

LYME-MULTİPL SKLEROZ



Dr.Süheyla Kömür

ÇÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Lyme Hastalığı

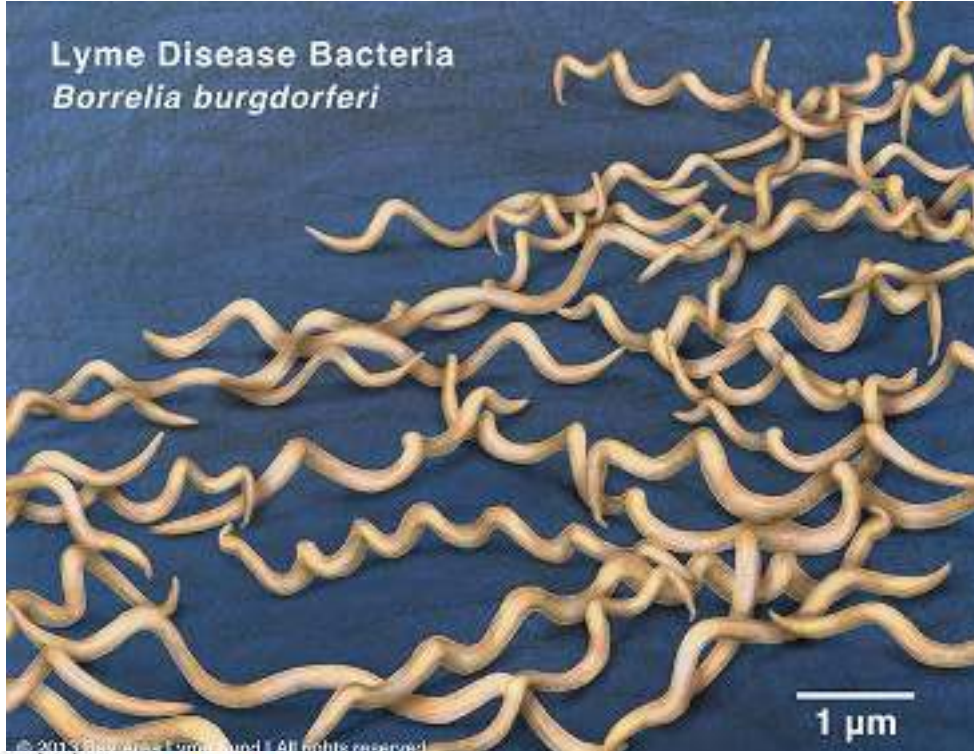
- 1977 yılında Lyme Kasabasında tanımlanmış
- Batı Avrupa ve Amerika'da en sık vektör kaynaklı hastalık

Ülkemizde Lyme Hastalığı

- 1990'lı yıllarda bildirilmeye başlanmış
- Etken ülkemizde ilk kez 2010 yılında üretilmiş
- Daha çok çocuk nöroboreliyoiz vakaları
- Lyme seropozitifliği %2-44 arasında

Öncel S, KOU Sag Bil Derg, 2018.

Polat E, Mikrobiyol Bul, 2010.



Borrelia burgdorferi sensu lato

B. burgdorferi

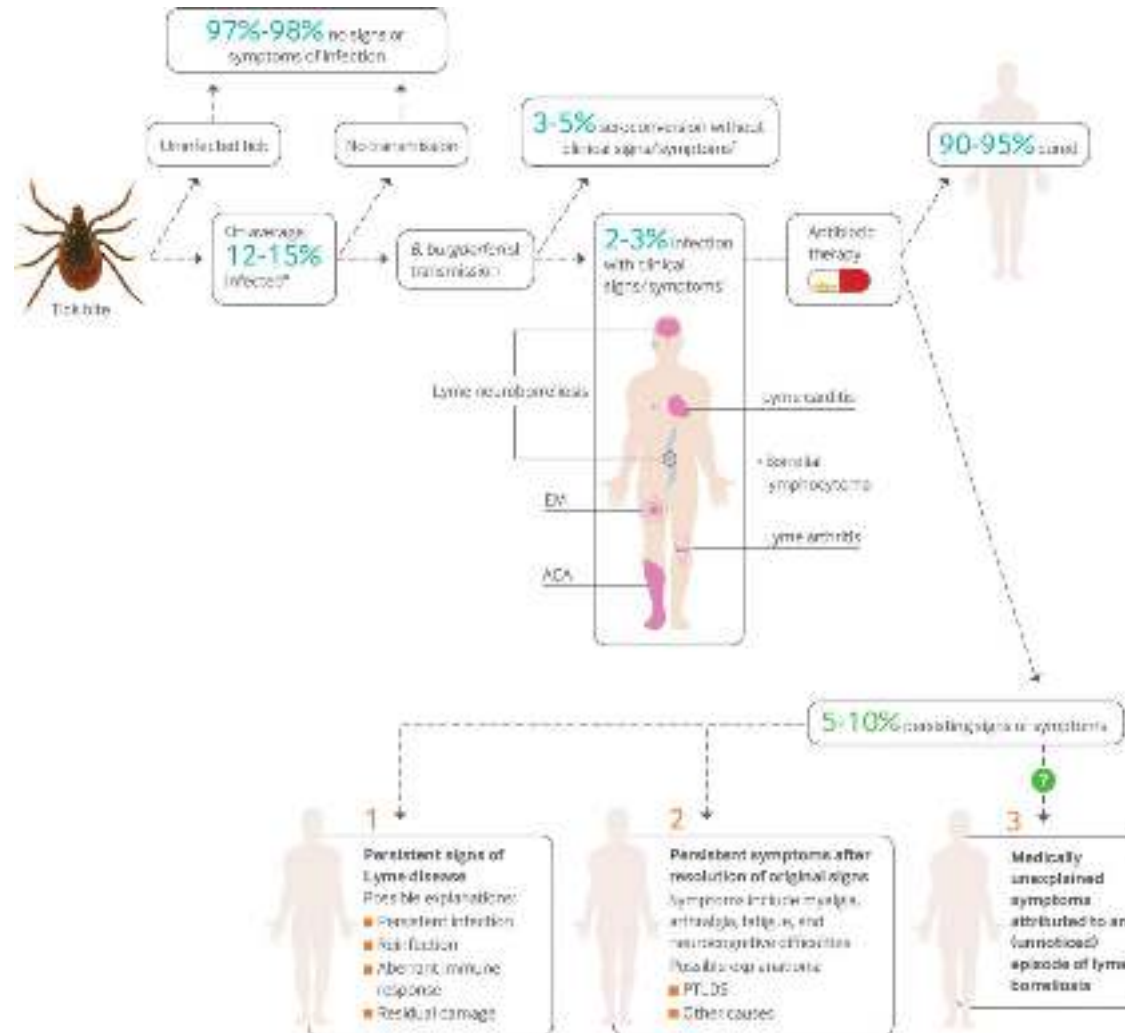
B. afzelii

B. garinii

- Diğer spiroketlere göre daha büyük
- Periplazmik flajellaya sahip mikroaerofil hareketli
- Zayıf gram negatif boyanma
- Biyofilm oluşturabilme özelliği



Potential courses of disease after a tick bite.



Bart Jan Kullberg et al. BMJ 2020;369:bmj.m1041



ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 05/2021)

Search

[Advanced Search]

Browse

- 1C1G **Lyme** borreliosis
- 1C1G.0 Early cutaneous **Lyme** borreliosis
- 1C1G.1 Disseminated **Lyme** borreliosis
 - 1C1G.10 **Lyme** neuroborreliosis
 - 1C1G.11 **Lyme** carditis
 - 1C1G.12 Ophthalmic **Lyme** borreliosis
 - 1C1G.13 **Lyme** arthritis
 - 1C1G.14 Late cutaneous **Lyme** borreliosis
 - 1C1G.1Y Other specified disseminated **Lyme** borreliosis
 - 1C1G.1Z Disseminated **Lyme** borreliosis, unspecified
- 1C1G.Y Other specified **Lyme** borreliosis
- 6D85.Y Dementia due to other specified diseases classified elsewhere
 - Dementia due to **Lyme** disease
- 9C20.1 Infectious panuveitis
 - Infectious panuveitis in **Lyme** disease
- 9B66.1 Infectious intermediate choroiditis
 - Infectious intermediate uveitis in **Lyme** disease
- 8A45.0Y Other specified white matter disorders due to infections
 - Central nervous system demyelination due to **Lyme** borreliosis

6E8Y Other specified mental, behavioural or neurodevelopmental disorders
6E8Z Mental, behavioural or neurodevelopmental

on URI : <http://id.who.int/icd/>

1 Disseminated L

1C1G Lyme borreliosis

ing Note

additional code if desired,

coordination ?

detail to Disseminated Ly

manifestation (use addition

1D00.0	Bacterial
1D01.0	Bacterial
1D01.00	Mening
1D01.0Y	Other s

Lyme klinik tablo

- «Büyük taklitçi»
- **Birinci evre**
 - Erken lokal enfeksiyon
 - EKM
 - Grip benzeri tablo
- **İkinci evre-erken yaygın enfeksiyon evresi**
- **Üçüncü evre**
 - Persistan enfeksiyon evresi

Geç dönemde

- Primer enfeksiyondan aylar-yıllar sonra tedavi almayanların %50'sinde monoartrit veya oligoartrit
- %10-20'sinde kronikleşir
- Geç komplikasyonlar: kronik meningoensefalit, üveit, ACA
- SSS tutulumu sonucu bellek ve bilinç durumunda bozulmalar

Kronik Lyme

- Genelde antibiyotik tedavisine iyi yanıt
- Bazı hastalarda yorgunluk, ağrı, nörokognitif bozukluklar
- Geri dönüşümsüz nörolojik hasarlanma?

Kronik Lyme- patogenez

- Otoimmün olaylar
 - **Antibiyotik tedavisinin bulguları geriletmemesi**
 - **Kronik inflamatuvar yanıt**
 - **Üçüncü evre patolojilerden bakterinin izole edilememesi**

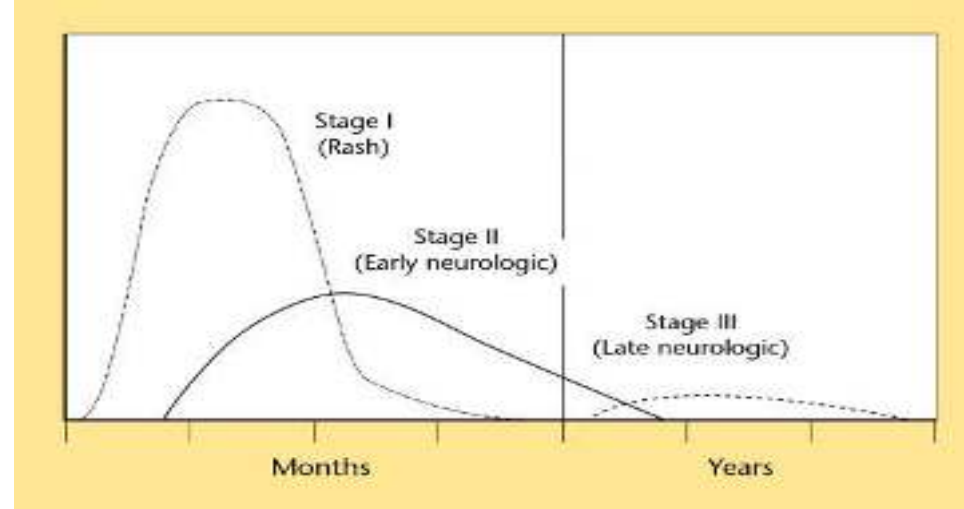
Curr. Issues Mol. Biol. 42: 473-518.

Lyme nöroboreliyozu

- Tüm olguların %10'unda
- Periferik ve SSS etkilenebilir
- Erken Lyme –günler haftalar içinde
 - Lenfositik menenjit
 - Kranial nörit
 - Radikülönörit

BMJ 2020;369:m1041.

Curr Opin Rheumatol 2020,32:247-54.



Lyme nöroboreliyo

- Çocuklarda fasiyal sinir paralizi, erişkinde radikülonörit ve lenfositik pleositoz daha sık
- Radikülit disk herniasyonu ile karışabilir
- Nadiren periferik sinir bozuklukları görülebilir
- Parankim tutulumu nadir

BMJ 2020;369:m1041.

Curr Opin Rheumatol 2020,32:247-54

Lyme nöroboreliyo2

- Seftriakson-14-28 gün
- Doksisisiklin
- Meningoradikülit sonrası iyileşme yavaş, %40-50 sekel veya persistan semptom

IDSA-AAN-ACR Lyme Disease Guidelines; CID, 2021:72

Multiple skleroz

- Santral sinir sisteminde kronik inflamasyon ve demiyelinizasyon
- «Multifokal sklerotik plak» , MS
- Dünyada yaklaşık 3 milyon, Türkiye'de 70 bin kişiyi etkilemekte
- Kadınlarda 2 kat fazla, 20-40 yaşlarında

MS SEMPTOMLARI

Santral
-yorgunluk
-bilişsel bozukluk
-depresyon
-anksiyete
-değişken duyu
durum

Görsel
-nistagmus
-optik nevrit
-diplopi

Konuşma
-dizartri

Boğaz
-dizfaji

Kas-iskelet
-kuvvet kaybı
-spastisite
-ataksi

Duyu
-ağrı
-hipoestezi
-parastezi

Barsak
-inkontinans
-diarre ya da
kabızlık

Üriner
-inkontinans
-retansiyon

Hastalık başlangıcındaki belirti sıklıkları

bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
optik nevrit	%20
parestezi	%20
diplopi	%10
vertigo	%5
mesane problemleri	%5
diğer	<%5

Tablo 2. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

^a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyon MS ilişkisi

- 1884 Pierre Marie enfeksiyon MS nedeni
 - Herpes virüsler
 - VZV
 - HHV-6
 - EBV
 - ...

BMJ. 2002 Nov 16; 325(7373): 1128.

ACUTE PLAQUES IN MULTIPLE SCLEROSIS, THEIR PATHOGENETIC
SIGNIFICANCE AND THE ROLE OF SPIROCHETES AS
ETIOLOGICAL FACTOR*¹

GABRIEL STEINER, M.D.

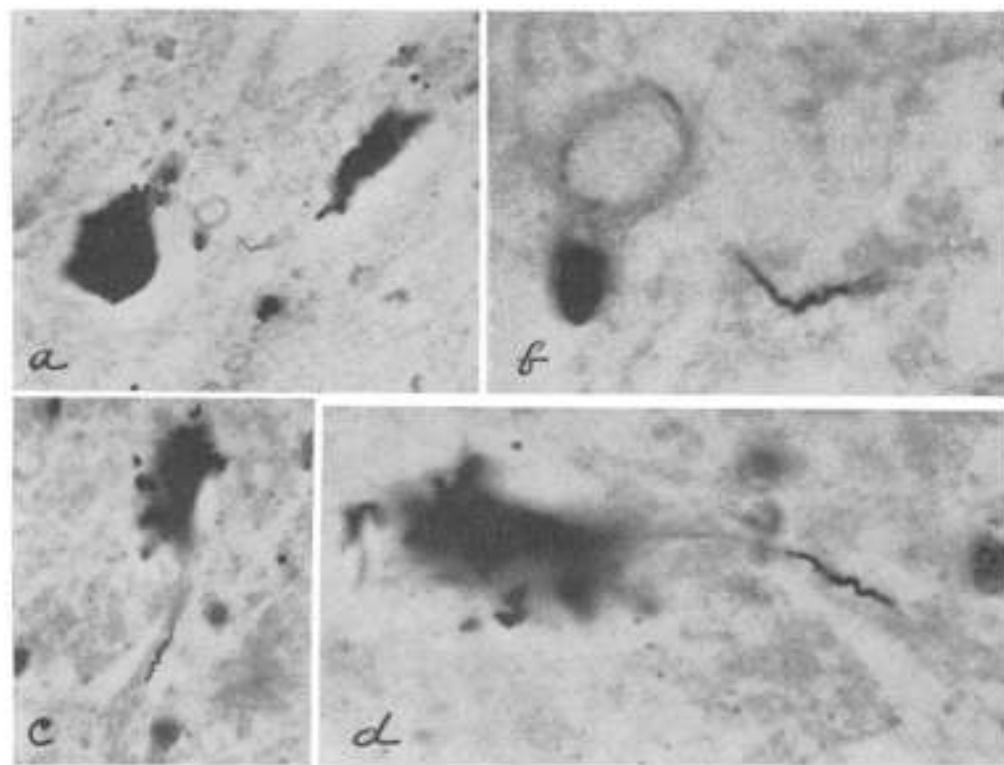


FIG. 6. *Spirocheta myelophthora*¹

SPIROCHAETES, LYME DISEASE, AND MULTIPLE SCLEROSIS

THE LANCET, SEPTEMBER 20, 1986

685

We have not identified any DR- β polymorphism which correlates with a subtype of DR2 in narcolepsy. However, with an *Eco*RI digest of genomic DNA and a DQ- β probe we have identified a 2.7 kb band, correlating with DR2 and DRw13 (a subtype of DRw6),⁷ which is almost certainly identical to DQR2.6⁸ (figure). We have found this DQR2.6 band in all 27 DR2-positive patients tested at the DNA level so far, which confirms the data of Marcadet et al.⁶ In the DR2-negative patients, however, we do not find this band (figure), except in the patient with DR4, DRw6, where it would be expected (on the DRw6 haplotype). In DR2-positive healthy controls we found the DQR2.6 band in 19 of 21 cases—ie, much more frequently than in Marcadet's controls. However, our DR2-positive healthy panel contained a high

be caused by a treponemal spirochaete that invades the central nervous system through defects in the wall of the sphenoidal sinus (July 12, p 75), and we have evidence from immunofluorescence and western blot studies that an organism of this type is present in the central nervous system in active MS (unpublished).

We should point out, however, that there is now clear evidence that *B burgdorferi* may occasionally cause demyelination as a sequel to Lyme disease.^{1,2} It seems inevitable that some patients, especially in areas where Lyme disease is endemic, who have been labelled as "possible MS", will ultimately be shown to have Lyme demyelinating encephalopathy. A search for these patients should be undertaken in endemic areas.

- **Mikrobiyolog Dr.Tom Grier**

- 1990'da MS tanısı
- 1991'de "Lyme Ensefaliti" olduğu kanıtlandı.
- MS, Lyme hastalığının sadece bir semptomudur, kendi başına bir hastalık değil!
- O zamandan beri Lyme hastalığı üzerine çalışmakta..

<http://madisonarealymesupportgroup.wordpress.com/2010/08/27/lyme-on-the-brain-by-tom-grier-part-3-a-lecture-notes/>

<http://madisonarealymesupportgroup.wordpress.com/2010/08/29/%E2%80%9Clyme-on-the-brain%E2%80%9D-by-tom-grier-part-3-b-lecture-notes/>



28
MAR
2019

Investigating connections between Lyme disease and dementia



By Thomas Grier

Recently, the National Institute on Aging, as part of the National Institutes of Health (NIH), approved the acceptance of research to study the role of microbes in causing dementia.

This announcement came right on the heels of a recent UK study detecting bacteria in the brains of Alzheimer's patients.

This announcement was also the first step in allowing the NIH and Centers for Disease Control (CDC) to grant research money to study the role of diseases like Lyme disease and tick-borne relapsing fever in facilitating the process and progression of various dementias,

including Lewy body dementia and Alzheimer's dementia.

Epidemiyolojik benzerlikler

- Epidemiyolojik çalışmalara göre MS ile çevresel faktörler ilişkili
- Kuzey bölgelerde sıcak bölgelere oranla 10 kat fazla

Chmielewska-Badora, J., Cisak, E, Dutkiewicz, J. (2007). Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. *Ann Agric Environ Med.*,7,141-143.

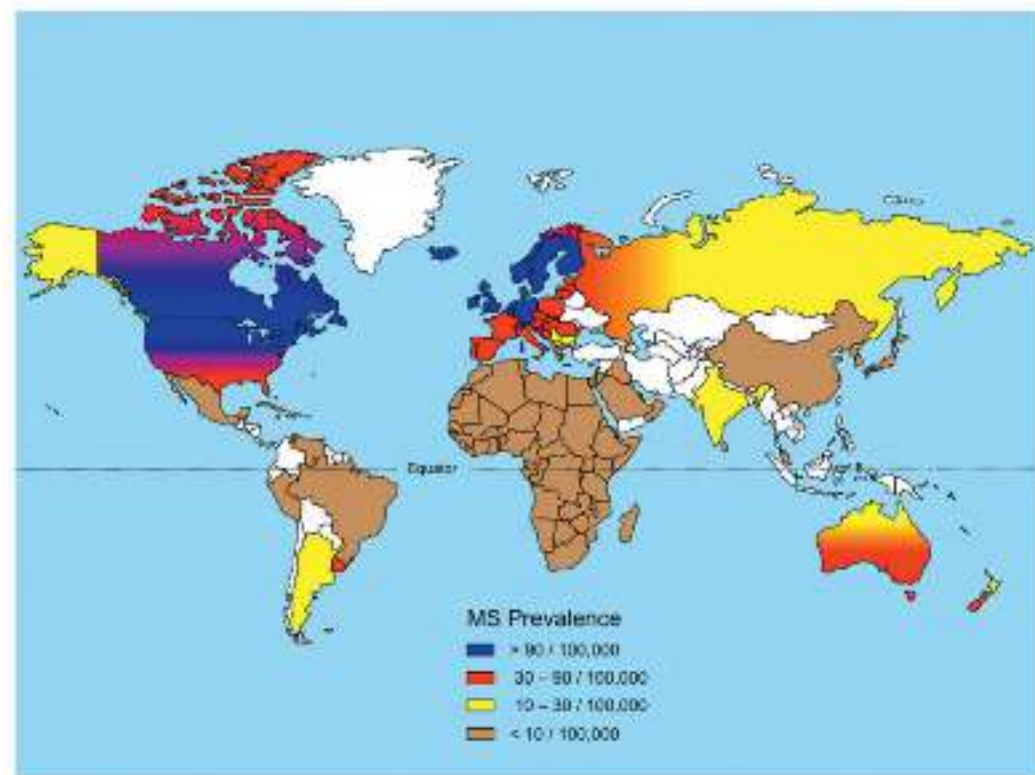


Fig. 11.3. Global distribution of multiple sclerosis (MS) prevalence. Dotted black line indicates the Equator. Data taken from reviews of worldwide epidemiology of MS (Rosati, 2001; Compston et al., 2006).

Epidemiyolojik benzerlik

- Özellikle Amerika ve Avrupa gibi *B.burgdorferi*'nin endemik olduğu bölgelerde MS ile *B.burgdorferi* prevalansı arasında bir paralellik görülmekte
- *B.burgdorferi* ile infekte kene ısırığı öyküsü olan kişilerin hayatlarının ilerleyen evresinde MS ile karşı karşıya kaldığı görülmekte
- MS ile *B.burgdorferi* infeksiyonunun bazı bölgelerde mevsimsel olarak benzer zamanlarda pik yapması

Chmielewska-Badora, J., Cisak, E, Dutkiewicz, J. (2007). Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. *Ann Agric Environ Med.*,7,141-143.

Karussis, D., Weiner, H.L., Abramsky, O. (1999). Multiple sclerosis vs Lyme disease: a case presentation to a discussant and review of the literature. *Mult Scler.*, 5, 395-402.

Nöroborelyoz MS ile karışabilir

- Lenfositik sistem aktivasyonu,
- matriks metalloproteinazların aktivasyonu,
- indükleyici miyelin temel proteini ve
- nöronal proteinleri de içeren antikörlerin ve otoantikörlerin üretiminin indüklenmesi

Chmielewska-Badora, J., Cisak, E., Dutkiewicz, J. (2007). Lyme borreliosis and multiple sclerosis: any connection? A seroepidemic study. *Ann Agric Environ Med.*,7,141-143.

Karussis, D., Weiner, H.L., Abramsky, O. (1999). Multiple sclerosis vs Lyme disease: a case presentation to a discussant and review of the literature. *Mult Scler.*, 5, 395-402.

Antibiyotik tedavisine yanıt

- MS'li hastalardan alınan serebrospinal sıvı rhesus maymunlarına verilmiş ve birkaç ay sonra bu hayvanlara *B.burgdorferi* antikoru oluştuğu gösterilmiştir
- MS'li hastalarda *B.burgdorferi* için kullanılan minosiklin ile semptomların hafiflediği

Fritzsche, M. (2005). Chronic Lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis- is a cure with antibiotics attainable?.*Medical Hypotheses.*;64, 438-448.

Metz LM, Li DKB, Traboulsee AL, et al. Trial of minocycline in a clinically isolated syndrome of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2122- 2133.

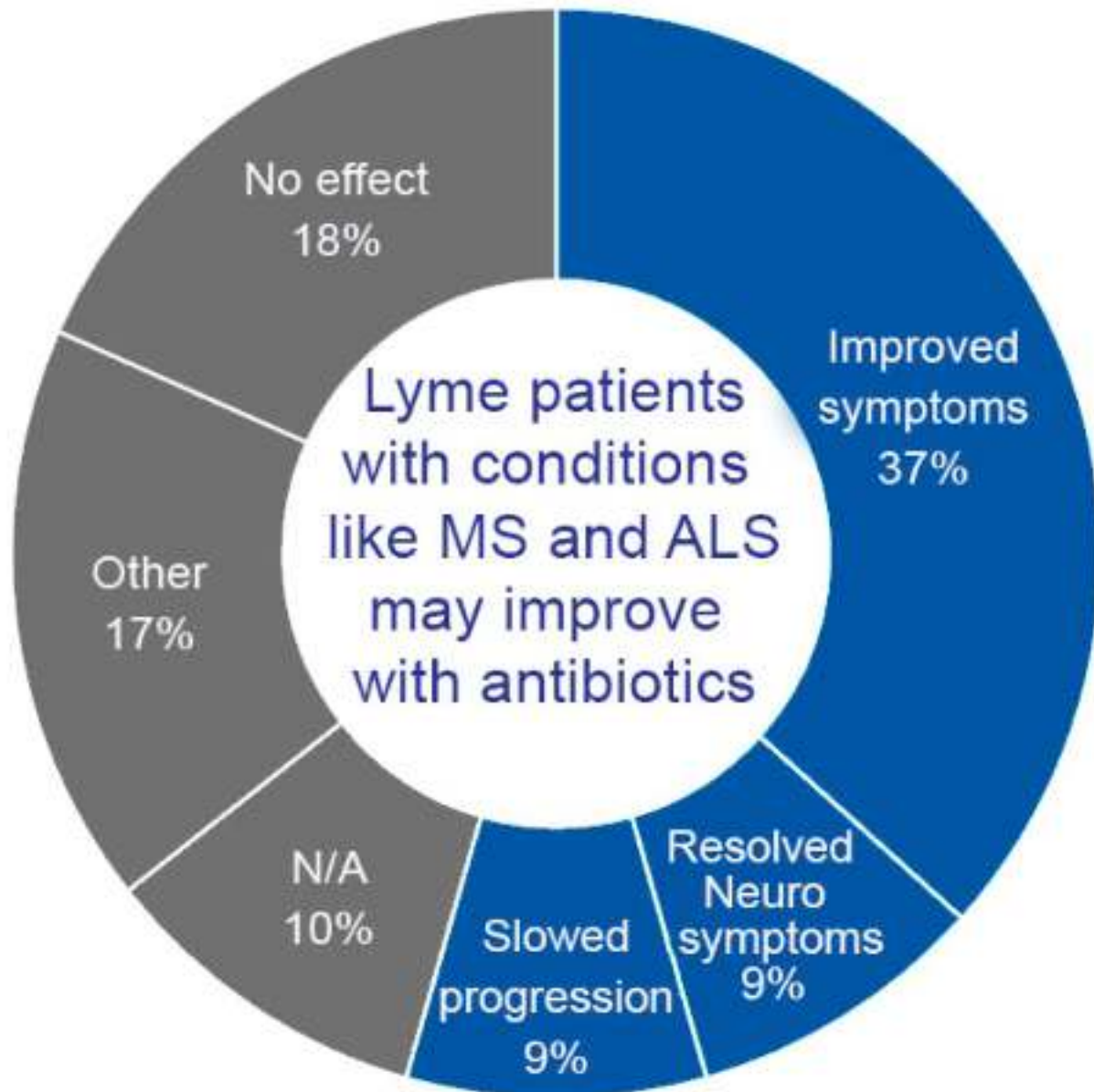
Over 70% of chronic Lyme patient report being initially misdiagnosed. Approximately 20% of these misdiagnosis are with neurologic diseases.



14%



<https://www.lymedisease.org/lymepolicywonk-antibiotics-ms>



55% report some improvement

<https://www.lymedisease.org/lymepolicy/wonk-antibiotics-ms/>



**EUROPEAN JOURNAL OF BIOMEDICAL
AND PHARMACEUTICAL SCIENCES**

<http://www.ejbps.com>

ISSN 2349-8870
Volume: 6
Issue: 4
27-32
Year: 2019

**FREQUENCY OF *BORRELIA BURGENDORFERI* WESTERN BLOT AND LTT POSITIVITY
AMONG MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS FROM TURKEY**

Barbaros Çetin*

Dokuz Eylül University, Faculty of Science, Department of Biology, Izmir, Turkey.

- 126 MS hastası
- *B.burgdorferi* western blot ve LTT sonucu göre %85.7 (N:108) pozitif
- Nörolojik bulgusu olan Lyme hastaları yanlılıkla MS tanısı alabilir...

Q.Brorson et al.; Association between Multiple sclerosis and Cystic Structures in Cerebrospinal Fluid. Infect, 2001; 29: 315-319.

- Norveçli araştırmacılar 10 MS hastasının tümünde lezyonlarda *Borrelia spiroketinin* kist formu gösterdi, kültür ortamında bakteriye dönüştü
- Kontrol grubunda bakteri yok
- MS kronik bir enfeksiyon olabilir

Radyolojik görüntüleme

- Spesifik değil

Küçük damar infarktı

- Lyme
- Sarkoidoz
- SLE
- Sjögren sendromu
- ADEM
- Normal yaşlanma
- ..

- Norveç'te MS ile sık karşılaşılmakta, özellikle Vest-Agder bölgesi
- 295 MS'li hastada Lyme hastalığı anlamlı bulunmamış

Vatne, A., Mygland, A., Ljøstad, U. (2011). Multiple sclerosis in Vest-Agder country, Norway. *Acta Neurol Scand*, 123, 396–399.

	Lyme Hastalığı	MS
Demografik özellikler	<ul style="list-style-type: none">• E>K• 5-14, 40-50 yaş• Kene teması• Mevsimsel özellik	<ul style="list-style-type: none">• K>>E• 15-50 yaş• Yıl boyu
Klinik	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik tutulum• Cilt, eklem, kalp, SSS/PSS	<ul style="list-style-type: none">• SSS'ne sınırlı
Laboratuvar	Lyme seropozitif	Lyme seronegatif
MR	Genelde normal	Genelde anormal
BOS	<ul style="list-style-type: none">• Artmış hücre, protein• İntratekal Lyme ab üretimi	<ul style="list-style-type: none">• Oligoklonal bant• Artmış IgG indeksi
Tedavi	Antibiyotik	Hastalık modifiye edici ilaçlar

Sonuç

- Nörolojik hastalıklar genellikle ilerleyicidir ve tedavileri güçtür
- Tedavide immünsüpresif etkili ilaçlar kullanılmaktadır
- Lyme hastalığı progresyonu antibiyotiklerle önlenebilir.
- Geç tanı geri dönüşümsüz nörolojik hasara yol açabilir

X. For which neurologic presentations should patients be tested for Lyme disease?

Level	Recommendation
Strong recommendation, moderate-quality evidence	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="861 634 2020 1315">1. In patients presenting with one or more of the following acute disorders: meningitis, painful radiculoneuritis, mononeuropathy multiplex including confluent mononeuropathy multiplex, acute cranial neuropathies (particularly VII, VIII, less commonly III, V, VI, and others), or in patients with evidence of spinal cord (or rarely brain) inflammation, the former particularly in association with painful radiculitis involving related spinal cord segments, and with epidemiologically plausible exposure to ticks infected with <i>B burgdorferi</i>, we recommend testing for Lyme disease.

Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease —continued

Level	Recommendation
Strong recommendation, low-quality evidence	2. In patients with typical amyotrophic lateral sclerosis, relapsing-remitting multiple sclerosis, Parkinson disease, dementia or cognitive decline, or new-onset seizures, we recommend against routine testing for Lyme disease.
Strong recommendation, low-quality evidence	3. In patients with neurologic syndromes other than those listed in (1) or (2), in the absence of a history of other clinical or epidemiologic support for the diagnosis of Lyme disease, we recommend against screening for Lyme disease.
Weak recommendation, low-quality evidence	4. In patients presenting with nonspecific magnetic resonance imaging white matter abnormalities confined to the brain in the absence of a history of other clinical or epidemiologic support for the diagnosis of Lyme disease, we suggest against testing for Lyme disease.

XI Should adult patients with psychiatric illnesses

Teşekkürler ..