienter, 12 %, påvisbare antistoffer mot B.burgdorferi. I denne studien fra Finland, er dette seks ganger mer enn i den generelle befolkningen. 4 av de 165, 2,4 %, hadde sikker påvisbar nevroborreliose. Akutt hørselstap er i sjeldne tilfeller forårsaket av B.burgdorferi infeksjon, eller hørselstapet er en sjelden gang en del av det kliniske bilde ved nevroborreliose. Det er derfor viktig å undersøke CSF og serum innen en uke etter debut av hørselstapet, og repetere denne undersøkelsen etter en måned om den første ikke ga resultater. Riktig diagnose er av betydning for adekvat behandling<sup>41</sup>.

Musikalske hallusinasjoner er vanskelig forståtte auditive hallusinasjoner som oppstår hos pasienter med otologiske eller nevrologiske sykdommer. Det har blitt rapportert to tilfeller hos pasienter med nevroborreliose, begge er kvinner.

### **Kasuistikk:**

*80 år gammel kvinne, ble bitt av flått fire år tidligere. I løpet av de siste to åra utviklet hun klossethet, balanseproblemer, tap av korttidshukommelse og slapphet. De siste par månedene hadde hun også lagt merke til fingertremor. Undersøkelse viste intensjonstremor og rigiditet i overekstremitetene. Western blot på B.burgdorferi var positiv. MRI av hjernen viste*

---

<sup>41</sup> M.Peltomaa et al. Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000; 257: 317-322

*periventrikulære hvite lesjoner og kortikal atrofi. Pasienten ble behandlet med antibiotika, og tremoren og rigiditeten forsvant. Tapet av korttidshukommelsen persisterte, og etter to måneder med antibiotikabehandling, fikk hun musikalske hallusinasjoner i form av repetitiv italiensk opera. Musikken var konstant og verre på natten. Auditive tester var normale. Etter seks måneder med oral antibiotika behandling ble hun satt på intravenøs penicillin. Etter tre uker var hallusinasjonene forsvunnet, og hukommelsen var som før. Grunnet forhøyede leverprøver måtte pasienten seponere behandlingen. Hallusinasjonene kom da tilbake, men i mye mildere form.*

Musikalske hallusinasjoner er vanligst hos kvinner, og gjennomsnittsalderen er 60 år. Gradvis utvikling av hallusinasjoner er assosiert med utviklingen av døvhet, mens en mer akutt forekommende skyldes som oftest en hjerneskade. Musikken er ofte av patriotisk eller lyrisk karakter, og reflekterer ofte tidlige barndomsopplevelser. Musikken kan oppfattes som forstyrrende, påtrengende eller behagelig. Pasienter som utvikler musikalske hallusinasjoner uten klare årsaker, bør undersøkes grundig for infeksjon med *Borrelia Burgdorferi*<sup>42</sup>.

### **Multipel sklerose:**

Gay og Dick var de første som publiserte en diskusjon om det kunne være en sammenheng mellom spiroketen og multipel sklerose (MS), og de postulerte en hypotese om at spiroketen kunne være en disponerende faktor for sykdommen<sup>43</sup>. Hypotesen har aldri blitt bekreftet biologisk, biokjemisk eller molekylær-biologisk, så andre forfattere har fortsatt å spekulere i sammenhengen mellom MS og nevroborreliose. Etiologien til MS er et kontroversielt tema som hyppig diskuteres, og dette emnet fører ofte til store usikkerheter i det medisinske miljø<sup>44</sup>. Flere artikler har via epidemiologiske, kliniske og diagnostiske funn, forsøkt å rydde opp i den eksisterende forvirringen i sammenhengen mellom nevroborreliose og MS.

Seroepidemiologisk beskrev Schmutzhard (1985-1989) og Coyle (1989) forholdsvis tidlig at MS pasienter hadde sjeldnere positiv serologi i serum sammenlignet med kontroll personer.

---

<sup>42</sup> R.B.Stricker et al. Musiscal Hallucinations in Patients with Lyme Disease. *Southern Medical Journal*. Volum 96, nummer 7, 2003

<sup>43</sup> D.Gay, G.Dick, 1986

<sup>44</sup> Chmielewska-Badora; Lyme borreliosis and multipel sclerosis: any connection? *Ann Agric Environ Med*. 2000; 7

Frekvensen av erkjente flåttbitt og opphold i høyendemiske områder var signifikant høyere hos kontrollpersonene sammenlignet med MS pasientene. Bare 1/50 av MS pasientene hadde intratekal produksjon av borrelia antistoffer<sup>45</sup>. Dette begrunner at det ikke er sammenheng mellom nevroborreliose og MS på seroepidemiologisk grunnlag.

Klinisk er det liten tvil om den nevrologiske presentasjonen av MS, som enten er av en remitterende eller en progredierende form. Den progredierende formen kan i sjeldne tilfeller bli misoppfattet som en progressiv encefalitt forårsaket av nevroborreliose. Den progressive formen av MS er sett på som en kronisk myelitt, som i tidlige faser er remitterende, før den blir progredierende. Den progredierende encefalitten begynner alltid som en progredierende myelitt. Tidligere stadier av nevroborreliose er karakterisert av tidligere nevnt meningitt, radikulonevritt og perifer hjernenerveaffeksjon. Dette ses jo aldri hos pasienter med multipel sklerose.

I de siste årene har de nevrooftalmologiske manifestasjonene i nevroborreliose blitt omtalt. Disse skiller seg fra de vi hyppigst ser hos MS pasienter. Hos MS pasienter dreier det seg ofte om en optisk nevritt eller en lesjon pontomesencefalt, som medfører dobbeltsyn. Hos pasienter med nevroborreliose dreier det seg ofte om perifer oculomotoriusparese eller kompresjon av nervus opticus. Men som tidligere nevnt, ved isolert intranukleær oftalmoplegi, skal en ha nevroborreliose i bakhodet som årsaksfaktor.

Det ikke tvil om at akutt nevroborreliose er en sykdom som oftest kan skilles fra MS. Men enhver form for kronisk nevroborreliose kan imitere en MS liknende sykdom, men vi vet jo at det er mange funn som kan skille disse fra hverandre. Med tanke på dette er det viktig å komme tidlig fram til diagnosen, i og med at behandling og prognose er så forskjellig, og nødvendigheten av å komme tidlig til med behandling er så avgjørende for prognosen<sup>44</sup>.

### **Kasuistikk:**

*En 17 år gammel gutt med mental og motorisk retardasjon fra tidligere, utviklet økende motoriske forstyrrelser og gjentatte epileptiske anfall. Ingen fysiske pubertetstegn var tilstede. Ingen videre høyde- eller vektøkning i en periode på 14 måneder. CT og MRI viste*

---

<sup>45</sup> E.Schmutzhard, P.Pohl,G.Stanek. Lyme borreliosis and multipel sclerosis. *Lancet* 17

*periventrikulære lesjoner, og en mistenkte metabolsk sykdom. Diagnosen kronisk nevroborreliose ble fastslått på grunnlag av forhøyet celle- og proteintall samt intratekal antistoffproduksjon i CSF, og antibiotikabehandling ble igangsatt. Den neurologiske og mentale status forbedret seg, og pasientens høyde økte betraktelig og puberteten kom i gang. Dette har ikke tidligere blitt beskrevet innen nevroborreliose. MRI 18 måneder senere viste remisjon av lesjonene.*

Dette tyder enten på en parenchymal eller en vaskulær inflammasjon, direkte relatert til infeksjonen med *B. burgdorferi*. Denne kasuistikken viser en oppsiktsvekkende og uvanlig historie. Endringer i hvit substans kan skyldes leukencefalopati, som tidligere er rapportert i forbindelse med sen fase av nevroborreliose, og har i enkelte tilfeller vært reversibel<sup>18</sup>.

#### **Kap. 4: KONKLUSJON**

Innledningsvis omtaler vi tre hovedstadier av nevroborreliose, som i faglitteraturen har blitt vanlige måter å klassifisere nevroborreliose på. Denne stadieinndelingen er omdiskutert. I klinisk praksis ser man at mange pasienter ikke oppfyller alle de teoretiske kriterier for stadiene. Det er flytende overganger, og mange gjennomgår ikke det første stadium. Andre har lette versjoner av symptomer som plasseres i stadium to, og går nesten direkte over i det såkalte stadium tre. Bannwarth syndrom er vanlig i stadium to, mens mange kun har enkeltsymptomer eller en annen kombinasjon av manifestasjoner.

Vi ønsker å minne om at i utredningen av en pasient er det viktigere å ha symptomene i fokus enn klassifiseringen i stadier. Sykdomsforløpet hos den enkelte pasient varierer, som de ulike kasuistikkene har vist.

Et rapportert flåttbitt beviser ikke overføring av sykdommen. Et flåttbitt er ikke alltid erkjent av de aktuelle pasientene. Tidspunktet for infeksjonens debut er derfor ofte ukjent. Av denne grunn forekommer det individuelle variasjoner i sykdommens tidsforløp, selv om tilstanden per definisjon kalles kronisk når symptomene har vedvart mer enn seks måneder<sup>46</sup>.

---

<sup>46</sup> A Frese , RJ Luttmann , IW Husstedt et al. Genuiculate neuralgia as a manifestation of neuroborreliosis. *Headache* 2002 Sep; 42 (8): 826-8.

Når mistanken Lyme disease er etablert, er det viktig å stille korrekt diagnose. Som nevnt tidligere har sykdommen klassiske forandringer i spinalvæsken. Serologi, i serum og/eller CSF, er med på å avklare om det foreligger aktiv eller tidligere gjennomgått infeksjon. Metoden ELISA er mest pålitelig. Positiv IgG kan indikere tidligere gjennomgått infeksjon, men positiv IgM taler sterkt for aktiv borreliose. Aktiv nevroborreliose påvises ved funn av intratekal antistoffproduksjon i spinalvæsken, og omfatter i regelen både IgG-, IgM og IgA-antistoffer. Serumtitrene kan imidlertid være normale, selv ved aktiv nevroborreliose.

Vi har med denne oppgaven presentert nevroborreliosens mangfoldige kliniske aspekter. Betegnelsen "The New Great Imitator" henspiller på nevroborreliose som en viktig differentialdiagnose ved mange kliniske tilstander. Nevroborreliose gir vanligvis et symptom-bilde preget av meningitt, oftest som menigoradikulitt. Vi har vist eksempler på meningitt, encefalitt, radikulitter av perifer og sentral type, hyppigst er facialisparese. Vi har imidlertid også beskrevet mer sjeldne tilstander forårsaket av nevroborreliose, som hjerteinfarkt, isjas, akutt abdomen, normaltrykkshydrocephalus, demens, hørselstap, musikalske hallusinasjoner, benign intrakraniell hypertensjon og internukleær oftalmoplegi, cerebrale infarkter, TIA-anfall og intracerebral blødning.

Hos barn og unge med cerebrovaskulære hendelser bør man være særskilt oppmerksom på funn som peker i retning av infeksjon med *B. burgdorferi*. Dette innebærer kliniske, serologiske serum- og CSF-funn. Vi ønsker å rette fokus på hvor viktig det er å stille korrekt diagnose fordi nevroborreliose oftest effektivt lar seg kurere med antibiotika.

Nevroborreliose behandles med peroral behandling med Doxylin 200 mg x 1 daglig i 14 dager eller med Penicillin høydose intravenøst 5 mill x 4 i 10-14 dager. Ceftriaxon intravenøst 2 gram x 1 i 14 dager kan benyttes ved penicillinallergi eller ved ambulant behandling. Behandlingen er nesten alltid effektiv, men ved kronisk nevroborreliose sees likevel restsymptomer. Gjentatte undersøkelser av cerebrospinalvæsken er nødvendige for å følge behandlingseffekten.

---

Vi har i denne oppgaven presentert ulike rapporterte tilfeller av nevroborreliose, som viser hvordan infeksjonen kan imitere et koleidoskopisk mangfold av kliniske tilstander. Disse manifestasjonene er en utfordring i diagnostikken av nevroborreliose. Ved å tenke på sykdommen som en differensialdiagnose ved aktuelle tilstander med ukjent etiologi, kan man unngå at den blir oversett. Adekvat behandling tidlig i forløpet forhindrer utvikling av irreversible manifestasjoner. Problemstillingen ”Nevroborreliose – en diagnostisk utfordring” ble valgt for å oppfordre til økt fokus på nevroborreliose som en differensialdiagnose i det medisinske fagmiljø, med særlig tanke på førstelinjetjenesten og akuttmottak.