



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR**

**VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN CEREBRAL EN  
LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y  
NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD DE LYME POR TOMOGRAFÍA  
COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN  
ÚNICO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR**

**PRESENTA:**

**ARTURO ARMANDO GARCÍA RESÉNDEZ**

DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ ARGUMOSA

DIRECTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



**MÉXICO, D.F.**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN CEREBRAL EN LAS MANIFESTACIONES  
NEUROLÓGICAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
LYME POR TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)”**

**ARTURO ARMANDO GARCÍA RESÉNDEZ**

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

\*Instituto Nacional de Cancerología

\*Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**

**Subdirectora de Educación Médica del  
Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dr. Francisco Osvaldo García Pérez**

**Jefe de Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular  
Secretario de Tesis**

---

**Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa**

**Médico Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular  
Instituto Nacional de Cancerología**

**Profesor Titular del curso de Medicina Nuclear del  
Instituto Nacional de Cancerología**

**Asesor de Tesis**

---

**Agradecimientos especiales:**

A la Dra. Patricia Volkow Fernández y a la Dra. Almudena Cervantes por su valiosa participación activa en el proyecto y la confianza de realizar el mismo.

## ÍNDICE

1. Marco Teórico
    - a) Introducción
    - b) Etiología
      - i. Biología de la B. burgdorferi
      - ii. Ciclo endémico de la infección
    - c) Manifestaciones clínicas
      - i. Infección localizada
      - ii. Infección diseminada
    - d) Síndromes postinfecciosos putativos
      - i. Artritis resistente a tratamiento
      - ii. Cronicidad de la enfermedad
      - iii. Neuroborreliosis
      - iv. Encefalopatía de Lyme
    - e) Imagen
      - i. Imagen del metabolismo cerebral
      - ii. Imagen de la perfusión cerebral
  2. Planteamiento del problema
  3. Justificación
  4. Objetivo general
  5. Objetivo específico
  6. Hipótesis
-

## 7. Metodología

- a) Descripción de variables
- b) Procedimiento
- c) Preparación del paciente
- d) Adquisición de imágenes
- e) Análisis de imágenes
- f) Interpretación de imágenes
- g) Esquema antibiótico

## 8. Análisis estadístico e interpretación de resultados

## 9. Discusión

## 10. Conclusiones

## 11. Bibliografía

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme fue reconocida como una entidad etiológica en 1976 por la alta incidencia de población pediátrica que se sospechaba presentaba artritis reumatoide juvenil en Lyme, Connecticut (2). Posteriormente se demostró que la artritis de Lyme es una manifestación tardía de una enfermedad transmitida por garrapatas, es un padecimiento multisistémico causado por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*.(12)

En 1981 Burgdorfer y colaboradores (4) descubrieron una espiroqueta previamente no identificada llamada *Borrelia burgdorferi* en una garrapata de *Ixodes scapularis*, esta fue cultivada de pacientes con enfermedad de Lyme y la respuesta inmune de estos pacientes fue enlazada con este organismo

Basados en su genotipo la espiroqueta *B. burgdorferi* ha sido dividida en múltiples especies de *Borrelia* que incluyen tres que causan infección en humanos, en los EEUU la causa única es la *B. burgdorferi*, mientras que en Europa se encuentran las tres especies, las más comunes siendo *B. afzelii*, *B. garinii*, y estas dos últimas son las que se encuentran presentes en Asia(9). En Norteamérica principalmente en los Estados Unidos las condiciones geográficas y climatológicas solo le son favorables a *B. burgdorferi*, por lo que es esta cepa bacteriana la que ha florecido en la región.(9)

### **Etiología**

Presenta más de 30,000 casos al año a través de centro de control de enfermedades del CDC, por lo que se sospecha que el número real de casos sea de hasta diez veces mayor tan sólo en los

Estados Unidos, donde el 95 % de los casos ocurre en estados de alta incidencia principalmente del noreste, sin embargo se han detectado casos en todos los estados, tanto por la incidencia de viajeros hacia zonas endémicas como de especies propias de la región. La edad de distribución de los pacientes en edades pediátricas es de 5-9 y en adultos es de 45 – 59, donde los varones conforman el 53 %. Las infecciones de zonas poco endémicas presentan tres escenarios probables: 1) infección secundaria a la exposición en áreas endémicas, 2) infección adquirida localmente por la presencia de una cepa no reconocida, 3) o diagnóstico equivocado. (9)

En México se ha identificado el vector *Ixodes* en Baja California, la Península de Yucatán, el Golfo de México y la zona noreste de la República. Algunos casos sugestivos de borreliosis de Lyme fueron descritos a principios de la década de 1990 en los estados de Sinaloa y Nuevo León, sin que se haya logrado la confirmación etiológica. En 1999, en un estudio de seroprevalencia epidemiológica nacional, se encontró positividad por ELISA en 1.1% de las muestras y se confirmó ésta en 0.3% de las mismas mediante inmunotransferencia. Los sujetos seropositivos fueron ubicados en la zona noreste y centro de la República Mexicana. Considerando la posible existencia de casos clínicos sugestivos de borreliosis de Lyme en nuestro país y la presencia del vector, los reservorios y los casos seropositivos detectados en la encuesta nacional, es oportuno tener una idea acerca de la prevalencia de la infección por la bacteria causante de la enfermedad de Lyme en muestras de suero de habitantes de estas zonas. (11)

En el estudio publicado por Gordillo *et al.*(11)En 1999 menciona textual n los estados de Nuevo León, Tamaulipas y el DF los sujetos seropositivos para *B burgdorferi* tuvieron entre 19 y 42 años de edad, fueron mayoritariamente sujetos económicamente activos. En este grupo de personas, la infección por *Borrelia burgdorferi* quizá está relacionada con la exposición ocupacional. En contraste, los resultados encontrados en Coahuila muestran que la población infectada fue más joven.

Predominaron adolescentes. Por lo anterior, es recomendable elaborar más estudios para demostrar si en Coahuila la exposición al vector se presenta en forma más temprana y además, si existe relación entre la exposición ocupacional y la infección por *Borrelia burgdorferi* en otros estados. Fahrer y colaboradores en 1991 encontraron, en Europa, una curva bimodal en la edad de exposición y presentación de la enfermedad en donde la población en riesgo es mayor, entre los 10 a 14 años de edad, y de los 20 a los 40 años de edad, sin precisar el motivo de este comportamiento. La prevalencia encontrada por ELISA en la zona noreste (15%), y la encontrada en la Ciudad de México (7.2%), fue semejante a la reportada en algunas zonas endémicas de EUA y Europa.(11)

### **Biología bacteriana de la *B. burgdorferi***

Los agentes de la borreliosis de Lyme pertenecen a la familia de las espiroquetas, que son importantemente móviles, en forma de sacacorchos. (10)

La pared celular consiste en una membrana citoplasmática rodeada de un peptidoglucano y flagelo y una membrana externa. El genoma de la *B. burgdorferi* ha sido completamente secuenciado. Tiene un cromosoma pequeño y linear justo debajo de una megabase y nueve plásmidos circulares y doce lineares que constituyen el 40 % de su ácido desoxirribonucleico (ADN). Algunos de estos plásmidos son indispensables y pueden ser considerados como mini-cromosomas. Aunque ha sido complicado el manipular el genoma de la bacteria el progreso reciente se ha logrado utilizando marcadores selectivos modificados y vectores. (6)

Uno de los aspectos más importantes del genoma de ésta bacteria es el número de secuencias que se encuentran codificando lipoproteínas conocidas o en estado predictivo. (10)

El genoma codifica muy pocas proteínas con actividad biosintética conocida por lo que este organismo requiere de un hospedero para satisfacer sus requerimientos nutricionales. Sin embargo no requiere de hierro (Fe) para su crecimiento *in vitro*. No genera toxinas que hayan sido reconocidas,mas genera su infección por la migración que presenta en tejidos, su adhesión a células hospederas y la evasión de la depuración inmune. (10)

### **Ciclo endémico de la infección por *B. burgdorferi***

El género *Borrelia* incluye actualmente tres agentes patológicos en humanos y aproximadamente ocho especies relacionadas que raramente causan infección en humanos. Estas espiroquetas existen en el ambiente natural en ciclos endémicos que involucran a garrapatas del género *Ixodes ricinus* y una amplia variedad de hospederos animales. Estos ciclos han evolucionado de alguna manera diferente en distintas localizaciones geográficas. Los vectores más importantes de la borreliosis de Lyme humana son la garrapata de venado *I. scapularis* presente en los EEUU en el noreste y región central, *I. pacificus* en el oeste de los EEUU; la garrapata de oveja *I. ricinus* en Europa y la garrapata de la taiga *I. persulcatus* en Asia. (9)

Los primeros casos de Lyme en Norteamérica se encontraron en los años 60 del siglo pasado sin embargo se ha encontrado *B. burgdorferi* en ADN de especímenes de museo de garrapatas y murinos en la zona de nueva Inglaterra lo que conlleva a pensar que se ha encontrado presente por un periodo más prolongado. (9)

Las razones históricas para la proliferación de la enfermedad en el siglo XX involucran el abandono de las actividades agrícolas en las zonas endémicas; proliferaron las especies de venados y de especímenes murinos que fueron importantes para la supervivencia de la garrapata *Ixodes*. (9)

## **Manifestaciones clínicas de la enfermedad**

Para mantener su ciclo endémico la *B. burgdorferi* debe adaptarse a diferentes ambientes en la garrapata y en su huésped mamífero. La espiroqueta sobrevive en estado inactivo en la garrapata ninfa, alojada en su abdomen durante el otoño, invierno y el inicio de la primavera. Cuando la ninfa se alimenta se altera la expresión de proteínas, disminuye la regulación de OspA y aumenta la de OspC, esta última es requerida para infección en huésped mamífero. La espiroqueta se adhiere al plasminógeno mamífero y sus activadores, lo que facilita la distribución de la enfermedad. (16)

Luego de la trasmisión de la bacteria, la enfermedad de Lyme humana generalmente ocurre en etapas, con remisiones y exacerbaciones y diferentes manifestaciones clínicas en cada etapa. La infección temprana consiste en 1) infección localizada en piel, seguida de días o semanas con 2) infección diseminada. Sin embargo, esta última es variable; algunos pacientes solo tienen infección localizada en piel, mientras otros solo manifiestan síntomas tardíos de la enfermedad como artritis. Además, las variaciones regionales son importantes. (16)

### **Infección Localizada**

Luego de un periodo de incubación de 3 a 32 días, aparece una lesión cutánea de lento crecimiento, llamado *eritema migrans*, generalmente alrededor del sitio de la lesión primaria 70 al 80 % de los casos. (9)

Otras bacterias transmitidas por las especies *Ixodes* son la *Babesia microti* (un parásito eritrocitario) y *Anaplasma phagocytophilum* (antes conocido como “el agente de la ehrlichiosis granulocítica humana”).

En la mayoría de los pacientes el primer encuentro entre la bacteria *B. burgdorferi* y el sistema inmune es en el sitio de lesión. La lisis mediada por el complemento se encuentra en la primera línea de defensa del huésped. En la revisión histológica de eritema migrans se han encontrado leves infiltrados perivasculares linfocitarios, en macrófagos, y células plasmáticas. Como parte de la respuesta inmune los macrófagos fagocitan a las espiroquetas, esto produce una reacción inflamatoria por la proliferación de citocinas como el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ . A los pocos días de inicio de los síntomas inflamatorios estos pacientes presentan respuesta autoinmune con anticuerpos IgM para el OspC o la proteína flagelar 41-kDa de la espiroqueta. (16)

### **Infección diseminada**

Luego de días de haber iniciado la infección, la *B. burgdorferi* generalmente se ha diseminado ampliamente. Durante este periodo la espiroqueta se ha encontrado en pool sanguíneo y en líquido cefalorraquídeo. Las manifestaciones incluyen lesiones cutáneas anulares secundarias, meningitis linfocitaria, neuropatía craneal, radiculoneuritis, bloqueo aurículo-ventricular, dolores articulares, musculares y raramente en manifestaciones oftalmológicas. Aunque raramente la infección es asintomática. (9)

Esta bacteria se une a ciertas proteínas y se adhiere a integrinas, proteoglicanos o glucoproteínas en las células del huésped. Al igual que en la garrapata, la diseminación de esta espiroqueta presenta la facilidad de unirse a plasminógeno. (9)

La proteína BBK32 de la espiroqueta se une a fibronectina y a la ECM. Las secuencias de la OspC varían considerablemente en cada cepa y solo algunas están relacionadas con infección diseminada. (10)

Una proteína de 66 kDa de superficie se une al receptor de fibrinógeno  $\alpha_{IIb}\beta_3$  y al receptor de fibronectina  $\alpha_5\beta_3$  lo que puede ayudar al organismo a establecer un punto de apoyo y diseminar a la vasculatura. La proteína de unión de *Borrelia* con glucosaminoglucano (GAG-binding) de 26 kDa se une a las cadenas secundarias de heparán sulfato del glucosaminoglucano en las células endoteliales y a las cadenas de heparán sulfato y dermatán sulfato en la superficie de células neuronales.

Las proteínas de unión con decorina (DbpA y DbpB) se unen a decorina, un proteoglucano asociado a colágeno. Esto puede ayudar a explicar la unión de la espiroqueta con colágeno en corazón, SNC y articulaciones. (8)

Como ha sido demostrado en modelos murinos, ambas respuestas inmunes, tanto adquiridas como innatas son requeridas para el control de la infección diseminada. Las lipoproteínas de *B. burgdorferi* que son mitógenas de células B, estimulan respuestas de células B independientes de células T. por ejemplo, las respuestas de anticuerpo contra OspC eliminan a las espiroquetas. Así, respuestas inmunes humorales a las proteínas no-lípidas de la espiroqueta, que son generalmente T-independientes, ayudan a la eliminación de la espiroqueta. Estas respuestas conllevan a la producción de anticuerpos contra componentes del organismo, lo que promueve la eliminación de la bacteria. En algunas semanas a meses, estas respuestas de anticuerpos, en conjunción con los mecanismos inmunes innatos controlan ampliamente la enfermedad diseminada, incluso sin la necesidad de haber utilizado terapia antibiótica, y los síntomas generalizados se resuelven. (16)

Después de algunos meses de enfermedad diseminada, los agentes de la enfermedad se localizan nichos por algunos años. Para esto, los síntomas sistémicos son mínimos o nulos y como cualquiera de las cepas puede distribuirse por articulaciones, sistema nervioso, piel u otros sitios, parece que varían la frecuencia de su distribución. La *B. burgdorferi* es la que más se asocia a artritis intermitente (22)

## **SINDROMES POSTINFECCIOSOS PUTATIVOS**

### **Artritis resistente a tratamiento**

Aproximadamente el 10 % de los pacientes con artritis por enfermedad de Lyme presentan inflamación articular persistente por meses o inclusive años posterior al tratamiento con antibiótico. Se ha documentado ADN bacteriano por PCR en líquido sinovial previo a tratamiento, y negativo posterior al mismo, lo que sugiere que la inflamación articular puede persistir a la erradicación de la bacteria. (9)

Se ha hipotetizado que estos pacientes pueden tener infecciones persistentes o autoinmunidad inducida por infecciones. Para apoyar esta hipótesis, se han infectado células ex vitro con *B. burgdorferi* en el citosol, lo que lo protegería de la terapia antibiótica, sin embargo no se ha demostrado el crecimiento intracelular en humanos modelos murinos. (9)

### **Cronicidad de la enfermedad.**

Es controversial la existencia de enfermedad de Lyme crónica. Contrariamente a la medicina basada en evidencias se ha encontrado discrepancia en la opinión de algunos con respecto a los test de enfermedad de Lyme ya que se menciona que pueden ser falsamente negativos, y que laterapia antibiótica debe ser administrada por meses o años para terminar con la sintomatología de la enfermedad. Un número importante de investigadores en clínicas académicas han reportado pacientes que han sido referidos como enfermedad de Lyme crónica la mayoría con sintomatología de fatiga o dolor crónico con poca o nula evidencia de infección por *B. burgdorferi* (18)

### **Neuroborreliosis**

No hay pruebas serológicas que puedan demostrar la diferencia entre infección asintomática y enfermedad aguda, por lo que muchos pacientes con sintomatología neurológica inespecífica son considerados para valoración de la presencia de esta enfermedad. La presencia de *B. burgdorferi* en líquido cefalorraquídeo (LCR) es la prueba más importante para el diagnóstico de esta enfermedad.(12)

Tras la propuesta de Steere et al. (26) se han propuesto como se ha mencionado con anterioridad la presencia de infección aguda y crónica o tardía. Se menciona que solo la mitad de los pacientes presentan sintomatología al momento del contagio, siendo la manifestación clínica más reconocida el eritema migrans en un 50-60 % de los pacientes.(12)

El presentar un antecedente de mordedura de garrapata es por sí mismo uno de los más importantes y útiles datos para la valoración de esta sintomatología neurológica inespecífica. La distinción entre infección aguda y crónica es que hayan pasado más de 6 meses desde el contagio, o sospecha de contagio.(12)

El síndrome de Bannwarth (meningitis, radiculoneuritis, parálisis de nervios craneales) es la segunda manifestación más común en pacientes con borreliosis luego del eritema migrans. Fiebre, náusea, mareo son algunas de las manifestaciones clínicas de la meningitis la cual es una patología poco común en adultos de donde esta entidad etiológica es prevalente. Las cefaleas son de moderada intensidad pero fluctuantes. Un diagnóstico sospechoso puede ser confirmado con valoración del LCR.(12)

Los síntomas de radiculoneuritis pueden variar en promedio de 4 a 6 semanas luego de la mordedura de la garrapata o la aparición del eritema migrans. La primera manifestación es el dolor, que es más intenso por la noche y difícilmente responden a analgésicos. Estos se maximizan en horas o pocos días. Sintomatología de irritación neurológica es seguida luego de algunas semanas generalmente 1 a 4. En algunas ocasiones la zona donde se describió el dolor tiende a perder sensibilidad. Sin embargo la paresia es más común que la falta de sensibilidad. (12)

Como la radiculitis suele responder rápidamente a antibióticos, es comúnmente agenciado a la reacción inflamatoria primaria y la polineuritis a reacciones inflamatorias autoinmunes secundarias. Se ha asociado a Guillain-Barré.(12)

60 % de los pacientes con síndrome de Bannwarth presentan parálisis de nervios craneales generalmente pocas semanas de la aparición de la enfermedad primaria. La más común es la parálisis bilateral del nervio facial en el 50 % de los casos, hay pérdida del sentido del gusto. Se puede confundir con parálisis de Bell idiopática, principalmente porque no presenta cambios neurológicos asociados. Se ha reportado que las parálisis de nervios craneales están relacionadas hasta en 25 % en los lugares endémicos con enfermedad de Lyme. Las secuelas son raras y se han reportado hasta el 5 % de los pacientes como debilidad facial permanente. (17)

El segundo par craneal más afectado es el vestibulococlear, principalmente en procesos crónicos más que en agudos. La involucración de otros nervios craneales es más bien rara y se ha reportado que mejoran de la misma manera que la parálisis facial. (18)

Síntomas clínicos que afectan el sistema nervioso central SNC son raramente presentes en borreliosis y generalmente en casos crónicos. La manifestación más frecuente es la mielitis con marcha espástica-atáxica y trastornos de la micción. El desarrollo de la neuritis es prolongado de algunos meses. Se han descrito ocasionalmente aumento de señal local o difusa en imagen con resonancia magnética. La encefalitis no presenta ninguna característica específica en la etiología de borreliosis.

Perturbaciones cuantitativas y cualitativas de conciencia, convulsiones focales y generalizadas, hemiparesia, hemianopsia, afasia y disartria, alteraciones de la coordinación de movimientos han sido descritas. El parkinsonismo también ha sido descrito y es raro y responde adecuadamente a antibióticos. (28)

En casos más raros la sintomatología cerebral puede ser causada por una vasculitis cerebral inducida por *Borrelia*(12). Su curso es agudo generalmente, se presenta en pacientes jóvenes (menores de 30 años forman aproximadamente el 30 por ciento de los casos) se ha asociado a infarto de medula oblonga, puente y tálamo. (12)

En casos aislados que han resultado en fatalidades, la exanimación postmortem ha encontrado vasculitis obliterativa con considerable inflamación de la íntima, fibrosis leve de la media y un engrosamiento distintivo de la adventicia con infiltración linfocítica numerosa. Además, se encontró una infiltración linfocítica crónica de las meninges. Se establece el diagnóstico si hay serología positiva, hallazgos patológicos en LCR, hallazgos de imagen, como la resonancia magnética. (19)

La relación de los síntomas de encefalopatía difusa de *Borrelia* descrita generalmente en literatura norteamericana, es controversial. Este diagnóstico cubre una variable muy amplia de manifestaciones y síntomas no específicos, como disminución de la productividad, cansancio, irritabilidad, alteraciones emocionales y falta de concentración, pérdida de la memoria y trastornos del sueño, en estas afecciones se ha sugerido la no existencia de la infección debido a la pobre respuesta a

antibióticos y la ausencia de evidencia de inflamación por métodos de imagen convencionales. Se menciona que la serología positiva a *Borrelia* puede ser por la seroprevalencia de la infección sin ser datos activos de la misma. (20)

A estas manifestaciones también se les ha denominado demencia de Lyme, se hace mención a su buena respuesta a antibióticos en otras fuentes, por lo que la controversia es fuerte con respecto principalmente a los trabajos americanos y europeos, siendo estos últimos los que no apoyan la existencia de este término y manifestaciones. En el estudio de F. Blanc et al de 2014 en el journal of alzheimer disease de 2014 menciona que es recomendable realizar serología de Lyme a pacientes con demencia, y si esta es positiva complementar con análisis de LCR con índice intratecal antiborrelia (AI) y si el AI es positivo no se puede aun así diferenciar entre demencia neurodegenerativa contra neuroborreliosis. (12)

La causa asociada con neuroborreliosis fue descrita en mayo de 2015 por el grupo de Ramesh et al. Ellos evaluaron la respuesta inflamatoria inducida en el sistema nervioso central, en modelos animales Rhesus macaco, que fueron inoculados intratecalmente con *B. burgdorferi* y tratados con dexametasona, meloxicam, o sin tratamiento. ELISA del LCR mostró altos niveles de IL-6, IL-8, ligando quimiocina 2 y CXCL 13 y pleocitosis en todos los modelos infectados, excepto en los tratados con dexametasona. LCR y tejidos cultivados fueron positivos para la presencia de *B. burgdorferi* sin importar el tratamiento. Anticuerpos anti *B. burgdorferi* fueron identificados por inmunofluorecencia. La histopatología demostró: leptomeningitis, vasculitis e inflamación focal en el SNC, mielitis necrotizante focal, radiculitis, neuritis y desmielinización de las raíces nerviosas, inflamación y neurodegeneración que fue concomitante con apoptosis celular satelital. Estos cambios

no se presentaron en modelos tratados con dexametasona. La electromiografía presento anormalidades persistentes en la condrodispersión de la onda F en las raíces nerviosas de algunos modelos, ausente también de los pre tratados con dexametasona. Estos resultados sugirieron que la inflamación tiene un rol causal de la neuroborreliosis de Lyme. (18)

### **Encefalopatía de lyme**

Fue descrita por primera vez por Hallperin et al. En pacientes de Suffolk County NY, un área hiperendémica de la enfermedad, el término fue acuñado como la perturbación leve a moderada que afecta la memoria y la capacidad cognitiva, algunas veces acompañada desíntomas psiquiátricos o somnolencia, sin hallazgos en los estudios neurológicos o por imagen de RM (5)

## **IMAGEN**

### **Imagen del metabolismo cerebral**

No hay un antecedente claro de la imagenología del metabolismo cerebral en pacientes con neuroborreliosis de Lyme, sin embargo una muestra de 23 pacientes en Rochester MN(12) mostró que el metabolismo cerebral se encuentra levemente disminuido, y su hallazgo más importante fue el hipometabolismo en lóbulos temporales, que se asocia a alteraciones de la memoria. Sin embargo mencionan que si bien no evidenciaron algún patrón de hipometabolismo, y que sus defectos fueron

leves, el uso de PET 18F- FDG para la evaluación del metabolismo cerebral es una herramienta útil para valorar que áreas cerebrales se encuentran afectadas en casos de neuroborreliosis. (13)

### **Imagen de la perfusión cerebral**

El primer antecedente de la imagen de perfusión cerebral en pacientes con enfermedad de Lyme y manifestaciones cerebrales fue en 1997 por el grupo de Sumiya et al. (29) en el cual se reportó el caso de una paciente que presentó alteración cognitiva, antecedente de infección por *B. burgdorferi*, donde se encontró una hipoperfusión difusa, pero se descartó una enfermedad degenerativa espinocerebelar que debido a los síntomas había inducido sospecha.

Posteriormente ese mismo año 1997(15) bajo la premisa de la visualización de alteraciones en pacientes con enfermedad de Alzheimer en PET, y la concordancia relativa de estos hallazgos con SPECT, se realizó un estudio entre 1992 y 1995 con 22 pacientes con sospecha de encefalopatía de Lyme, el SPECT fue comparado con la base de datos de sujetos sanos de MIT CR. Los hallazgos fueron consistentes para hipoperfusión sin poder diferenciarse de otras encefalopatías como la asociada a VIH, el abuso de cocaína o síndrome de fatiga crónica. Por primera vez se documentó la multifocalidad de la hipoperfusión y su reversibilidad.(15)

La revisión más grande es la que realizó Donta et al. (5) En 2012 con 183 individuos con definición clínica de enfermedad de Lyme crónica, con la controversia que esto conlleva, a los cuales sometieron a estudio de perfusión cerebral con técnica SPECT. 75 % de ellos mostraron anomalías de la perfusión principalmente en lóbulos frontal, temporal y parietal, tanto los seropositivos como los seronegativos tuvieron valores de hipoperfusión similares cualitativos. Anomalías con la RM fue

valorada en 14 % de los pacientes. Siendo la serie más grande de este tipo de pacientes es importante considerar sus resultados.

Un estudio con población y objetivo similar a esta tesis fue el realizado como poster por Linesh et al. En mayo de 2015. 20 pacientes con deterioro cognitivo y serología positiva para Lyme fueron valorados con SPECT de perfusión cerebral, cuantitativamente se comparó con la base de datos del Neurostat provista por el SNM, éste es un software de técnica esterotácica de proyección de superficie. Todos sus pacientes mostraron involucramiento difuso significativo y un score de 10 desviaciones estándar con respecto al grupo control.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad de Lyme es una entidad que en nuestro contexto clínico y social no es considerada dentro de las primeras causas desíntomas neuropsiquiátricos inespecíficos como a los que se le asocia (11). La mayoría de los pacientes que cursan con esta enfermedad no son debidamente diagnosticados (7). Se ha demostrado la prevalencia de especies de garrapata de género Ixodes, así como la transmisión de la bacteria *Borrelia burgdorferi*. (4)

Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Lyme son vastas y no presentan similitud la mayoría de las veces, se le conoce como la gran imitadora y en pacientes con estas manifestaciones es importante distinguir de otras patologías neurológicas o psiquiátricas (3).

Las manifestaciones neurológicas y/o psiquiátricas más comunes son la falta de concentración, la dificultad del lenguaje, trastornos del sueño, cefalea, fatiga; depresión, ansiedad, cambios del estado de ánimo. (16)

En pacientes diagnosticados con enfermedad de Lyme o Borreliosis y sintomatología neuropsiquiátrica es un reto el demostrar y constatar la presencia de alguna alteración ya sea morfológica o funcional a nivel cerebral. La imagen con resonancia magnética (RM) no ha sido concluyente con sus hallazgos y su sensibilidad es baja (13), los hallazgos más extendidos es un aumento en el volumen de sustancia blanca(10).

## **JUSTIFICACIÓN**

La imagen funcional con SPECT de perfusión cerebral ha sido desde 1997 (15) una herramienta útil que muestra defectos en el flujo sanguíneo regional (12). Sin embargo no se ha demostrado algún patrón característico. Se ha demostrado respuesta a la terapia en estudios subsecuentes y correlación clínica de la misma (16).

En el instituto contamos con 25 pacientes con diagnóstico confirmado de borreliosis y que han presentado sintomatología neuropsiquiátrica para su valoración.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia del método de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en la valoración de la perfusión cerebral en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas de enfermedad de Lyme (Borreliosis)

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Establecer la presencia de defectos de perfusión en pacientes con neuroborreliosis.
- Establecer el valor y utilidad del estudio en la valoración secundaria a mejoría clínica de manera cualitativa.
- Establecer la relación de la hipoperfusión con sintomatología específica de pérdida del reflejo nauseoso.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes consíntomas neuropsiquiátricos de enfermedad de Lyme o llamada también encefalopatía de Lyme, presentan hipoperfusión cerebral, la cual puede ser reversible luego de la terapia antibiótica.

H<sub>1</sub>: los pacientes con enfermedad de Lyme presentan hipoperfusión cerebral que puede correlacionarse consíntomas clínicos.

H<sub>2</sub>: Hay mejoría en la perfusión cerebral en pacientes con mejoría clínica posterior a la terapia antibiótica.

## **METODOLOGIA**

**Tipo de estudio:** Prospectiva observacional unicéntrico.

**Universo de trabajo:** Pacientes consecutivos con diagnóstico reciente borreliosis (enfermedad de Lyme), diagnosticada por el departamento de infectología del Instituto Nacional de Cancerología, con manifestaciones neurológicas.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de edad

Ambos géneros

Diagnosticados con borreliosis con IgG Western blot positivo

Problemas persistentes de pérdida de la memoria, fluidez verbal, dificultad de la concentración, pérdida de atención, trastornos del sueño posterior a contraer enfermedad de Lyme

Pacientes sin tratamiento que vayan a iniciarlo posterior al estudio basal.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes femeninos embarazadas

Diagnosticados con enfermedades psiquiátricas o neurológicas previamente

Fumadores de más de 10 cigarrillos al día

Hipertensión arterial no controlada

Historia de toxicomanías con cocaína

**Criterios de eliminación:**

Pacientes que hayan sido tratados previamente

Pacientes sin diagnóstico de enfermedad de Lyme

Pacientes sin sintomatología neuropsiquiátrica de enfermedad de Lyme

**Descripción de variables**

**1.-Variables independientes:**

**Cuantitativas**

- Presencia o ausencia de defectos de perfusión
- Número y lateralidad de lóbulos cerebrales que presenten hipoperfusión
- Presencia o ausencia de pérdida de reflejo nauseoso
- Presencia o ausencia de tratamiento antibiótico
- Relación de los defectos de perfusión con alteraciones anatómicas valoradas por

tomografía computarizada

**Cualitativas**

- Nivel del defecto de perfusión valorado por el observador

**Tipo de variables:**

- Variables Cuantitativas Continuas: número de lóbulos afectados

- Variables Cuantitativas Discretas: presencia o ausencia de defectos de perfusión
- Escala de medición: Nominal dicotómica.

**Variable dependiente:**

- Mejoría o empeoramiento de la perfusión cerebral en estudios de control

**Tipo de variable:**

- Cuantitativas continuas

**Escala de medición:**

- Nominal continua / nominal politómica

**Categorías:**

- Estudio normal / estudio con hipoperfusión
- Mejoría de la hipoperfusión / estabilidad del estudio / empeoramiento de la hipoperfusión

**Procedimiento**

Se reclutaron 25 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Lyme y manifestaciones neuropsiquiátricas

El diagnóstico de enfermedad de Lyme fue realizado por dos pruebas serológicas de ELISA y Western blot IgG. Se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo a pacientes seleccionados y no fue

criterio de inclusión o exclusión. Algunos pacientes fueron diagnosticados en el extranjero, sin embargo todas las pruebas positivas fueron incluidas. A todos los pacientes se les realizó tomografía por emisión de fotón único (SPECT) basal, la mayoría de ellos fue complementado con tomografía computada (CT).

La reconstrucción, fusión e interpretación se llevó a cabo por el médico examinador en todos los pacientes. Algunos estudios se reconstruyeron e interpretaron bajo la acción de diferentes médicos en el instituto, sin embargo dada la naturaleza dicotómica del estudio no fue significativo el realizar la valoración con doble observador. La adquisición fue hecha por el personal técnico adscrito al área de medicina nuclear del instituto.

### **La preparación del paciente fue la siguiente**

Se citó a los pacientes por lo menos una hora antes de la administración del radiofármaco, acompañados de una sola persona.

Se realizó canalización de vena periférica

Se sometió a reposo relativo en cuarto con luz tenue u oscuridad total, aislado relativamente de ruido, con ojos cerrados. Sin hablar o interactuar con su acompañante.

Posteriormente sesenta minutos después se procedió a realizar la inyección intravenosa de Tecnecio 99m marcando dímero etilcisteína (ECD) con actividad de 740 MBq (calibrada por el proveedor a la hora de la cita), con dilución variable nunca mayor a 5 ml.

Se espera el tiempo de distribución del radiofármaco de 30 a 60 minutos con una media de 45 minutos en la mayoría de los pacientes posterior a lo cual se llamó a sala a la adquisición de imágenes.

### **Adquisición de imágenes**

Se colocó a los pacientes en posición decúbito supina cabeza afuera en equipo híbrido SIEMENS SYMBIA Dual Head SPECT CT o cabeza adentro en SIEMENS ECAM SPECT Single Head.

Se programó SPECT con 32 imágenes de 30 segundos cada una con matriz de 128 x 128 pixeles y zoom de 2.0 en modalidad avance y toma no circular.

Posteriormente cuando se realizó el estudio en gammacámara híbrida SIEMENS SYMBIA se adquirió tomografía computada con detector de una colimación de 1.5 x 16 con velocidad de rotación de tubo de 0.8s, Care Dose con un As de referencia de 150 mA, y una kV de 120 con cortes de 5 mm en proyección axial y reconstrucción con ventana para cerebro con filtro medianamente definido.

## **Análisis de imágenes**

El análisis de imágenes inició con reconstrucción de datos crudos en estación de trabajo Toshiba con sistema SIEMENS Syngo MI applications VA46C de tipo P con protocolo de reconstrucción local con un isótopo yzoom de 1.0 rango de 360 ° umbral de 0, retroproyección iterativa OSEM 2D con 8 subconjuntos y 4 iteraciones y filtro gaussiano de 8.4, sin embargo no todos los pacientes fueron reproducibles con imagen de mejor calidad con este protocolo, por lo que se proporcionó libertad para filtrar las imágenes para eliminar la actividad dispersa. La corrección de atenuación fue por coeficiente de atenuación de Chang de 0.15 de contornos automáticos.

Se realizó actividad de orientación en 3D con inclinación del plano Y-Z para valoración de lóbulos temporales y orientación de los otros ejes si fue necesario. La interpretación de imágenes se realizó con LUT metal templado. Se consideró defecto de perfusión la alteración cualitativa del espectro de color

## **Interpretación de imágenes**

La positividad de alteraciones de perfusión cerebral se consideró con respecto a parénquima cerebral sano y parénquima cerebelar. En pacientes con estimulación visual la hipercaptación occipital fue desestimada. Los defectos correspondientes con alteraciones morfológicas detectadas por tomografía computada fueron desestimados.

La respuesta al tratamiento se valoró con la mejoría de estos defectos con respecto a parénquima sano. Las estructuras valoradas fueron lóbulo frontal, lóbulos parietales, lóbulos temporales, lóbulo occipital, ganglios basales y cerebelo.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Se contó con la participación de 25 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Lyme detectada por la infección con *B. burgdorferi* y sintomatología neuropsiquiátrica, la edad promedio de 35.5 años (19-65) con una mediana de 33 años, los síntomas evaluados fueron los siguientes:

Subjetivos:

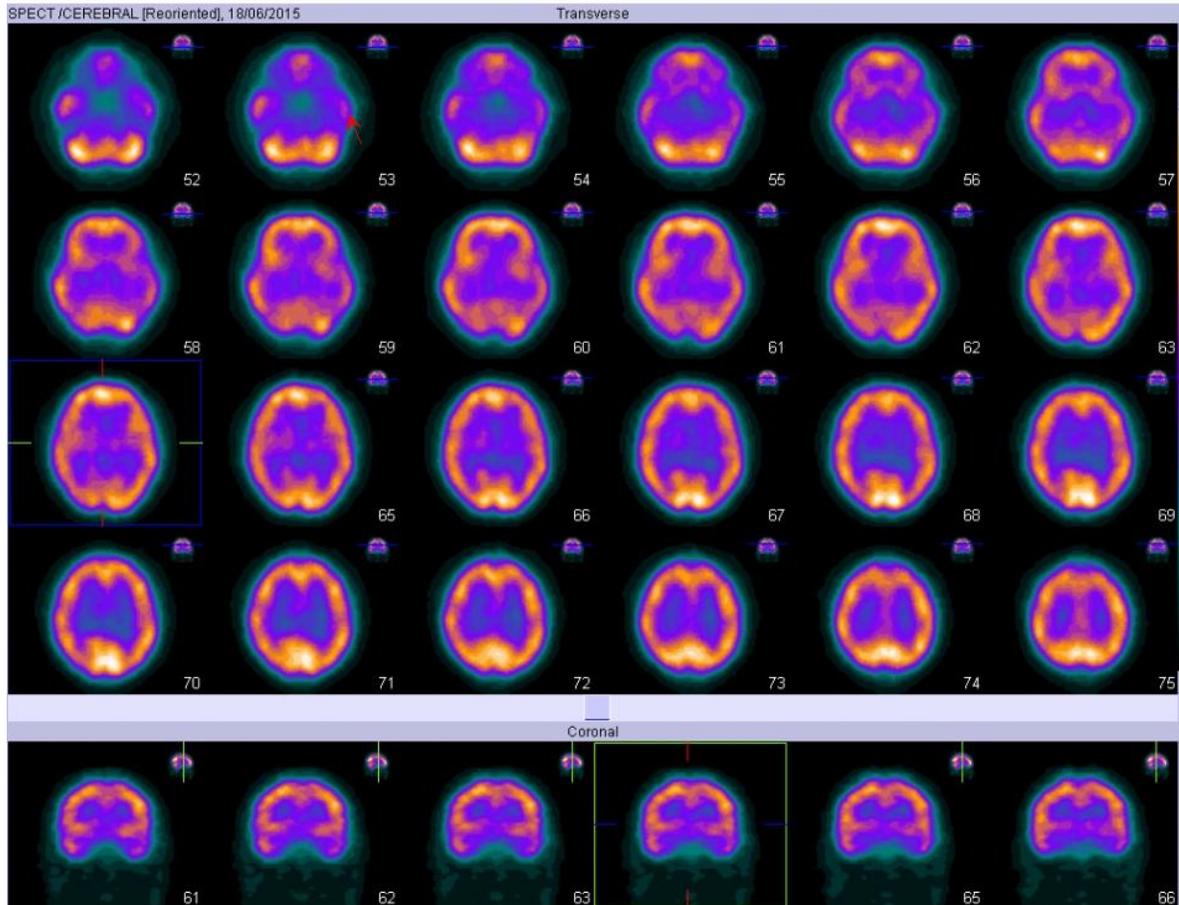
- Cansancio
- Cefalea
- Pérdida de la memoria
- Insomnio
- Dificultad para conciliar el sueño
- Sueños vívidos

Objetivos:

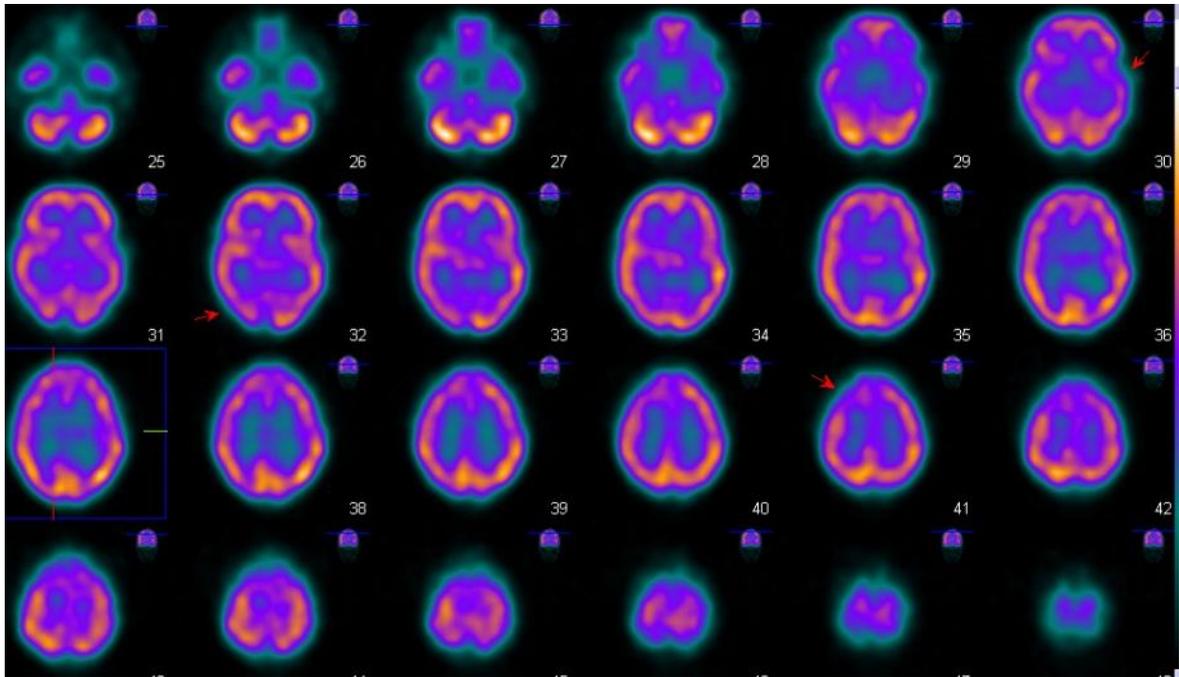
- Alteración de ROTs
- Movimientos anormales
- Lateropulsión

	Edad	Síntomas	Signos	Hipoperfusión Frontal	Hipoperfusión Parietal	Hipoperfusión Temporal	Hipoperfusión occipital	Hipoperfusión de ganglios basales	Mejoría
P1	19	1	0	0	i	i	0	0	1
P2	21	1	1	i	i	0	0	0	1
P3	22	1	0	b	b	b	0	0	1
P4	22	1	1	0	b	b	0	0	
P5	25	1	1	i	0	0	0	0	
P6	27	1	0	i	0	0	0	0	1
P7	27	1	1	0	i	0	0	0	
P8	27	1	1	d	b	b	0	0	1
P9	28	1	0	0	b	0	0	0	
P10	28	1	1	0	i	d	0	0	0
P11	30	1	1	0	0	i	0	0	
P12	32	1	1	b	b	0	0	0	1
P13	33	1	1	0	d	b	0	0	
P14	33	1	1	0	0	0	0	0	0
P15	36	1	1	0	0	b	0	0	1
P16	38	1	1	d	i	d	0	0	
P17	39	1	0	0	i	0	0	0	1
P18	39	1	0	b	0	0	0	0	
P19	43	1	1	b	i	0	0	0	
P20	44	1	1	i	i	i	0	0	
P21	45	1	1	0	d	i	0	0	1
P22	46	1	1	0	0	0	0	1	
P23	46	1	1	0	d	0	0	0	
P24	50	1	1	b	0	0	0	1	
P25	54	1	1	b	d	0	0	1	
P26	65	1	0	0	i	i	0	0	

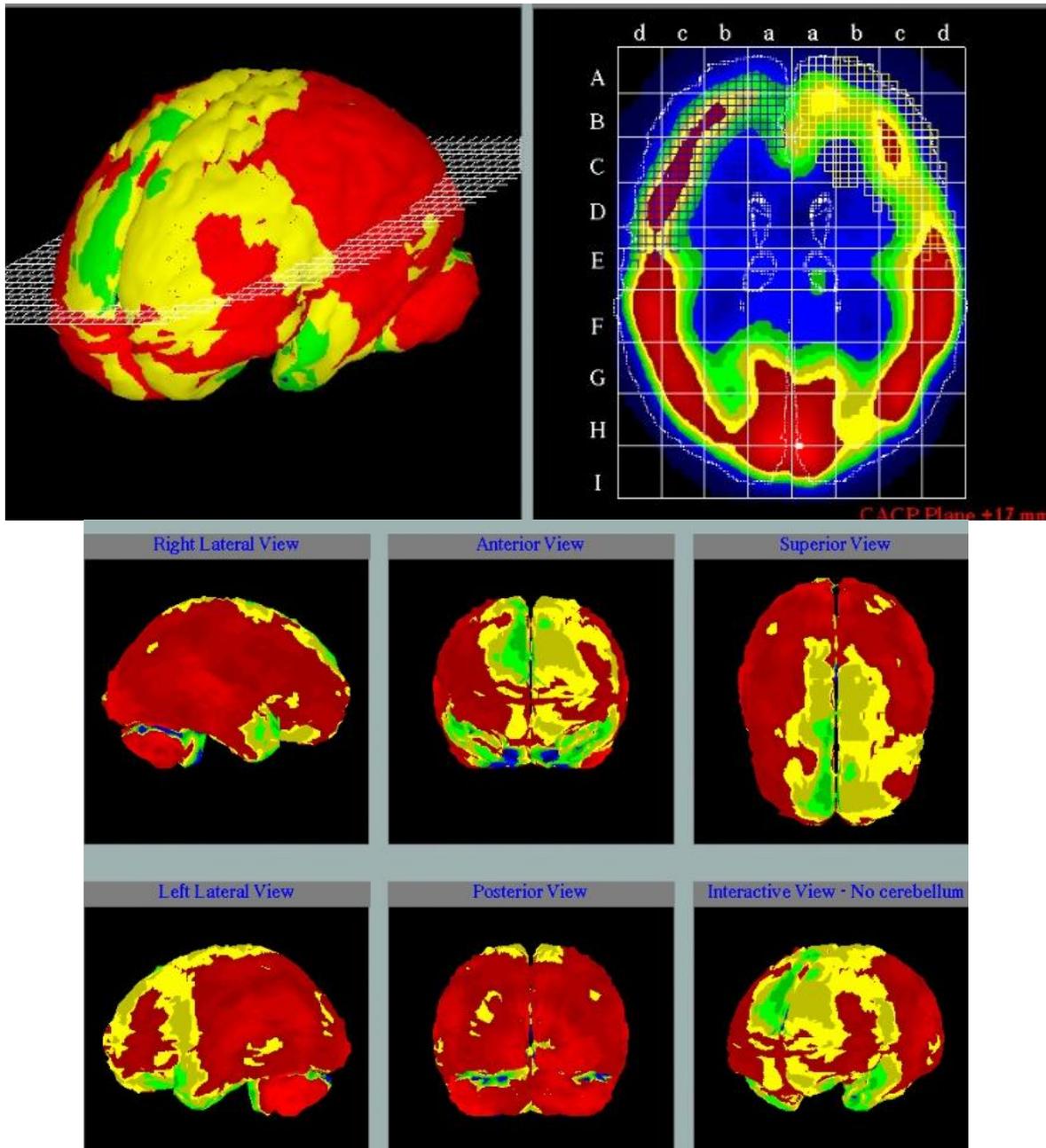
1= presente, 0 = ausente, i= izquierdo, d= derecho, b= bilateral



**Fig.1** Paciente de 27 años con antecedente de infección por *B. burgdorferi* en un viaje a zona endémica que presentaba fatiga, pérdida de la memoria y dificultad para concentración, se muestra una zona de hipo perfusión temporal izquierda

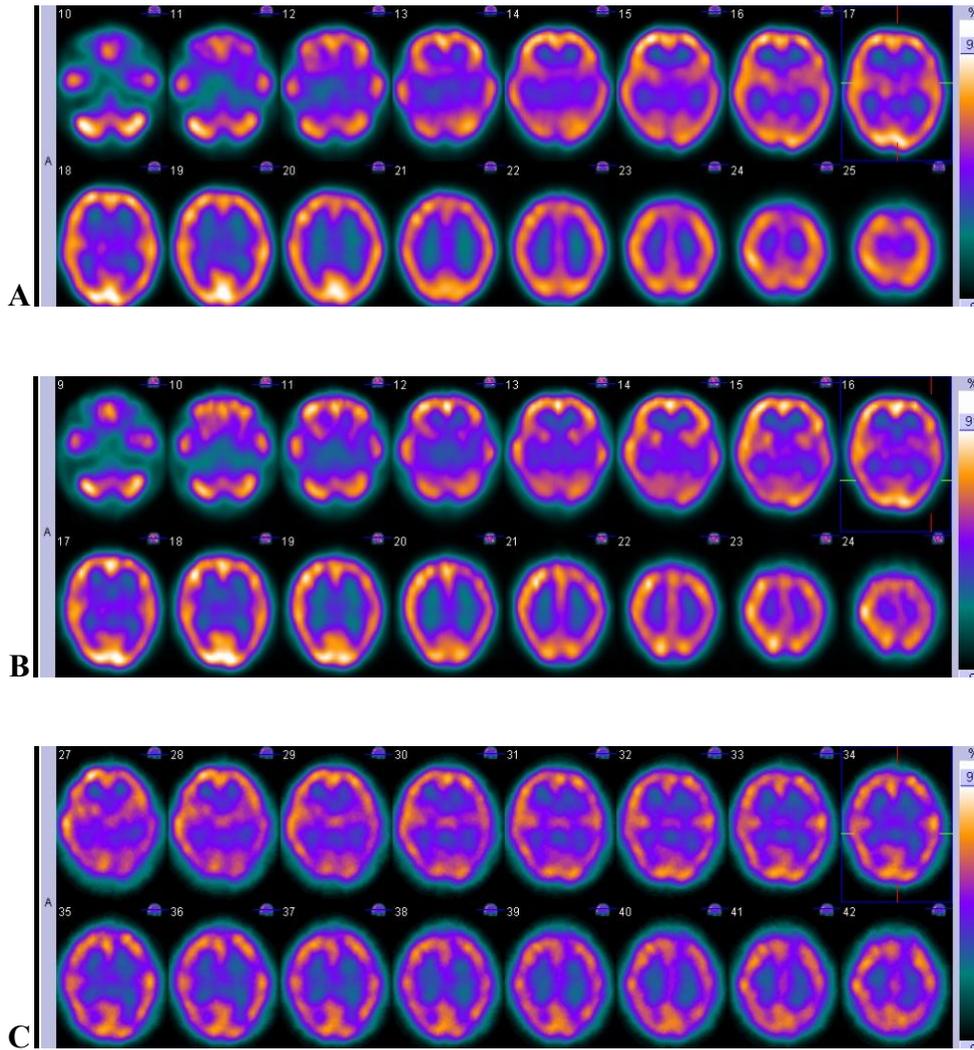


**Fig. 2** Paciente masculino de 29 años de edad con antecedente de infección por *B. burgdorferi* sin antecedente de viaje a zona endémica, presenta múltiples zonas de hipoperfusión en lóbulos frontales, temporales y parietales, presentabasíntomas clínicos neurológicos como cansancio, dificultad para conciliar el sueño, sueños vívidos y cambios del estado de ánimo.



**Fig. 3, 4** paciente femenino de 44 años con afeción frontotemporal izquierda en paciente con antecedente de infección por *B. burgdorferi*, con afectación a sistema nervioso central con confirmación en LCR con sintomatología de pérdida de la concentración, trastornos del sueño, y marcha espástica, también presentó alteración de ROTs

### Respuesta al tratamiento Fig. 5a, 5b, 5c



El estudio basal del año 2013 (c) muestra múltiples zonas de hipoperfusión, con mejoría clínica y perfusoria en el seguimiento por años, 2014 (b) se encuentra con mejoría aunque el hemisferio izquierdo persiste con hipoperfusión, en 2015 (a) la mejoría es notoria, ya había terminado su ciclo de antibióticos y la mejoría clínica fue completa.

**26 de 26 pacientes fueron positivos con alguna zona de hipoperfusión, 20 de ellos con hipoperfusión con múltiples lóbulos cerebrales afectados, 6 con hipoperfusión focalizada a un solo lóbulo. El lóbulo más afectado fue el lóbulo temporal con 18 de 26 pacientes de estos 18, 10 fueron izquierdos (5 bilaterales) y 8 derechos (5 bilaterales).**

**Cinco pacientes fueron valorados para respuesta al tratamiento de los cuales 2 empeoraron y 3 mejoraron, los cinco fueron concordantes con la clínica. No hubo significancia entre pacientes con alteraciones de la marcha o de reflejos osteotendinosos con zonas de hipoperfusión o multifocalidad de la misma.**

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Lyme es la infección producida por la *B. burgdorferi* a nivel sistémico con múltiples implicaciones, su diagnóstico se basa en la serología con Western blot.

La neuroborreliosis es la afectación de sistema nervioso por la *B. burgdorferi* u otras borrelias, las manifestaciones son múltiples y principalmente presentan un componente desmielinizante y afectación de raíces nerviosas y pares craneales. Su diagnóstico se basa en la afectación de LCR con *B. burgdorferi*

La encefalopatía de Lyme es la manifestación de SNC de la neuroborreliosis, generalmente caracterizada por sintomatología poco específica y por alteraciones psicosociales muy subjetivas que hacen difícil su evaluación, diagnóstico y seguimiento, su diagnóstico es clínico.

Es en esta última donde toma valor nuestro método para la evaluación de la hipoperfusión causada por la vasculitis que se ha descrito en los últimos años. Si bien desde hace casi 20 años se han valorado estos pacientes con esta sintomatología con este método, no es sino hasta años recientes que se le ha dado el peso suficiente para valorar el estado de la enfermedad.

La mayor utilidad es encontrada en la respuesta al tratamiento, que junto con la respuesta clínica mejora sustancialmente tras la administración de terapia antibiótica. Los antibióticos utilizados en nuestro caso fueron la vancomicina y rifampicina.

El diagnóstico en nuestro país fue complicado por muchos años ya que no se contaba con la infraestructura para valorar la presencia de la bacteria en líquido cefalorraquídeo. Esto ha cambiado en los últimos años y la cantidad de pacientes que se subdiagnostican ha cambiado. Valorar el estado actual de la enfermedad de Lyme en México, la neuroborreliosis y la prevalencia de la encefalopatía de

Lyme debe de ser estudiada más a fondo y con más detenimiento para determinar el estado de la enfermedad en el país, que históricamente no se ha ligado a esta enfermedad.

La evaluación de la perfusión cerebral es un proceso sencillo, sin embargo su distribución y accesibilidad a nivel nacional es muy limitado, este proceso es reproducible y si se establece un protocolo de comparación contra población sana de las características de la población nacional teóricamente sería reproducible cuantitativamente, las dependencias interobservador son mínimas cualitativamente.

Las zonas afectadas por la encefalopatía de Lyme son múltiples, y como se ha constatado en la literatura no se distingue patrón, se encuentra multifocalidad y presentan respuesta a la terapia. La mayoría de los pacientes mostraron defectos en lóbulos frontales, parietales y temporales, la afectación de ganglios basales y lóbulo parietal fue mucho menor que la predicha por la literatura, aun así los hallazgos con respecto a la bilateralidad y multifocalidad fueron coincidentes con los establecidos previamente.

La respuesta a la terapia es en cambio es concordante con la respuesta clínica, sin embargo la valoración cualitativa suele ser complicada debido a las variaciones interobservador. El establecimiento de una base de datos de población sana con las características de edad de los pacientes debe ser realizada para la valoración adecuada de este y otros padecimientos que afecten la perfusión cerebral.

El establecimiento de que la encefalopatía de Lyme es una entidad que se basa en la vasculitis establecerá un antecedente para la valoración del estado de la enfermedad por este método.

Los pacientes que presentan este diagnóstico generalmente no son tratados, tal vez en el futuro la sospecha clínica de la presencia de infección por *B. burgdorferi* sea más recurrente y estos pacientes

actualmente subdiagnosticados se beneficien de las técnicas para su diagnóstico y las opciones terapéuticas a su alcance.

## **CONCLUSIÓN**

En la encefalopatía de Lyme el gammagrama de perfusión cerebral por tomografía de emisión de fotón único (SPECT) es útil para la valoración del estado de perfusión segmentaria y la respuesta al tratamiento. No se ha demostrado la presencia de patrón de hipoperfusión, ni una correlación del número de lóbulos afectado con la severidad de la enfermedad. Para la adecuada valoración cuantitativa se requiere contar con una muestra pacientes sanos mexicanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Auwaerter, P. G. (2015). Life after Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases*, civ279.
2. Barbour, A. G. (1984). Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *The Yale journal of biology and medicine*, 57(4), 521.
3. Barbour, A. G., & Fish, D. (1993). The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science*, 260(5114), 1610-1616.
4. Burgdorfer, W., Barbour, A. G., Hayes, S. F., Benach, J. L., Grunwaldt, E., & Davis, J. P. (1982). Lyme disease—a tick-borne spirochetosis?. *Science*, 216(4552), 1317-1319.
5. Donta, S. T., Noto, R. B., & Vento, J. A. (2012). SPECT brain imaging in chronic Lyme disease. *Clinical nuclear medicine*, 37(9), e219-e222.
6. Dressler, F., Whalen, J. A., Reinhardt, B. N., & Steere, A. C. (1993). Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *Journal of Infectious Diseases*, 167(2), 392-400.
7. Fallon, B. A., Kochevar, J. M., Gaito, A., & Nields, J. A. (1998). The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatric Clinics of North America*, 21(3), 693-703.
8. Fallon, B. A., Das, S., Plutchok, J. J., Tager, F., Liegner, K., & Van Heertum, R. (1997). Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease. *Clinical infectious diseases*, 25(Supplement 1), S57-S63.
9. Forrester, J. D., Brett, M., Matthias, J., Stanek, D., Springs, C. B., Marsden-Haug, N., Hinckley, A. (2015). Epidemiology of Lyme disease in low-incidence states. *Ticks and tick-borne diseases*.
10. Fraser, C. M., Casjens, S., Huang, W. M., Sutton, G. G., Clayton, R., Lathigra, R., & Venter, J. C. (1997). Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature*, 390(6660), 580-586.
11. Gordillo-Pérez, G., Torres, J., Solórzano-Santos, F., De Martino, S., Lipsker, D., Velázquez, E., & Jaulhac, B. (2007). *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme disease, Mexico. *Emerging infectious diseases*, 13(10), 1556.
12. Halperin, J. J. (1995). Neuroborreliosis. *The American journal of medicine*, 98(4), 52S-59S.

13. Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2014). Acute and chronic Lyme disease: controversies for neuropsychiatry.
14. Johnson, R. C., Schmid, G. P., Hyde, F. W., Steigerwalt, A. G., & Brenner, D. J. (1984). *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. *International journal of systematic bacteriology*, 34(4), 496-497.
15. Logigian, E. L., Johnson, K. A., Kijewski, M. F., Kaplan, R. F., Becker, J. A., Jones, K. J., & Steere, A. C. (1997). Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurology*, 49(6), 1661-1670.
16. Logigian, E. L., Kaplan, R. F., & Steere, A. C. (1999). Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *Journal of Infectious Diseases*, 180(2), 377-383.
17. Logigian, E. L., Kaplan, R. F., & Steere, A. C. (1990). Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *New England Journal of Medicine*, 323(21), 1438-1444.
18. Mead, P. S. (2015). Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious disease clinics of North America*, 29(2), 187-210.
19. Morgen, K., Martin, R., Stone, R. D., Grafman, J., Kadom, N., McFarland, H. F., & Marques, A. (2001). FLAIR and magnetization transfer imaging of patients with post-treatment Lyme disease syndrome. *Neurology*, 57(11), 1980-1985.
20. Newberg, A., Hassan, A., & Alavi, A. (2002). Cerebral metabolic changes associated with Lyme disease. *Nuclear medicine communications*, 23(8), 773-777.
21. Patrick, E., & Logigian, E. (2014). Lyme Neuroborreliosis. *Multiple Sclerosis and CNS Inflammatory Disorders*, 169-177.
22. Plutchok, J. J., Tikofsky, R. S., Liegner, K. B., Kochevar, J. M., Fallon, B. A., & Van Heertum, R. L. (1999). Tc-99m HMPAO brain SPECT imaging in chronic Lyme disease. *Journal of Spirochetal and Tick-Borne Diseases*, 6, 117-22.
23. Reik, L., Steere, A. C., Bartenhagen, N. H., Shope, R. E., & Malawista, S. E. (1979). Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine*, 58(4), 281-294.
24. Schutzer, S. E., Brown, T., & Holland, B. K. (1997). Reduction of Lyme disease exposure by recognition and avoidance of high-risk areas. *The Lancet*, 349(9066), 1668.

25. Steere, A. C., Bartenhagen, N. H., Craft, J. E., Hutchinson, G. J., Newman, J. H., Rahn, D. W., & Malawista, S. E. (1983). The early clinical manifestations of Lyme disease. *Annals of internal medicine*, 99(1), 76-82.
26. Steere, A. C., Taylor, E., McHugh, G. L., & Logigian, E. L. (1993). The overdiagnosis of Lyme disease. *Jama*, 269(14), 1812-1816.
27. Steere, A. C., Coburn, J., & Glickstein, L. (2004). The emergence of Lyme disease. *Journal of Clinical Investigation*, 113(8), 1093.
28. Steere, A. C., Sikand, V. K., Meurice, F., Parenti, D. L., Fikrig, E., Schoen, R. T., Connecticut & Krause, D. S. (1998). Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *New England Journal of Medicine*, 339(4), 209-215.
29. Sumiya, H., Kobayashi, K., Mizukoshi, C., & Aoki, T. (1997). Brain perfusion SPECT in Lyme neuroborreliosis. *The Journal of Nuclear Medicine*, 38(7), 1120.