



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

NEUROBORRELIOSIS MANIFESTADA COMO MENINGORADICULITIS, MENINGITIS DE CARACTERÍSTICAS ASÉPTICAS, POLIRRADICULONEUROPATÍA ATÍPICA, POLINEURITIS CRANEAL Y SÍNDROMES CLÍNICAMENTE AISLADOS EN PACIENTES INGRESADOS AL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MVS

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

NICOLÁS SOMARRIBA CASTILLO

TUTOR DE TESIS

DR. (a) LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ

DR. (a) JOSÉ DE JESUS FLORES RIVERA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ
DR. JOSÉ DE JESUS FLORES RIVERA
TUTOR DE TESIS

INDICE

| | |
|---|-------|
| Resumen de investigación propuesta..... | 4 |
| Introducción..... | 5 |
| Antecedentes..... | 6,7 |
| Características clínicas de neuroborreliosis..... | 8-12 |
| Diagnóstico de neuroborreliosis..... | 13-19 |
| Planteamiento del problema..... | 20 |
| Hipótesis..... | 21 |
| Objetivos..... | 22 |
| Justificación..... | 23 |
| Metodología..... | 24-26 |
| Consideraciones éticas y financieras..... | 27 |
| Cronograma de actividades..... | 28 |
| Impacto en investigación biomédica y salud..... | 29 |
| Resultados..... | 30-32 |
| Discusión de resultados..... | 33-37 |
| Conclusiones..... | 38 |
| Gráficas..... | 39-42 |
| Tablas..... | 43,44 |
| Carta de consentimiento informado..... | 45 |
| Etapas de investigación..... | 46 |

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

La enfermedad de Lyme es una enfermedad infecciosa multisistémica transmitida por garrapatas, y cuyo agente etiológico es una eubacteria que pertenece al filo de la espiroquetas denominada *Borrelia burgdorferi*. La primera forma de manifestación extracutánea descrita en Europa por Garín y Bujadoux consistió en un trastorno denominado síndrome de Bannwarth del cual se considera incluye todos o parte de la triada clásica: meningitis linfocítica, neuritis craneal y polirradiculitis. En EU la primera manifestación extracutánea descrita fue reumatológica. En EU y Europa se ha descrito una afección al sistema nervioso en un 10-15 % de los pacientes, principalmente en los primeros 3 meses tras la infección inicial denominada infección diseminada aguda. Aproximadamente 2/3 de estos pacientes tienen; meningitis linfocítica, fiebre ligera, neuropatía craneal y alrededor de la mitad radiculitis dolorosa y una gama de manifestaciones clínicas muy amplias. En México es muy poca la información que se tiene respecto a la neuroborreliosis.

OBJETIVOS: Detectar y tratar los casos de neuroborreliosis en pacientes ingresados al servicio de urgencias o consulta externa al INNN MVS con diagnóstico de meningorradiculitis, meningitis aséptica, polirradiculoneuropatía sensorial o atípica, así como síndromes neurológicos aislados, en el período comprendido de diciembre 2015 a septiembre 2016.

HIPÓTESIS: La prevalencia de neuroborreliosis en pacientes con diagnóstico de meningorradiculitis, meningitis aséptica, y polirradiculoneuropatía atendidos en el INNN MVS podría oscilar entre el 3-7 % y los síndromes clínicos aislados podrían oscilar del 0-1 %.

JUSTIFICACIÓN: La proporción de síndromes clínicos caracterizados por meningorradiculitis, meningitis aséptica, y polirradiculoneuropatía atípica, atendidos en el INNN MVS representan una población considerable y gran parte de estos pacientes sobre todo en el contexto de las meningitis asépticas son catalogadas como virales sin llegar a confirmación etiológica en la mayoría de los casos. No contamos con un estudio de prevalencia en el INNN MVS llevado a cabo en estos síndromes clínicos, y tomando en consideración la seroprevalencia de borreliosis en estudios poblacionales de México, cabría esperar de un 3-7 % de prevalencia de esta enfermedad, y aún mayor, si tomamos en consideración que en el contexto clínico de las meningitis asépticas con afectación concomitante de nervios craneales la prevalencia de neuroborreliosis supera a la de las etiologías virales. Por tanto si una proporción de estos pacientes se queda sin recibir tratamiento temprano, existe la posibilidad de una mala evolución aun cuando la neuroborreliosis tiene una buena respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y METODO: Se ingresarán hombres y mujeres con criterios diagnósticos de meningorradiculitis, meningitis aséptica, polirradiculoneuropatías atípicas, y síndromes clínicos neurológicos aislados. Se tomarán muestras en sangre y LCR para determinación de neuroborreliosis. Se describirán las características clínicas, radiológicas y neurofisiológicas de los casos estudiados. Se iniciará tratamiento a aquellos casos en los cuales haya confirmación diagnóstica.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lyme fue clínicamente descrita como una enfermedad infecciosa por el Dr. Allan Steere y colegas en 1977 y es actualmente la principal enfermedad transmitida por garrapatas en el hemisferio norte. La manifestación más común de esta enfermedad es el rash casi único conocido como eritema migrans descrita por primera vez hace más de un siglo (1,2).

Como en muchas otras infecciones la diseminación del microorganismo tiene órgano-trofismos específicos. En Europa la primera forma de afectación extracutánea descrita era neurológica. En 1922 Garin y Bujadoux reportaron un paciente con meningitis y polirradiculitis dolorosa posterior al piquete de una garrapata. En los EEUU las primeras observaciones se centraron en afectaciones reumatológicas (4).

Las primeras manifestaciones clínicas descritas fueron dermatológicas en particular eritema migrans. Consiste de una eritrodermia con migración centrífuga desde el sitio de inoculación. En algunos pacientes este rash se vuelve multifocal y no es de sorprender que se acompañe de respuesta inflamatoria por diseminación bacteriana caracterizada por fiebre, cefalea, mal estado general y fatiga (10). La primera forma de manifestación extracutánea descrita en Europa por Garin Y Bujadoux consistió en un trastorno denominado síndrome de Bannwarth del cual se considera incluye todos o parte de la triada clásica: meningitis linfocítica, neuritis craneal y polirradiculitis. En los EEUU la primera manifestación extracutánea descrita fue reumatológica. Una de las particularidades de la literatura médica es el énfasis en la diferencia entre enfermedad de Lyme Europea y Norte-Americana atribuidas a diferentes organotrofismos y características inmunogénicas de estos microorganismos en estas dos regiones prevalentes (4).

El estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. Reportó una 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 (7).

La mayoría de las pruebas de laboratorio para enfermedad de Lyme están basadas en detección de la respuesta de anticuerpos contra *B. Burgdorferi* en suero. Las recomendaciones más recientes del CDC para pruebas serológicas en enfermedad de Lyme adquirida en los estados unidos consiste en un enfoque de dos pasos. Utilizando un inmunoensayo (ELISA) sensible o Inmunofluorescencia indirecta (IFA) sensible seguido por Western Blot para Inmunoglobulina G e IgM por separado, si la prueba inicial es limítrofe o negativa. Los resultados de Western Blot Ig M son usados solamente para enfermedades de menos de 4 semanas de duración (31,32).

En el INNN MVS se llevará a cabo un estudio para determinar la frecuencia de neuroborreliosis en pacientes con cuadros clínicos típicos y también se considerarán algunos atípicos.

ANTECEDENTES:

La enfermedad de Lyme fue clínicamente descrita como una enfermedad infecciosa por el Dr. Allan Steere y colegas en 1977 y es actualmente la principal enfermedad transmitida por garrapatas en el hemisferio norte. Steere y colegas sugirieron que la epidemiología de la enfermedad de Lyme indicaba un vector artrópodo debido al agrupamiento geográfico de pacientes en áreas rurales y la ocurrencia estacional de los síntomas. La manifestación más común de esta enfermedad es el rash casi único conocido como eritema migrans descrita por primera vez hace más de un siglo (1,2).

Subsecuentemente en 1982 el Dr. Willy Burgdorfer observó espiroquetas en tejidos del intestino medio en garrapatas colectadas en áreas endémicas de la enfermedad de Lyme. El suero de estos pacientes reaccionó con la bacteria en ensayos de Inmunofluorescencia indirecta (IFI). En reconocimiento a este descubrimiento la bacteria se denominó *Borrelia Burgdorferi* (2).

Como en muchas otras infecciones la diseminación del microorganismo tiene órgano-trofismos específicos. En Europa la primera forma de afectación extracutánea descrita era neurológica. En 1922 Garin y Bujadoux reportaron un paciente con meningitis y polirradiculitis dolorosa posterior al piquete de una garrapata. En los EEUU las primeras observaciones se centraron en afectaciones reumatológicas (4). La caracterización de la artritis de Lyme condujo a una serie de estudios de referencia culminando en el aislamiento de *Borrelia Burgdorferi* en 1982 seguido poco tiempo después por la demostración de que este microorganismo era en efecto la causa de esta enfermedad. Al mismo tiempo se hizo evidente que la artritis de Lyme era realmente parte de una enfermedad multisistémica generalmente asociada con un eritema migrans previo con pacientes ocasionalmente desarrollando anormalidades de la conducción cardíaca y un porcentaje mayor desarrollando el síndrome descrito años antes por Garin Y Bujadoux (4,5). En 1984 investigadores europeos fueron capaces de identificar microorganismos estrechamente relacionados últimamente caracterizados como *Borrelia Garinii* y *Borrelia Afzelii* responsables de los trastornos relacionados que habían estado tratando con antibióticos por décadas.

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 (6).

El estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana. Reportó una 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 (7). La mayoría de los estudios sobre seroprevalencia para infección por *B burgdorferi* en la población en general, reportados en el mundo, se han hecho utilizando un método de escrutinio como el ELISA. Sin embargo, en la última década se han reconocido las limitaciones de este método, debido principalmente a la presencia de reacciones cruzadas con otras espiroquetas y enfermedades autoinmunes. Por lo anterior, el

CDC recomienda la inmunotransferencia como el método para confirmar el diagnóstico serológico de infección por *B burgdorferi*. En este estudio se incluyeron los criterios establecidos por el CDC, en EUA, y la EUCALB, en Europa. Sin embargo, también se incluyeron 13 bandas, las 10 reportadas por el CDC específico para *B burgdorferi* sensu stricto, y otras tres bandas presentes en *B burgdorferi* sensu lato (7). En este estudio la inmunotransferencia confirmó 45% de los sueros positivos por ELISA. Esto sugiere que en la población mexicana existe reacción cruzada contra otros antígenos en una frecuencia similar a la de otros países. Para tener una información más certera de esta enfermedad en México se requiere la identificación y el seguimiento de aquellos pacientes que presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad y el antecedente de mordedura de la garrapata.

Un estudio controlado de déficits cognitivos en niños con enfermedad de Lyme crónico pone de manifiesto la presencia de problemas de déficit de atención en una muestra de niños que desarrollaron síntomas cognitivos persistentes tras la enfermedad de Lyme, demostrando que aquellos niños cuyo diagnóstico y tratamiento se retrasa pueden sufrir considerable deterioro por lo tanto la identificación de niños con neuroborreliosis persistente es imprescindible para que estos niños puedan recibir el tratamiento más apropiado médico, psicológico y asistencial. La interrogante que quedó latente en dicho estudio es si los síntomas se deben a daño secuelar o pasado o si por el contrario se trata de infección persistente y si podría beneficiarse de cursos repetidos de antibióticos (8).

En cuanto los síntomas subjetivos crónicos sean causadas por la infección persistente con *B. burgdorferi* está en debate ya que no está soportado por estudios de laboratorio llevados a cabo cuidadosamente o por estudios de ensayos clínicos controlados. Establece además que la enfermedad de Lyme crónica, que se equipara con la infección persistente por *B. burgdorferi*, es un término equivocado, y el uso de los tratamientos antibióticos prolongados, peligrosos y costosos no está justificado (9).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE NEUROBORRELIOSIS

Las primeras manifestaciones clínicas descritas fueron dermatológicas en particular eritema migrans. Consiste de una eritrodermia con migración centrífuga desde el sitio de inoculación. En algunos pacientes este rash se vuelve multifocal y no es de sorprender que se acompañe de respuesta inflamatoria por diseminación bacteriana caracterizada por fiebre, cefalea, mal estado general y fatiga (10). La primera forma de manifestación extracutánea descrita en Europa por Garin Y Bujadoux consistió en un trastorno denominado síndrome de Bannwarth del cual se considera incluye todos o parte de la triada clásica: meningitis linfocítica, neuritis craneal y polirradiculitis. En los EEUU la primera manifestación extracutánea descrita fue reumatológica. Una de las particularidades de la literatura médica es el énfasis en la diferencia entre enfermedad de Lyme Europea y Norte-Americana atribuidas a diferentes organotrofismos y características inmunogénicas de estos microorganismos en estas dos regiones prevalentes (4). Sin embargo desde las perspectivas de los neurólogos las similitudes son sorprendentes, en ambas regiones el sistema nervioso es afectado en un 10-15 % de los pacientes principalmente en los primeros meses tras la infección inicial denominada infección diseminada aguda.

Aproximadamente 2/3 de estos pacientes tienen meningitis linfocítica, fiebre ligera, neuropatía craneal, y alrededor de la mitad radiculitis dolorosa. La meningitis linfocítica se presenta con un mismo rango de síntomas que la meningitis aséptica e igual de benigna en naturaleza (11).

La meningitis de Lyme es mucho más probable que la etiología viral si una neuropatía craneal está presente. Los hallazgos de LCR son típicamente similares con una proteinorraquia modesta menor de 150 mg/dl, pleocitosis linfocitaria menor de 200 células/mcl, y una concentración de glucosa normal.

La afectación de los nervios craneales y periféricos puede ocurrir en cualquier parte a lo largo de los nervios afectados y no solo en el espacio subaracnoideo. Aproximadamente $\frac{3}{4}$ de los pacientes con neuropatía craneal asociada a Lyme se presenta con parálisis del nervio facial la cual es bilateral hasta en $\frac{1}{4}$ de los casos. En zonas endémicas en los meses de calor tanto como $\frac{1}{4}$ de las parálisis faciales puede estar asociada con enfermedad de Lyme. Otros nervios craneales pueden estar implicados sobre todo los localizados rostralmente al VII NC. Parálisis de músculos extraoculares, síntomas del nervio trigémino, problemas de la audición y el balance ocurren infrecuentemente comparado al VII NC (11,12).

Probablemente la enfermedad más frecuentemente mal diagnosticada es la radiculoneuropatía. Los pacientes se presentan con dolor dermatomal agudo en gran parte indistinguible de una radiculopatía mecánica con debilidad similar y cambio en los reflejos. Los hallazgos a menudo implican más de un dermatoma sugiriendo un proceso menos focal. Por tanto el diagnóstico requiere pensar en él, descartar una causa mecánica por imagen y confirmar la presencia de infección por *Borrelia burgdorferi* serológicamente. Los estudios neurofisiológicos sugieren que ambos neuropatía craneal y radiculoneuropatías son actualmente manifestaciones de una mononeuropatía múltiple (13,14).

Raros pacientes desarrollan inflamación del sistema nervioso central. Se hizo evidente que muchos pacientes con enfermedad inflamatoria sistémica activa artritis en particular pero otras manifestaciones también describen una sensación de enlentecimiento cognitivo y dificultades de la memoria, que interfieren con el funcionamiento día a día sin embargo los primeros estudios mostraron que algunos pacientes no tienen nada que sugiera infección del SNC, más bien esto parece ser análogo a una encefalopatía tóxico-metabólica experimentada por pacientes con otras innumerables infecciones, probablemente mediada por citocinas u otras moléculas capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica alterando la función neurológica sin daño al SNC. De hecho los muy raros casos de encefalomiелitis de Lyme son muy fáciles de diferenciar de esta encefalopatía (14). Estos últimos pacientes necesitan ser asesorados de que sus síntomas no son ni irreversibles ni evidencian daño cerebral.

Hay mucho debate sobre un trastorno a menudo referido como Síndrome post-Lyme enfocado en pacientes con fatiga persistente y dificultades cognitivas tras ser tratado para enfermedad de Lyme con regímenes de antibióticos que deben ser altamente efectivos incluso en infecciones severas. Los datos son inequívocos de que cursos de antibióticos prolongados o repetidos no curan a estos pacientes aunque los efectos antiinflamatorios de algunos tales como las tetraciclinas o neuroactivos de otros tales como la ceftriaxona que tienen efectos glutamatérgicos pueden causar mejorías no sostenidas transitorias en los síntomas durante el tratamiento que desaparecen con su discontinuación. Este patrón es el opuesto al que se observa típicamente en el tratamiento de una infección con antibióticos, en la que los síntomas sistémicos a menudo mejoran modestamente durante el tratamiento pero luego gradualmente mejoran más sustancialmente con el tiempo conforme la respuesta inflamatoria a la infección desaparece gradualmente (9).

En el estudio se tomarán en consideración aquellos síndromes clínicamente aislados que resultan típicos de EM pero aún no reúnen los criterios de esclerosis múltiple recurrente remitente. El diagnóstico en estos casos sigue siendo el de síndrome clínico aislado, hasta el momento en que se cumplen los criterios de EM remitente-recurrente. Sin embargo, debido a que varios estudios han correlacionado la presencia anomalías en la IRM con alto riesgo de desarrollar los criterios para la EM en los próximos años, especialistas en esclerosis múltiple a menudo tratan a estos pacientes de manera similar a los que ya cumplen con los criterios de EM remitente-recurrente y les ofrecen terapia modificadora de la enfermedad desde el principio, aunque esto varía según el médico tratante. Esta decisión se vuelve menos clara cuando la RM es normal. En estos casos, un LCR positivo puede ayudar a apoyar el diagnóstico. Dentro de los síndromes de tallo cerebral sugestivos de síndrome clínicamente aislado está la diplopía debido a oftalmoplejía internuclear la cual es a menudo bilateral. Otros síntomas típicos de un síndrome clínicamente aislado de tallo cerebral o cerebelar incluyen ataxia con nistagmo evocado a la mirada, síntomas sensoriales faciales, vértigo y síntomas paroxístmicos. Los síntomas paroxístmicos tales como disartria y vértigo típicamente consisten de eventos estereotipados durando segundos a minutos que se repiten durante al menos 24 horas. Como en el caso de la neuritis óptica el inicio de los síntomas es típicamente subagudo durante horas a días con al menos recuperación parcial espontánea a menudo ocurriendo

dentro de unas pocas semanas. El inicio agudo debería originar la sospecha de etiología vascular. Dentro de los síndromes medulares espinales sugestivos de CIS tenemos la mielitis transversa parcial la cual está usualmente dominada por síntomas sensoriales, a veces con presentación de un síndrome de Brown-Séquard. Los síntomas esfinterianos están a menudo presentes con síntomas vesicales más frecuentes que los rectales. El fenómeno de Lhermitte es comúnmente reportado también. El inicio de los síntomas y la progresión típicamente ocurre a través de varios días pero no debe continuar más allá de 3 semanas, como con los otros síndromes al menos una recuperación parcial debe comenzar. Si los síntomas son hiperagudos esto debe originar la sospecha de etiología vascular. Los pacientes con una mielopatía más progresiva a menudo necesitan ser evaluados para déficit de vitamina B12, o deficiencia de cobre o lesiones estructurales tales como espondilosis cervical o infecciones tales como VIH o HTLV.

Con el fin de estudiar seroprevalencia de neuroborreliosis en estos pacientes y sentar las bases para un análisis a posteriori que en retrospectiva nos permita evaluar ya con la prevalencia conocida y protocolo de estudio completo si la terapia empírica están o no justificadas en los casos seroprevalentes de neuroborreliosis encontrados.

Los síndromes clínicamente aislados incluidos en el estudio a nivel de tallo cerebral y cerebelo serán clasificados como: **Típicos de EM:** Oftalmoplejía internuclear bilateral, ataxia más nistagmo multidireccional, parálisis del VI NC y entumecimiento facial. **Menos típicos de EM** tales como: oftalmoplejía internuclear unilateral, mioquimia facial, sordera síndrome del uno y medio, neuralgia trigeminal y espasmos tónicos paroxísticos. **Atípicos de EM** tales como: oftalmoplejía externa completa, parálisis de la mirada vertical, parálisis del III NC, Disonía focal o tortícolis.

El síndrome clínicamente aislado incluido en el estudio a nivel de la médula espinal son: Típicos de EM: Mielitis transversa parcial sensorial (Síndrome de Brown Séquard). Atípicos de EM mielorradiculitis, mielitis transversa longitudinalmente extensa, mielitis transversa más síntomas sistémicos (16).

Neuroborreliosis Lyme temprana

Ocurre en alrededor del 15 % de los pacientes con eritema migrans no tratado con una mediana de intervalo entre el eritema migrans y la enfermedad neurológica de 4 semanas. La mayoría de los casos se presentan en el verano y principios de otoño. Las manifestaciones más comunes son neuropatías craneales (particularmente parálisis facial), meningitis linfocítica y radiculoneuritis las cuales a menudo ocurren en combinación (19-21).

Esta meningo-radiculitis dolorosa subaguda, además conocida como síndrome de Bannwarth o síndrome de Garín-Bujadoux-Bannwarth es la manifestación más común de neuroborreliosis de Lyme temprana en Europa donde está usualmente asociada con B. Garinii. Las

características clínicas asociadas con neuroborreliosis Lyme causadas por *B. Afzelii* son menos específicas (19).

La presentación más común de neuroborreliosis de Lyme temprana en los Estados Unidos es la parálisis facial. La parálisis facial aparece agudamente usualmente durante los meses de verano. Cerca de un tercio de los pacientes tendrá además pleocitosis de LCR (23). La afectación de otros nervios craneales es menos común. Los pacientes con Neuro-borreliosis de Lyme temprana que se presentan con parálisis facial son comúnmente diagnosticados erróneamente como teniendo parálisis facial de Bell. Síntomas sistémicos como cefalea, dolor radicular, presentación en el verano tardío y otoño, una historia de mordedura por garrapata y/o eritema migrans apuntan a neuroborreliosis Lyme. Además la parálisis facial bilateral, con afectación de los dos lados en unos pocos días de diferencia es común en neuroborreliosis Lyme (23).

La meningitis de Lyme: puede comenzar agudamente o subagudamente y puede continuar por semanas a meses si no es tratada. La cefalea es el síntoma más común con el dolor oscilando de leve a discapacitante y usualmente fluctuando en intensidad. En una serie de pacientes no tratados el patrón típico fue ataques intermitentes de cefalea severa por semanas, alternando con períodos de cefalea leve la cual continuó por meses (13). Rigidez leve del cuello ocurre en un 20-30 % de los pacientes usualmente solo en flexión extrema. Un alto índice de sospecha es requerido ya que los signos y síntomas pueden ser leves y a menudo varían en intensidad. El examen de LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (usualmente alrededor de 100 células pero puede oscilar de 100 hasta más de 1000), moderado incremento de nivel de proteínas y glucosa normal. La presión intracraneal puede estar aumentada y el papiledema puede ocurrir especialmente en niños (12). Comparado con la meningitis aséptica, los niños con meningitis por Lyme tienen mayor duración de la enfermedad y cefalea pero menos probablemente tenían fiebre. Tanto la regla de predicción clínica "Avery" y la regla de los "7" pueden ayudar a identificar a niños en bajo riesgo de meningitis Lyme en aquellos casos sin otras manifestaciones de la enfermedad de Lyme (25, 26, 27). El modelo de predicción Avery incluye tres factores; duración de la cefalea, presencia o ausencia de la neuritis craneal, y porcentaje de células mononucleares en LCR pero requiere una complicada fórmula matemática para estimar la probabilidad de meningitis Lyme. La regla de los "7" es más fácil de aplicar; los niños que reúnen todos los siguientes criterios son considerados de bajo riesgo de meningitis Lyme: menos de 7 días de cefalea, menos de 70 % de células mononucleares, y no parálisis de VII NC.

Radiculo-neuritis Lyme: Se presenta con dolor en la distribución de los nervios afectados. El dolor es severo, profundo en la musculatura y empeora en la noche y no responde a analgésicos comunes. A menudo la distribución de los síntomas es focal y asimétrica. Otros síntomas y déficits neurológicos pueden desarrollarse cerca de la 1°-4° semana, con paresia distribuida asimétricamente y alteraciones de la sensibilidad. Con frecuencia es erróneamente diagnosticada como radiculopatía mecánica y dependiendo de la distribución (troncal,

abdominal) puede conducir a investigación de causa visceral del dolor. Mononeuropatías agudas y plexopatías pueden ocurrir (17, 18, 19, 20).

Lyme parenquimatosos o meningo-vasculares: **Son formas raras.**

Neuroborreliosis tardía.

Ocurre con mucha menor frecuencia que la enfermedad temprana. Un síndrome encefalopático afectando la memoria y cognición ha sido descrito en Estados Unidos, mientras una encefalitis progresiva, mielitis o encefalomielitis ha sido reportada en Europa (28). La encefalomielitis se desarrolla a partir de un período de semanas a meses con persistente y significativa inflamación en LCR y producción de anticuerpos intratecales altamente positivos contra *B. Burgdorferi*. En el sistema nervioso periférico una mononeuritis crónica o polineuritis puede ocurrir (28, 29). Los déficits neurológicos son predominantemente sensitivos y distribuidos distalmente y más simétrica que las formas agudas. Los síntomas típicos son parestesias los cuales pueden ser intermitentes o dolor radicular. Los estudios neurofisiológicos indican que la neuropatía es principalmente axonal. La patogénesis se piensa pueda ser una mononeuropatía múltiple la cual puede ser confluyente. Estos pacientes a menudo tienen hallazgos normales en LCR. Los estudios han demostrado infiltración perivascular de los vasos epineurales y degeneración de fibras nerviosas axonales sugiriendo un proceso isquémico mediado por inmunidad.

Hay dos categorías principales de métodos diagnósticos de laboratorio para la enfermedad de Lyme: los métodos directos que detectan *B. Burgdorferi* y los métodos indirectos que detectan la respuesta inmune contra ella.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio ha sido recomendada para el diagnóstico de neuroborreliosis Lyme por la Academia Americana de Neurología.¹⁰ Y por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (18)

PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS DIRECTAS:

La detección directa de *B. Burgdorferi* en especímenes clínicos es difícil. El cultivo requiere de medios especiales y expertos, tiene un largo período de incubación y una sensibilidad relativamente baja y es raramente usada para diagnóstico de enfermedad de Lyme en la práctica clínica. La sensibilidad del cultivo y reacción en cadena de polimerasa (PCR), en muestras de LCR de pacientes con neuroborreliosis Lyme temprana es baja 10-30 % e incluso menor en enfermedades tardías (30)

PRUEBAS SEROLÓGICAS

La mayoría de las pruebas de laboratorio para enfermedad de Lyme están basadas en detección de la respuesta de anticuerpos contra *B. Burgdorferi* en suero. Las recomendaciones más recientes del CDC para pruebas serológicas en enfermedad de Lyme adquirida en los estados unidos consiste en un enfoque de dos pasos. Utilizando un inmunoensayo (ELISA) sensible o Inmunofluorescencia indirecta (IFA) sensible seguido por Western Blot para Inmunoglobulina G e IgM por separado, si la prueba inicial es límite o negativa. Los resultados de Western Blot Ig M son usados solamente para enfermedades de menos de 4 semanas de duración (31,32). La infección adquirida en Europa y en Asia requiere pruebas y criterios que incluyen a otras especies dentro del complejo *B. Burgdorferi sensu lato*. Un avance importante ha sido el descubrimiento de péptidos V1sE y C6 como marcadores de respuesta de anticuerpos en enfermedad de Lyme.

Mientras el reciente algoritmo de dos pasos trabaja relativamente bien, muchas áreas necesitan mejorar (31). Resultados negativos son comunes en pacientes que se presentan muy temprano en el curso de la enfermedad. Los pacientes que se presentan con eritema migrans deben recibir tratamiento basados en el diagnóstico clínico ya que una prueba de primer paso será positiva en menos del 50 % de estos pacientes. Ha sido demostrado que la adición de Western Blot Ig M disminuye la sensibilidad en enfermedad temprana, mientras

western Blot IgM falsos positivos son comunes en laboratorios comerciales. Los pacientes con neuroborreliosis Lyme temprana tienen alta probabilidad de ser positivo en la prueba de primer paso (más del 90 %), mientras los criterios de un segundo paso disminuyen la sensibilidad a alrededor del 80 % (31).

En el presente si los pacientes no tienen otras manifestaciones de enfermedad de Lyme o una historia sugestiva el diagnóstico puede depender de pruebas serológicas que usualmente toman unos días para que estén disponibles, posiblemente resultando en un retraso en la terapia apropiada. No hay ensayos recientes para distinguir entre infección activa e inactiva, y los pacientes pueden continuar siendo seropositivos por años, incluyendo una respuesta IgM, incluso tras adecuado tratamiento antibiótico. Como con cualquier prueba, usando los ensayos en pacientes con baja probabilidad de tener la enfermedad nosotros incrementaremos las probabilidades de obtener falsos positivos (32).

PRODUCCIÓN INTRATECAL DE ANTICUERPOS

En casos donde la neuroborreliosis Lyme es considerada, pruebas para síntesis de anticuerpos específicos contra *B. burgdorferi* en LCR deben ser realizadas en muestras pareadas, índice LCR/suero. Medir únicamente la concentración de anticuerpos en LCR puede ser engañoso, ya que un resultado positivo puede ser debido a transferencia pasiva de anticuerpos desde el suero. Las pruebas disponibles en los Estados Unidos utilizan diferentes técnicas para medir índices de Ac específicos contra *B. Burgdorferi*. La producción intratecal se considera presente si el título de Ac en LCR excede al del suero por encima de 1.3. Evidencia de producción de Ac intratecales se considera la prueba de oro para el diagnóstico de neuroborreliosis Lyme en Europa de donde se originan la vasta mayoría de los estudios y donde *B. Garinii* es la genoespecie más frecuente asociada con enfermedad neurológica. Muchas dificultades existen en la interpretación de los resultados de los estudios pero de forma global la sensibilidad de Ac intratecales en neuroborreliosis aguda es cercana al 50 %. 33-42 Mientras muy pocos estudios existen, la producción de Ac intratecal parece ser encontrada menos frecuentemente en pacientes con neuroborreliosis en los Estados Unidos. Ac intratecales pueden persistir tras la terapia (31,32).

CXCL13:

Es un potente quimio-atrayente de linfocitos B. Los niveles de CXCL13 están altamente elevados en el LCR de pacientes con neuroborreliosis Lyme temprana y declina con tratamiento, paralelo a la resolución de la pleocitosis linfocítica. Su valor en el diagnóstico de la neuroborreliosis Lyme está por ser determinado (31,32). No es específica para

neuroborreliosis y sus niveles incrementados en LCR son encontrados en otras enfermedades tales como: neurosífilis, infecciones virales, esclerosis múltiple, encefalitis por Ac anti NMDA, linfoma del SNC y NMO.

Aislamiento directo de las espiroquetas: Representa un desafío no es imposible como en la sífilis pero si problemático. Los cultivos requieren de medios especiales con incubación a bajas temperaturas y períodos de tiempo muy prolongados en comparación con otros agentes etiológicos condiciones no fácilmente proporcionadas en la mayoría de los laboratorios de microbiología. Incluso las tecnologías de PCR han demostrado tener una baja sensibilidad diagnóstica probablemente a causa de que el microorganismo se presenta principalmente en los tejidos con muy pocas espiroquetas accesibles a fluidos como la sangre o LCR. Como resultado de esto el diagnóstico permanece principalmente dependiente de la presentación de una respuesta serológica al microorganismo (32).

La evaluación diagnóstica para cualquier infección lleva inherente tres limitantes:

1. Cuando el sistema inmune se expone por primera vez al microorganismo toma tiempo el desarrollar una respuesta de anticuerpos al punto donde las concentraciones sean discernibles por encima de una reactividad inespecífica. En la enfermedad de Lyme en las primeras 4 semanas muchos pacientes con eritema migrans e incluso neuropatías craneales las pruebas serológicas resultan a menudo negativas mientras esto resultaría un falso negativo en sentido estricto es un fenómeno biológico normal visto en todas las infecciones y no invalida el uso de test serológicos en otros contextos más apropiados. En pacientes que tienen 4 o más semanas de estar enfermos la serología debe estar positiva en la mayoría de los casos.
2. Cuando el sistema inmune ha comenzado a producir anticuerpos continuará haciéndolo por un período extenso de tiempo y esto representa dos desafíos: ya que los anticuerpos no desaparecerán al instante que una infección es curada las pruebas serológicas no deben ser usadas como una indicación de eficacia o como algo racional para continuación de tratamiento. Igualmente importante ya que los Ac pueden estar presentes por años o décadas tras la eliminación exitosa de una infección es siempre considerar si una etiología positiva está en el contexto de una infección activa o irrelevante en el pasado remoto.
3. Los anticuerpos reaccionan a formas moleculares no organismo-específicas. La reactividad cruzada puede ser específica a microorganismos estrechamente relacionados tales como el treponema pallidum o fiebre recuente de Borrelia sp o no específica tal como ocurre en gammapatías monoclonales, endocarditis, LES o incluso esclerosis múltiple. Esto último puede ser abordado satisfactoriamente con Western Blots.

Las primeras pueden ser técnicamente desafiantes pero usualmente resueltas por combinación de conocimientos epidemiológicos. Afortunadamente la fiebre recurrente y la

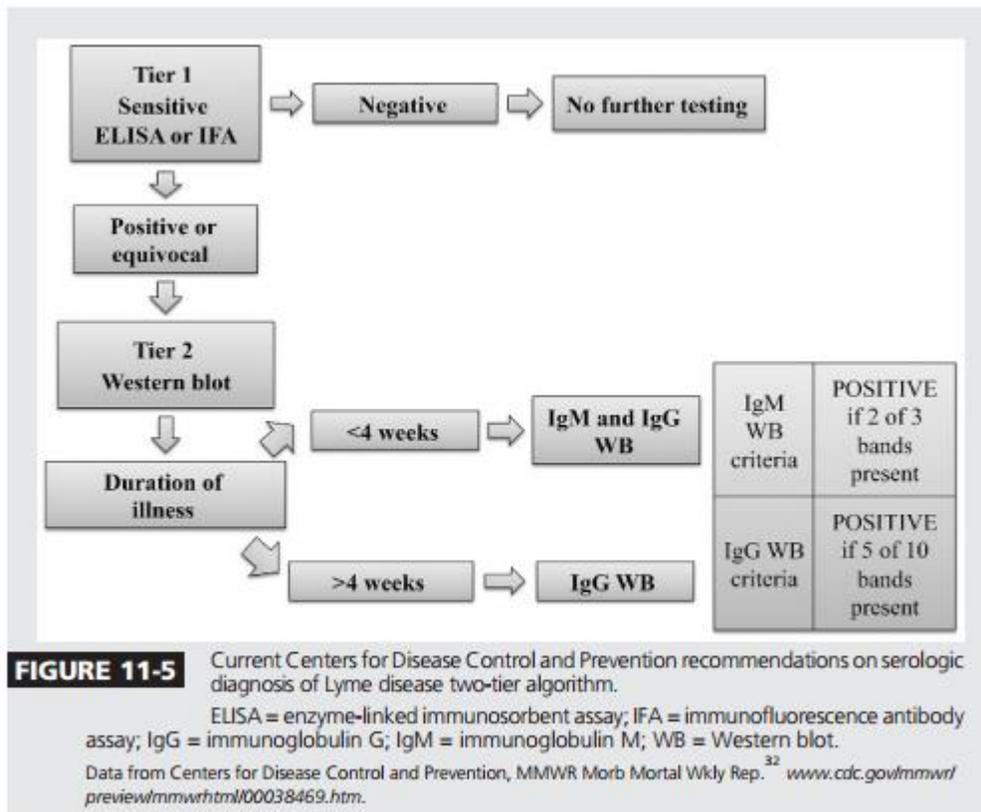
enfermedad de Lyme no se superponen y el uso de test no específicos tal como el VDRL para el cual el resultado es positivo en sífilis pero no en enfermedad de Lyme (33,34).

Excluyendo a los pacientes en las primeras 4 semanas de la enfermedad o inicio de la infección recientemente dos pruebas serológicas han sido recomendadas por tener alta especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo.

El procedimiento recomendado comienza con una prueba de detección sensible pero menos específica típicamente un ELISA para Ac-Borrelia B. Los sueros positivos o en límite son luego evaluados por western blot para identificar antígenos específicos a los cuales reaccionan los Ac.

Los criterios para interpretación de blots IgG, IgM fueron desarrollados basados en análisis estadísticos de patrones en un gran número de pacientes con y sin infecciones por Borrelia B. Algunas bandas que se saben son altamente específicas no fueron incluidas a causa de que estos Ac ocurren infrecuentemente y por tanto con un pobre valor predictivo. Ninguna de las bandas fue seleccionada por su singularidad sino más bien porque en varias combinaciones proporcionan excelente especificidad diagnóstica y valor predictivo positivo y negativo. Los Blot de IgG son interpretados como positivos cuando 5/10 bandas seleccionadas están presentes.

Los Blot de IgM son interpretados como positivos cuando 2/3 bandas seleccionadas están presentes. Estos últimos tienen mucho más ligandos no específicos que la IgG y por tanto gran precaución se requiere para interpretar IgM blots. Ellos deben ser usados en pacientes que tengan síntomas de un mes o menos de duración. Pasado este tiempo se debe haber desarrollado una respuesta de IgG y los Blot de IgG serán mucho más específicos. En pacientes con positividad de IgG únicamente pero síntomas durando un mes o más ó con un resultado de ELISA negativo pero Blot positivo los resultados de Blot son casi siempre espurios (32,33).



La serología no se convierte en negativa mientras un paciente recibe antibióticos. Preocupaciones en un inicio de que un individuo con tratamiento parcial pueda rendir un resultado seronegativo aun con la infección en marcha no ha sido soportada por estudios subsiguientes.

Técnicas análogas pueden ser usadas para diagnosticar infección del sistema nervioso central. El SNC tiene un compartimento inmune independiente. La infección conduce a inmigración y proliferación de células B específicas al microorganismo invasor y por tanto a la producción intratecal de Ac por Borrelia B. Esta inmigración parece estar conducida por elevaciones tempranas de CXCL13 en LCR una quimocina de células B.

Una pequeña cantidad de inmunoglobulinas en sangre periférica normalmente se filtra al SNC como resultado si un paciente tiene Ac en sangre periférica ellos serán detectados en LCR. Sin embargo en aquellos casos de ruptura de la barrera hematoencefálica una concentración de Ig en LCR mayor a la esperada conduciría a la detección de más Ac-Borrelia B. y podría reflejar una reactividad cruzada no específica (35).

Consecuentemente la evaluación de Ac intratecales requiere la comparación de concentraciones de Ac específicos en LCR y suero. Solamente cuando las concentraciones relativas de Ac específicos en LCR exceden a las del suero puede ser considerada la evidencia de infección al SNC.

En pacientes con solo afectación del SNP o con no afectación neurológica no hay razón para esperar que los Ac estén presentes en LCR. Afortunadamente la infección activa al SNC está marcada por pleocitosis en LCR o proteinorraquia cambios que deben mejorar con una terapia antimicrobiana exitosa (35).

El diagnóstico definitivo de neuroborreliosis está esencialmente basado en 3 aspectos: un adecuado escenario clínico, una pleocitosis linfocitaria y detección de anticuerpos específicos para *Borrelia Burgdorferi* producidos intratecalmente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la producción intratecal de anticuerpos puede tomar varias semanas y, por lo tanto, el AI es positivo en sólo el 79-94% de los pacientes LNB en las primeras 2-3 semanas. Para aquellos casos sospechosos sin pleocitosis en LCR una PCR podría ser útil para confirmar el diagnóstico pero la sensibilidad de esta técnica es tan baja como del 10-30 % lo mismo aplica para el cultivo del LCR entre 10-30 % (31-35).

El diagnóstico probable de neuroborreliosis se aplicará para aquellos casos con escenario clínico adecuado en los cuales la producción intratecal de anticuerpos no fue determinada pero sí la pleocitosis linfocitaria y que otros diagnósticos hayan sido excluidos virtualmente. Si ningún análisis en LCR se realiza en absoluto solo un posible puede ser asumido. Por lo tanto el análisis en LCR debe ser realizado para confirmar un diagnóstico sospechado clínicamente (31-35).

En aquellos casos con un cuadro clínico muy típico síndrome de Bannwarths con intenso dolor lancinante exacerbado durante la noche y una historia reciente de eritema migrans el diagnóstico es clínicamente definitivo incluso sin laboratorios de soporte.

TABLE 11-2 European Federation of Neurological Societies Suggested Case Definitions for European Lyme Neuroborreliosis^a

Definite neuroborreliosis^b: All three criteria fulfilled

Possible neuroborreliosis^c: Two criteria fulfilled

► **Criteria**

1. Neurologic symptoms suggestive of Lyme neuroborreliosis without other obvious reasons
2. CSF pleocytosis
3. Intrathecal *Borrelia burgdorferi* antibody production

CSF = cerebrospinal fluid.

^a Adapted with permission from Mygland A, et al, Eur J Neurol.¹⁵ onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x/full. © 2009 The Author(s), © 2009 EFNS.

^b These criteria apply to all subclasses of Lyme neuroborreliosis except for late Lyme neuroborreliosis with polyneuropathy where the following should be fulfilled for definite diagnosis: (1) peripheral neuropathy, (2) acrodermatitis chronica atrophicans, and (3) *Borrelia burgdorferi*-specific antibodies in serum.

^c If criteria 3 is not fulfilled, after a duration of 6 weeks, *B. burgdorferi*-specific IgG antibodies in the serum must be present.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

“Se desconoce cuál es la frecuencia de neuroborreliosis en pacientes con meningorradiculitis, meningitis de características asépticas, polirradiculoneuropatía sensorial y síndromes neurológicos aislados típicos y atípicos para esclerosis múltiple en el INNN”

HIPÓTESIS

La frecuencia de neurolyme en pacientes con diagnóstico de meningoradiculitis, meningitis aséptica y polirradiculoneuropatía atendidos en el INNN oscila de 3 a 7% y los síndromes neurológicos aislados relacionados a esclerosis múltiple es de 0 a 1%

OBJETIVOS

PRIMARIO:

Detectar la frecuencia de neuroborreliosis en pacientes ingresados al INNN, con diagnóstico de meningorradiculitis, meningitis aséptica, polirradiculoneuropatía atípica así como en síndromes neurológicos típicos y atípicos para esclerosis múltiple en el período comprendido entre diciembre 2015 a julio 2016

SECUNDARIOS:

Detectar coinfecciones tales como rickettsias, anaplasma, babeissia y erlickia.

Describir las características por imagen de IRM para los casos de meningitis, encefalitis y polineuritis craneal

Describir los hallazgos neurofisiológicas de los casos de polirradiculopatías

JUSTIFICACIÓN

- No existen estudios de frecuencia de estos síndromes clínicos asociados a neurolyme en el INNN.
- En estudios poblacionales en la Ciudad de México la seroprevalencia de enfermedad de Lyme oscila de 3 a 7 %.
- Los casos de neurolyme tienen una buena respuesta al tratamiento, y si un paciente no lo recibe tempranamente puede tener mala evolución.

METODOLOGÍA

a) Diseño:

Estudio descriptivo trasversal

b) Población y muestra:

Pacientes atendidos en el INNN que acudan con diagnóstico de meningoradiculitis, meningitis aséptica, polirradiculoneuropatía atípicas o sensoriales y síndromes clínicos neurológicos aislados relacionados a esclerosis múltiple de diciembre de 2015 a julio de 2016

c) Criterios de selección del estudio

Pacientes con diagnóstico de meningitis atípica, meningoradiculitis, polirradiculoneuropatía sensorial, y síndromes clínicos aislados típicos y atípicos para esclerosis múltiple, ingresados al INNN

Los síndromes clínicos aislados son aquellos con inicio clínico subagudo y progresión menor de 3 semanas con o sin recuperación parcial espontánea durante su evolución

a) Variables

| Variables | Definición operacional | Categorización |
|-----------------------------|---|----------------------------------|
| Edad | Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento. | Años |
| Sexo | Según el género | -Femenino -Masculino |
| Meningitis aséptica | Pleocitosis menor de 200 células/ml de predominio linfocitario | -Presente -Ausente |
| Polirradiculoneuropatía | Lesión o disfunción de raíces nerviosas múltiples y nervios periféricos. | -Presente -Ausente |
| Meningorradiculitis | Pleocitosis menor de 200 de predominio linfocitario más lesión de raíces nerviosas múltiples | -Presente -Ausente |
| Síndromes clínicos aislados | Síndromes clínicos típicos de esclerosis múltiple pero que aún no reúnen los criterios diagnósticos de diseminación temporal y espacial; supratentorial, cerebeloso, tallo cerebral, medular. | Presente Ausente |
| Test de ELISA | Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas | Positivo Negativo |
| Test de Western Blot | Técnica analítica de electrotransferencia para detectar proteínas específicas en una muestra determinada | Positivo Negativo |
| Neuroborreliosis | Infección del sistema nervioso causado por diversas especies del género Borrelia | Posible Probable Definitvo |

b) Análisis Estadístico

Distribución de frecuencias.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la secretaría de salud y su reglamento de ley general de salud en su título segundo, de los aspectos ético de la investigación en seres humanos en su artículo número 17, esta investigación es considerada como riesgo mínimo ya que en el estudio de los casos se realizará un solo procedimiento para la extracción de sangre correspondiente a la requerida en la valoración de urgencias del paciente y se tomará una muestra de sangre extra que será destinada al estudio, así mismo un solo procedimiento de punción lumbar correspondiente al requerido en la valoración de urgencias con una muestra de LCR extra destinada al estudio de neuroborreliosis. Se someterá a aprobación del comité de investigación clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, así como mantener la confidencialidad de los pacientes, siguiendo los lineamientos de la declaración de Helsinki.

8) CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero: Se obtendrá el apoyo de los recursos de la clínica de neuroendocrinología del INNN MVS y del departamento de infectología del Hospital Infantil de México.
- b) Recursos con los que se cuenta: Contamos con Kit para la determinación de ELISA y Western Blott.
- c) Recursos a solicitar: Ninguno.
- d) Análisis del costo por paciente: Ninguno.

9) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | Oct-Nov | Dic-Ene | Feb-Mar | Abr-May | Jul-Ago |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Elección del tema | XXX | | | | |
| Búsqueda y selección de la bibliografía | XXX | | | | |
| Elaboración de protocolo | XXX | | | | |
| Revisión y aprobación del protocolo | XXX | | | | |
| Procesamiento de muestras por ELISA | | XXX | XXX | XXX | |
| Procesamiento de muestras por Western Blott | | XXX | XXX | XXX | |
| Análisis de datos | | | | XXX | |
| Escritura de tesis | | | | | XXX |

RESULTADOS QUE SE ESPERAN OBTENER Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO).

Con este estudio podremos conocer la frecuencia de presentación de neuroborreliosis determinada por ELISA lo cual permitirá en agudo el tratamiento empírico y posteriormente en una análisis retrospectivo ya con estudios confirmatorios establecer aquellos casos confirmados por Western Blott y sus particularidades clínicas en base a estudios de imagen, neurofisiología, detección de coinfecciones que expliquen el cuadro neurológico. Esto será útil para guiar conductas diagnósticas y terapéuticas en pacientes con los cuadros neurológicos estudiados. Sin embargo la población de síndromes clínicos neurológicos aislados estará sujeta a seguimiento en el tiempo para definir cuántos de estos casos evolucionaron a esclerosis múltiple.

SATISFACCIÓN DE UNA NECESIDAD DE SALUD CON EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

Detección de casos de neuroborreliosis en el INNN MVS en síndromes neurológicos típicos que permitirán el tratamiento adecuado y la prevención de complicaciones que se presentarían en caso de no ser detectados. Hasta la fecha desconocemos la prevalencia de neuroborreliosis en una población con los síndromes neurológicos descritos anteriormente pero considerados como típicos para esta enfermedad. Identificar la reactividad cruzada específica e inespecífica. Valorar si es necesario screening de rutina en esta población.

MENCIONE QUE APORTARÁ EL DESARROLLO DEL TRABAJO A LA COMPRESIÓN, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO A LAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

El conocimiento de la prevalencia de neuroborreliosis nos permitirá saber si es necesario implementar medidas de prevención primaria dirigidas a evitar la transmisión por vectores, tratamiento oportuno para evitar complicaciones neurológicas que se presentarían sin el tratamiento adecuado y especialmente en el contexto donde los cuadros neurológicos tienen buena respuesta al tratamiento. Además de permitir caracterizar mejor la población englobada en estos síndromes neurológicos que en la mayoría quedan en diagnósticos sindrómicos sin llegar a resolución etiológica.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 38 pacientes de los cuales 23 residían en la Ciudad de México (60%) y 15 en áreas de provincia (40%). (Ver gráfico 1)

Un total de 23 pacientes (55%) pertenecían al género masculino y 15 (45%) al género femenino. La media de edad de presentación del cuadro neurológico fue de 37.2 para las mujeres y 39.7 para los hombres. (Ver gráfico 2)

En la encuesta llevada a cabo a los pacientes el 50 % refirió haber estado expuesto en alguna ocasión a garrapatas sin embargo ninguno refirió eritema migratorio asociado al cuadro neurológico.

La distribución por frecuencia de síndromes clínicos a su ingreso al INNN se presentó de la siguiente manera: polirradiculoneuropatía 13 (34%), síndromes neurológicos aislados 10 (26%), meningitis y/o encefalitis 9 (23%), mono o polineuritis craneal 6 (15%). (Ver gráfico 3)

Un total de 9 casos de meningitis y/o encefalitis fueron analizados de los cuales dos se confirmaron como neuroinfección secundaria a tuberculosis en base a criterios epidemiológicos, radiológicos, PCR MT. Un caso se confirmó para encefalitis autoinmune por anticuerpos anti NMDA por exclusión de otras causas y serología positiva, un caso reunió criterios diagnósticos de San Francisco para enfermedad por Creusfelt Jackob, y cinco casos sin etiología especificada probablemente viral. (Ver gráfico 4)

Un total de 13 casos de polirradiculoneuropatías fueron analizadas de las cuales seis casos fueron confirmados por estudios neurofisiológicos para SGB variedad AMAN, tres casos SGB variedad AIDP, dos casos SBG variedad AMSAN, un caso con mielorradiculoneuropatía y finalmente uno de los pacientes con CIDP resultó con serología positiva para Lyme en sangre y LCR tanto para ELISA como Western Blott y recibió confirmación por técnica de PCR, probablemente una manifestación tardía de Lyme. (Ver gráfico 5)

Un total de siete casos de polineuritis craneal fueron analizados uno de ellos un trastorno del espectro anti GQ 1b caracterizado por ataxia, arreflexia, oftalmoparesia, y diparesia facial, un caso de síndrome del seno cavernoso por imagen que por su difícil acceso para una biopsia

se concluyó por exclusión de causas infecciosas y tumorales probable síndrome de Tolosa Hunt, cuatro casos no especificados y finalmente un caso se encontró con serología positiva para ELISA y Western Blott en sangre y LCR confirmándose un caso de neurolyme definitivo. (Ver gráfico 6)

Un total de nueve casos de síndromes neurológicos clínicamente aislados fueron analizados uno de los casos con criterios de Mc Donald 2010 para esclerosis múltiple progresiva remitente recurrente pero además presentó serología positiva para Lyme por ELISA y Western Blott tanto en sangre como LCR con la incertidumbre de si estas enfermedades coexisten como eventos independientes o si la infección de Lyme fue un factor desencadenante de brote de la enfermedad hasta ese momento del ingreso no confirmada, un caso de leucodistrofia por estudios de IRM, tractografía y fracción de anisotropía de probable etiología metabólica, un caso de neuromielitis óptica con anticuerpos anti NMO positivos y criterios por imagen IRM cerebral. Un caso a su ingreso de oftalmoplejía internuclear resultó ser una pseudo-oftalmoplejía internuclear secundaria a miastenia gravis, uno de los casos que inicialmente fue difícil de definir por imagen como desmielinizante versus EVC finalmente se concluyó EVC pontino y cuatro de estos casos sin conclusión diagnóstica en este momento pero típicos de esclerosis múltiple con seguimiento en el tiempo pendiente para ver si llega a reunir criterios de diseminación temporal y espacial en el tiempo para esclerosis múltiple. (Ver gráfico 7)

Los 3 casos en donde se demostró seroconversión se presentaron en manifestaciones tardías; polineuritis craneal, encefalitis, polineuropatía axonal sensitivo motora crónica, probablemente por retraso desde su sitio original de donde fue referido. Dos de los casos seropositivos para neurolyme se dieron en síndromes típicos y uno en un síndrome atípico. El caso clínico de polineuritis craneal reúne criterios definitivos según la Academia Americana de Neurología y se excluyeron otras posibles etiologías. (Ver tabla 1)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio encontramos una proporción de tres casos de un total de 38 pacientes estudiados equivalente a 7 % de la muestra estudiada con el sesgo de haber sido llevada a cabo en un centro de referencia nacional y de tercer nivel de enfermedades neurológicas lo cual convierte a la enfermedad en más prevalente probablemente.

La distribución de los síndromes neurológicos fue en un 34% polirradiculoneuropatías, 24% meningitis y/o encefalitis, 24% síndromes neurológicos aislados, 18 % mono o polineuritis craneal.

Dentro de las polirradiculoneuropatías más frecuentes encontramos en orden de frecuencia AMAN en un 46% de los casos, AIDP 23%, AMSAN 15%, Mielopolirradiculoneuropatía 8%, CIDP 8%.

Dentro de las meningitis y/o encefalitis no se encontró etiología específica en un 55%, tuberculosis meníngea en un 23%, encefalitis NMDA 11%, enfermedad de Creutzfeldt Jakob 11%. El estudio de imagen por IRM demostró realce basal en los dos casos de tuberculosis meníngea, hiperintensidad cortical temporal en el caso de NMDA, hiperintensidad en ribete cortical occipital, parietal y de núcleos grises en la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, lesiones desmielinizantes yuxtacorticales, periventriculares, supra e infratentoriales en caso de esclerosis múltiple más neurolyme.

Dentro de las polineuritis craneales encontramos sin etiología específica 58%, anti GQ 1b 14%, síndrome del seno cavernoso probable Tolosa Hunt 14%, neurolyme 14%. El estudio de imagen resultó sin anomalías en el síndrome anti GQ1b, con hiperintensidad del seno cavernoso en el probable Tolosa Hunt, lesiones hiperintensas en sustancia blanca subcortical bilateral y mesencéfalo.

Dentro de los síndromes neurológicos aislados no se encontró etiología específica en 45%, esclerosis múltiple un 11%, leucodistrofias 11%, neuromielitis óptica 11%, miastenia gravis 11%, EVC 11%.

La distribución de síndromes neurológicos clínicos típicos para neurolyme fue del 76 %, y de síndromes neurológicos atípicos (síndromes clínicamente aislados) fue de 24%, encontrando dos casos en síndrome típicos y un caso en síndromes atípicos.

Por otra parte los tres casos son manifestaciones tardías de la enfermedad, con la dificultad diagnóstica en establecer relación con la enfermedad activa reciente o infección remota en el pasado, sin embargo dos de ellos (polineuritis craneal y encefalomiелitis) cumplen criterios para neurolyme en cuanto a epidemiología, cuadro clínico esperable en la enfermedad, demostración inmunológica, técnicas de PCR y exclusión de otras posibles etiologías a como establece la Academia de Neurología Americana. El tercer caso sin embargo podría explicar su síndrome neurológico por síndrome paraneoplásico ya que dentro de su abordaje diagnóstico se encontraron lesiones metastásicas a cuero cabelludo en anillo de sello, lesión osteolítica en cadera, sujeta aún a estudios, cuando se demostró exposición inmunológica a *Borrelia burgdorferi*.

El caso número 1 de neurolyme se trata de un paciente masculino de 23 años de edad, originario de Guanajuato pero residente actual en ciudad de México, empleado de estacionamiento, con antecedentes de consumo de drogas tales como: cannabis, cocaína, LSD, inactivos en los últimos 3 años. Entre sus antecedentes personales patológicos encontramos un síndrome de Merlkersson Rosenthal referido por historia, período en el cual le realizan una IRM la cual se reportó con lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR a nivel frontal, parietal, temporal bilateral, egresando con probable diagnóstico de vasculopatía no aterosclerótica. Actualmente acude por un cuadro de 6 meses de evolución de un síndrome afásico y piramidal derecho, lentamente progresivo con alteración posterior del nivel de consciencia. El examen físico reveló somnolencia, afectación de IIINC derecho sin el componente parasimpático, V y VII nervios craneales bilaterales, XII derecho y síndrome piramidal no denso derecho. Los estudios paraclínicos revelaron: líquido cefalorraquídeo sin pleocitosis únicamente ligera proteinorraquia, BOC ausentes, serología para VIH, VDRL, VHB, VHC, negativos. La IRM demostró múltiples lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en la sustancia blanca subcortical de forma bilateral pero asimétrica, asociadas a hemorragias petequiales con realce girial, y encefalomalacia temporal derecha. El doppler vascular transcraneal reveló datos de vasculitis en territorio de la arteria cerebral media derecha y

anterior izquierda sin embargo sin anomalías angiográficas. Se envió tinción de ziehl neelzen, cultivos y PCR para mycobacterium tuberculosis con resultados negativos. Panel viral negativo para VHS tipo 1 y 2 para detección de Ig G e Ig M así como contra CMV. Estudio histopatológico de LCR sin detección de células malignas. Perfil inmunológico especialmente dirigido a anticuerpos dsDNA, nucleosomas, histonas, ARPA negativo. Los estudios neurofisiológicos demostraron disfunción propioceptiva a nivel de proyecciones tálamo-corticales del hemisferio cerebral izquierdo, disfunción discreta a moderada bilateral y simétrica de la vía auditiva, y muy severo compromiso neuropático con degeneración axonal de ambos nervios faciales. La serología para Lyme resultó positiva para ELISA y posteriormente fue confirmada por Western Blott. Luego estas pruebas fueron extendidas a muestras del LCR resultando positivas para Western Blott y PCR. El paciente reúne criterios para diagnóstico definitivo de neurolyme según las guías clínicas de la academia americana de neurología, las cuales están basadas en revisión de la literatura existente y opinión de expertos: 1) posible exposición a garrapatas en una región donde la enfermedad de Lyme ocurre, 2) evidencia inmunológica de exposición a Borrelia burgdorferi con reacción en cadena de polimerasa PCR positiva y 3) cuadro clínico de polineuritis craneal y encefalitis con exclusión de otras etiologías potenciales. Sin embargo encontramos una limitante que debe ser tomada en cuenta y es que el estudio de detección intratecal de anticuerpos específicos para Borrelia burgdorferi pudiera explicarse por transferencia pasiva de anticuerpos desde el suero por lo cual la recomendación es determinar el índice de la concentración de anticuerpos de suero con respecto al LCR, y la producción intratecal se considera presente si el índice es mayor de 1.3. Esta última recomendación se basa en guías clínicas Europeas, donde la Borrelia garinii es la más prevalente y tiene una sensibilidad del 50 % para neuroborreliosis. Desde un punto de vista crítico los cuadros neurológicos crónicos aún con demostración inmunológica tienen la dificultad para establecer si se relaciona con infección activa reciente o exposición irrelevante en el pasado remoto, sin embargo el paciente reúne los criterios para neurolyme y exclusión de otras posibles etiologías.

El caso número 2 se trata de paciente femenino de 21 años de edad, originaria y residente de Tamaulipas, ocupación ama de casa. Sin antecedentes personales patológicos relevantes. Con cuadro clínico neurológico de evolución crónica de 19 meses, de curso lentamente progresivo. Comienza con parestesias distales de MPI y debilidad. Cinco meses después se

agrega parestesias distales y debilidad de MTI. A los 10 meses requería de apoyo para caminar. A los 18 meses dependiente de una andadera. Durante el lapso de tiempo de 19 meses perdió 12 kilogramos sin causa aparente. Al examen físico no se encontraron alteraciones de las funciones mentales, diparesia facial, síndrome piramidal bilateral no denso proporcionado completo, síndrome exteroceptivo bilateral. Los estudios complementarios con BHC dentro de parámetros normales, estudio de LCR dentro de la normalidad sin pleocitosis ni proteinorraquia, con presencia de BOC, serología para VIH, VHB, VHC, y VDRL negativo. Estudios de tinción de Ziehl neelsen, cultivo y PCR para mycobacterium tuberculosis negativos. La IRM cerebral demostró lesiones hipointensas en el T1 ponderado, hiperintensas en el FLAIR, con restricción a la difusión, corticales, yuxtacorticales, periventriculares, supra e infratentoriales de tamaño pequeño a intermedio de forma globoide y ovaladas, la de mayor tamaño de 11 x 15 mm. Los estudios neurofisiológicos revelaron disfunción bilateral y asimétrica de la vía propioceptiva con gran retardo de la conducción en fascículos gráciles, discreta a moderada disfunción bilateral y asimétrica de la vía auditiva, con ligero retardo en trayecto bulbopontino, severa disfunción bilateral y asimétrica de la vía visual prequiasmática. Perfil inmunológico sin alteraciones del complemento C3 y C4, ANA Ig G nucleolar 1:80 filamentos intermedios, cd DNA IgG negativo, complemento hemolítico al 50 % dentro de intervalo normal. Western blott Ig G positivo para Borrelia Burgdorferi, PCR positivo para Borrelia Burgdorferi, PCR múltiple para Anaplasma, Rickettsia spp, Ehrlichia canis, Erlichia chaffeensis, y Babesia microti negativo. Este caso tiene la particularidad de que reúne criterios de Mc Donald 2010 para esclerosis múltiple, y para ser considerado como neurolyme definitivo se tiene la limitante de que hay una causa potencial del cuadro de enfermedad desmielinizante del SNC como es la esclerosis múltiple, si bien la enfermedad de neurolyme incluye procesos de encefalomiелitis. Nuevamente el índice de anticuerpos específicos para Lyme pareados en suero con respecto al LCR mayor de 1.3 sería una prueba de que hay origen tecal en la producción de los anticuerpos y no transferencia pasiva de la sangre. No es posible establecer en base a pruebas de laboratorio si ambas entidades coexisten de forma independiente como epifenómenos o si hay relación causal con la esclerosis múltiple. Al respecto la Academia Americana de Neurología con un nivel de evidencia clase II considera relación causal con esclerosis múltiple pero altamente improbable.

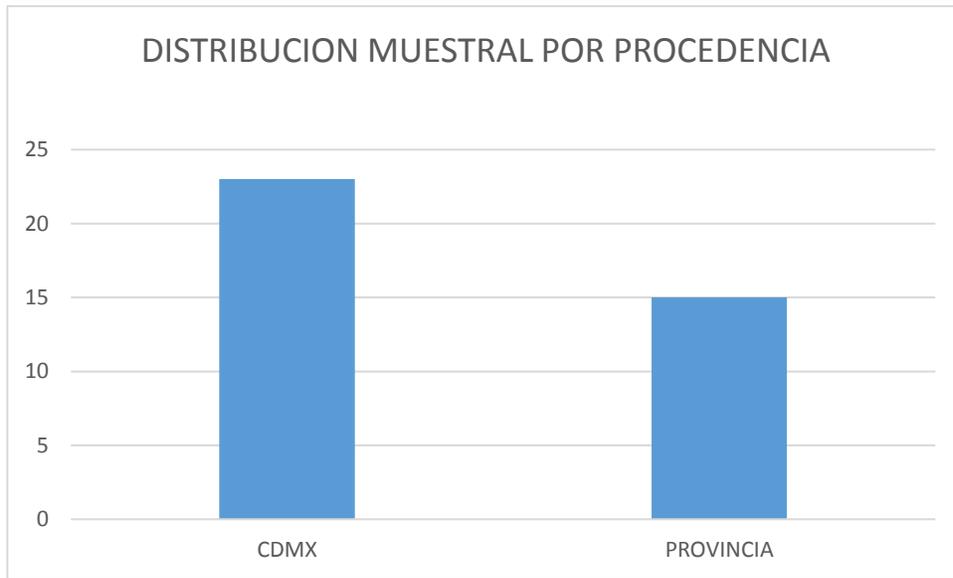
El caso número 3 se trata de una paciente con síndrome neuropático axonal sensitivo motor de evolución mayor de un año, además se encuentra un patrón miopático, que durante su

estudio se demuestra serología positiva para Lyme en sangre y LCR también confirmada por Western blott sin embargo en este caso, hay una entidad que podría explicar todas las manifestaciones y es la presencia de un síndrome paraneoplásico ya que durante su estudio se encontraron lesiones metastásicas al cuero cabelludo y lesión osteolítica en cadera, actualmente se continúa su estudio para descartar gammapatía monoclonal o mieloma múltiple, o metástasis ósea y probablemente se trate de una seroconversión irrelevante en el pasado remoto.

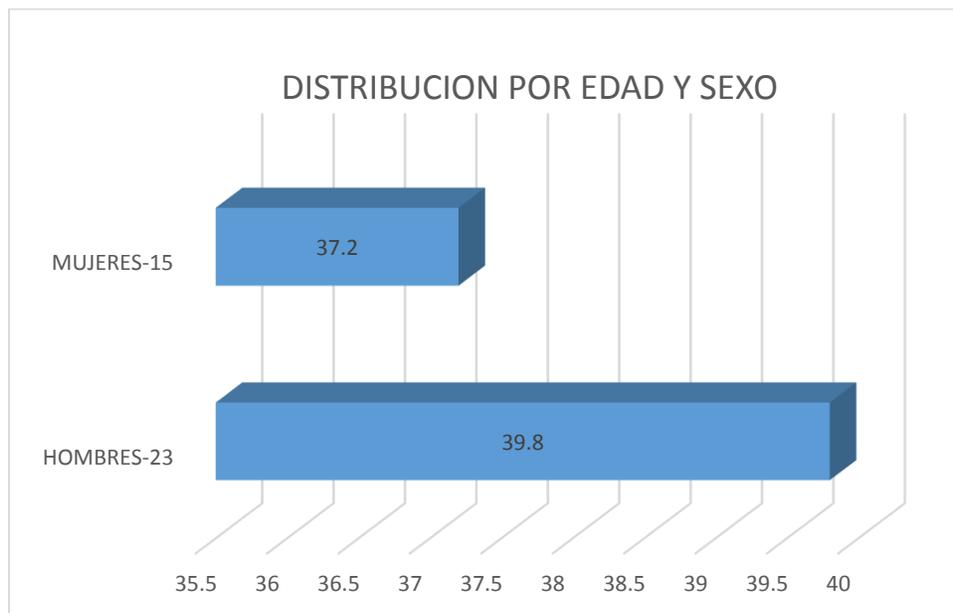
CONCLUSIONES

1. La proporción de pacientes con neurolyme en la muestra estudiada fue del 7 %, sin embargo hay un sesgo por tratarse de una población con enfermedades neurológicas en donde se espera mayor prevalencia que en la población general no hospitalaria.
2. Es necesario realizar un estudio de prevalencia de la enfermedad de nuestra población hospitalaria.
3. Debe incorporarse a las pruebas de detección el índice de anticuerpos específicos para neurolyme LCR/sangre mayor de 1.3, el cual es la prueba de oro para confirmar producción intratecal y descartar trasferencia pasiva de anticuerpos de la sangre al LCR.
4. La variante más frecuente de las polirradiculoneuropatías en nuestra población de estudio fue el AMAN 46 % seguido por AIDP 23 %, y por último AMSAN 15 %.
5. Los 3 casos en donde se demostró seroconversión se presentaron en manifestaciones tardías, probablemente por retraso desde su sitio original de donde fue referido.
6. Dos de los casos seropositivos para neurolyme se dieron en síndromes típicos y uno en un síndrome atípico.
7. El caso clínico de polineuritis craneal reúne criterios definitivos según la Academia Americana de Neurología y se excluyeron otras posibles etiologías.
8. El caso de encefalitis reúne criterios de la Academia Americana de Neurología sin embargo coexisten dos posibles etiologías como son; esclerosis múltiple y neurolyme. Sin embargo es conocido con un nivel de evidencia II que puede haber relación causal entre ambas pero considerada como altamente improbable por lo cual pudiera tratarse de un epifenómeno.
9. El caso seropositivo del síndrome atípico se explica mejor por un síndrome paraneoplásico y se encontró evidencia de metástasis al cuero cabelludo y probablemente a nivel óseo. La seroconversión pudiera haber ocurrido en el pasado remoto y no en relación con la clínica actual.

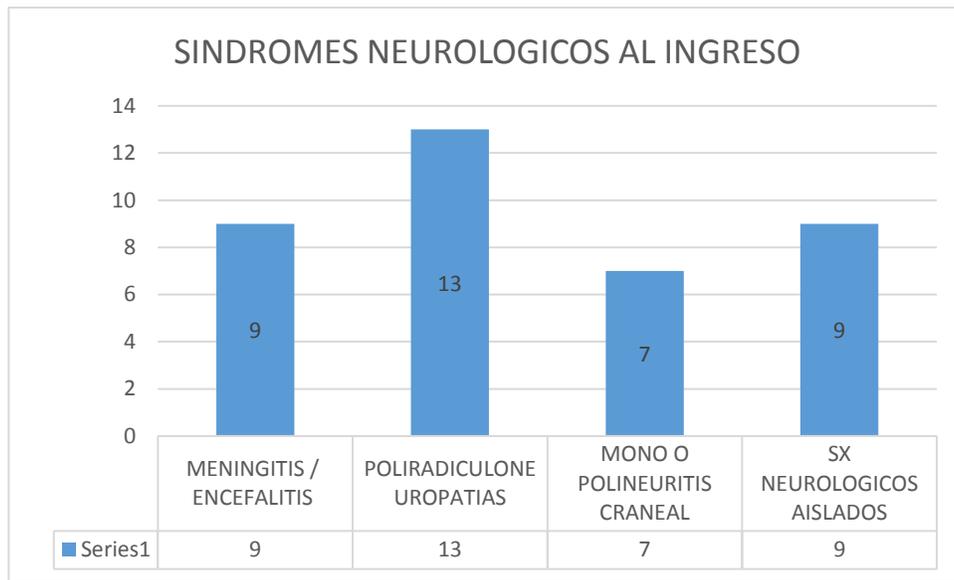
GRÁFICAS



Gráfica 1 Distribución por área de procedencia de la muestra de estudio



Gráfica 2 Distribución por edad y sexo de la muestra de estudio



Gráfica 3 Clasificación y distribución de los síndromes neurológicos a estudio

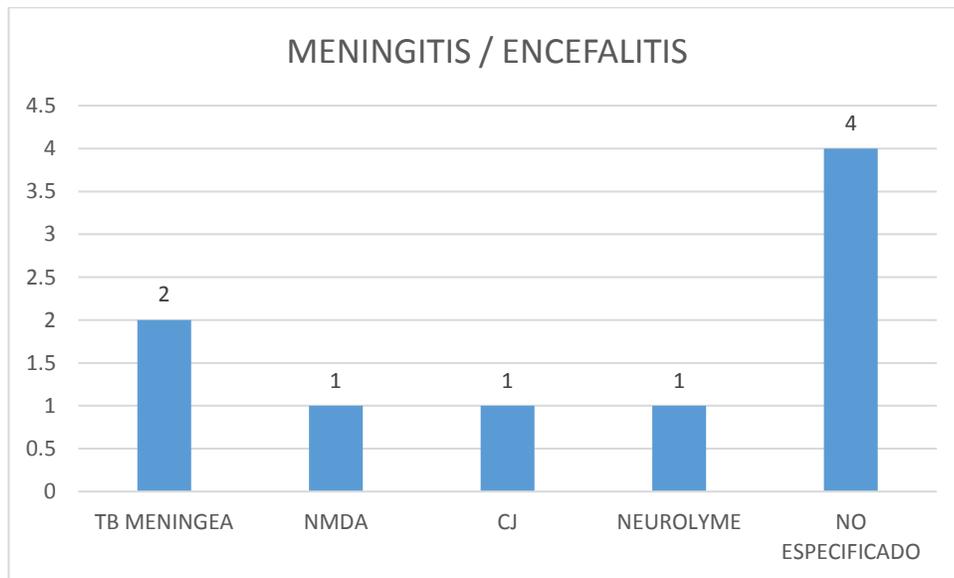
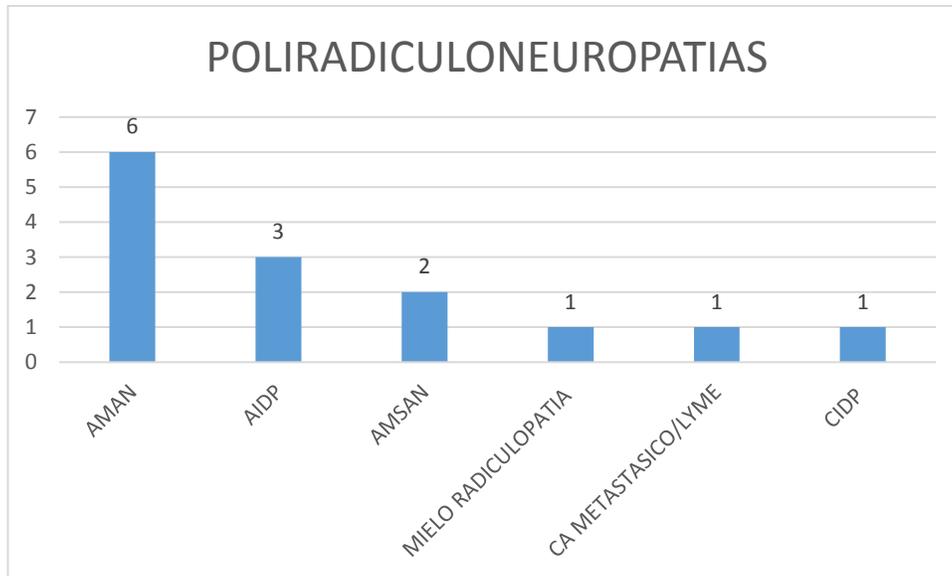
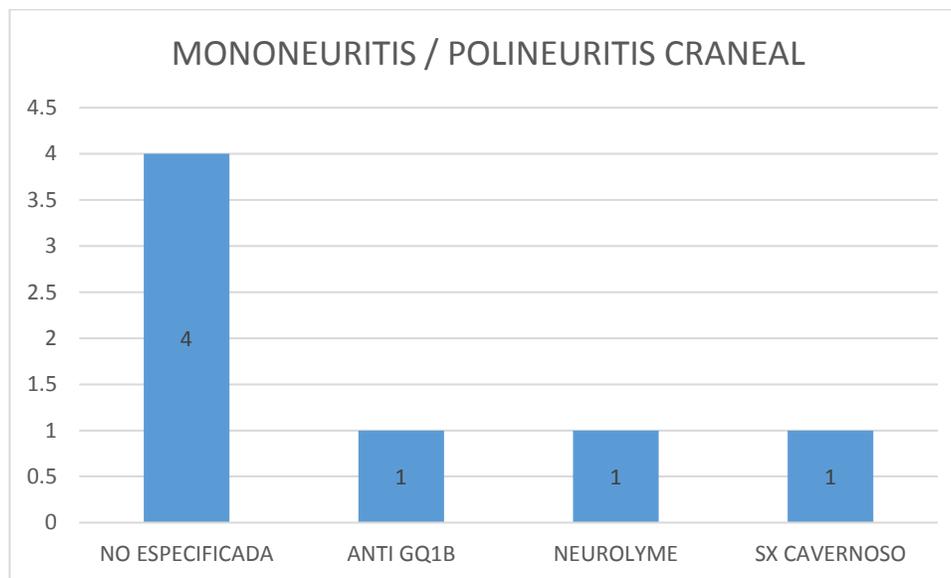


Gráfico 4 Diagnósticos etiológicos de síndromes meningoencefalíticos



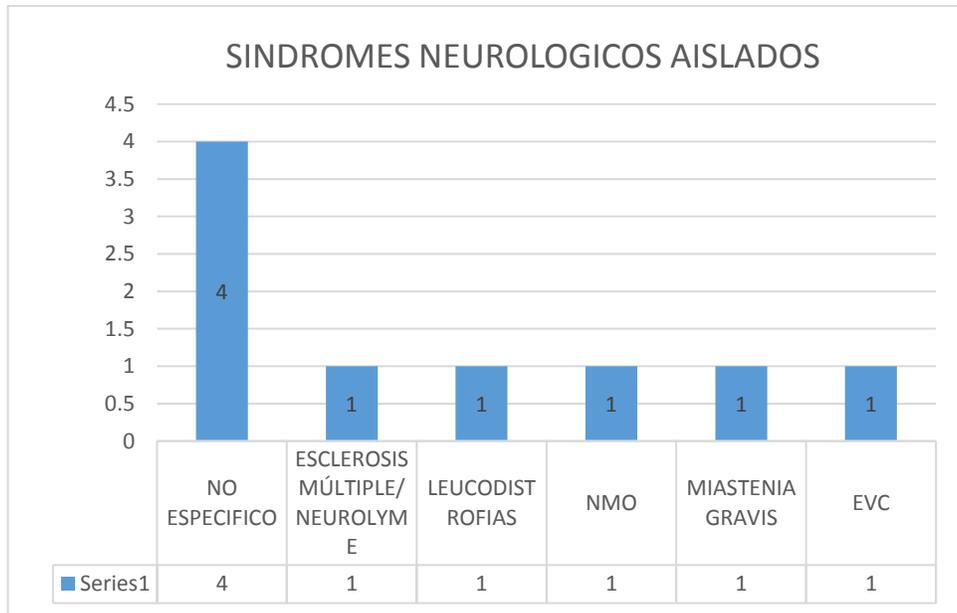
Gráfica 5

Diagnósticos etiológicos al egreso de los síndromes polirradiculoneuropáticos



Gráfica 6

Diagnóstico etiológico al egreso de los síndromes de polineuritis craneal



Gráfica 7

Diagnósticos etiológicos al egreso de síndromes neurológicos aislados

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|---------------------|--|--|--|
| Edad | 25 años | 23 años | 57 años |
| Procedencia | Masculino | Femenino | Femenino |
| Residencia | Guanajuato | Tamaulipas | Monterrey |
| Síndrome clínico | Polineuritis craneal | Síndrome encefálico | Síndrome neuropático axonal sensitivo motor. Y síndrome miopático |
| Citoquímico de LCR | Proteinorraquia sin pleocitosis | Sin proteinorraquia ni pleocitosis | Pleocitosis linfocitaria Proteinorraquia mayor de 1000mg/dl |
| Imagen cerebral IRM | Lesiones hiperintensas de sustancia blanca subcortical y mesencéfalo | Lesiones desmielinizantes yuxtacorticales, periventriculares, supra e infratentoriales | Sin evidencia de alteraciones |
| Neurofisiología | Disfunción propioceptiva de proyecciones talámicas izquierdas. | Disfunción propioceptiva a nivel de fascículo grácil, vía auditiva bilateral a nivel bulbopontino, vía prequiasmática visual bilateral | Neuropatía axonal sensitivo motora, mixto con un patrón miopático |
| VDRL | Negativo | Negativo | Negativo |

| | | | |
|---------------------|---|---|--|
| VIH | Negativo | Negativo | Negativo |
| VHB, VHC | Negativo | Negativo | Negativo |
| Perfil inmunológico | Ac dsDNA, antinucleosomas, anti histonas y ARPA negativos | ANA IgG nucleolar en filamentos intermedios, dcADN negativos, complemento C3 y C4 negativos | ANA, dcDNA, anti Ri, anti ro, anti la, negativos |
| Ac anti NMDA | Negativo | Negativos | Negativo |
| PET FDG | | | Lesión lítica en cadera izquierda |
| ELISA IgM, IgG | Positivo IgG, IgM | Positivo IgG, IgM | Positivo IgG, IgM |
| Western blott | Positivo IgG | Positivo IgG | Positivo IgG |
| PCR LYME | Positivo | Positivo | Positivo |

APÉNDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este medio yo-----autorizo al personal médico encargado de la investigación, para que procesen una muestra adicional a las de sangre y LCR que necesite para mi estudio en urgencias o piso de neurología, destinada a un protocolo de investigación de neurolyme, enfermedad que entra en el diagnóstico diferencial de mi padecimiento.

Los estudios llevados a cabo son diagnósticos, y las muestras de sangre y LCR se tomarán como una muestra adicional, cuando estén indicados por los médicos tratantes de los servicios de urgencias o piso de neurología.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C. P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
<http://www.innn.salud.gob.mx>

México, D. F., a

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA

JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA,

P R E S E N T E.

A fin de cumplir con lo que exige la Ley General de Salud de México, y el Reglamento para Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, envío a usted:

1. El protocolo titulado “ **NEUROBORRELIOSIS MANIFESTADA COMO MENINGORADICULITIS, MENINGITIS DE CARACTERÍSTICAS ASÉPTICAS, POLIRRADICULONEUROPATÍA ATÍPICA, POLINEURITIS CRANEAL Y SÍNDROMES CLÍNICAMENTE AISLADOS EN PACIENTES INGRESADOS AL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MVS** ”, elaborado de acuerdo al formato oficial, firmado por todos lo autores. Original y cuatro copias.
2. El formato de identificación del ámbito de estudio del protocolo.

Para su evaluación de acuerdo con los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que señalan textualmente “**el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento**”, en lo cual se basará la aprobación, en cuyo caso el investigador principal se encargara de la dirección técnica del estudio y tendrá las siguientes atribuciones; cumplir los procedimientos indicados en el protocolo y solicitar autorización para la modificación en los casos necesarios sobre aspectos de ética y bioseguridad, documentar y registrar todos los datos generados durante el estudio en el expediente clínico y su propio archivo sobre el estudio, elaborar y presentar los informes parciales trimestrales y finales de la investigación y comprometerse en generar un producto científico.

A T E N T A M E N T E

Nombre y firma del Investigador Principal

REFERENCIAS

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease-United States, 2003-2005. *MMWR*. 2007; 56(23):573-576.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease- a tick-borne spirochetosis *Science*. 1982; 216: 1317-1319. *Arthritis Rheum*. 1977; 20:7-17.
4. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(2):187Y210. Doi: 10.1016/j.idc.2015.02.010.
5. des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, et al. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis* 2001; 183 (5): 773-778.
6. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996; 100(5):502Y508.
7. Halperin JJ, Logigian EL, Finkel MF, Pearl RA. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46(3):619Y627.
8. Marques A. Chronic Lyme Disease: A Review. *Infect Dis Clin N Am*. 2008; 22:341-60.
9. Henry M Feder, Jr. M.D., Barbara J.B Johnson, Ph.D., Susan OConnell, M.D., Eugene D. Shapiro., Allen C. Steere, M.D., Gary P. Wormser M.D., and "The Ad Hoc International Lyme Disease Group *N Engl J Med* 2007; 357: 1422-1430 October 4, 2007.

10. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999;130(1):32Y36.
11. Belman AL, Reynolds L, Preston T, et al. Cerebrospinal fluid findings in children with Lyme disease-associated facial nerve palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(12):1224Y1228.
12. Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(2):281Y294. doi:10.1016/j.idc.2015.02.011.
13. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, et al. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine (Baltimore)* 1979;58(4):281Y294.
14. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245(5):262Y272.
15. Halperin JJ, Krupp LB, GolightlyMG, Volkman DJ. Lyme borreliosis-associated encephalopathy. *Neurology* 1990;40(9):1340Y1343.
16. Ilana B. Katz Sand, MD; Fred D. Lublin, MD, FAAN, FANA. Diagnosis and Diferential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19(4): 922-943.
17. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, et al. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine (Baltimore)* 1979;58(4):281Y294.
18. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology* 1985;35(1):47Y53.
19. . Halperin JJ, Pass HL, Anand AK, et al. Nervous system abnormalities in Lyme disease. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:24Y34.
20. Belman AL, Iyer M, Coyle PK, Dattwyler R. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurology* 1993;43(12):2609Y2614.
21. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245(5):262Y272.

22. Strle F, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, et al. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):704Y710.
23. Belman AL, Reynolds L, Preston T, et al. Cerebrospinal fluid findings in children with Lyme disease-associated facial nerve palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(12):1224Y1228.
24. Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(2):281Y294. doi:10.1016/j.idc.2015.02.011.
25. Avery RA, Frank G, Glutting JJ, Eppes SC. Prediction of Lyme meningitis in children from a Lyme disease-endemic region: a logistic-regression model using history, physical, and laboratory findings. *Pediatrics* 2006;117(1):e1Ye7.
26. Garro AC, Rutman M, Simonsen K, et al. Prospective validation of a clinical prediction model for Lyme meningitis in children. *Pediatrics* 2009;123(5):e829Ye834. doi:10.1542/peds.2008-2048.
27. Cohn KA, Thompson AD, Shah SS, et al. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. *Pediatrics* 2012;129(1):e46Ye53. doi:10.1542/peds.2011-1215.
28. Kristoferitsch W, Sluga E, Graf M, et al. Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:35Y45.
29. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990; 113(pt 4):1207Y1221.
30. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17(1):8Y16, e1Ye4. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.

31. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, et al. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990;161(6):1203Y1209.
32. Halperin JJ, Golightly M. Lyme borreliosis in Bell's palsy. Long Island Neuroborreliosis Collaborative Study Group. *Neurology* 1992;42(7):1268Y1270.
33. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995; 45(11):2010Y2015. doi:10.1212/WNL.0b013e318211c39a.
34. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, 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. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1089Y1134.
35. Schmidt C, Plate A, Angele B, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011;76(12): 1051Y1058. doi:10.1212/WNL.0b013e318211c39a