

Borrelioosin diagnostiikka ja hoito

Jarmo Oksi

Infektiolääkäri, prof
Tyks, TY

Turku University Hospital

Jarmo Oksi



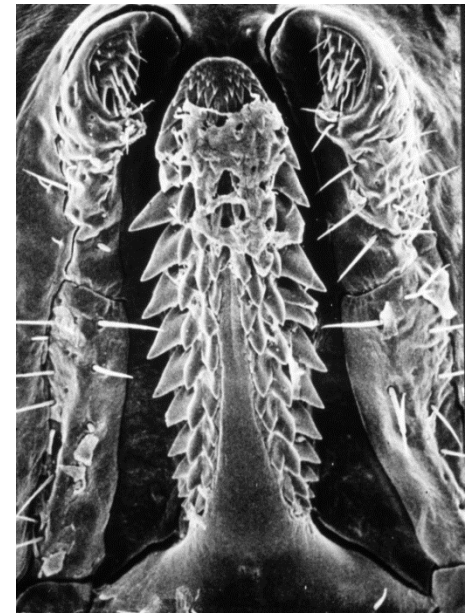
Disclosure of conflicts of interest

- **Lectures, congress travel, consultations:**
Abbott/AbbVie, Actavis, Astellas, Baxter,
BristolMyersSquibb, Gilead Sciences Finland,
GlaxoSmithKline, MSDFinland, Novartis, Pfizer,
Ratiopharm, Tibotec/Janssen

Puutiaisen pistosta ei aina havaintoa



Kuva:
Raimo Suhonen



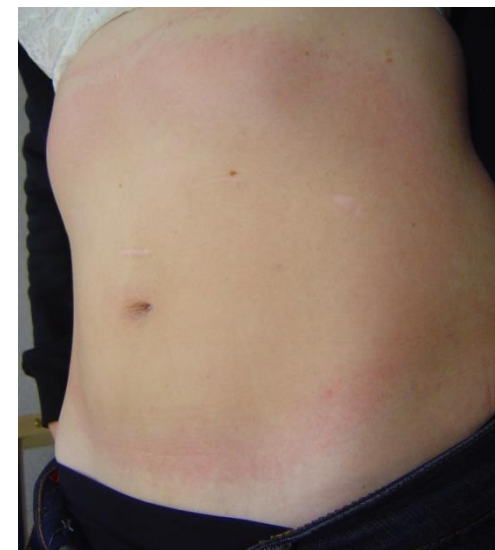
Kuva:
Matti Viljanen

- Kivuton
- Imukärsän sahalaitaisuus vaikeuttaa punkin irrotusta
- Imukärsän väkäsen jääminen ihoon ei lisää borrelia-infektioriskiä
- Punkin voi vahingossa raapaista huomaamattaan pois
- Borrelioosiriskissä kiinnittymisaika olennainen: usein tarvitaan jopa 1-2 vrk:n kiinnittymisaika infektion saamiseksi; infektioriski n. **2-4%**

EM voi olla vaikea huomata! Homogeeninen punoitus yleisempi kuin rengas



- 6/08 punkinpurema pakaravaossa
 - 9/08 väsymys, subfeбриili lämpöily
 - 9/08 EM 12 cm, borr-va neg
- (jatkotutk immunoblottauksella IgG+)



**Erythema migrans (EM)-vaiheessa vielä 2 kk:n
kohdallakin va-taso voi joskus olla negatiivinen.**

www.duodecim.fi

"Kuka pelkää punkkia?" –kirjan
nettiversio (kuvat: J.Oksi)



EM:n dg on kliininen

verikoetta ei yl tarvita



Multippeli EM, 31 läiskää



Multippelissa EM:ssa
менингиитти 15 /200
(7,5%) (Maraspin et
al 2002)

S-borr-va IgM+++, IgG+, C6-ind 8,9,
IgMJt pos, IgGJt pos
Päänsärkyä, huimausta jnkv
Liq eryt 0, leuk 28, prot 284, CXCL13: 193, NhO neg

EM:a ei aina muodostu.

Borrelioosin oireisto voi disseminoiduttuaan manifestoitua mihin vuodenaikaan hyvänsä – tavallisimmin syksy-syystalvi

- Yleistä, että tulee suoraan disseminoitunut oireisto
- Silti kannattaa epäilyttävissä yleisoireissa **tarkastaa koko kehon iho!**
- Voit löytää EM:n tai multippelin EM:n (tai ACA:n)



Jopa EM:ssa voi olla yli puolen vuoden kesto:
Vuodenvaihteessa nilkassa punoitusraita, Talven aikana ja kesään mennessä väritysraja noussut puolireiteen

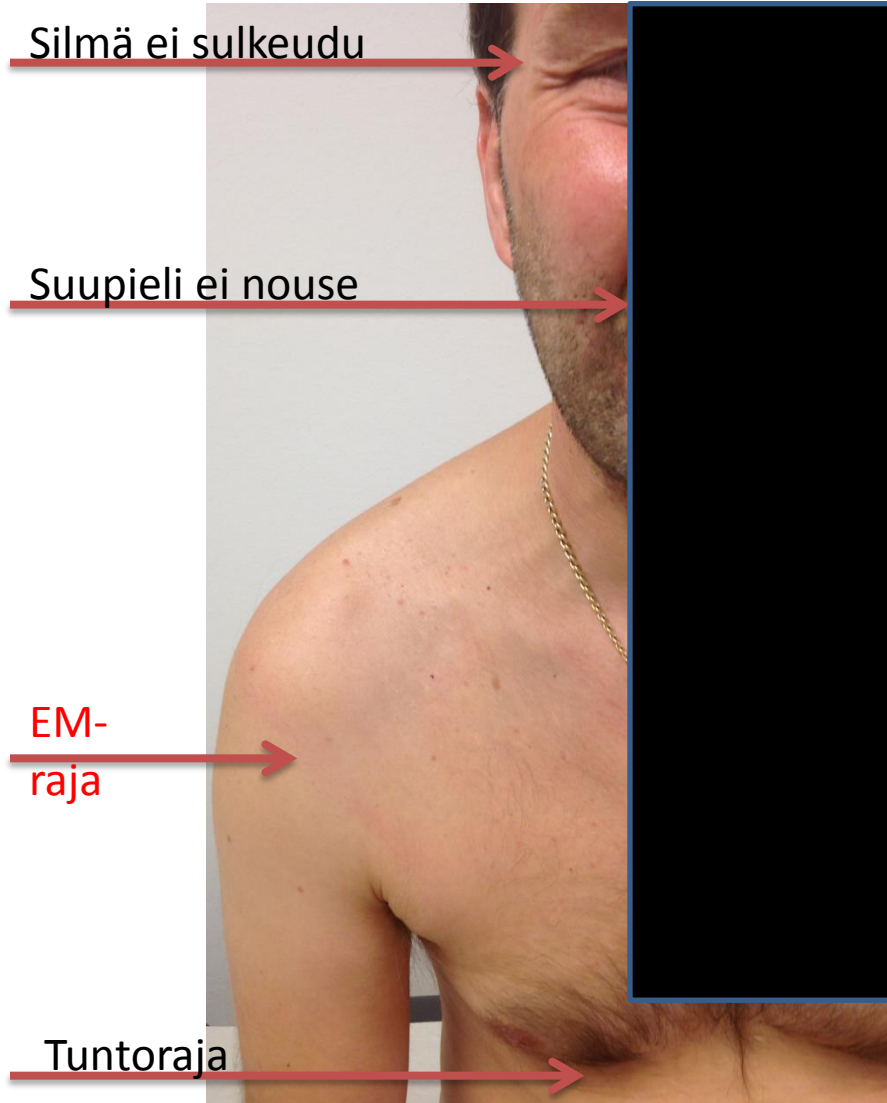
Borrelioosin dg:
kliininen kokonaiskuva+
mikrobiologinen diagnostiikka

Jos oireet ovat kestäneet 2-3 kk tai kauemmin ja borrelia-vasta-ainetestin on negatiivinen, johtuvat oireet jostain muusta.



- Varhaisvaihetta (ihon EM) lukuunottamatta veren vasta-aineet reilusti 2-3kk kestäneissä oireissa käytännössä 100% positiiviset
- Positiivisen testin tulos ei välttämättä tarkoita, että sillä olisi jokin yhteys potilaan oireistoon (vrt väestötutkimukset!! Seroprevalenssi vaihtelee 5-25% endeemisestä tilanteesta johtuen)
- Sairaalatutkimuksissa **PCR**-testi (borrelian DNA:n hakeminen) apuna: vain harvoin positiivinen (kork. 10%)
- **Ensiksi pitää olla "tapaus"**
- **ei vasta-ainepositiivisuus**
- Dg: palapeli
- jonka kokoaminen, yhteenveto ja päätelmät kuuluvat lääkärille (kuten muissakin taudeissa). Toki potilas voi ehdottaa ja esittää mielipiteensä, jota myös kannattaa kuunnella!

Lymen neuroborrelioosin (LNB) yleinen triadi: EM+meningoradikuliitti+facialispareesi



Potilaan lupa kuvan esittämiseen

Ei puutiaispistoja, ei EM.

Mökillä juhannuksena. Koirassa punkkeja.
2 vi myöh muutamana päivänä
lämpöilyä/kuumetta (ad 40 oC).

Alkoi ni-ha-kivut ja paineentunne niskassa.
Päiv.käyntejä x2 – pidettiin lihasperäisenä.
Oik lapaluun seutuun tuntopuutosalue.
Mol kyljet tulivat aroiksi. Näkökenttien
laidoille lepatusta.

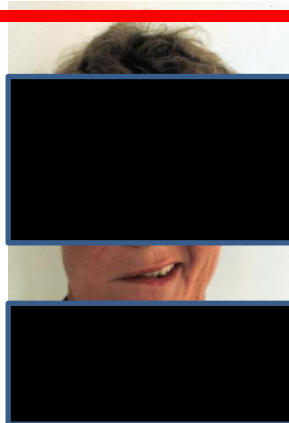
3.8. oik facialispareesi.

Liq: ery 1, leuk 344 (lymf 73%, gran 14%),
prot 1690, IgG-ind 0.96 ja 19 IgG
alajaoketta, CNSperäinen oligoklonaliteetti,
borr-AbM+++, AbG+++, C6-ind 9,01, It-AbM
norm, It-AbG 24.9 (norm < 0.3). **BorrNhO +,**
CXCL13: 675000.

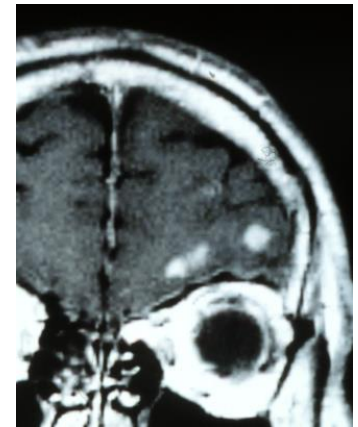
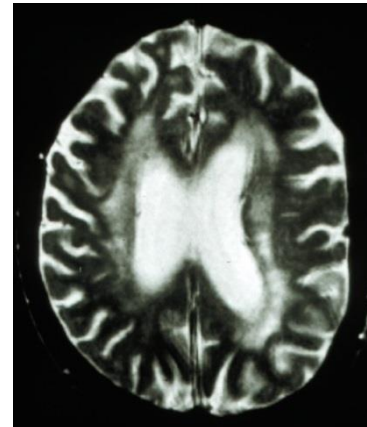
S-borreliavasta-aineet IgM +++, IgG +++,
C6-ind 9.07 ja line-blot jatkotutkimus sekä
IgM että IgG osalta positiivinen.

Neuroborrelioosi

- Akuutti 1-3 kk:n kuluessa
- meningiitti
-niskajäykkyys lievä tai olematon
- radikuliitti
-raajaan tai vartalolle säteilevä toispuoleinen, joskus puolta vaihtava kipu
-usein öisin pahimmillaan
- facialis- tai muu aivohermopareesi
-tois- tai mol.puoleinen
-usein oireeton meningiitti mukana



- Vähittäinen 1 v kuluessa
- enkefalomyeliitti
- valkean aineen pesäkkeet, (erotusdg: MS), myelopatia, joskus aivovaskuliitti
- Lyme enkefalopatia
("mild confusional state", muistihäiriöt, persoonallisuusmuutokset)
- ääreishermoston häiriöt, (mononeuritis multiplex)



Radikuliitti – erotusdiagnostiikkaa!

- Raajassa:
 - diskusprolapsi
 - lihaskipu
 - tendiniitti/insertiitti
 - zoster (PHN)
- Vartalolla (vaikea!):
 - sydän-/pleuraperäinen
 - diskusprolapsi
 - g-i peräinen
 - gynecologinen
 - jne jne – **you name it!**

Borreliaradikuliitti usein öisin pahin.

Kesto vaihteleva – usein >2 kk.

Aiemmin terve 45 –v pot. Ei punktinpuremia, mutta mökillä endeemisellä alueella.

8/08 oik.III varvas ilman traumaa turvonneeksi ja punoittavaksi. Rtg 0.

La 6, CRP<10, uraat 264, ANA, RF, CCP-va neg. Kefexin 10 vrk – ei vaik. Borr.va IgM+++, IgG+.

10/08 koko jalkaterä kuumottava ja roikkuessa säärikin punoittaa voimakkaammin,

II-IV MTPnivelet aristavat. Amorion 1gx2 kk:ksi.

EM ja lokaalinen daktyliitti

Artriitti-daktyliitti disseminoituneesta infektiosta?



Kuurin
loppuessa
oireet ja St 0
1/09 Borr-va
IgM+-, IgG++
(laskutrendi)



LB:n diagnoosi



- on harvoin helposti tehtävissä (paitsi EM)
- voi seurata potilaan omasta epäilystä
- ei edellytä anamnestista punkinpuremaa
- disseminoitunut tauti ei edellytä edeltävää EM:a
- CRP harvoin koholla
- kliininen dg, jota tukee lab.näyttö (useimmiten va, joskus PCR)
- Negatiivinen PCR ei poissulje (epäsensitiivinen)
- Varmaan LNB-diagnoosiin tarvitaan s-borr-ab lisäksi liquor, joka näin ollen aina indisoitu kun LNB-epäily
- Hoitoindikaatio on eri asia kuin varma dg!
- Vasta-aineseuranta adegvaatin hoidon jälkeen ei tarvita

Pitääkö borrelia-va normaalisti olla "0" tai "neg" ?

- Turunmaan saaristo:
otanta väestörekisteristä
-> kutsu verikokeeseen:
5 % posit
- Ahvenanmaa:
ikäluokasta riippuen jopa
yli **20-25%** posit
- Vastaus otsikon
kysymykseen: Ei !!
- Osa ihmisistä siis
borreliabakteeriin törmännyt,
mutta ilmeisesti kyennyt sen oman
elimistön turvin tai johonkin
muuhun syyhyn saadun
antibiootin turvin hävittämään
- Osalla veritesteissä ns. vääriä
positiivisia eli "vääriä hälytyksiä"
- Ei siis verikokeisiin
oireettomana!!
- Suuri osa borrelioosin
sairastuneista jää hoidon jälkeen
jopa usean vuoden ajaksi vasta-
aineposiitiviseksi, vaikka infektio
on jo täysin hoidettu. Yksittäisellä
vasta-ainetestillä ei siis tavallisesti
voi erottaa tuoretta borrelioosia
vanhasta.

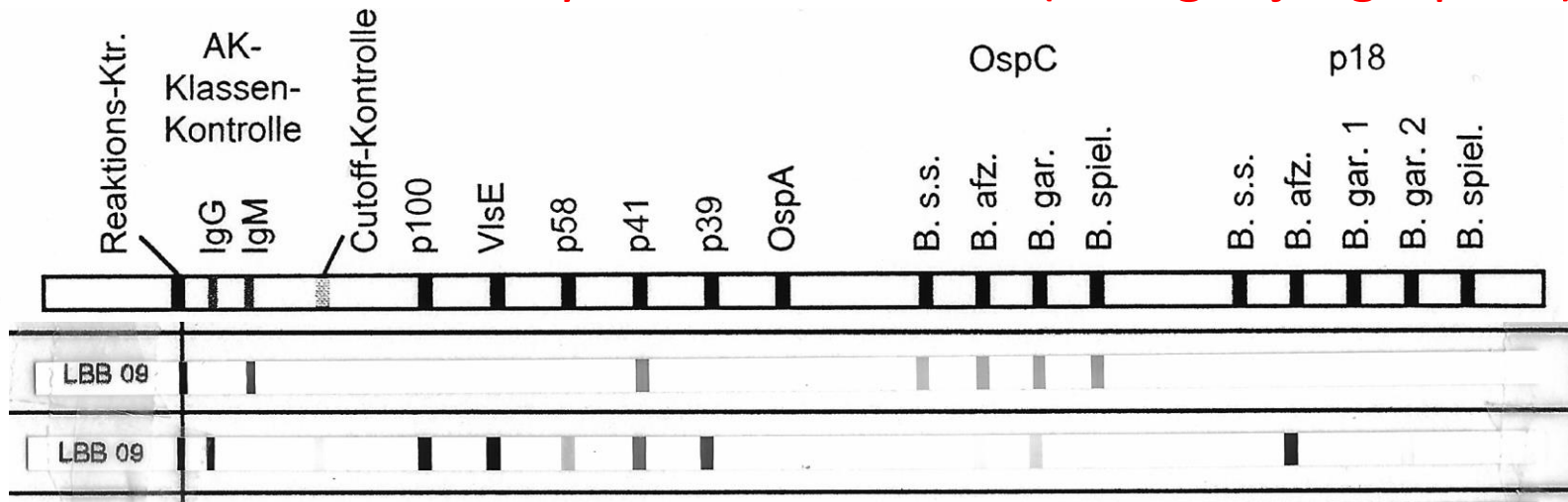
”Verikoehan todistaa oireideni johtuvan borreliasta”

- 31 v perusterve 3 puutiaispistoa Ahvenanmaalta 6/14
- 8/14 läh LNB-epäilyä Tyks inf.pkl:lle
- >1 kk väsymys, raajakivut (lihas ja nivelsäryt koko raajassa, paikkaa vaihdellen), 2 vi takaraivopäänsärkyä, hikoilua
- CRP 12, leuk 3.8 (lymf 64%), tromb 139, alat 300, gt 200, afos 150
- S(borr-va IgM neg, IgG korkea yli 240) borrv-va IgM+-, IgG++, C6-ind selvästi korkea 8, IgMJt neg, IgGJt pos
- CMV-va IgM+ ja IgG serokonv
- St: Vas:lle ääriasennossa kaksoiskuvaa
- Liq: leuk 1, prot 358, CXCL13 neg, borrv-va IgM neg, IgG+-, ItAbG neg, borrv-NhO neg
- Ei LNB, vaan prim CMV-infektio
- 36 v perusterve 4 puutiaispistoa 7/14
- alk 1 kk sen jälk päänsärkyä, lihaskipua niska- ja alaraajojen alueella, lämpöilyä
- 10/14 läh Tyks inf.pkl:lla -> oireet ohi 2-3 vi sitten
- La 16, CRP 12, leuk 6, diff, alat, afos, ck norm
- Borr-va IgM++, IgG+-, C6-ind korkea 8, IgMJt pos, IgGJt pos
- St: Norm
- Liq: eryt 0, leuk 30 (92% lymf), prot 425, Oc-fraktioita 15 joita ei seerumissa, Borr-va IgM-, IgG+++ (Itab-ind koholla 2,6), CXCL13 vain hieman koholla 54, TBE-va neg
- LNB

Borreliaserologia

- Suositus: kaksiportainen (herkkä seulonta, spesifinen varmistus)
 - testit vaihtelevat laboratorioittain
- **UtuLab arsenaali: S-BorrAb**
 - kokobakteeriantigeeni-seulonta
 - C6-peptidi-antigeenilla 2. vaiheen testinä (osoittautunut hyvin käyttökelpoiseksi)

Viitearvot: <0,91 neg; >1,09 pos ja tässä välissä raja-arvo
- **S-BorAbJt (jatkotutkimus)**
 - lineimmunoassay varmistustestinä (alla IgM ja IgG posit)



Liquor –löydökset LNB:ssa

- Leuk 10 – 500
- Liq leuk.diff: >90% lymfosyyttejä
- Prot: usein reilusti koholla, vaikka leuk vain vähän koholla
- Oligoklonaalisia fraktioita hyvin usein (erotus-dg demyelinisoiviin tauteihin siksi vaikea)
- Intratekaalinen borr.-vasta-ainetuotanto riippuu taudin kestosta
- PCR positiivinen vain n 10%:lla
- Aikaisessa LNB:ssa Li-CXCL13 (kemokiini) voimakkaasti koholla (aikaisemmin kuin vasta-aineet) ja taso laskee nopeasti hoidon jälkeen (vasta-aineet laskevat hyvin hitaasti eikä niitä siksi kannata edes seurata yleensä)

Borrelioosin hoito

- Kaikissa borrelioosin vaiheissa antibioottihoito kannattaa.
EM yleensä 2 vi hoito (amoksisilliini 500mg-1gx3 tai doksisykliini 100mgx2)
- Hoidon tulos disseminoituneessa taudissa sitä parempi, mitä varhaisemmin infektiio todettu ja hoidettu
- Disseminoitunut:
Suomessa perinteisesti hoidettu iv keftriaksonilla 3 vi.
Vaihtoehtoisesti oraaliset hoidot mahdollisia 3-4(-8) vi.
LNB hoitotutkimus (iv vs. po) menossa Tyks ja HUS.
- Hoitotuloksen lopullinen arviointi disseminoituneessa taudissa mahdollista usein vasta usean kk:n (tai jopa vuoden) kuluttua hoidon loppumisesta

Disseminoituneen LB:n hoidon jälkeinen pitkäaikainen oireisto

- Lievänä 10-15%:lla (yhteys LB:iin?), vaikeana 1-5%:lla?
- Sammuu yleensä muutamassa kk:ssa spontaanisti
- Arviolta 1-2%:lle levinnyttä infektiota sairastaneista jää merkittäviä jälkivaivoja jotka jatkuvat hoidon jälkeen vielä vuodenkin kuluttua. Eli kaikista borrelioositapauksista 0,1-0,2%.
- Mahdollisia syitä
 - oireiden hidas resoluutio (PTLDS= post-treatment-Lyme-disease-syndrome)
 - liian lyhyt hoito tai epäadekvaatti valmiste / annostelu
 - **autoimmuuni- / reaktiivinen oireisto (PTLDS =post treatment Lyme disease syndrome)**
 - LB:n jo ennen hoitoa aiheuttamat irreversiibelit muutokset
 - väärä dg
- Antibioottihoidon uusinta harvoin tarpeellinen eikä yleensä silloinkaan auta. Useissakin tutkimuksissa saatu näyttö siitä, ettei uusitulla pitkäaikaisella hoidolla saada kestävää apua oireistoon.

Borrelioosi 2016



**Dr. Google
and
Dr. Some**



- Potilaan some-pohjainen ”asiantuntijuus” aikaansaa usein hankalan lähtöasetelman, jonka purkaminen on aikaavievää
- Pseudotieteellisesti kirjoitettuja ”hypoteeseja” on muun kuin lääkärin hyvin vaikea erottaa ”peer-review” –prosessin läpikäyneistä tiedeartikkeleista

Rokotetta ei käytössä vielä.

Olisiko profyl antibiootti järkevä?

Eur konsensus: ei aihetta.

- USA: plasebokontrolloitu tutkimus (482 potilasta) - doksisykliini 200 mg kerta-annos punkinpureman jälkeen (3 vrk kuluessa) esti EM:n kehittymisen 87% teholla
- verrattavuus Eurooppaan? (borrelian alalajierot)
- tulosten toistettavuus, seuranta-ajan riittävyys (=pitäisikö seurata muutakin kuin EM) ??
- Estääkö vain EM:n?? Onko silloin vaikeampi havaita disseminoituneesta taudista johtuvia oireita??