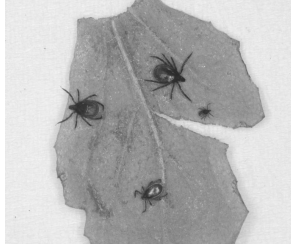


Lymen borrelioosi (LB) ja graviditeetti



Jarmo Oksi MD, PhD
Turku University Central Hospital,
Finland

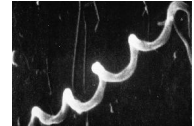
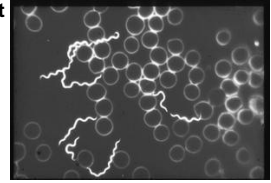
7.12.2009

Kuva:
Miikka Peltomaa

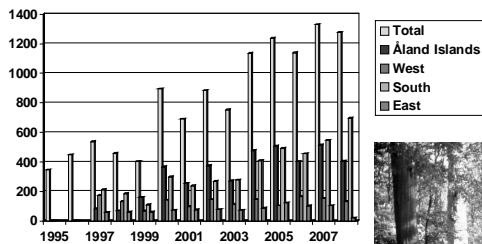
Borrelia burgdorferi

101 vuotta ECM:n (myöh. EM) kuvaamisesta
27 vuotta aiheuttavan spirokeetan löytämisestä

- § **Varhaisimmat kuvaukset 1800-luvulla**
- § ACA kuvattu 1883, myöh. tarkemmin Karl Herxheimer and Kuno Hartman (Arch. Dermatol. Res. 1902;61:57-76).
- § **Afzelius: Erythema (chronicum) migrans 1908**
- § **Neurologiset manifestaatiot kuvattu 1940-luvulla Euroopasta**
- § **Nivelmanifestaatiot kuvattu 1975 USAssa**
- § **Borrelia burgdorferin löytyminen puutiasisista 1982 (W. Burgdorfer)**



Laboratory reports of borreliainfections in Finland (Public Health Institute)



Suosituksset punkin irrotuksen jälkeen

- Käytä alkoholipohjaista desinfektioainetta pistokohtaan
- Seuraa pistokohdan ihoa ainakin 1 kk:n ajan
- § mekaaninen ärsytysreaktio / kutina voi kestää viikkoja tai kuukausia vaikka punkki olisi saatu kokonaan poistettua
- Seuraa mahdollista yleisoireiden ilmaantumista
- Ei aihetta vasta-ainetestiin
- Ei aihetta profylaktiseen antibioottikuuriin (raskaana olevat voisivat olla poikkeus)

Erythema migrans (EM) I

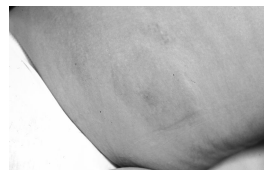
- § puremakohdan ympärille 2-14-? vrk:n aikana leviävä punoitus
- § hyvin usein ilman havaittua puremaa
- § punoitus (>5cm:n halk)



Kuva:
TYKS
ihot.klín.
arkisto

Erythema migrans (EM) II

- § punoitus useammin homogeeninen kuin rengasmainen
- § häviää hoidottakin 3-4 viikossa



§ ei vaadi lab.näyttöä
(kliininen dg riittää)

EM raskauden aikana - tapauselostus (III)

ALH (AW)

16.9.08 (kuva), ei
punkinpuremia tied.,
keskenmeno kesällä, nyt
grav h 8, Amox 1gx3 josta
allerg reaktio 9 vrk kul.
Borr.va IgM+++, IgG-. Liq
0

Tilalle Zinnat 500mgx2 10
vrk, jolla ihomuutos hävisi
2/09 IgM+-

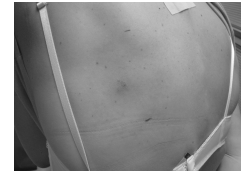


EM voi olla vaikea huomata ! (IV)

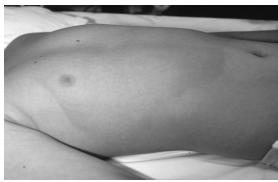


EM:n havaitseminen
voi vaatia keskittymistä

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



Erythema migrans, EM + disseminaatio (V)



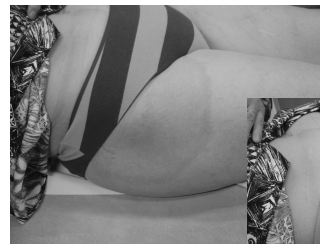
§ EM + spiroketemia n. 10%:lla
- valtaosa ilman yleisoireita

§ EM + yleisoireita
- noin 25%:lla
(onko myös disseminaatio?)

§ multipple EM
- harvinainen
Suomessa



EM voi olla omituinen (VI)



EM voi olla jopa rakkulainen (VII)

§ Rakkulainen ihomuutos
- harvinainen EM:ssa

§ Kuva: HSV- and VZV-
PCR ja virusvilj.: neg.
Korkeiden
kuumeepiikkien ja
ympärille tulleen
punoituksen jälkeen
PCR kokverestä:
B.afzelii,
Viljely ja PCR

7.12.2005
Inkokoepalasta: **B.garinii**



EM:n hoito gravidoilla

- Pääsääntöisesti samat hoitosuositukset kuin muilla
- Tilanteesta riippuen jnkv herkemmin pitkäkö kuuri (3 viikkoa tai jopa 4 viikkoa, jos pitkä aikaväli havaitusta puremasta tai EM:n ilmaantumisesta jo kulunut)
- Jnkv tavallista herkemmin iv keftriaksoni, jos selvät yleisoireet.

EM:n hoito

- § kesto 14 (-21) vrk
- amoksisilliini 1 g x 2 (lapset 50 mg/kg/vrk)
 - doksisykliini 100 mg x 2
- allergisille:
- kefuroksiimi aksetiili 500mg x 2
 - azitromysiini 500mgx1 (7-10 vrk) tai klaritromysiini 500mgx2
- § ei 1. polven kefalosporiinia
- § Hoitoaika 3 vi jos selviä yleistyneitä oireita
- § Korkea kuume: spiroketemia? meningiitti? I.v.-hoito??

Kolme tärkeätä asiaa EM:n diagnoosista

- § Kliininen dg periaatteessa!
- Vasta-ainetutkimuksia tarvitaan vain erikoistapauksissa
 - Anamnestista punkinpurematietoa ei tarvita
- § EM:n aikana voi tapahtua borrelian disseminaatio
- ei välttämättä aiheuta lisäoireita
 - jos spiroketemia- tai meningiittiepäily, harkittava iv hoitoa
- § Homogeeninen punoitus yleisempi kuin rengasmainen

Borrelia voi olla ihossa EM:n hoidon jälkeen (F. Strle, Slovenia)

- § Noin 200 viljelypositiivisen solitaarisen EM:n hoidon jälkeen potilaita seurattiin 12 kk ajan
- EM ei hävinnyt 6%
 - "major" manifestaatio (diss. LB) 3,8%
 - "minor" manifestaatio 9,3%
 - uusintahoido 8,1%
 - yht. failure 3,8 - 13,1 % ???
- § Borrelia burgdorferi kasvoi rebiopsiassa normaalilta näyttävällä iholla 2-3 kk:ta hoidon jälkeen 12/692 (1,7%:lla) potilaalla

Jos EM ei hävinnytkään antibiootihoidolla

- Joskus voi olla tarpeen kuurin pidentäminen 2 viikosta 3:een tai 4:ään / tai uusi kuuri (ei-gravidoilla esim amoksisilliinin vaihto doksisykliiniin, gravidoilla lähinnä pidempi amoksisilliini)
- Näin etenkin, jos EM:n halkaisija edelleen kasvaa kuurin jälkeen

Spirochetemia surprise! Frequently symptomless!

Oksi et al. *APMIS* 2001 Sep; 109:581-8

- § South-Western Archipelago in Finland, pts with EM (n=82):
- 9 (11%) with dissemination (PCR or cultivation in blood specimen posit: *B.garinii*, *B.afzelii*)
- only 2 pts had generalized symptoms

SG 52-v nainen, multippeli EM (VII)

- 15.9.08 useamman pv:n kuumeilu ad 38, päänsärky, nivelkipuja
- ei punkinpuremia, purjehtii kaiket kesät
- välillä terve
- 23.9. oik polven med.puolella punoitus vähitellen leviävä ad 11 cm
- n. 25.9. vas reiteen kaksi läiskää, oik kyynärvarsi, vas nilkka ja vas pakarän yläosaan leviävät läiskät ad 5-6 cm
- 6.10. ihot.lääk: dg multippeli EM, Doximed 150mgx1 1kk, joka pahensi
- 29.10. kuva: läiskät eivät vielä hävinneet. Liq 0. Amoksisilliini 1gx2 50 vrk
- Borr-va IgM++ , IgG- (immunoblot IgM+) 29.10.08
- 10.11. yleisoireet, väsymys, päänsärky pois, läiskät häviämässä
- 2/09 oireeton
- Borr-va IgM+, IgG-



Microbiologic confirmation of spirochetemia: volume of blood specimen crucial

Wormser et al, Ann Int Med 2005

- § Spirochetemia found in pts with EM: 93/213 (43.7%)
- § Blood culture: at least 9 ml of blood cultivated
- § Spirochetemic pts more often symptomatic (89.2% vs. 74.2%; $P = 0.006$) and more often had multiple EM lesions (41.9% vs. 15.0%; $P < 0.001$) than pts without spirochetemia.
- § However, 8 (22.9%) of the 35 asymptomatic patients with a single skin lesion nevertheless had a positive blood culture.
- § Risk for spirochetemia was present the day the patient noticed the lesion and continued for more than 2 weeks

Complications of pregnancy and transplacental transmission of relapsing-fever borreliosis.

Larsson C, Andersson M, Guo BP, Nordstrand A, Hagerstrand I, Carlsson S, Bergstrom S
J Infect Dis Nov 2006; **194(10)** :1367-74

- Relapsing-fever borreliosis caused by *Borrelia duttonii* is a common cause of complications of pregnancy, miscarriage, and neonatal death in sub-Saharan Africa. We established a murine model of gestational relapsing fever infection for the study of the pathological development of these complications. We demonstrate that *B. duttonii* infection during pregnancy results in intrauterine growth retardation, as well as placental damage and inflammation, impaired fetal circulation, and decreased maternal hemoglobin levels. We show that spirochetes frequently cross the maternal-fetal barrier, resulting in congenital infection. Furthermore, we compared the severity of infection in pregnant and nonpregnant mice and show that pregnancy has a protective effect. This model closely parallels the consequences of human gestational infection, and our results provide insight into the mechanisms behind the complications of pregnancy that have been reported in human relapsing-fever infection.

Multippeli EM ja Liq-löydökset (LNB)

Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans.

Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljic E, Jurca T, Strle F
Wien Klin Wochenschr Jul 2002; **114(13-14)** :505-9

- Prospective study (91-00).
- 332 pts with multiple EM: 200 gave consent to lumbar puncture
- 115 females, 85 males: age 15-80 years
- Median no of skin lesions: 3 (2-60)
- 63 (31.5%) no assoc. symptoms
- 137 (68.5%) local and/or constitut. symptoms (2 arthritis, 6 radicular pain, 1 facial palsy, 1 foot palsy and 1 transitory diplopia)
- CSF abnormal in 62/200 (31%)
 - lymphocytic pleocytosis (leuk6-1119) in 15 (7.5%)
 - 6 asymptomatic, 6 mild systemic symptoms, 3 radicular pains
 - elevated CSF protein in 52 (26%)
 - intrathecal ab production in 8 (4%) pts (only 3 elevated CSF cell counts)
 - *B. burgdorferi* s.l. was isolated from skin lesions in 77/191 (40.3%) blood in 3/154 (1.95%) CSF in 2/200 (1%)
 - *B. afzelii* predominated

In pts with multiple EM abnormal CSF findings are not rare and may be present without any clinical sign of central nervous system involvement.

Erythema migrans (EM)

- ilmaantuu yleensä noin 1-2 vi kuluttua punkinpuremasta
- purema ei ole edellytys dg:lle (jopa yli 50%:lla ei havaintoa)
- homogeenisena leviävä punoitus yleisempi kuin rengasmainen, muista myös multippeli EM
- hoidetaan kliinisen kuvan perusteella, vasta-ainetutkimusta ei yleensä tarvita
- borr-va voi ottaa esim. hoidon lopulla (tai jos jo pitkäkestoinen EM, hoidon alussa); ei tarvitse serologista seurantaa (va+ voi kestää >1v)

LB: Rokotetta ei käytössä vielä. Profylaktinen antibiootti punkinpureman jälkeen?

- 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??

EM-profylaksia gravidoilla

- Ei konsensusta
- Asiantuntijoista jotkut antavat, jotkut eivät
- Suositus voisi olla esim. 5 vrk:n amoksisilliiniakuuri oireettomaan ja löydöksettömään tilanteeseen
- Oireiselle pidempi hoito, samoin kuin tietysti diagnosoidun EM:n tapauksessa

Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas.

Williams CL, Strobino B, Weinstein A, Spierling P, Medici F
Paediatr Perinat Epidemiol Jul 1995; **9(3)** :320-30

- This report describes a cohort study of over 5000 infants and their mothers who participated in a cord blood serosurvey designed to examine the relationship between maternal exposure to Lyme disease and adverse pregnancy outcome. Based on serology and reported clinical history, mothers of infants in an endemic hospital cohort are 5 to 20 times more likely to have been exposed to *B. burgdorferi* as compared with mothers of infants in a control hospital cohort. The incidence of total congenital malformations was not significantly different in the endemic cohort compared with the control cohort, but the rate of cardiac malformations was significantly higher in the endemic cohort (odds ratio (OR) 2.40; 95% confidence interval (CI) 1.25, 4.59) and the frequencies of certain minor malformations (haemangiomas, polydactyly, and hydrocele), were significantly increased in the control group. Demographic variations could only account for differences in the frequency of polydactyly. Within the endemic cohort, there were no differences in the rate of major or minor malformations or mean birthweight by category of possible maternal exposure to Lyme disease or cord blood serology. The disparity between observations at the population and individual levels requires further investigation. The absence of association at the individual level in the endemic area could be because of the small number of women who were actually exposed either in terms of serology or clinical history. The reason for the findings at the population level is not known but could be because of artifact or population differences.

Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome.

Lakos A, Solymosi N

Int J Infect Dis Nov 2009

- METHODS:** We performed a review of the data from 95 women with Lyme borreliosis during pregnancy, evaluated at the Center for Tick-borne Diseases, Budapest over the past 22 years. **RESULTS:** Treatment was administered parenterally to 66 (69.5%) women and orally to 19 (20%). Infection remained untreated in 10 (10.5%) pregnancies. Adverse outcomes were seen in 8/66 (12.1%) parentally treated women, 6/19 (31.6%) orally treated women, and 6/10 (60%) untreated women. In comparison to patients treated with antibiotics, untreated women had a significantly higher risk of adverse pregnancy outcome (odds ratio (OR) 7.61, $p=0.004$). While mothers treated orally had an increased chance (OR 3.35) of having an adverse outcome compared to those treated parenterally, this difference was not statistically significant ($p=0.052$). Erythema migrans did not resolve by the end of the first antibiotic course in 17 patients. Adverse pregnancy outcome was more frequent among these 'slow responder' mothers (OR 2.69), but this was not statistically significant ($p=0.1425$). Loss of the pregnancy (n=7) and cavernous hemangioma (n=4) were the most prevalent adverse outcomes in our series. The other complications were heterogeneous. **CONCLUSION:** Our results indicate that an untreated maternal *Borrelia burgdorferi* s.l. infection may be associated with an adverse outcome, although bacterial invasion of the fetus cannot be proven. It appears that a specific syndrome representing 'congenital Lyme borreliosis' is unlikely.

LB:n manifestaatiot

- EM
 - kliininen kuva usein helppo, mutta voi olla kuitenkin yllättävän monimuotoinen
- Borrelialymfositooma ja ACA eli acrodermatitis chronica atroficans
- Disseminoitunut LB
 - kliininen kuva usein vaikea tunnistaa ja vaatii lähes poikkeuksetta mittavan erotusdiagnostisen selvittelyn
 - esim:
 - meningiitti (lymfosyttaarinen, vähäoireinen)
 - radikuliitti
 - facialispareesi
 - muu keskushermosto-oireisto
 - artriitti (jota edeltävästi usein paikkaa vaihtavaa artralgiata), tendiniitti, daktyliitti
 - kardiitti (erityisesti AV-dissosiaatio)

"Voiko hankkiutua raskaaksi, kun borrelioosi on hoidettu, mutta vasta-aineet edelleen koholla?"

- Kyllä
- Vasta-aineet jäävät n. 50 %:ssa hoidetuista tapauksista koholle yli vuodeksi vaikka oletettavasti bakteereita ei enää ole
- Mahdollinen oireisto on pikemminkin reaktiivista, immunologisten systeemien välittämää

LB treatment study

Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study.

Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H *et al.* *Eur J Clin*

Microbiol Infect Dis 2007 Aug; **26**:571-81

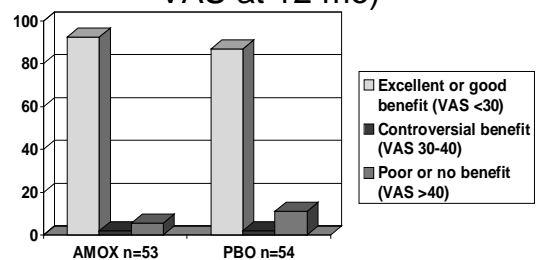
§ n=145 pts

§ for all patients with disseminated disease (intent to treat) ceftriaxone 2 g /d i.v. for 3 weeks

§ then amoxicillin 1gx2 vs placebo for 100 days

§ follow-up for 1 year: VAS (for symptom/signs outcome), level of B.b.-antibodies

Outcome of pts with definite dg of LB n=107 (per cent of pts, investigator VAS at 12 mo)



Hoidon jälkeinen krooninen oireisto

§ Lievänä 20-30%:lla (yhteys LB:iin?)

§ Vaikeana 10%:lla

§ Mahdollisia syitä

- oireiden hidas resoluutio
- liian lyhyt hoito tai epäadekvaatti valmiste / annostelu
- autoimmuuni- / reaktiivinen oireisto
- LB:n jo ennen hoitoa aiheuttamat irreversiibelit muutokset
- väärä dg

§ Antibioottihoidon uusinta harvoin tarpeellinen eikä yleensä silloinkaan auta

Kiitos!

