

**Lyme neuroborreliosis with encephalitis ; a systematic literature review and a Scandinavian cohort study**

*Knudtzen, Eikeland, Bremell et al.*

*Clinical Microbiology and Infection Nov 2021. PMID 34768019*

L'encéphalite dans la neuroborréliose de Lyme ; revue systématique de la littérature et résultats d'une cohorte scandinave

L'encéphalite en tant que présentation de neuroborréliose (LNB) de Lyme est nettement moins fréquente que les autres manifestations neurologiques plus classiques (céphalées sur méningite lymphocytaire, radiculalgies, paralysie faciale,...). Sa clinique est moins bien caractérisée. Ce travail propose une revue de la littérature et une étude d'une cohorte Scandinave multicentrique. Les LNB et encéphalites étaient définies comme suit :

**Table 1**

The definitions of definite Lyme neuroborreliosis and confirmed and possible encephalitis used throughout the study

Definite LNB	1. Neurological symptoms suggestive of LNB without other obvious reasons AND 2. CSF pleocytosis ( $>5 \times 10^6/L$ ) AND 3. intrathecal production of <i>Bb</i> antibodies <sup>a</sup>
Confirmed encephalitis	Major criterion (required): • altered mental status (decreased or altered level of consciousness, lethargy or personality changes) lasting $\geq 24$ hr with no alternative cause identified AND $\geq 3$ of the following minor criteria: • documented fever $\geq 38^\circ$ within 72 hr before or after presentation • generalized or partial seizures not fully attributable to a pre-existing seizure disorder • new onset of focal neurological findings • CSF pleocytosis ( $>5 \times 10^6/L$ ) • abnormal brain parenchyma on neuroimaging suggestive of encephalitis • abnormality on electroencephalography that is consistent with encephalitis
Possible encephalitis	Fulfilling the major criterion and 2 minor criteria

Adapted from the European Federation of Neurological Societies and the International Encephalitis Consortium, respectively.

<sup>a</sup> In patients diagnosed prior to the introduction of the *Bb* intrathecal test, presence of *Bb* antibodies in CSF was considered sufficient.

**Méthodes :** les auteurs ont procédé à une revue d'articles issus des ressources scientifiques classiques (*Medline, Embase, Scopus, Cochrane*) rapportant un ou plusieurs cas de LNB associée à une encéphalite et se sont attachés à décrire une cohorte Scandinave (Norvège, Suède et Danemark) de cas entre 1990 et 2019. Les données classiques étaient colligées (données cliniques, biologiques/LCR, diagnostics différentiels, traitement, évolution).

**Résultats concernant la revue systématique** (tableau 2) : 42 articles comprenant études de cohortes (n=2), séries de cas (n=12) et rapports de cas (n=28) ont été retenus menant à étudier le profil de 45 patient répartis sur 18 pays en 35 ans. Les signes cliniques les plus communs au diagnostic étaient l'hémiplégie, l'ataxie et la dysarthrie. Sept patients ont présenté au moins une crise convulsive. Le délai médian entre les premiers symptômes et l'hospitalisation était de 2 semaines. Parmi les 38 patients avec des données de suivi à 1 an : 32 avaient récupéré et 2 étaient décédés.

**Résultats concernant l'étude de cohorte** (tableaux 2 et 3) : 35 patients (âge médian : 67 ans) ont été inclus correspondant à 3,3% d'encéphalites parmi 1019 LNB. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient la confusion, l'ataxie, un trouble phasique et un trouble de personnalité. Le délai médian entre le début des manifestations cliniques et l'hospitalisation était également de 14 jours avec un complément de 7 jours précédant l'initiation d'une thérapeutique active. Le suivi médian était légèrement inférieur à une année et rapportait 65,6% de symptômes neuropsychiatriques (trouble de concentration, ataxique, asthénie, douleur neuropathique) résiduels sans décès. Parmi les 31 patients avec réalisation d'un score modifié de Rankin à 1 an : 35,5% des patients avaient des troubles neurocognitifs avec répercussion sur le quotidien.

L'encéphalite en tant que manifestation de LNB est rare et doit être évoquée en cas d'absence d'étiologie au sein d'une région à risque. Ce double travail de revue et d'étude de cohorte met en avant de manière plus précise les symptômes neurocognitifs au moment du diagnostic et le délai médian de diagnostic semblant incompressible probablement du fait de la rareté de ce diagnostic.

Enfin un point est fait sur le risque non négligeable de symptômes résiduels après traitement justifiant un suivi neurocognitif.

**Table 2**

Characteristics of two cohorts of patients with Lyme neuroborreliosis presenting with encephalitis: 45 patients found through a systematic literature review, and 35 patients from a cohort of Danish, Swedish and Norwegian patients seen between 1990 and 2019

Variable	Patients from systematic review (n = 45)	Patients from Scandinavian cohort (n = 35)
Age, years, median (IQR)	53 (25–62)	67 (48–76)
Children <18 years	8 (17.8)	2 (5.7)
Sex, male (%)	30 (66.7)	25 (71.4)
Charlson Comorbidity Index	n = 22	n = 32
0	15 (68.2)	17 (53.1)
1	5 (22.7)	12 (37.5)
≥2	2 (9.1)	3 (9.4)
<b>Encephalitis symptoms</b>		
<b>Altered mental status</b>		
Confusion/disorientation	20 (44.4)	25 (71.4)
Personality changes	17 (37.8)	17 (48.6)
Lethargy	4 (8.9)	9 (25.7)
Somnolence	10 (22.2)	3 (8.6)
Coma	8 (17.8)	0
Cognitive impairment <sup>a</sup>	12 (26.7)	24 (68.6)
Aphasia	3 (6.7)	9 (25.7)
Ataxia	11 (24.4)	7 (20.0)
Hallucinations	5 (11.1)	7 (20.0)
Dysarthria	9 (20.0)	4 (11.4)
Apraxia	1 (2.2)	3 (8.6)
<b>Lowest registered GCS (n = 16)</b>		
15	NA	5 (31.3)
13–14	NA	8 (50.0)
≤12	NA	3 (18.8)
Seizures	7 (15.6)	4 (11.4)
<b>Other LNB symptoms</b>		
Radicular pain	10 (22.2)	27 (77.1)
Headache	16 (35.6)	22 (62.9)
Fatigue	11 (24.4)	22 (62.9)
Dizziness	5 (11.1)	19 (54.3)
Paresis	23 (51.1)	11 (31.4)
Cranial nerve palsy	11 (24.4)	10 (28.6)
Meningitis	13 (28.9)	7 (20.0)
Fever	16 (35.6)	8 (22.9)

Data are presented as n (%) unless stated otherwise. GCS, Glasgow coma scale; IQR, interquartile range; LNB, Lyme neuroborreliosis; NA, not applicable.

<sup>a</sup> Memory loss, concentration difficulties.

**Table 3**

Paraclinical results in 35 patients with Lyme neuroborreliosis presenting with encephalitis from Denmark, Sweden and Norway between 1990 and 2019

Variable	Reference intervals	Number of patients with registered results	Number of patients positive/above normal range, n (%)	Median (IQR)
<b>Cerebrospinal fluid</b>				
Leucocytes, × 10 <sup>9</sup> /L	0–5	35	35 (100.0)	177 (54–409)
Protein, g/L	0.2–0.6	31	23 (74.2)	1.2 (0.6–2.4)
Glucose, mmol/L	—	26	—	3.1 (2.4–4.3)
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM	Negative	34	24 (70.6)	
<i>B. burgdorferi</i> IgG	Negative	35	33 (94.3)	
Oligoclonal bands	Negative	19	18 (94.7)	
Cytology	Negative	18	0	
Microscopy for bacteria	Negative	18	0	
PCR herpes simplex virus	Negative	27	0	
PCR varicella zoster virus	Negative	25	0	
PCR enteroviruses	Negative	20	0	
<i>Treponema pallidum</i> Ab	Negative	13	0	
PCR Epstein Barr virus	Negative	11	2 (18.2)	
PCR cytomegalovirus	Negative	8	0	
<b>Peripheral blood</b>				
<i>B. burgdorferi</i> IgM Ab	Negative	33	19 (57.6)	
<i>B. burgdorferi</i> IgG Ab	Negative	34	30 (88.2)	
Leucocytes, × 10 <sup>9</sup> /L	3.5–8.8	35	12 (34.3)	7.6 (6.4–10.5)
C-reactive protein, mg/L	<10	31	12 (38.7)	
Tick-borne encephalitis virus Ab	Negative	16	0	
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> Ab	Negative	11	0	
<i>Rickettsia</i> spp. Ab	Negative	11	0	
TB interferon-gamma	Negative	8	0	
HIV Ab/Ag	Negative	6	1 (16.7) <sup>a</sup>	
<i>T. pallidum</i> Ab	Negative	4	0	

Ab, antibodies; Ag, antigen; IQR, interquartile range; PCR, polymerase chain reaction; TB, mycobacterium tuberculosis complex.

<sup>a</sup> Known HIV positive.

**Dr Pierre GAZEAU, PH au sein du service des maladies infectieuses et tropicales du CHRU de Brest.  
 Janvier 2022**