

Síndrome de Lyme crónico con manifestaciones neurológicas: a propósito de un caso

Chronic Lyme syndrome with neurological manifestations: A case report

Antonio Schlesinger Piedrahita (1), Gina Sofía Montaña Padilla (2), Jenny Catherin García Cuevas (2), María Ángeles Pineda (2), Karen Tatiana Zambrano (2), Natalia María Barragán (3)

RESUMEN

El síndrome de Lyme crónico representa un término controversial que agrupa un conjunto de síntomas persistentes e inespecíficos, en su mayoría reumatológicos o neurológicos, dentro de los cuales se encuentra la enfermedad postLyme, cuya incidencia epidemiológica es baja, el conocimiento fisiopatológico es controversial y el abordaje diagnóstico se basa especialmente en la interpretación clínica, dirigiendo su enfoque terapéutico hacia la resolución sintomática. Se presenta un caso de una mujer de 17 años, con enfermedad de Lyme de reciente diagnóstico, de aparente evolución de 3 años, con diagnóstico previo de enfermedad desmielinizante, que consultó por deterioro neurológico. Se revisan consideraciones científicas sobre su aproximación clínica y principios terapéuticos, los cuales se contrastan con los aplicados.

PALABRAS CLAVES: *Borrelia burgdorferi*; Enfermedad de Lyme; Prevención y control; Enfermedad de Lyme; diagnóstico (DeCS).

SUMMARY

Chronic Lyme syndrome represents a controversial term that groups together a set of persistent and nonspecific symptoms, mostly rheumatological and / or neurological, among which is the Post Lyme Disease, whose epidemiological incidence is low, pathophysiology is controversial and the diagnostic approach is based especially on clinical interpretation, directing its therapeutic approach towards symptomatic resolution. We present a case of a female patient of 17 years of age with Lyme disease of recent diagnosis of apparent evolution of 3 years, with previous diagnosis of demyelinating disease, who consulted for neurological deterioration. Scientific considerations on its clinical approach and therapeutic principles are reviewed, contrasting them with those applied.

KEY WORDS: *Borrelia Burgdorferi*; Lyme Disease; Prevention and control; Lyme Disease; Diagnosis (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lyme crónico representa un término controversial que agrupa un conjunto de síntomas persistentes e inespecíficos, en su mayoría reumatológicos o neurológicos, dentro de los cuales se encuentra la enfermedad postLyme, cuya incidencia epidemiológica es baja, el conocimiento fisiopatológico es controversial y el abordaje diagnóstico se basa especialmente en la interpretación clínica,

dirigiendo su enfoque terapéutico hacia la resolución sintomática.

REPORTE DE CASO

Una mujer de 17 años, con antecedente de enfermedad de Lyme, documentada en México y con múltiples manejos terapéuticos, entre ellos antibioticoterapia (doxiciclina) y

(1) Neurólogo, Fundación Clínica Shaio.

(2) Médico general, Universidad de la Sabana.

(3) Médico general, Fundación Universitaria Juan N Corpas.

esquemas de inmunoglobulina D, ingresó a nuestra institución de salud de cuarto nivel de complejidad de la ciudad de Bogotá (Colombia), debido a la agudización de su sintomatología neurológica consistente en dificultad para la marcha, con disminución de la fuerza en las cuatro extremidades de un mes de evolución, asociada a un episodio de dolor torácico previo a su consulta. Al examen físico estaba alerta, orientada, comprende, nomina y repite, sin alteraciones en funciones ejecutivas superiores; isocoria, simetría facial, reflejo nauseoso presente, lengua desviada a la izquierda, movilización de las cuatro extremidades con disminución asimétrica de la fuerza MSD 4/5 MSI 3/5 MII 3/5 MID 4/5, espasticidad, hiperreflexia patelar izquierda, Romberg positivo, marcha inestable; hipoestesia izquierda, sin signos de irritación meníngea.

Resonancia magnética cervical, torácica y cerebral dentro de límites normales; estudios de extensión inmunológica con ANAS, ANCAS y Anti DNA, positivo el anticuerpo antinuclear. La punción lumbar para estudio de citometría estuvo dentro de parámetros normales. Dada la sintomatología, el diagnóstico previo y los hallazgos encontrados en paraclínicos, se inició tratamiento con inmunoglobulina G humana 20 g IV/día, durante cinco días. Finalmente, junto con servicio de infectología, se inició manejo antibiótico con ceftriaxona 2 g IV cada 12 horas, por 21 días, y posteriormente a ello continuar con doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas, de forma indefinida, hasta obtener 3 PCR para *Borrelia spp.* negativas de forma consecutiva. La paciente presentó mejoría de cuadro clínico y egresó de la institución con cita control por neurología en la que se recibió reporte de estudio inmunológico con IgM positivo para *Borrelia spp.* (2,02), anticuerpos IgM P41, IgG P41, P45 y P58 positivos para el mismo germen, por lo que se indicó esquema de antibiótico ambulatorio, así como diez sesiones de rehabilitación integral (diez sesiones de terapia física, ocupacional y fonoaudiológica).

DISCUSIÓN

La enfermedad de Lyme es una infección causada por *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta aislada por primera vez en 1982 (1), que utiliza como reservorio animal las garrapatas, especialmente aquellas del género *Ixodes*, que mediante su picadura inoculan el microorganismo al género humano, donde por su abundante cantidad de proteínas de superficie, entre ellas Osp A, OspC, BptA y RpoN (2), desencadena una rápida reacción inflamatoria que resulta en la aparición de un rash eritematoso radiante llamado eritema migrans, seguido usualmente por sintomatología constitucional inespecífica (3). De esa manera, una vez la espiroqueta invade el territorio cutáneo en el que fue inoculada, alcanza el

torrente sanguíneo, mostrando organotropismo por el sistema cardiovascular, articular y neurológico. En ese sentido, la “neuroborreliosis” o “compromiso neurológico asociado a enfermedad de Lyme” se manifiesta en aproximadamente 15% de los pacientes, con compromiso tanto del sistema nervioso central como del periférico (4,5), motivo por el cual puede causar leptomeningitis linfocítica, meningorradiculitis (también conocida como síndrome de Garin Bujadoux Bannwarth), neuronitis craneal y síndrome de Lyme crónico/enfermedad postLyme. Este último es el tópico central de la presente revisión.

El síndrome de Lyme crónico representa un término controversial que agrupa un conjunto de sintomatología persistente e inespecífica, en su mayoría reumatológica o neurológica (6), atribuida a infección por *B. burgdorferi* una vez culminado el esquema antibiótico usual, incluyendo aquellos pacientes que residen en áreas endémicas que presentan clínica sugestiva pero test serológicos negativos y aquellos con historia de enfermedad de Lyme ya diagnosticada que, subsecuentemente, desarrollan características semiológicas concordantes con síndrome postLyme. Esta última definición concuerda con el caso descrito (7,8). Dada la heterogeneidad y falta de consenso en su definición, el Síndrome de Lyme crónico se organiza en cuatro categorías (9): categoría 1: síntomas de causa desconocida, sin evidencia de infección por *B. burgdorferi*; categoría 2: enfermedad bien definida, no relacionada con infección por *B. burgdorferi*; categoría 3: síntomas de causa desconocida con anticuerpos en contra de *B. burgdorferi*, pero sin hallazgos clínicos objetivos consistentes con enfermedad de Lyme; y categoría 4: enfermedad postLyme.

Ante el bajo rendimiento serológico, el abordaje diagnóstico de esta entidad se fundamenta en la interpretación clínica (10): a pesar de tener baja especificidad, los síntomas más frecuentes corresponden a mialgias, artralgias, alteraciones comportamentales o del ciclo del sueño, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, que si bien carecen de hallazgos objetivos específicos al examen físico, se describen como “quejas subjetivas” o de “compromiso funcional”, incluidas en la categorías 1 y 2, previamente descritas (11,12). Se destaca que solo un tercio a un cuarto de los pacientes evaluados cursan realmente con síndrome postLyme (1% al 10%)/categoría 4 (12), entendido como la persistencia sintomática posterior a recibir un adecuado ciclo antibiótico (13), sin que existan otras causas aparentes que puedan justificar su presencia. Este hecho es visible dentro del caso clínico expuesto, que cumple a cabalidad con los criterios diagnósticos propuestos. Es de resaltar que esta variante es una expresión poco frecuente y de difícil diagnóstico (14,15). Los factores de riesgo para la persistencia sintomática posterior al tratamiento de enfermedad de Lyme, son:

- Manifestaciones clínicas de intensidad severa (16,17).
- Tiempo de evolución prolongado previamente al inicio antibiótico (18).
- Anticuerpos antiborrelia positivos (19), identificados dentro del estudio serológico practicado a la paciente en cuestión.
- Enfermedad de Lyme con compromiso neurológico (20).

Para la enfermedad post Lyme se han planteado teorías de plausibilidad biológica (21,22), tales como: predilección por el ambiente intracelular, por lo cual se afecta la eficacia antibiótica convencional; configuración de formas enquistadas, esferoblastos o “Formas L” que confieren resistencia antibiótica y enlentecen la resolución sintomática y finalmente, la presencia de anticuerpos antineurona en pacientes portadores de enfermedad de Lyme, por medio de lo cual se genera una reacción inmunológica tipo 2, dado que los anticuerpos antiborrelia funcionan como epítopes tisulares (23) y la elevación de interferón alfa y polimorfismo IRF5, como contribuyentes a deterioro neurocognitivo (24).

Se han descrito algunas entidades que podrían ser similares en sintomatología, como la erlichiosis y la babesiosis, que si bien no presenta síntomas cutáneos, sí tiene síntomas constitucionales. Así mismo, otras zoonosis por otro tipo de borrelia (*Borrelia lonestari*) pueden presentar lesiones similares al eritema migratorio, pero de menor tamaño y con aclaramiento central más notorio, así como reacciones de hipersensibilidad o alergia a picaduras, celulitis, erisipela, que pueden excluirse si se identifica el antecedente de picadura de la garrapata y por datos adicionales de la historia clínica, dentro de ellos el tiempo de resolución sintomática (25).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda para el compromiso neurológico secundario a la enfermedad de Lyme/neuroborreliosis la prescripción endovenosa de ceftriaxona 2g IV/d o doxiciclina 100 mg VO c/12h, cuya duración aún es tema controversial (26), por lo que la literatura cuenta con estudios aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego de la terapia con antibióticos en pacientes con síndrome de enfermedad postLyme. Entre tales estudios se destacan los ensayos clínicos controlados (13,26), que han mostrado que la terapia antibiótica prolongada (mayor o igual a seis meses) no ofrece ningún beneficio sostenido y tiene efectos adversos potenciales serios, motivo por el que no se recomienda superar el límite de tiempo sugerido.

El manejo sintomático constituye el pilar terapéutico fundamental del síndrome de Lyme crónico, dirigido especialmente al control analgésico. De esa manera, la Asociación Internacional para el Estudio de Dolor sugiere, en el

contexto del dolor neuropático, preferir la combinación de analgésicos sobre la monoterapia (27,28).

Entre las opciones terapéuticas se destacan las siguientes: 1) antidepresivos tricíclicos, los cuales generan inhibición de recaptación de serotonina y noradrenalina (29). Dentro de ellos se recomienda la amitriptilina, con inicio a dosis bajas e incremento progresivo de acuerdo con tolerancia de 25 mg cada semana, cuidando los posibles efectos adversos anticolinérgicos asociados; 2) inhibidores de recaptación selectiva de serotonina, como duloxetina o venlafaxina, que exhiben mayor seguridad cardiovascular y eficacia, especialmente en polineuropatías, con poca evidencia en enfermedad de Lyme (30); 3) ligandos de la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio, como gabapentina o pregabalina, cuya posología debe ser titulada al ascenso, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día de gabapentina o 300mg/día de pregabalina, recordando al paciente que el efecto terapéutico se alcanza en los dos meses (31) posteriores al inicio de su uso.

En segunda línea, los analgésicos opioides pueden ser utilizados como terapia puente, en tanto que los medicamentos de primera línea alcancen su efecto terapéutico. Dentro de este grupo se recomienda usar opiodes débiles como el tramadol, que además de actuar sobre el receptor μ , inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo cual ejerce efecto sinérgico sobre los anteriores.

La terapia con inmunoglobulinas se deriva del plasma agrupado de miles de donantes y contiene principalmente (>98%) inmunoglobulina G (IgG) humana, con pequeñas cantidades de IgA e IgM. En el caso de enfermedad de Lyme y síndrome de Lyme crónico, si bien presenta una argumentación fisiopatológica clara, la aplicación de gammaglobulina endovenosa es en el momento tema de investigación.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Lyme crónico es una entidad de baja incidencia epidemiológica y con fundamento teórico aún en investigación. Por ello, la identificación y el estudio de este caso promueven su consideración diagnóstica temprana basada en hallazgos clínicos sugestivos, para facilitar el abordaje diagnóstico terapéutico oportuno de esa patología. Este último debe dirigirse no solo a la erradicación microbiológica, sino también al manejo sintomático y la rehabilitación física integral, debido a la morbilidad asociada.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses en este estudio.

Aspectos éticos

El caso de interés se publica con el aval y el consentimiento informado de los padres de la paciente, quienes

permitieron el acceso a los datos descritos de la historia clínica.

REFERENCIAS

- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldst E, Davis JP. Lyme disease. A tick-borne spirochetosis? *Science*. 1982;216(4552): 1317-1319.
- Tilly K, Rosa PA, Stewart PE. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(2):217-34.
- Ramesh G, Didier PJ, England JD, Santana-Gould L, Doyle-Meyers LA, Martin DS, et al. Inflammation in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis. *Am J Pathol*. 2015;185(5):1344-60.
- Mitchell KF, Jeffrey AG, George WY, Leonard BK. *Challenging Neuropathic pain syndromes*. Elsevier; 2018.
- Rupprecht T, Koedel U, Fingerle V, Pfister H-W. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med*. 2008;14(3-4):205-12.
- Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):325-40.
- Sordet C. Chronic Lyme disease: ¿Fact or fiction? *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):110-1.
- Feder Jr HM, Johnson BJ, O'Connell S, Eugene DS, Allen CS, Gary P. W, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007;357:1422-30.
- Marques A. Chronic Lyme disease: A review. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(2):341-60.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, 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):1089-134.
- Smith RC, Dwamena FC. Classification and diagnosis of patients with medically unexplained symptoms. *J Gen Intern Med* 2007;22(5):685-91.
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringnér Å, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in Southern Sweden. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1319-24.
- Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated iv antibiotic therapy for Lyme encephalopathy symbol. *Neurology*. 2008;70(13):992-1003.
- Buchwald D, Umali P, Umali J, Phalla K, Tsilke P, Anthony LK. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995;123(2):81-8.
- Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med* 1986;15(1):74-81.
- Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, et al. Treatment of early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1983;99(1):22-6.
- Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayr R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection*. 1990;18(2):91-6.
- Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 1994;121(8):560-7.
- Chandra A, Wormser GP, Marques AR. Anti-*Borrelia burgdorferi* antibody profile in post-Lyme disease syndrome. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(5):767-71.
- Hytönen J, Kortela E, Waris M, Puustinen J, Salo J, Oksi J. CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2014;11:1-11.
- Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. *Trends Microbiol*. 2007;15(8):350-4.
- Lantos PM, Auwaerter PG, Wormser GP. A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):663-71.
- Chandra A, Latov N, Wormser GP, Marques AR, Alaedini A. Epitope mapping of antibodies to VlsE protein of *Borrelia burgdorferi* in post-Lyme disease syndrome. *Clin Immunol*. 2011;141(1):103-10.
- Jacek E, Fallon BA, Chandra A, Mary KC, Gary P. W. Armin A. Increased IFN α activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. *J Neuroimmunol*. 2013;255:85-91.
- García M, Skinner C, Salas J, Ocampo J. Enfermedad de Lyme: actualizaciones. *Gac Med Mex*. 2014;150(1):84-95.
- Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):325-40.
- Rupprecht T, Koedel U, Fingerle V, Pfister H-W. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med*. 2008;14(3-4):205-12.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Supl.).
- Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and Post Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol*. 2006;296(Supl. 40):11-16.
- Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(7):364-72.
- Weissenbacher S, Ring J, Hofmann H. Gabapentin for the sympatic treatment of chronic neuropathic pain in patients with late state Lyme borreliosis: a pilot study. *Dermatology*. 2005;211(2):123-7.