



# Bilinmeyen Bir Kuyu Lyme Hastalığı

## Klinik

Prof. Dr. Derya Öztürk Engin

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi

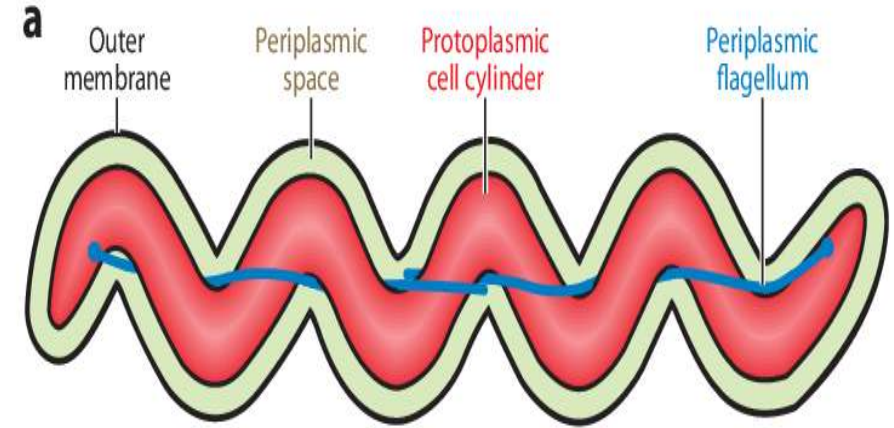
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

05.10.2022

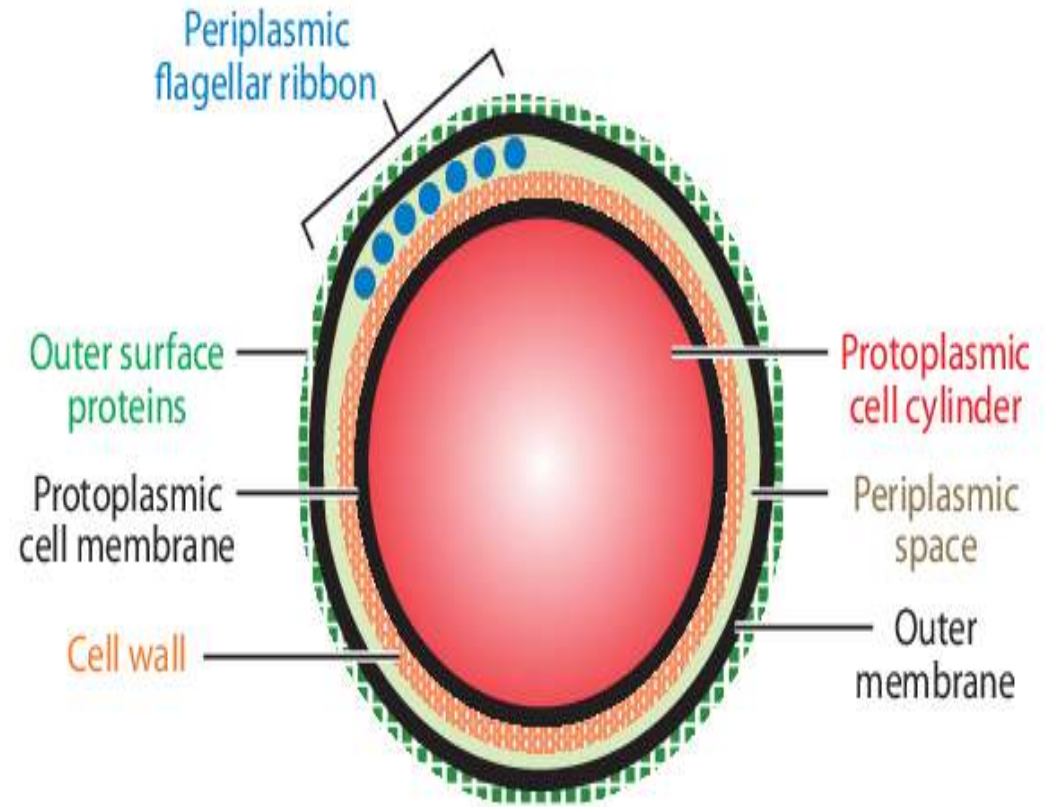
# Etken

## *Borrelia burgdorferi*

- ❖ 0,2-30  $\mu\text{m}$  boyutlarında
- ❖ Gram negatif, mikroaerofilik
- ❖ Hareketli, spiroket
- ❖ 7-11 adet kamçılı
- ❖ 3-10 adet helikal dalgası
- ❖ Osp (Outer surface proteins) ve diğer yüzey proteinleri

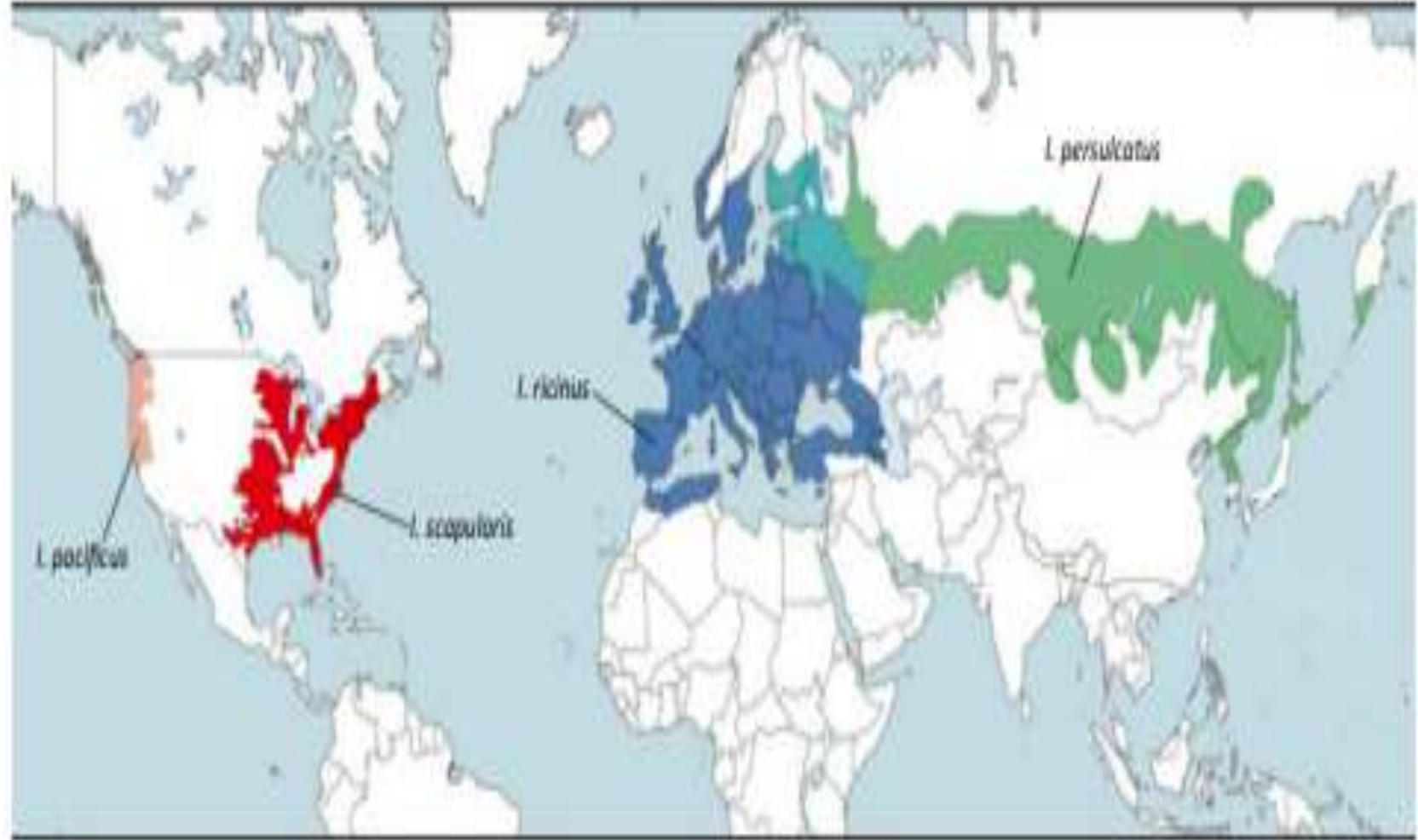


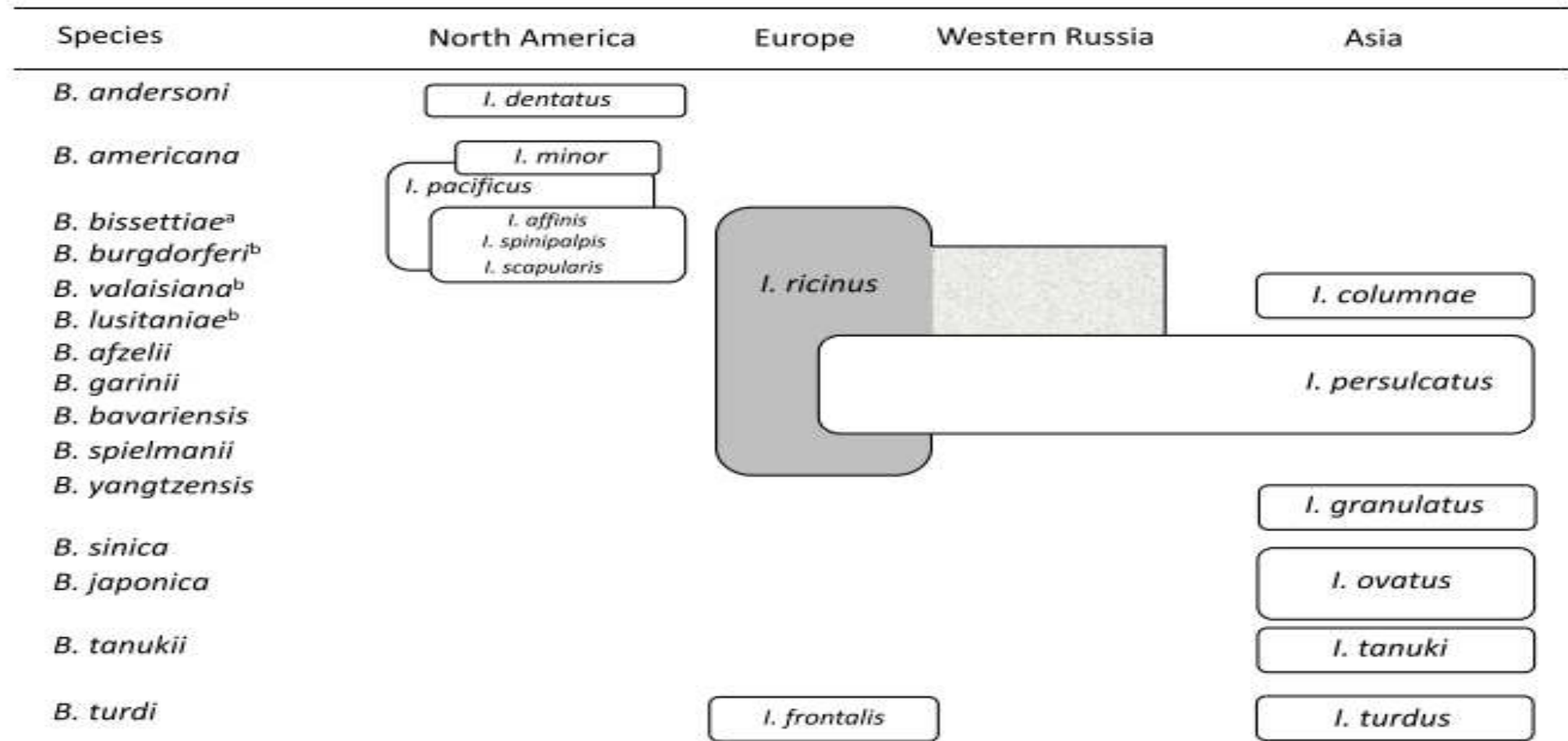
- ***B. burgdorferi sensu stricto***
- ***B. afzelii***
- ***B. garinii***
- *B. spielmanii*
- *B. bavariensis*
- *B. valaisiana*
- *B. lusitaniae*
- *B. bissettii*
- *B. mayonii*

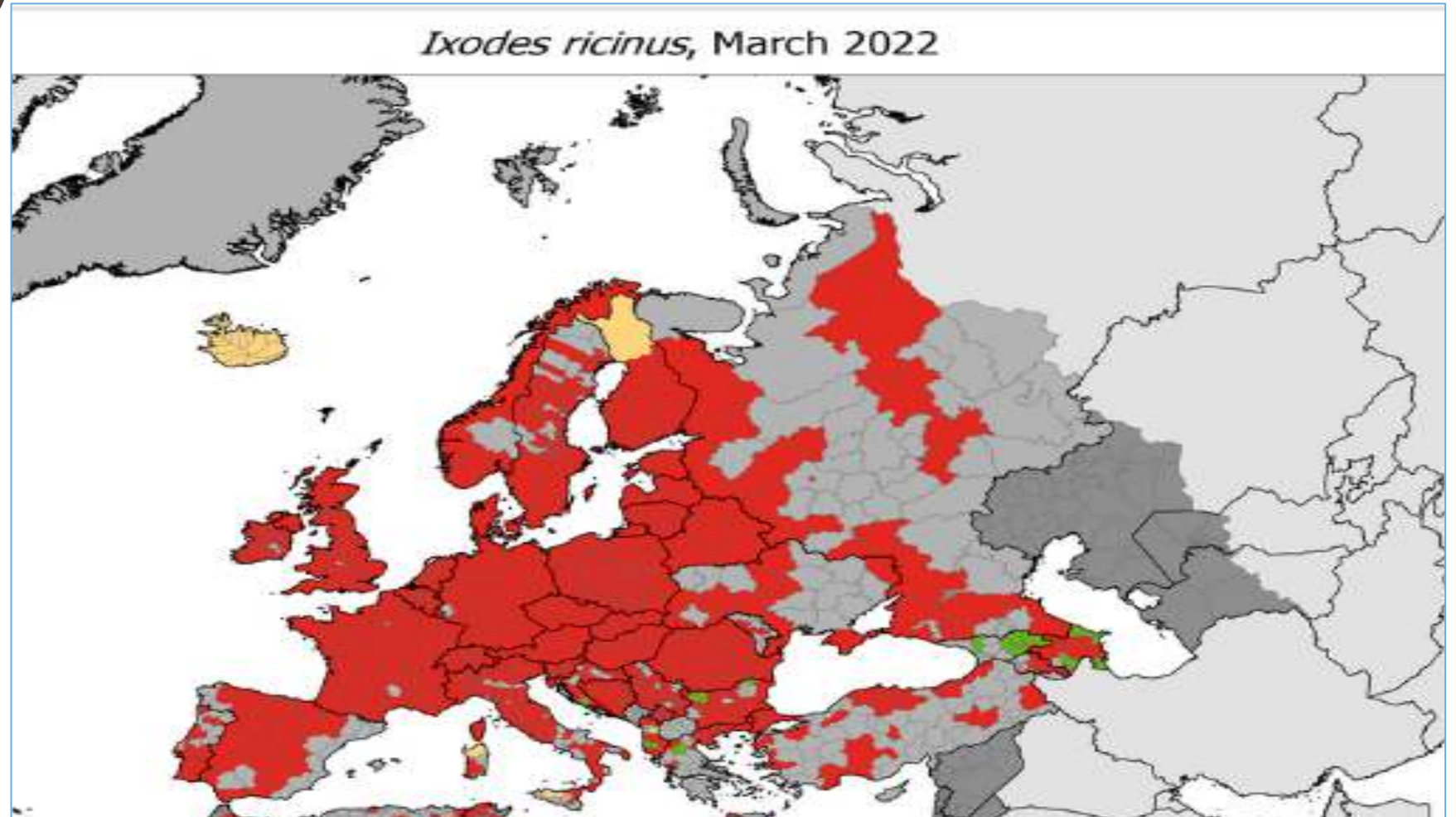


# Epidemiyoloji

Ixodes türü keneler ile bulaşır  
Özellikle kuzey Amerika,  
Avrupa ve Asya'da görülür

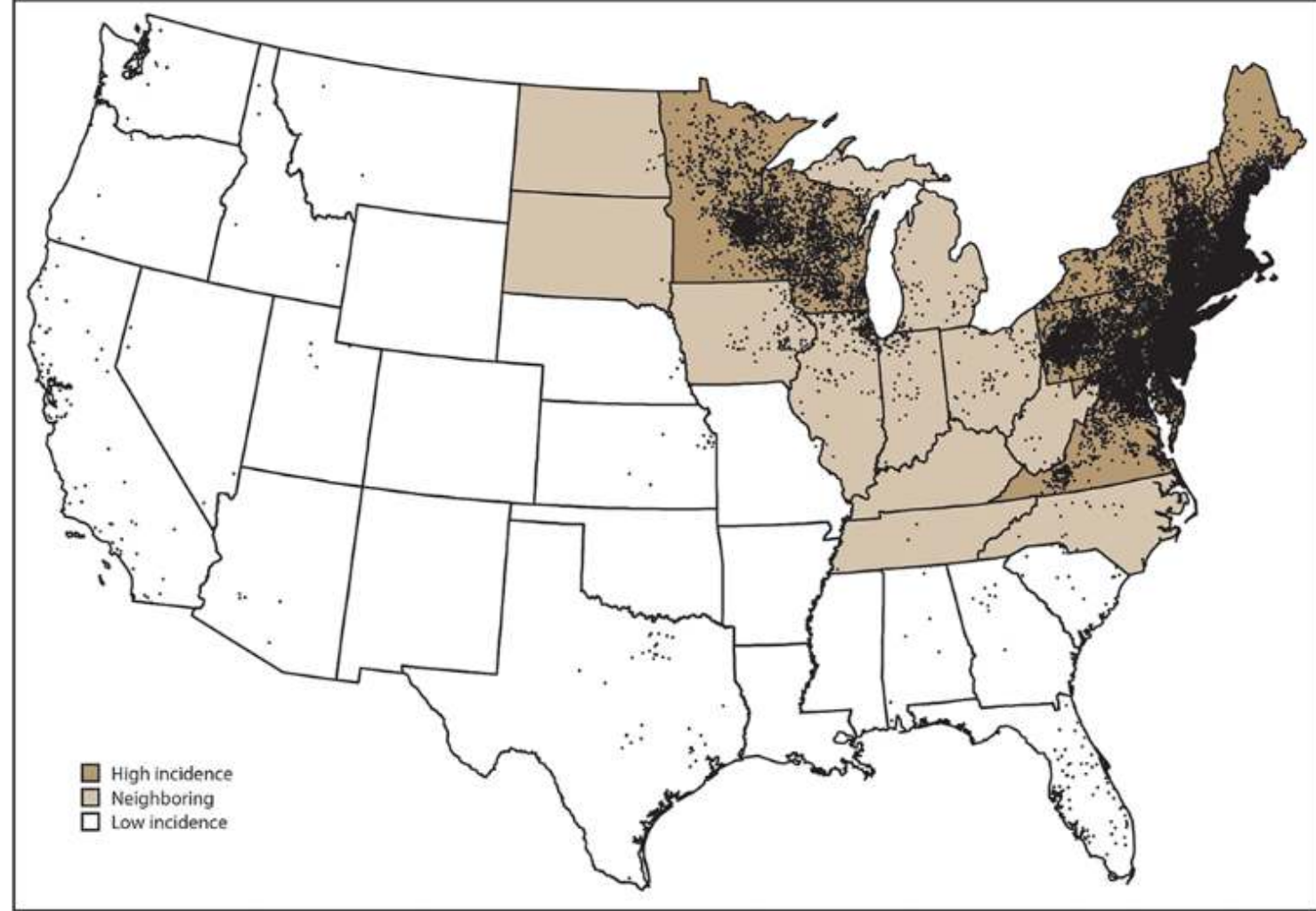


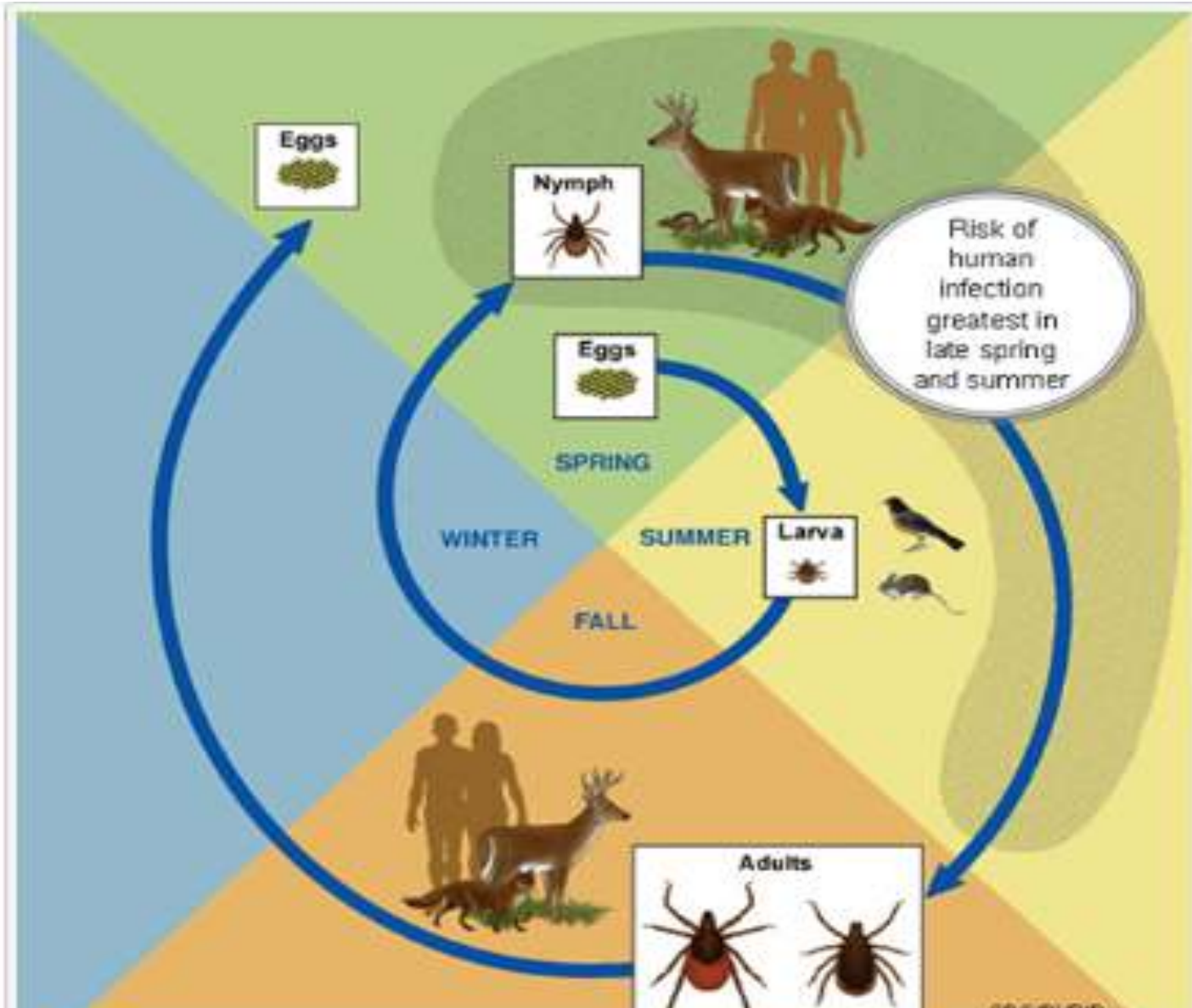




<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-march-2022>

Her yıl ABD'de 300.000 kişi,  
Avrupa'da 65.000 kişi Lyme hastalığı  
tanısı alıyor





## Enfeksiyon oranları

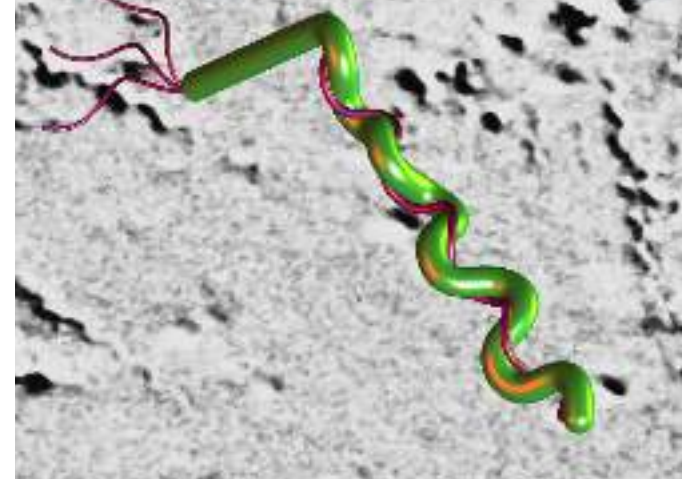
- Larva için %1
- Nimf için %10
- Erişkin kene için %20

Rauer S. et al. GMS German Medical Science 2020,;18, I1612-3174



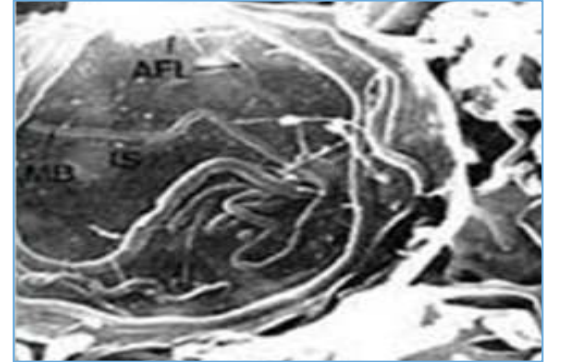
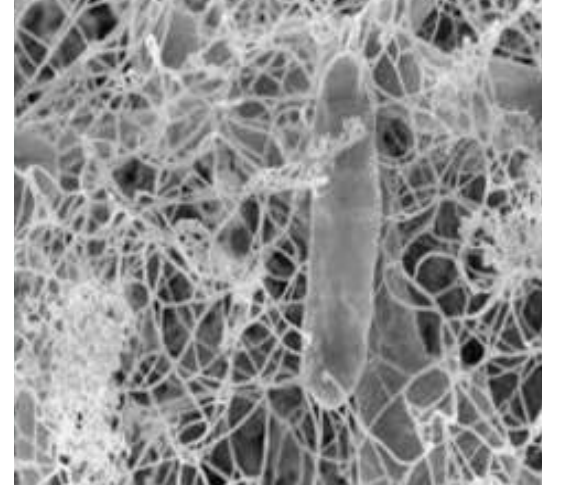
# Tarihçe

- 1883'te Alman doktor Alfred Buchwald, akrodermatitis kronika atrofikansı
- 1912'de İsveçli dermatolog Arvid Afzelius eritema kronikum migransı
- 1975 yılında Connecticut'taki Lyme kasabasında bir grup çocukta belirlenen juvenil romatoid artrit (JRA) aslında Lyme artrit olduğu
- 1982'de Willy Burgdorfer, etkenin *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) kompleksindeki mikroorganizmalar olduğu



# Patogenez

- Kene ısırması ardından spiroket dokulara yapışır, ısırık bölgesinde çoğalır
- Lenfatikler yoluyla bölgesel lenf bezlerini etkiler, kan yoluyla diğer dokulara yayılır
- *B. burgdorferi* peptidoglikanı konakta tarafından tanınır  
Konakta pro-inflamatuvar sitokinler salgılanır



# Lyme hastalığı

## Erken lokalize hastalık (<30 gün)

T-hücreleri ve makrofajlar aktive olur  
TNF alfa, IFN-gama  
Anti-inflamatuvar sitokinler salınır

## Erken yaygın hastalık (<3 ay)

Kalp, sinirler ve eklemlerin üzerindeki kollagen fibrilleri etkileyen ekstrasellüler matriks proteinlerin ve matriks glikozaminoglikanların üretimi ile pro-inflamatuvar yanıt

## Geç hastalık (>3 ay)

Spiroket konakta süregelen veya tekrarlayan uyarı ile kazanılmış veya doğal immun yanıtı sebepten olur.  
Kronik inflamasyon sinovyal hipertrofiyi, vasküler proliferasyonu ve büyük eklemlerde mononükleer hücre infiltrasyonunu artırır

# Erken lokalize enfeksiyon

Deri tutulumu



- Eritema kronikum migrans

Lenfatik sistem



- Bölgesel lenfadenopati

Konstitüsyonel semptomlar



- Ateş
- Halsizlik
- Atralji, myalji
- Baş ağrısı, ense sertliği

# Eritema kronikum migrans

- 3 gün ila 3 ay içerisinde gelişir
- Isırık alanında ortaya çıkar
- Olguların %70-80'inde belirlenir



# Eritema kronikum migrans

- Ortası hiperemik çevresi soluk dış kısmında hiperemik alan
- Hedef benzeri görünüm
- Kaşıntı ve yanma hissi olabilir
- Çocuklarda daha sık (baş ve boyun özellikle)
- Erişkinde ekstremiteler, aksilla ve pelvis bölgesi



# Erken yaygın enfeksiyon

Deri tutulumu



- Sekonder anuler lezyonlar
- Malar döküntü
- Diffüz eritem veya ürtiker
- Lenfositoma

## Multiple eritema migrans



- İlk eritema migrans lezyonlarından birkaç gün veya hafta sonra çok sayıda sekonder anuler deri lezyonları gelişebilir,
- Hematojen yayılımın bulgusu



# Borelia lenfositoma



- Kulak memesi, meme başı veya skrotumda genellikle lokalize
- Tedavi edilmediği takdirde birkaç ay sürebilir
- Yoğun lenfositik infiltrasyon nedeniyle kutanöz lenfoma ile karıştırılabilir.

# Erken yaygın enfeksiyon

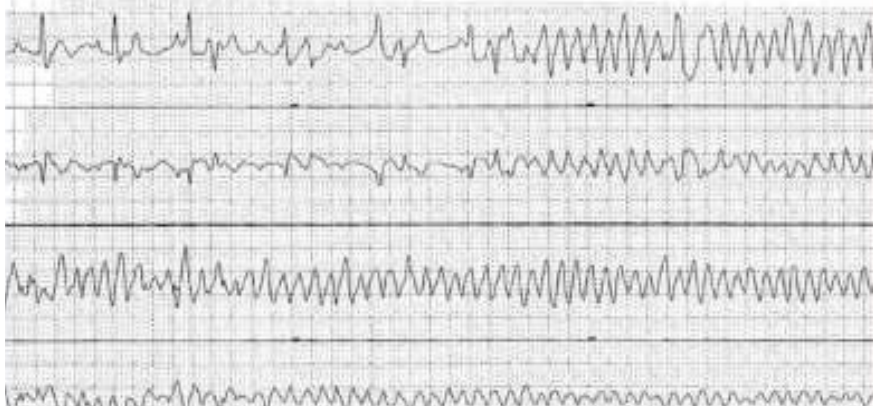
Kardiyak sistem



- Atriyovenriküler blok
- Miyokardit
- Pankardit

# Lyme karditi

- Tedavisiz hastalarda %5 kardiyak tutulum
- Genellikle bir kaç hafta sonra gelişir
- Özellikle AV blok belirlenir



- Bayılma
- Sersemlik
- Nefes darlığı
- Kalp çarpıntısı
- Göğüs ağrısı
- Ateş ve vücut ağrıları

# Lyme karditi

- Kardiyomyopati
- Kalp yetmezliđi



Tissue sample from a patient who died of Lyme carditis. Image taken using Warthin-Starry stain at 158X.

<https://www.cdc.gov/lyme/treatment/lymecarditis.html>

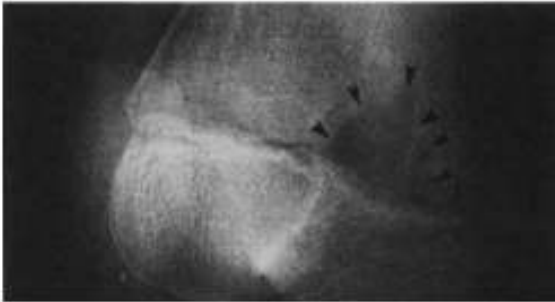
Koene R et al. Circ Heart Fail 2012;5(2):e24-e26.

# Erken yaygın enfeksiyon

Kas-iskelet sistemi  
tutulumu



- Gezici artralji
- Tendon, kas, bursa ve kemiklerde ağrı
- Miyozit, pannikülit
- Osteomyelit



## Subacute Multiple-Site Osteomyelitis Caused by *Borrelia burgdorferi*

Jarmo Oksi, Jussi Mertsola, Mikko Reunanen,  
Merja Marjamäki, and Matti K. Viljanen

*From the Department of Medical Microbiology, Turku University; the  
Departments of Medicine, Pediatrics, and Pediatric Surgery, Turku  
University Central Hospital; and the National Public Health Institute,  
Turku, Finland*

- 8 yaşında kız çocuk, topuk ve dizde ağrı
- Kemikten alınan örnekte *B. burgdorferi* kültür ve PCR pozitif

# Erken yaygın enfeksiyon

Nörolojik tutulum



- Meningenjit, ensefalit
- Motor ve duyuşal radikülonervit
- Mononöritis multipleks
- Psödotümör serebri, myelit, serebellar ataksi

- Psikiyatrik hastalıklar veya organik beyin sendromu
- Olfaktor hariç tüm kraniyel sinirler etkilenir
- Hastaların %80'inde en sık etkilenen fasial sinir
- Olguların üçte birinde bilateral olarak tutulum



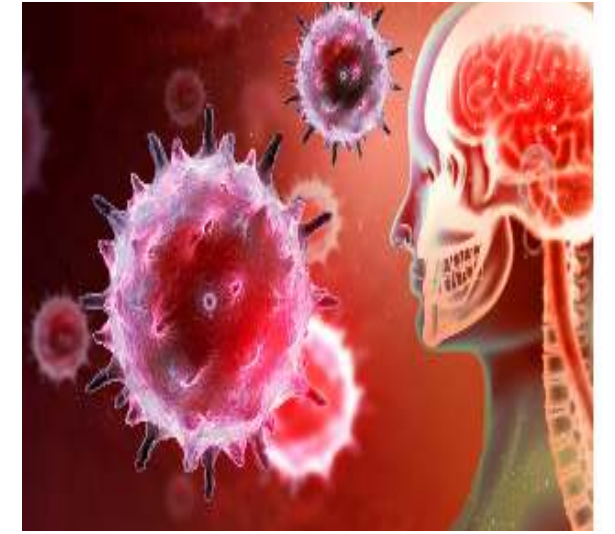


# BOS incelemesi

- Lenfositik pleositoz

(Ortalama 170-220 hücre/mm<sup>3</sup> 6-1100 hücre/ mm<sup>3</sup> arasında )

- Protein yüksek, glukoz normal
- Spesifik IgM, IgG ve IgA antikorları
- Spesifik oligoklonal bantlar



Rauer S, et al. Ger Med Sci. 2020; 18: Doc03.

Steere AC. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2020:chap 241.

**Table 1: Cerebrospinal fluid results for early and late manifestations of Lyme neuroborreliosis prior to antibiotic treatment**

CSF parameter	ELN N=118 (Djukic et al. 2012) [55]	Comparison of CFS results for ELN and LLN (Kaiser 1994) [50]	
		ELN N=37	LLN N=10
Cell count per $\mu$ l	170.5 (57.0; 369)*	218 (6–757)**	95 (23–312)**
Total protein g/l	1.232 (697; 1926)*	N/A	N/A
Albumin ratio ( $\times 10^{-3}$ )	17.2 (9.7; 28.4)*	19.6 (8–58.4)**	45 (8–140)**
IgG synthesis rate**** conspicuous at	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N/A</li> <li>• 19.5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20% (17)***</li> <li>• 81%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50% (20)***</li> <li>• 100%</li> </ul>
IgM synthesis rate**** conspicuous at	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N/A</li> <li>• 70.2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 54% (32)***</li> <li>• 84%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9% (13)***</li> <li>• 40%</li> </ul>
IgA synthesis rate**** conspicuous at	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N/A</li> <li>• 9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7% (17)***</li> <li>• 19%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 39% (28)***</li> <li>• 80%</li> </ul>
Lactate	2.0 (1.6; 2.6)*	N/A	N/A

\*25% and 75% percentiles; \*\*range; \*\*\*mean (standard deviation); \*\*\*\*according to Reiber [107]

ELN = early Lyme neuroborreliosis; LLN = late Lyme neuroborreliosis

# A Unique Case of Bannwarth Syndrome in Early Disseminated Lyme Disease

Yetunde B. Omotosho<sup>1</sup>, Robin Sherchan<sup>2</sup>, Grace W. Ying<sup>1</sup>, Maryna Shayuk<sup>2</sup>

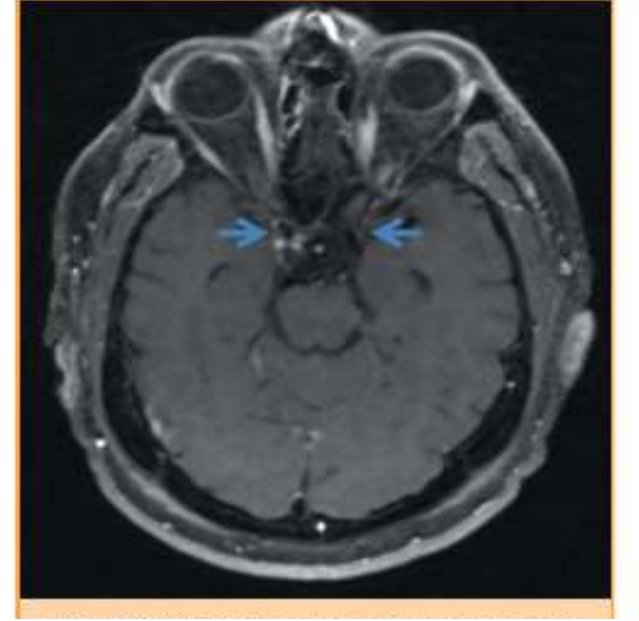
- 66 y, erkek hasta
- Yaygın vücut ağrısı, şiddetli halsizlik
- İki haftadır devam eden üriner semptomlar
- Ense sertliği pozitif, DTR azalmış

# Garin-Bujadoux-Bannwarth's sendromu

- Ağrılı radikülopati
- Refleks deęişiklikleri
- Motor güçsüzlük
- Duyu kaybı
- Fasiyal sinir felci
- BOS'ta pleositoz

- Radiküler ağrı (%100)
- Uyku bozukluğu (%75)
- Baş ağrısı (%46)
- Halsizlik (%44)
- Parestezi (%32)
- Periferel sinir felci (%34)
- Meninks iritasyon bulguları (%19)
- Üriner retansiyon gibi üriner semptomlar

- 49 yaşında erkek hasta
- 1 ay önce kene teması var
- Akut başlangıçlı diplopi, eritamatoz döküntü
- Halsizlik, miyalji
- Kalpte mobitz tip 1 kalp bloğu
- Bilateral okulomotor, sol trigeminal, sol abduzens tutulumu



# Erken yaygın enfeksiyon

Lenfatik sistem



- Bölgesel veya yaygın lenfadenopati
- Splenomegali

Göz tutulumu



- Konjonktivit
- İritis
- Koroidit
- Retinal hemoraji ve ayrılma
- Panoftalmi

# Erken yaygın enfeksiyon

Karaciğer



- Hafif ve tekrarlayan hepatit

Solunum sistemi



- Boğaz ağrısı
- Nonproduktif öksürük

Böbrek



- Mikroskopik hematüri
- Proteinüri

Genitoüriner



- Orşit

Konstitüsyonel semptomlar



- Şiddetli halsizlik ve yorgunluk

# Geç / Persistan enfeksiyon

Deri



- Acrodermatitis chronica atroficans (ACA)
- Lokalize skleroderma benzeri lezyonlar



# Acrodermatitis chronica atroficans



Zajkowska J. Et al Lancet Infect Dis . 2011 Oct;11(10):800.

Subkutan dokuda palpable linear fibrozis

ACA Avrupa'da Lyme hastalarında %10 oranında görülür

ACA hastalarının %65 'i kadın ve 40-60 yaşlarında

# Geç / Persistan enfeksiyon

Kas-iskelet sistemi  
tutulumu



- Uzun süreli artrit atakları
- Kronik artrit
- Periferik entezopati
- Periostit veya ACA altında eklem subluksasyonu

# Lyme artriti

- Tipik olarak enfeksiyondan bir kaç ay sonra gelişir
- En sık etkilenen eklem diz
- Omuz, ayak bileği, dirsek, çene, bilek ve kalça da etkilenebilir

# Lyme artriti

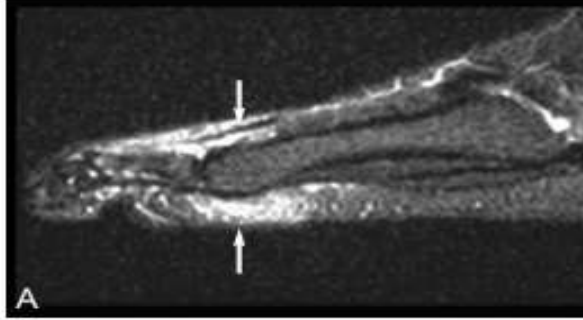
- ABD’de tedavisiz hastalarda lyme artriti oranı %60
- Hastaların çoğu 1-3 aylık antibiyotik tedavisine olumlu yanıt verse de, %10-20 tedaviden sonra kalıcı artrit

## Lyme artritinde

- ❖ Spiroketal antijenler (örneğin, peptidoglikanlar)
- ❖ Genetik risk faktörleri
- ❖ Önceki eklem travması



Lyme artritine sıklıkla kendi antijenlerine karşı otoimmün T ve B hücre yanıtları eşlik eder



*Fig. 1. — MRI (A) of the right foot (T2-WI with fat suppression) (December 1998) shows diffuse high signal intensity around the fifth MTP joint (arrows) and bone-oedema visible in the proximal phalanx of the same toe. Radiography (B) of the right foot (June 1999). No bony abnormality. Soft tissue swelling adjacent to the right MTP 5 (arrows). Follow-up radiography (C) of the same foot (January 2003). Marked osteopenia of the midfoot. Luxation of the fourth and fifth toe and subluxation of the third toe (arrows). Underneath an area of longstanding ACA. Erosions.*

A- Sağ ayakta sinyal artışı

B- Komşu yumuşak dokuda ödem

C- Dördüncü ve beşinci parmakta luksasyon

Üçüncü parmakta subluksasyon

MTP 4 ve 5'te kıkırdak kaybı ve erozyon

MTP 3'te kıkırdak kaybı

# Lyme artritisi

Table 1. Lyme arthritis and differential diagnoses.

Differential Diagnosis	Common Pattern of Arthritis	Common Distinguishing Features
Lyme Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asymmetric</li> <li>Monoarthritis or oligoarthritis</li> <li>Knees, shoulders, wrists, elbows, TMJ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epidemiological exposure to <i>Ixodes scapularis</i> tick</li> <li>EM skin lesion in early localized stage</li> <li>Positive Lyme serology</li> <li>Synovial fluid <math>&lt;25,000</math> WBCs/mm<sup>3</sup> with neutrophilic predominance</li> </ul>
Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asymmetric</li> <li>Monoarthritis or oligoarthritis</li> <li>Knee, ankles, wrists</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Children 2–4 years old</li> <li>3x more common in girls than boys</li> <li>Inflammatory biomarkers usually normal or mildly elevated</li> <li>Positive ANA in <math>&gt;50\%</math></li> <li>Negative RF</li> </ul>
Reactive Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asymmetric</li> <li>Oligoarthritis or monoarthritis</li> <li>Knees, ankles, feet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age 20–40</li> <li>Onset within 4 weeks of urogenital or gastrointestinal infection</li> <li>Inflammatory biomarkers usually elevated</li> </ul>
Psoriatic Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oligoarthritis or monoarthritis</li> <li>DIPs, PIPs, MCPs, wrists, ankles</li> <li>Enthesitis and spondylitis may occur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presence of psoriasiform skin rash</li> <li>Nail changes (dystrophy, pitting)</li> <li>Negative RF, negative ANA</li> </ul>
Septic Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monoarthritis</li> <li>Abrupt onset of joint pain with swelling and erythema, usually associated with signs of systemic infection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflammatory biomarkers markedly elevated</li> <li>Synovial fluid usually with <math>&gt;50,000</math> WBCs/mm<sup>3</sup> with neutrophilic predominance</li> <li>Positive synovial fluid culture in <math>&gt;95\%</math></li> <li>Bacterial blood culture positive in 50%</li> </ul>
Fibromyalgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Widespread pain syndrome</li> <li>Absence of musculoskeletal inflammation = no arthritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disorder of pain regulation</li> <li>Normal inflammatory biomarkers</li> </ul>

Sinovyal sıvı

Lökosit sayısı 25 000 hücre/mm<sup>3</sup> (500 – 100 000 lökosit /mm<sup>3</sup> )

Nötrofil ağırlıklı

# Geç / Persistan enfeksiyon

Nörolojik tutulum



- Kronik ensefalomyelit
- Spastik paraparazi
- Ataksik yürüyüş
- Mental bozukluk
- Kronik aksonal poliradikülopati

Keratit, yorgunluk

**Table 3** Lyme neuroborreliosis

• Early stage

- Cranial neuritis (usually facial palsy)
- Acute or subacute lymphocytic meningitis
- Bannwarth's syndrome
- Radiculoneuritis
- Encephalitis
- Sleep disturbances
- Headache
- Fatigue
- Paresthesia/paresia

• Late stage

- Polyneuropathy (usually associated with acrodermatitis chronica atrophicans)
- Chronic meningitis
- Encephalitis
- Myelitis
- Intracerebral hemorrhage
- Subarachnoid hemorrhage
- Rarely associated with vasculitis or stroke

❖ Nörolojik bulgular olguların %3-15'inde saptanır



# Late Lyme neuroborreliosis with chronic encephalomyelitis

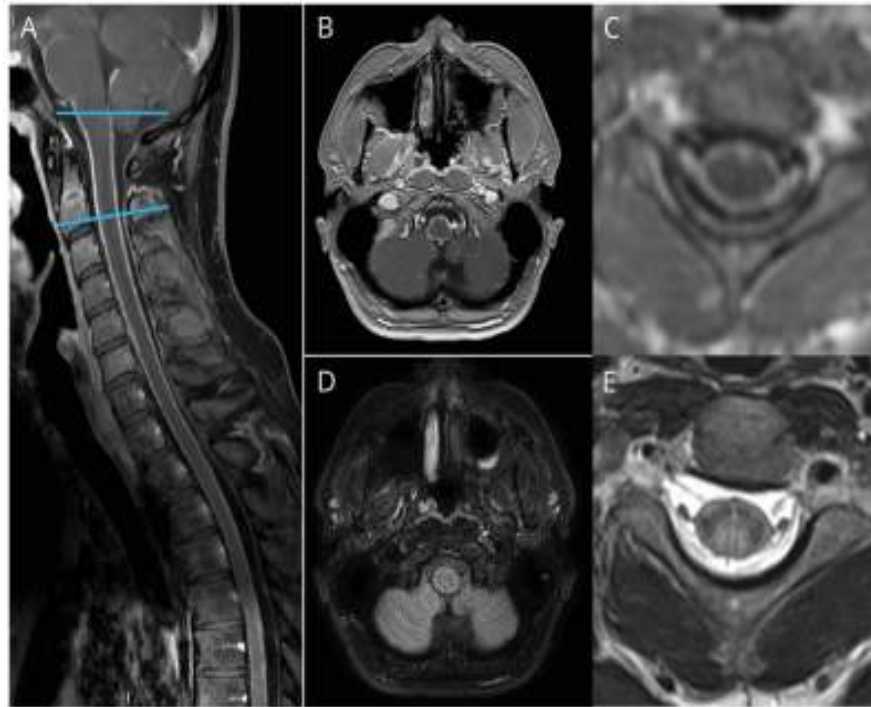
Isabelle Beuchat, MD, Vincent Dunet, MD, Pascal Meylan, MD, and Renaud Du Pasquier, MD

Neurology® 2018;91:627-628. doi:10.1212/WNL.0000000000006252

## Correspondence

Dr. Beuchat  
isabelle.beuchat@chuv.ch

## Figure Imaging

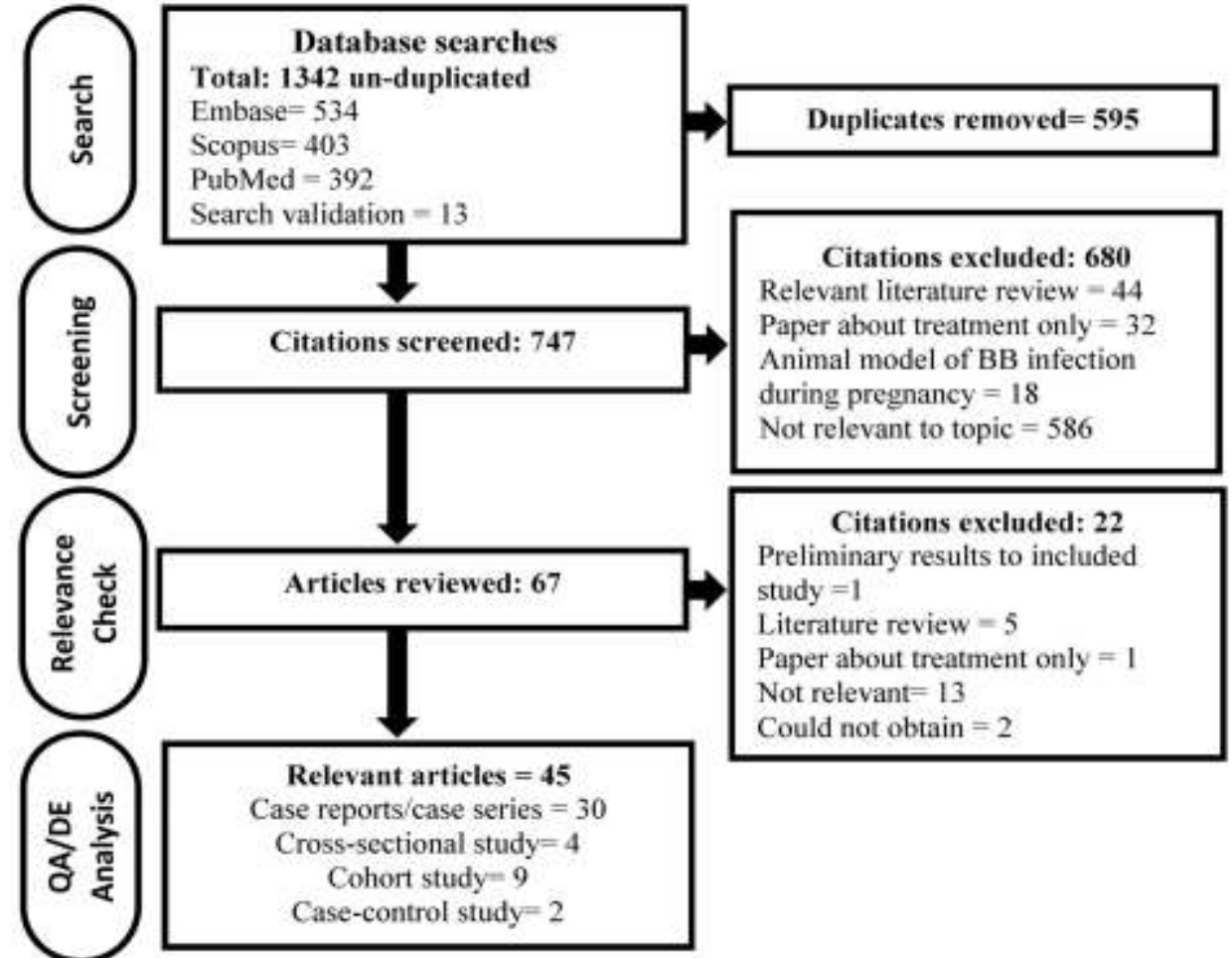


(A-C) Postcontrast T1-weighted imaging reveals leptomeningeal enhancement along the pons, the myelencephalon, and the spinal cord. Fluid-attenuated inversion recovery (D) and T2-weighted images (E) reveal peripheral hyperintensity of the myelencephalon (D), of the cervical cord, and in the fasciculus gracilis and fasciculus cuneatus (E). Lines across (A) represent the location of the axial images (top line: B-D, bottom line: C-E).

- 34 yaşında erkek hasta
- 7 aydır devam eden
- Progresif hareket bozukluğu, sfinkter disfonksiyonu
- MUYENEDe spastik ve ataksik paraparazi
- MR'da ensefalomiyelit

# Konjenital enfeksiyon

- Spontan düşük veya fetal ölüm (12 olgu)
- Yenidoğan ölümü (8 olgu)
- Yenidoğanda sorunlar (örn. hiperbilirubinemi, solunum sıkıntısı ve sindaktili) (16 olgu)



# Post-treatment Lyme Disease (PTLD)

Tedavi tamamlandıktan ve semptomlar kaybolduktan sonraki 6 ay içerisinde başlayan ve 6 aydır devam eden, tekrarlayan semptomların olması

- Halsizlik
- Kognitif bozulmalar, uyku bozuklukları
- Kas ağrıları

PTLD insidansı %20 'ye kadar yükselebilir

# Post-treatment Lyme Disease (PTLD)

- Antibiyotik tedavisinin gecikmeli olarak başlanması
- Tedaviden önce şiddetli nörolojik semptomların olması
- Tedaviden 4 ay sonra nörolojik semptomların gerilemesinde yetersizlik

# Koenfeksiyon

- ❖ *Babesia microtti*
- ❖ *Anaplasma phagocytophilum*
- ❖ *Borrelia mayonii*
- ❖ *Borrelia miyamotoi*
- ❖ Kene kaynaklı ensefalit virusu



# Great Imitator



Eritema kronikum migrans  
Allerjik reaksiyon

Fasial felç  
Bell palsy, Ramsey Hunt

Kronik Lyme  
Fibromiyalji, RA

Nöroborelyoz  
Multiple skleroz



*Tanı koyabilmenin temel şartı ayırıcı  
tanıda düşünmek*

*İlginiz için teşekkür ederim*