

Puukborrelioos

Tiina Prükk¹, Kalle Kisand² –
¹TÜ sisekliinik, ²TÜ üld- ja
 molekulaarpatoloogia instituut

Võtmesõnad: Lyme'i borrelioos, diagnostika

Viimastel aastatel on Eestis suurenenud puukborrelioosi haigestumine: kui 2005. a leiti 20,9 uut juhtu, siis 2008. a juba 106,0 uut juhtu 100 000 inimese kohta. Kas tegemist on haigestumise tõelise tõusuga või esineb haiguse ülediagnoosimist? Et osal juhtudel on esiplaanil mittespetsiifilised sümptomid, siis on oluline diferentsiaal-diagnostiliselt arvestada ka teiste haigustega (reumatoloogilised, neuroloogilised) ning diagnoosi panemisel tuleb vaadata lisaks epidemioloogilisi ja laboratoorseid tulemusi koos.

Puukborrelioos ehk Lyme'i tõbi on üks sagedasem puukidega levivatest infektsioonidest põhjapoolkeral. Viimastel aastatel on ka Eestis täheldatud puukborrelioosi haigestumise kasvu. Kui 2005. a oli 100 000 inimese kohta 20,9 haigusjuhtu, siis 2008. a oli juba 106,0 juhtu. Tänavu septembrikuu seisuga on registreeritud 1168 haigusjuhtu. Kas haigestumine on tõesti nii suur või on tegemist osaliselt ka haiguse ülediagnoosimisega, vajab laialdasemat arutelu. Juba 1993. a väitis USA reumatoloog A. C. Steere, et Lyme'i borrelioos (LB) on ülediagnoositud ja üleravitud haigus (1).

Puukborrelioosi puhul on tegemist looduskoldelise infektsiooniga, mille levik

sõltub mitmetest asjaoludest, sealhulgas puukide aktiivsusest. Viimastes töödes on näidatud, et kliima (soojus, niiskus) ja looduslike iseärasuste (kõrgus merepinnast jm) mõjul on otsene seos puukide arvukusega (2–4). Samuti on oma osa haigustekitaja loodusliku reservuaari (peamiselt pisinärilised) arvukusel (2).

Teiseks probleemiks on puukborrelioosi diagnoosimine. Haigus võib kulgeda väga erinevate sümptomitega, mis võivad simuleerida mitmeid haigusi. *Borrelia burgdorferi*'t on selles osas võrreldud teise spiroheedi, suure imitaatori, *Treponema pallidum*'iga. See võrdlus ei ole aga eriti õnnestunud, sest enamik LB kliinilisest spektrist on hästi tuntud (5). Samas on puukborrelioosi laboratoorsed diagnostikavõimalused piiratud.

Tekitaja avastas 1982. a Willy Burgdorfer, kuid tänaseni puuduvad standarditud testsüsteemid haiguse kindlakstegemiseks (6, 7). Peamiselt kasutatakse ensüümikaudset immunosorptsioonimeetodit (ELISA) ja immunoblotmeetodit (IB) (8). Tuleb arvestada, et IgM-tüüpi antikehad ilmuvad teisest kuni neljandast nädalast pärast nakkuse saamist ja IgG-tüüpi antikehad neljandast-kuuendast nädalast (8). Suure riskiga piirkondade elanikel, kellel haigussümptomid puuduvad, võib valepositiivseid antikehade vastuseid olla 2–5%. Ka võib IgM-tüüpi antikehade puhul olla ristreaktsioone teiste tekitajatega (spiroheedid, Epstein-Barri viirus (EBV), tsütomegaloviirus (CMV)) (8). Valenegatiivsed testid eksitavad meid samuti mõni-

kord, selle sagedasemaks põhjuseks on liiga varakult määratud antikehad, sest antikehade tekkimine veres on aeglane ja sensitiivsus esimese kahe nädala jooksul võib olla vaid kuni 50% (vt tabel). Haiguse läbipõdemisel tekkivad antikehad võivad püsida aastaid. Kirjanduses on andmeid, et positiivne laboratoorne tulemus on saadud ka inimestel, kes ei ole haigust põdenud. Näiteks Hollandis uuritud 336 jahimehest 65-l (15%-l) puudusid kliinilised sümptomid, kuid leiti *B. burgdorferi* vastased IgG-tüüpi antikehad, ainult 1,9%-l uuritutest olid esinenud mõningased haigusnähud, mis viitasid Lyme'i tõvele või selle kahtlusele (10). Ka Sloveenias, kus on borrelioosi endeemiline piirkond, on leitud inimestel IgG-tüüpi antikehi ilma kliiniliste nähtude esinemiseta (11). Eestis uurisime 81 Valga- ja Jõgevamaa doonori verd kolme puugiga leviva haiguse suhtes ning leidsime *B. burgdorferi* vastaseid IgG-tüüpi antikehi 8 (9,9%) doonoril, puukentsefaliidivastaseid antikehi 13-l (16%), neist 10 olid vaktsineeritud, ja 13-l (16%) doonoril leidsime *ehrlichia*-vastased antikehad. Kõik uuritavad eitasid vastavate haiguste põdemist (12).

Tabel. Antikehade määramise meetodite tundlikkus Lyme'i tõve diagnoosimisel (9)

Stadium	Tundlikkus (%)	Märkused
Varane lokaliseeritud	20–50	Ülekaalus IgM
Varane generaliseeritud	70–90	Haiguse lühiaegne kestus, ülekaalus IgM; haiguse pikem kulg, ülekaalus IgG
Hiline	~100	Tavaliselt ainult IgG*

* IgM antikehade leid ilma IgG antikehade olemasoluta ei ole diagnostiline hilise LB diagnoosimiseks.

Lyme'i tõve kliinilist pilti iseloomustab kõige sagedamini lokaalne spetsiifiline nahakahjustus *erythema migrans* (60–70%), varast generalisatsiooni neuroloogilised (~ 10%) ja kardiaalsed (2–4%) nähud, liigeste haaratus reaktiivse artriidina (8). USAs esineb erüteemi kõrval kõige sagedamini just liigeste kahjustus, mis erineb tavapärasest kliinilisest kulust Euroopas,

kus artriiti peeti harva esinevaks. Viimasel ajal on kujunemas arvamus, et Euroopas on Lyme'i artriiti sagedamini, kui seni on arvatud (6, 13). Tavaliselt alluvad kõik haigusvormid hästi ravile (6, 8). Soomes on ravi ebaõnnestunud < 2%-l haigetest ning adekvaatse ravi korral on persisteeruv infektsioon LB korral väga harv, esinedes kas närvisüsteemi või liigeste haaratusena (14). Korduvat antibakteriaalset ravi vajatakse harva (8, 14, 15). Vaatamata objektiivse leiu taandumisele kurdavad üksikud haiged pärast ravi lõppu väsimust, lihase-liigesevalu, keskendumisraskusi või lühimälu nõrgenemist (16, 17). Kui sellised kaebused kestavad üle 6 kuu, siis räägitakse Lyme'i tõve põdemise järgsest sündroomist (8, 16). Samas tekib küsimus, kas selline hulk erinevaid mittespetsiifilisi sümptomeid, mis haaravad erinevaid elundisüsteeme, on seotud mõne varem diagnoosimata haigusega, mille vallandas Lyme'i tõbi, või on need sümptomid tingitud persisteeruvast *B. burgdorferi* infektsioonist (11, 15, 17). Sloveenias tehtud uuringus aastatel 2003–2006 olid kaasatud kõik LB-kahtlased, *erythema migrans*'ita juhud. Uuritud 339 patsiendist 252-l (74,3%) oli puugirünne anamneesis; 13-l (3%) oli tõenäoliselt LB (lümfootsütoom, neuroborrelioos, krooniline atroofiline akrodermatiit (ACA)); 59-l (17,4%) võimalik LB (ebatüüpilised sümptomid, sh väsimus, pea- ja lihasevalu, artralgiat jm); 53 (15,6%) olid põdenud LBd ja paranesid täielikult pärast adekvaatset ravi; 4 (1,2%) pöördusid puugirünne tõttu (kliinilised sümptomid puudusid); 1-l (0,3%) esines toksiline reaktsioon pärast putuka rünnet ning 3-l (0,9%) oli *B. burgdorferi sensu lato* suhtes test positiivne, aga kaebused puudusid. Töös leiti, et 206-l (60,8%) LB-kahtlusega haigel oli tegemist mingi teise haigusega, mitte borrelioosiga (11).

Kroonilise Lyme'i tõve diagnoosi kasutatakse üksikutel haigetel, kes on juba saanud adekvaatset antibiootikumravi, aga kellel kahtlustatakse persisteeruvat *B. burgdor-*

feri infektsiooni, kes vajavad pikka antibakteriaalset ravi ja kes vahel ei allu üldse ravile (14, 16, 17). Kroonilise borrelioosi diagnoosi võivad saada ka ebatüüpiliste kaebustega ja ilma objektiivse leiuta patsiendid, kes samuti ei allu antibiootilisele ravile. Nende puhul ei ole sageli tegemist LBga (11, 18). Kroonilise Lyme'i tõve diagnoosi kasutatakse üldse laias kontekstis ja erinevate autorite arvates on see diagnoos üle kasutatud (16, 19). Euroopas on hilist neuroloogilist manifestatsiooni, s.t ravimata või ebapiisavat ravi saanud entsefaliiti või pikaldase kuluga meningiiti võetud kui kroonilist neuroborrelioosi (19, 20). USAs on ravimata korduvate või persisteruva artriidiga haigetel diagnoositud kroonilist LBd, oletades pikaldase, isegi aastaid kestnud ägeda infektsiooni olemasolu (21). Leonard Sigal rõhutab, et pole ühtegi tõendit selle kohta, et *B. burgdorferi* ei sure antibiootikumi toimel, kuid pole ka võimalust teada saada, kas tekitaja on ravitud organismis elus (22). Üks põhjusi, miks uurimine on raskendatud, on hea uurimismaterjali puudumine, sest kui puuduvad sümptomid, ei ole näidustatud liikvori võtmine, naha biopsia tegemine või ka sünoviaalvedeliku võtmine. Teisalt, kui saame PCR (polümeraasahelreaktsioon) meetodil positiivse tulemuse, siis ei võimalda see meil öelda, kas tegemist on elus mikroobiga, mis tõestaks protsessi seost tekitajaga. On teada, et ravile allumatu artriidiga patsientidel esineb sagedamini HLA-DR2 või HLA-DR4 fenotüüp, mis viitab immuunsüsteemi osalusele haiguse patogeneesis (14, 18). Nende sümptomite mehhanism ei ole selge ja nende haigete käsitus on olnud erinev. Tõlgendus sõltub sellest, kas haigust põhjustanud tekitaja on veel organismis (elusana või mingite tekitaja antigeenidena) või kas need sümptomid on autoimmuunvastuskude autoantigeenidele (14, 18).

Seega tuleb LB diagnostikas lähtuda nii epidemioloogilisest küljest, kliinilisest leiust kui ka laboratoorsetest tulemustest. Eriti oluline on generaliseeritud juhtude ja

ebatüüpiliste kaebustega patsientide analüüs sellises kontekstis. Laboratoorset kinnitust vajavad kõik generaliseerunud haigusjuhud, v.a *erythema migrans* (8, 23).

Laboratoorselt kasutatakse sõeltestina LB diagnoosimiseks spetsiifiliste IgM- ja IgG-tüüpi antikehade määramist vereseerumis ELISA või immunofluorestsentsmeetodil (IFA). Probleemid tekivadki sellest, et testsüsteemid ei ole standarditud ning sellest johtuvalt ei ole tulemused eri laborite vahel ning ka eri testsüsteeme kasutades hästi võrreldavad (6, 7, 23). Seetõttu kasutatakse paljudes maades kaheastmelist diagnoosimist. Kui sõeltest osutub positiivseks, siis tuleb see kinnitada teist meetodit kasutades, milleks on immunoblot (8, 9, 19, 23, 24). Immunoblotti kasutamine lahendab osa probleeme, kuid võib tekitada uusi küsimusi seal, kus niigi on palju ebamäärasust (6, 26). Erinevates teaduslikes töodes on uuritud ka rakulisi immuunreaktsioone borreeliale, kuid saadud tulemused on raskesti tõlgendatavad või teineteisele vasturääkivad. Seetõttu ei soovitata rakulisi teste (lümfootsüütide proliferatsiooni teste borreelia antigeeniga jt) praegu LB diagnostikas kasutada (6, 9, 23). Kliinilise immunoloogia õppetoolis uurisime ägeda ja kroonilise LB haigetel mõnede proinflammatoorsete ja põletikuvastaste tsütokiinide esinemist eesmärgiga leida, kas tasakaal põletikulise ja regulatoorse mehhanismi vahel on LB kulus oluline (27). Tulemused näitasid immuunsüsteemi kalduvust suurenenud põletikulisele reaktsioonile kroonilise LB korral. See, kas sellise seisundi põhjuseks võib olla regulatoorsete T-rakkude ebaadekvaatne funktsioon või IL-10 produktsiooni defekt, vajab edasisi süvendatud uuringuid (27).

Probleeme on ka otseste meetoditega *B. burgdorferi* määramisel ja seetõttu on nende kasutamine praktikas samuti piiratud. Peale külvi teiste meetodite rakendamine spiroheedi määramiseks on siiani küsitav. Borreelia DNA määramine PCRiga on testi tundlikkuse ja spetsiifilisuse tõttu soositud, kuid saadud positiivne

tulemus inimese kudedes ning koevedelikes ei võimalda öelda, kas tegemist on elus tekitajaga (6). Sloveenias tehtud prospektiivne uuring näitas, et PCR-meetodil ei ole eeliseid mikrobioloogilise külvi ees (6).

Kokkuvõtteks võib öelda, et viimase rohkem kui paarikümne aasta jooksul on teadmised Lyme'i tõvest avardunud, kuid palju on veel lahendamata probleeme. Näiteks pole selge, kuidas toimida isikutega, kellel haigusnähud persisteeruvad ja kes on ravi saanud. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleks esmalt mõelda teiste puuki-

dega levivatele haigustele (erlihhioos, puukentsefaliit) ja ka muudele haigustele, mis kulgevad sarnaste sümptomitega. Ülekaalus on arvamus, et kroonilist Lyme'i tõbe esineb väga harva ning kordusravi vajavad üksikud haiged. Selleks, et nende muresid lahendada ja ravi tulemuslikumaks muuta, võiks probleemsete juhtude korral sagedamini konsulteerida infektsionistidega. Samuti aitaks see ehk korrastada diagnoosimisega seotud probleeme.

tiina.prukk@ut.ee

KIRJANDUS

1. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, et al. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812–6.
2. Randolph SE. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiology risk posed by ixodid ticks as vectors. *Parasitology* 2004;(Suppl 129):S37–S65.
3. Randolph SE, Asokliene L, Avsic-Zupanc T, et al. Variable spikes in tick-borne encephalitis incidence in 2006 independent of variable tick abundance but related to weather. *Parasit Vectors* 2008;1(1):44.
4. Knap N, Durmisi E, Saksida A, et al. Influence of climatic factors on dynamics of questing Ixodes ricinus ticks in Slovenia. *Vet Parasitol* 2009;164:275–81.
5. Sigal LH. Misconceptions about Lyme disease: confusions hiding behind ill-chosen terminology. *Ann Intern Med* 2002;136:413–9.
6. Stanek G, Strle F. Lyme disease – European perspective. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:327–39.
7. Bakken LL, Case KL, Callister SM, et al. Performance of 45 laboratories participating in a proficiency testing program for Lyme disease serology. *JAMA* 1992;268:891–5.
8. EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) 2008. <http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?lang=en>
9. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;49:13–21.
10. Blaauw I, Nohlmans L, van den Bogaard T, et al. Diagnostic tools in Lyme borreliosis: clinical history compared with serology. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1229–36.
11. Ogrinc K, Ruzić-Sabljic E, Strle F. Clinical assessment of patients with suspected Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2008;298:356–60.
12. Prück T, Makkoi E, Laja E. Seroprevalence of ehrlichiosis, Lyme borreliosis, and tick-borne encephalitis in South Estonia. IX International Jena Symposium on Tick-borne Diseases. Abstracts; 2007 March 15–17; Jena, Germany. p. 124.
13. Priem S, Munkelt K, Franz JK, et al. Epidemiology and therapy of Lyme arthritis and other manifestations of Lyme borreliosis in Germany: results of a nation-wide survey. *Z Rheumatol* 2003;62:450–8.
14. Wahlberg P, Nyman D. Chronic Lyme borreliosis – fact or fiction? *Duodecim* 2009;125:1269–76.
15. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85–92.
16. Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "Chronic Lyme Disease". *N Engl J Med* 2007;357:1422–30.
17. Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007;45:149–57.
18. Rowe PM. Chronic Lyme disease: the debate goes on. *Lancet* 2000;355:1436.
19. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089–134.
20. Steere AC. Lyme disease 2001;345:115–24.
21. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725–31.
22. Sigal LH, Hassett AL. Commentary: "What's in a name? That which we call a rose by any other name would smell as sweet" Shakespeare W. *Romeo and Juliet*, II, ii(47–48). *Int J Epidemiol* 2005;34:1345–7.
23. Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:911–5.
24. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial disease in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1108–32.
25. Schnarr S, Franz JK, Krause A, et al. Infection and musculoskeletal conditions: Lyme borreliosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1099–118.
26. Robertson J, Guy E, Andrews N, et al. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:2097–102.
27. Kisand KE, Prück T, Kisand KV, et al. Propensity to excessive proinflammatory response in chronic Lyme borreliosis. *APMIS* 2007;115(2):134–41.

SUMMARY

Lyme borreliosis

In the last few years there has been observed an increased incidence of Lyme borreliosis (LB) in Estonia. When in 2005 there were 20.9 cases per 100 000 inhabitants then in 2008 there were already 106.0 cases per 100 000 inhabitants. The issue is whether this is a reality, or whether overdiagnosing could sometimes be involved. In endemic regions, a

careful clinical evaluation of patients for the diagnosis of LB is of particular importance, and epidemiological, clinical, and serological data have to be considered jointly. Since the symptoms are often unspecific, other diseases (rheumatologic, neurologic, orthopedic, etc.) should be considered and searched for in case additional examinations are performed.