**TÍTULO**

**Neuroborreliose tardia num estudante em programa Erasmus**

**Late neuroborreliosis in an Erasmus programme student**

**AUTORES**

Fábio Videira Santos1, Ana Cipriano1, Miguel Araújo Abreu1, Carlos Andrade2, Rui Sarmento e Castro1

1. Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar do Porto, EPE, Porto, Portugal
2. Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto, EPE, Porto, Portugal

Morada: Centro Hospitalar do Porto, EPE, Porto, Portugal, Largo Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

e-mail: fabiovideirasantos@gmail.com

Título breve: Neuroborreliose Tardia

**RESUMO**

A doença de Lyme é uma zoonose endémica nos Estados Unidos da América (EUA), na Ásia e no continente europeu, nomeadamente nos países do centro da Europa. Trata-se de uma doença multissistémica, com manifestações cutâneas, articulares, neurológicas e cardíacas, que variam de acordo com a fase da doença. Apresentamos o caso de uma neuroborreliose tardia num jovem estudante belga a residir temporariamente no Porto. Discutimos a importância da suspeita epidemiológica, a investigação etiológica, os critérios de diagnóstico e o tratamento mais adequado.

**Palavras-chave:** Doença de Lyme, *Borrelia* spp, neuroborreliose crónica

**Summary**

*Lyme disease is an endemic zoonosis, the most prevalent tick-transmitted infection in temperate areas of Europe, North America and Asia. It is a multisystemic disease, with cutaneous, osteoarticular, neurologic and cardiac manifestations, according to the stage of the disease. We describe a case of late neuroborreliosis in an Erasmus programme student living in Porto. We discuss the epidemiological suspicion, the clinical approach, the diagnostic criteria and the most adequate treatment.*

***Keywords*:** *Lyme disease,* Borrelia spp*, chronic* *neuroborreliosis*

**INTRODUÇÃO**

 A doença de Lyme é uma zoonose endémica com maior prevalência em regiões com clima temperado, nomeadamente nos Estados Unidos da América (EUA), na Ásia e na Europa, particularmente nos países escandinavos e centrais (Áustria, Eslovénia e Alemanha)1, provocada pela espiroqueta*Borrelia burgdorferi sensu latu*. Na Europa, as espécies mais comuns são a *Borrelia afzelii* e a *Borrelia garinii*, transmitidas por picada do artrópode *Ixodes ricinus* complex 2.

É uma patologia multissistémica, com manifestações cutâneas, articulares, neurológicas e cardíacas, que variam de acordo com a fase da doença3. O envolvimento agudo do sistema nervoso ocorre em 10-15% dos indivíduos, sendo mais comum a meningorradiculite (síndrome de Bannwarth), seguida da meningite linfocítica4.

A neuroborreliose tardia ou crónica implica mais de seis meses de evolução1,5,6, estando descrita em menos de 2% dos casos, geralmente sob forma de meningite ou encefalomielite crónicas1. O seu diagnóstico baseia-se na clínica, características do líquor e serologias. Recomenda-se uma investigação em 2 etapas: teste de rastreio com ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay -*ELISA) e *western-blot* confirmatório1. A pleocitose no líquor e a evidência de produção intratecal de anticorpos para a *Borrelia* spp são mandatórios na definição do diagnóstico1,2.

**CASO CLÍNICO**

 Apresentamos o caso de um homem de 21 anos, belga, estudante ao abrigo do Programa Erasmus, a residir no Porto desde Setembro de 2016, num apartamento com boas condições. Sem contacto com pessoas doentes e com vacinas actualizadas.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar do Porto (CHP) em Janeiro de 2017 por quadro com 4 dias de evolução de cefaleias holocranianas de predomínio frontal opressivas, fono e fotofobia, dificuldade na construção de frases e nomeação de objectos, e vómitos alimentares frequentes. Sem febre documentada.

Negava antecedentes patológicos, medicação crónica, consumo de substâncias ilícitas ou comportamentos de risco. Referia que, duas semanas após viagem à Eslovénia, em Junho de 2016, onde caminhou ao ar livre, teve durante uma semana vários episódios de cefaleias holocranianas intensas, que o acordavam durante a noite, sem outros sintomas acompanhantes. Foi observado por um neurologista no seu país, com estudo inconclusivo (TC-CE normal) e resolução gradual espontânea. Persistia desde então astenia, impossibilitando a actividade física habitual.

 Objectivamente salientava-se apirexia e rigidez terminal da nuca. Analiticamente sem aumento dos parâmetros inflamatórios, realizou TC-CE, sem alterações. A punção lombar (PL) revelou pleocitose com predomínio de mononucleares e ligeira proteinorráquia. Admitido na enfermaria sob ceftriaxona e aciclovir, por suspeita inicial de meningoencefalite linfocítica aguda de etiologia vírica. Foi repetida PL às 48h com diminuição da pleocitose (tabela 1), mas aumento das proteínas. Sem isolamento microbiológico em exame directo, cultural e pesquisa molecular de vírus (herpes simplex 1 e 2, VZV, EBV, CMV, adenovírus, enterovírus). A serologia sérica foi positiva (IgM e IgG) para *Borrelia* spp, confirmada por *western-blot*, positividade também objectivada no líquor, com evidência de produção intratecal. Ressonância Magnética cerebral e do neuro-eixo normais. Não houve evidência de atingimento cardíaco ou osteoarticular. O estudo auto-imune não mostrou alterações (C3, C4, anti-dsDNA, anti-SS-A, anti-SS-B, ANCA, ANA inespecífico). Excluídas imunodeficiências (VIH 1-2 e imunoglobulinas).

 Manteve ceftriaxona 2g 24h/24h durante 14 dias, com resposta favorável ao segundo dia. À data de alta, assintomático. Cumpriu mais 14 dias de doxiciclina 100mg 12/12h em ambulatório, num total de 28 dias de antibioterapia. Reavaliado em consulta passado um mês, admitia melhoria do estado geral, sem recidiva das cefaleias, exame neurológico normal e resolução da astenia, retomando as actividades académicas e o exercício físico regular.

Tabela 1 – Características citológicas e bioquímicas das punções lombares efectuadas.

|  |
| --- |
| **ESTUDO DO LCR POR PUNÇÃO LOMBAR** |
|  | **À admissão** | **Às 48h** | **Valores de referência** |
| **Glicose (g/L)** | 0.42 | 0.37 | 0.39-0.71 g/L |
| **Proteínas (g/L)** | 1.62 | 1.84 | 0.00-0.45 g/L |
| **Exame citológico (cél/μL)*** Eritrócitos
* Leucócitos
	+ Polimorfonucleares
	+ Mononucleares
 | 2520173347 | 020078122 | 0-10 células/μL--- |
|

Tabela 2: Resultados serológicos do sangue periférico e do LCR

|  |
| --- |
| **SEROLOGIA *BORRELIA* SPP** |
| **Sérica*****Borrelia Pool* (BURG, AFZ, GAR)** |
| IgG | 6.51 | Negativo <0.20 RU/mLPositivo ≥ 0.20 RU/mL |
| IgM | 1.77  | Negativo <0.20 RU/mLZona cinzenta ≥0.20 e <0.32 RU/mLPositivo ≥ 0.32 RU/mL |
| **Líquido céfalo-raquidiano (LCR)*****Borrelia Burgdorferi*** |
| IgG | 19.43 U/mL |  |
| Índice de Reiber | 60 | ≥2 é a favor de síntese intratecal |

**DISCUSSÃO**

 Consideramos que o caso clínico descrito, atendendo ao contexto epidemiológico, configura uma neuroborreliose tardia, embora sem conhecimento, *ad initium*, de lesões de picada ou eritema *migrans*. Interpretamos: 1) inoculação na Eslovénia em Junho de 2016, período sazonal onde a picada pelo vector é mais provável, 2) apresentação inaugural com episódios de cefaleias ainda na Bélgica, possivelmente num quadro de meningoencefalite aguda, não documentado e auto-limitado e 3) posterior evolução para cronicidade, sendo a astenia o sintoma inespecífico preponderante que culminou em meningoencefalite linfocítica, já em Portugal, mais de 6 meses depois.

 As apresentações inicial e tardia seriam facilmente interpretadas em contextos distintos, se não se tivesse levantado a suspeita epidemiológica da relação temporal com a viagem prévia. O eritema *migrans* não é obrigatório. Apenas 40-50% das pessoas identificam a picada e outros 20-30% recordam a lesão cutânea2,7. As duas semanas de intervalo encontram-se no período médio de incubação (14 dias), variando entre dois dias a três meses, por disseminação hematógenea ou nervosa (radicular)1,2,6. A apresentação inicial não foi a mais habitual em território europeu (meningorradiculite) e a resolução do quadro neurológico agudo sem tratamento dirigido terá levado a que não se prosseguisse o estudo.

 Para o diagnóstico de neuroborreliose não basta a serologia sérica positiva. Documentou-se um aumento de IgM e de IgG, apontando para uma instalação não aguda. A evidência de produção intratecal de anticorpos IgG específicos contra *Borrelia* spp, validada pelo Índice de Reiber aumentado, demonstra uma resposta humoral em curso no sistema nervoso central (SNC).

 Relativamente ao tratamento é prática corrente a utilização das cefalosporinas, como a cefixima ou a ceftriaxona. Embora haja dúvidas sobre a sobrevivência residual de espiroquetas, os esquemas recomendados no atingimento crónico do SNC situam-se entre os 14 e os 28 dias. Estudos recentes não revelam aumento de morbimortalidade com a doxiciclina oral8. Assim, pela rápida melhoria, por se encontrar em época académica de exames, e pelo conforto posológico, procedeu-se à mudança de antibioterapia, que completou em ambulatório.

 Findo o tratamento, alguns doentes mantêm sintomas inespecíficos (fadiga, parestesias, insónia, cefaleias, mialgias ou artralgias), o que tem levado à especulação de uma síndrome de fadiga crónica ou síndrome pós-doença de Lyme9,10. Múltiplos estudos efetuados neste grupo não apontam relevância na duração da antibioterapia no seu surgimento ou persistência10,11. Neste caso, a resolução da astenia foi dos pontos mais salientados.

 Concluindo, sendo Portugal um destino cada vez mais frequente, com residentes estrangeiros temporários, o conhecimento da epidemiologia de doenças infecciosas típicas do viajante em espaço europeu não deve ser esquecido nos diagnósticos diferenciais em utentes que recorrem aos nossos serviços de saúde.

**CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

Os autores declaram não ter recebido qualquer financiamento por fonte externa, para a realização deste artigo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis - epidemiology, diagnosis and management. Nat Rev Neurol. 2015;11:446-56.
2. Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Vourc’h GI, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill. 2011;16(27):pii=19906.
3. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. Handb Clin Neurol. 2014;99:1473-83.
4. Reik L, Streere AC, Bartenhagen NH, Shope RE, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease. Medicine. 1979;58:281-94.
5. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010;17:8-16.
6. Wormser et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines. CID 2006:43
7. Logar M, Ruzić-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Jurca T, et al. Comparison of erythema migrans caused by Borrelia afzelii and Borrelia garinii. Infection. 2004 Feb;32(1):15–9
8. Ljøstad U, Skigvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis; a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2008;7:6905.
9. Nemeth, J., et al., Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome*.* Swiss Med Wkly, 2016. 146: p. w14353.
10. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology 2008; 70: 992–1003.
11. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neurology 2003; 60: 1923–1930