

Borreliose

Klaus Hansen

Månedsskr Prakt Lægegern 1994; 72: 791-806

Lyme borreliose er den hyppigste humane spirokæte infektion herhjemme og er blevet til en daglig diskuteret differentialdiagnose i både praksis og hospitalsarbejde. Det ætiologiske agens *Borrelia burgdorferi* overføres med skovflåten *Ixodes ricinus*. Det kliniske billede er varieret og omfatter tilstande inden for dermatologi, neurologi, reumatologi og kardiologi. Den mht. morbiditet og frekvens mest betydningsfulde manifestation er neuroborreliose, som nu er en af de hyppigste neuroinfektioner herhjemme. Denne oversigt beskriver Lyme borreliosens almindeligste kliniske manifestationer og forsøger at besvare hyppigt optrædende spørgsmål vedrørende diagnose, differentialdiagnose, brug og tolkning af *Borrelia*-serologi og at give terapirekommendationer samt forholdsregler for profylakse.

Antaget til publikation 7.12.1993.

Statens Seruminstitut, infektions-immunologisk afdeling.

Artiklen indgår i serien Infektionssygdomme - diagnose og behandling.

Betydningsfulde zoonoser og vektorbårne sygdomme har længe ikke været forbundet med vore hjemlige omgivelser. Denne opfattelse har ændret sig, eftersom Lyme borreliose, en skovflåtbåren spirokæte, nu er den hyppigste vektorbårne sygdom i både Europa og USA. Lyme borreliose forekommer overalt i Danmark og diagnosticeres i stigende omfang. Den præcise talmæssige forekomst kendes kun for neuroborreliose, hvor antallet i 1993 blev 126 nye tilfælde (Fig. 1). Med udgangspunkt i en 5-10% risiko for udvikling af neuroborreliose efter en ubehandlet primær infektion (erythema migrans), er et skøn over det årlige antal *Borrelia burgdorferi* infektioner herhjemme på mindst 2.000 tilfælde realistisk. Selvom Lyme borreliose er en af 80'ernes nyerkendte infektionssygdomme, er der ikke tale om en ny sygdom. Flere af dens karakteristiske manifestationer har i den europæiske faglitteratur, om end ætiologisk uafklaret, været beskrevet i flere generationer. Overblikket over disse sygdomme, deres klinik, hyppighed, og at de er indbyrdes relateret er derimod en følge af den amerikanske zoolog *Willy Burgdorfer's* opdagelse af det ætiologiske agens i 1982, siden kaldt *B. burgdorferi*. I USA observeredes sygdommen første gang i midten af 70'erne som en endemisk optrædende artrit i Connecticut omkring byen Lyme, heraf betegnelsen Lyme disease. Sidenhen er den mere ætiologiske betegnelse Lyme borreliose blevet vedtaget. Lyme borreliose er nu ved siden af syfilis og leptospirose den tredje og af disse den hyppigste humane spirokæte herhjemme.

Det ætiologiske agens og sygdomstransmission

Inden for genus *Borrelia* kendes 2 humanpatogene species, dem der forårsager tilbagefaldsfeberen (febris recurrens) og *B. burgdorferi*. Da recurrens feber kun forekommer i visse subtropiske og tropiske egne, er Lyme borreliose den eneste relevante borreliose i Europa.

Protein- og DNA-studier af *B. burgdorferi* isolater har vist, at denne species er heterogen, og for nylig er der på basis af forskelle i ribosomal-RNA-genet foreslået en klassifikation i 3 genospecies. Alle hidtidige US isolater tilhører genotype 1, hvorimod alle 3 genospecies forekommer over alt i Europa, dog med overvægt af type 2 og 3. Forsøg på at korrelere de kliniske manifestationer med genospecier tyder på, at type 1 er mere artritogen, hvorimod type 2 synes associeret til neuroborreliose og type 3 mere til dermatoborreliose. Denne hypotese kunne forklare den høje frekvens af *Borrelia*-artrit i USA, men også det forhold at f.eks. patienter med neuroborreliose kun sjældent har eller har haft artrit eller acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).

B. burgdorferi overføres med flåter tilhørende genus *Ixodes*, i Europa primært *Ixodes ricinus*. Denne er også den altdominerende skovflåt i Danmark. Blodsugende insekter kan bære *B. burgdorferi*, men kun i få timer og i lav koncentration. De egner sig derfor ikke som vektorer og deres betydning i transmission af *B. burgdorferi* er negligabel. *B. burgdorferi* opformerer sig i flåtens tarm, hvor den findes i stort antal. Herfra migrerer spirokæten, mens flåten suger blod, til flåtens spytkirtler og overførsel sker især ved salivation. Eksperimentelle studier viser, at det kræver mindst 24-48 timers infestation før overførsel af *B. burgdorferi* er tilstrækkelig til at etablere en infektion i værtsdyret - altså en god grund til hurtig fjernelse af flåter. *Ixodes ricinus* gennemlever en 3-årig livscyklus, hvor den udvikler sig fra æg til larve, dernæst til nymfe og sidst til den adulte form (Fig. 2). Hvert udviklingsstadium suger kun blod engang og som værter og dermed reservoir for *B. burgdorferi* tjener et bredt udsnit af vilde dyr især mus. I den zoonotiske smittekæde er mennesket således et sidespor. Reservoir-dyrene er tilsyneladende tolerante over for en *B. burgdorferi* infektion. Infektionsraten af *Ixodes ricinus* varierer geografisk. Den er i Europa beskrevet op til 40%, men er for nymferne oftest omkring 10%. *Ixodes*-nymferne dominerer talmæssigt i forhold til den i reglen mere velkendte voksne skovflåt (ca. 40:1). Det er derfor at nymferne, som før blodsugning kun måler 1-2 mm, er den primært ansvarlige vektor for overførsel af *B. burgdorferi* til mennesket (Fig. 3).

Skovflåten opholder sig i bundvegetation som græs, bregner og lavere buske. Hos mennesket søger den til fugtige områder med tynd hud, typisk aksiller, under mammae, lyske, ydre kønsdele og knæhaser. Skovflåtbid opdages ofte ikke, dels pga. nymfernes størrelse, dels fordi selve bidet er smertefrit, idet flåtens spyt har lokalnæstetisk virkning. Risikoen for at udvikle kliniske tegn på en *B. burgdorferi* infektion efter

flåtbid er lav, endda selvom flåten er inficeret. Prospektive studier tyder på at risikoen for et EM efter bid af en *B. burgdorferi* bærende flåt er omkring 2%. Asymptomatiske infektioner er ikke sjældne. Individuer som er særligt eksponerede for flåtbid f.eks. skovarbejdere og orienteringsløbere har i flere studier vist en lav forekomst af klinisk Lyme borreliose til trods for en høj prævalens (20-40%) af specifikke IgG-antistoffer i blodet og en høj incidens af serokonversion.

Kliniske manifestationer

I analogi til syfilis kan de kliniske manifestationer inddeles i stadier (Fig. 4). Lyme borreliose viser i endnu højere grad end syfilis tilbøjelighed til spontan og varig remission efter hvert stadie. Således udvikler kun 10% af patienter med et ubehandlet erythema migrans kliniske manifestationer hørende til det tidligt disseminerede stadie, som igen ubehandlet i kun 1-2% fører til en kronisk og dermed ikke selvlimiterende form af Lyme borreliose. På grund af den i reglen kun uger varende inkubationstid har stadie 1 og 2 manifestationerne en karakteristisk årtidsrelateret forekomst som vist i Fig. 5.

Dermatoborreliose

Erythema migrans (EM)

Efter en inkubationstid på få dage til få uger fremkommer på bidstedet det i reglen typiske EM. Karakteristisk er et over uger, sjældnere over måneder ekspanderende, velafgrænset, makulært eller annulært erytem. Størrelsen kan variere fra få cm til over 1 m i diameter (Fig. 6 A-D). Et EM kan være højrødt, men også så svagt at det kun opdages i god belysning eller efter et varmt bad, som får erytemet til at markere sig tydeligt. Erytemet er ofte smertende og dysæstetisk, og ca. 50% af patienterne har i varierende grad ledsagende influenzalignende almentsymptomer. Klinisk afgrænsning over for en begyndende neuroborreliose kan da være vanskelig og kræver i så fald lumbalpunktur. Selve flåtbidet efterlader ofte en lokal reaktion i form af en blå-rød misfarvet mm stor pabel, som i de første dage kan gøre differentialdiagnostisk afgrænsning over for et begyndende EM vanskelig.

Det anbefales at afvente forløbet i få dage, og kun at behandle såfremt rødmen tiltager. Selvom en systemisk borreliose sjældent kan forekomme uden forudgående EM, anbefales ikke profylaktisk antibiotika terapi efter flåtbid. EM er primært en klinisk diagnose, idet serologien kun er positivt i ca. 50% af tilfældene. Hos 5% optræder multiple erytemer. Dette er udtryk for hæmatogen spredning og dermed det tidlige disseminerede stadium. Vigtige differentialdiagnoser til EM er kutane mykoser, erysipelas og granuloma annulare. I tvivlstilfælde anbefales konsekutive serumantistofbestemmelse for at fange den ofte markante IgM serokonversion og/eller histologisk undersøgelse af en hudbiopsi.

Lymphadenosis benigna cutis (LABC)

Sjældnere optræder i primærstadiet LABC også kaldet *Borrelia*-lymfocytomet. Dette kendetegnes af en blåviolet hudinfiltration/tumor. Prædilektionsstedet hos børn er øret, hvorimod det hos voksne er areola mammae, hvor det initialt ofte anses for malignt (Fig. 7 A-C). *Borrelia*-lymfocytom kan være første manifestation, men udvikles ofte som følge af et EM. Biopsi viser et polyklonalt B-celleinfiltrat, hvilket sammen med serologi og terapieresponset afklarer diagnosen.

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

ACA er den hyppigste form for kronisk Lyme borreliose. I Danmark diagnosticeres ca. 50 nye tilfælde årligt. Den sande forekomst er formentlig højere, idet tilstanden bortset fra dermatologer endnu ikke er alment kendt. Enten med en langsomt glidende overgang fra et EM eller med måneders til få års latens optræder især på ekstremiteterne en blå-violet misfarvning (Fig. 8 A-D). ACA inddeles i en tidlig oftest mange år varende inflammatorisk fase og en nu omstunder sjældnere sen atrofisk fase. ACA ses især på ekstremiteternes ekstensorsider såsom fodryg, skinneben, håndryg og albue. Læsionerne kan være solitære, uni-/bilaterale og kan ses samtidig på både arme og ben. I den inflammatoriske fase medfører et udtalt kutant ødem omfangsforøgelse af f.eks. fod og crus. Få ACA-patienter kan desuden frembyde sklerotiske hudforandringer, som kan forveksles med lokaliseret sklerodermi. Neurologisk frembyder ca. 60% af ACA-patienterne en mild perifer aksonal polyneuropati med lokaliserede smerter og dysæstesi. ACA ledsages ikke af en central neuropati eller CSF-forandringer. ACA ses dobbelt så hyppigt hos kvinder og oftest over 50-års alderen. ACA hos børn er beskrevet, men er sjældent. På grund af ødem og blå-violet misfarvning er venøs insufficiens/trombose den hyppigste fejl diagnose især ved ACA på underekstremiteterne. Biopsi fra de inflammære områder vil i subcutis typisk vise massiv især perivaskulær lymfocytinfiltration med mange plasmaceller samt affladning af epidermis. Diagnosen hviler på det kliniske billede, histologi samt en i reglen meget høj anti *B. burgdorferi* serum-IgG-titer.

Neuroborreliose (NB)

Man bør skelne mellem den subakute tidlige NB og den kroniske NB. Subakut NB er næsten altid en selvlimiterende meningoradikulit, hvorimod kronisk NB viser sig ved parenkymatøs CNS-afektion med et årelangt progressivt forløb ved udeblivende terapi.

Borrelia meningoradikulitis (BMR)

Denne er den hyppigste, mere alvorlige *B. burgdorferi* manifestation. Med en incidens på 24/million/år i Danmark hører den således til en af de mest almindelige neuroinfektioner (til sammenligning er incidensen

af meningokok- og pneumokok-meningit, herpes simplex encefalit og neurosyfilis hhv. 50, 16, 2, 1). Den rettidige erkendelse af disse tilfælde hviler i høj grad på de praktiserende læger. BMR ses i alle aldre, men diagnosticeres hyppigst i barnealderen og hos midaldrende. Da et forudgående flåtbid eller EM kun erindres af hhv. 25% og 50% af BMR-patienterne, er manglende oplysning herom ikke diagnostisk væsentlig. Gennemsnitlig 3-4 uger efter EM-debut (1-16 uger), begynder de neurologiske symptomer. Hos voksne, og mest udtalt hos de ældre, optræder zosterlignende, brændende smerter aksialt i ryggen, oftest lokaliseret mellem skulderbladene. Smerteintensiteten fluktuerer, udløses ikke af bevægelser og er ofte værst om natten, hvor patienterne går hvileløst omkring. Smerterne kan irradere til ekstremiteter, thorax, abdomen og således simulere cervikal/lumbal diskusprolaps, facetsyndrom, polymyalgi, AMI, nyrestensanfald eller helvedesild. Smerterne er den hyppigste årsag til, at patienten søger læge eller bliver indlagt. Smertedebut er oftest subakut og defineres af patienten klart som noget nyt. På dette tidspunkt forekommer erytemrest hos ca 30%. Dage til uger ind i smertestadiet får 70% af patienterne neurologiske udfald bestående af en asymmetrisk polyradikulær affektion. Kranienerveudfald med prædilektion for uni- og bilateral perifer facialispareser dominerer og næsthypigst ses abducensparese (Fig. 9 A-B). Ekstremitetspareser alene optræder hos kun 20%. Det er vigtigt at understrege at 30% af BMR-patienterne ikke frembyder neurologiske udfald, og diagnosemistanken hviler da alene på den typiske smertebeskrivelse. CNS-engagement i form af klinisk encefalit (bevidsthedspåvirkning, adfærdssændring, epileptiske anfald) er sjældent (1%) og ikke typisk for NB. Hos knap 5% findes klinisk lette til moderate tegn på myelit (tonusøgning, Babinski), som led i en overgriben af en svær radikulær inflammation. Både infra- og supranukleær sfinkterforstyrrelser kan forekomme. Symptombilledet hos børn afviger væsentligt fra voksne. Det er mindre karakteristisk og mere pleomorft, hvorfor diagnosen ofte er vanskelig. Den væsentlige forskel er, at den smertefulde radikulit er langt mindre fremtrædende oftest endog manglende. Børnenes symptomer spænder fra monosymptomatiske neurologiske udfald især perifer facialispareser til uger-måneder varende påvirket almentilstand med hovedpine, anoreksi, væggtab og træthed uden fokal neurologiske udfald. Børn udgør nu 35% af alle årligt diagnosticerede NB-patienter. Ved mistanke om BMR bør patienter indlægges i hhv. neurologisk eller pædiatrisk afdeling til lumbalpunktur, idet kun cerebrospinalvæske (CSF) undersøgelse for lymfocytær pleocytose og intratekal *B. burgdorferi* specifik antistofsyntese giver diagnosen. CSF-resultatet afgør om der skal gives højdosis i.v. penicillin. Peroral terapi ved BMR er utilstrækkelig. BMR-patienter overses ofte, fordi de fejlagtigt forventes at være meningitprægede, almen påvirkede og især nakkestive. Nakkestivhed forekommer i lettere grad især hos børn (40%) men sjældent hos voksne. Ubehandlet vil BMR både hos voksne og børn næsten altid føre til spontan helbredelse i løbet af 3-6 måneder. Alligevel anbefales konsekvent diagnostik og terapi, idet rekonvalescensen afkortes væsentligt og risiko for kronisk NB elimineres.

Kronisk neuroborreliose

Kronisk NB defineres ved kontinuerlig sygdomsaktivitet med vedvarende CSF-inflammation i over 6 måneder. Kronisk NB er sjælden med 1-2 tilfælde årligt i Danmark. Den optræder i to former, enten som en kronisk lymfocytær meningit med varierende grader af almensymptomer, hovedpine, væggtab, lavfebrilia, eller som en kronisk progressiv encefalomyelit. Denne er hyppigst, og begynder typisk med en langsomt tiltagende ataktisk gangforstyrrelse, efterhånden en spastisk para- eller tetrapareser. Ledsagende ses ofte et perceptivt høretab, miktionsforstyrrelser samt, om end sjældnere en dementiell reduktion. Også kronisk NB responderer på antibiotisk behandling. Sygdomsprogressionen standser, CSF-inflammationen forsvinder langsomt over 1/2 år, og afhængig af sygdomsvarigheden og den allerede manifesterede skade indtræder en betydelig klinisk remission. Diagnosen kronisk NB kræver påvisning af både abnorm CSF-cytologi og af *B. burgdorferi* specifik intratekal IgG-syntese.

Borrelia artrit

Denne manifestation satte oprindeligt i USA efterforskningen i gang og er dér stadig den dominerende form for systemiske Lyme borreliose. Formentlig pga. US litteraturens dominans associerer mange også herhjemme Lyme borreliose med artrit. Imidlertid er den i Europa langt sjældnere, et forhold der ikke har ændret sig de seneste 10 år, hvor kendskabet til denne sygdom er blevet mere udbredt, og hvor diagnostikken jævnt er blevet forbedret. Den typiske Lyme artrit beskrives som en mono-/oligoartrit i de store led især knæet. Den optræder måneder efter primærinfektionen og ytrer sig med synovit og smerter af ugers varighed, eventuelt recidiverende i attacker i op til flere år. Symmetrisk polyartikulær affektion samt angreb af akseleleddet er atypisk for Lyme artrit. Ledvæske undersøgelse er vigtig. Den viser et polymorfkærnet eksudat og i få tilfælde kan der påvises en præferentiel intrasynovial specifik IgG-syntese. Denne må p.t. betragtes som den bedste parakliniske konfirmation af en *Borrelia*-artrit. Sammenlignet med dermatoborreliose og NB er *Borrelia*-artrit en vanskelig diagnose, fordi symptomer og objektive fund er uspecifikke og ikke adskiller sig fra andre reaktive artritter. Diagnosen hviler på en positiv anti *B. burgdorferi* IgG-titer i serum, hvilket pga. den relativ lave prædiktive værdi af et positivt testresultat ydermere vanskeliggør en sikker diagnose. *Borrelia*-artrit er derfor i Lyme borreliose komplekset fortsat den mest uløste problemstilling. En definitiv diagnose kan kun sjældent stilles, hvorfor terapi ofte må gives blot på mistanken. Såfremt der er synovit anbefales sammen med blod at indsende ledvæske til anti *B. burgdorferi* IgG-analyse.

Borrelia-myokardit

Denne optræder som BMR oftest 2-4 uger efter primær infektionen. *Borrelia*-myokardit diagnosticeres relativt sjældent, men den sande forekomst er formentlig undervurderet. Karakteristisk er bradyarytmier med fluktuerende 1.-3. grads AV-blok, som klinisk ytrer sig ved udtalt kortåndethed og/eller synkope. Denne form for Lyme borreliose er den eneste, der kan være livstruende. Mistanke bør derfor føre til indlæggelse mhp. EKG-monitorering og pacemakerberedskab. En association med kardiomyopati og dermed kronisk hjertesygdom er der ikke belæg for.

Andre organmanifestationer

I litteraturen findes efterhånden en del kasuistikker vedrørende især okulære manifestationer, men også påvirkning af indre organer med hepatitis, nyrepåvirkning og splenomegali er beskrevet. De fleste af disse rapporter hviler på kun få kasuistiske observationer uden at *B. burgdorferi* er blevet isoleret, og associationen hviler derfor især på en forhøjet serum antistof titer.

Lyme borreliose og graviditet

Kun ekstremt få veldokumenterede tilfælde af intrauterin infektion er rapporteret. Prospektive studier i endemiske områder har hidtil ikke kunnet påvise en sådan forekomst. Frekvensen af denne komplikation må derfor anses for ekstrem lav. Intrauterin infektion med *B. burgdorferi* er ikke set i Danmark, selvom klinisk Lyme borreliose hvert år er rapporteret hos gravide. Gravide skal ved mistanke om Lyme borreliose behandles konsekvent. Der er ingen indikation for svangerskabsafbrydelse. For at øge vores erfaring og for eventuelt tidligt at påbegynde terapi bør svangre med Lyme borreliose følges serologisk, og ved fødslen bør der tages navleveneblod, som ledsaget af en maternel blodprøve bør a-lyseres for anti- *B. burgdorferi* IgM.

Lyme borreliose og Bell's parese

Den idiopatiske perifere facialispårese (Bell's parese) er særdeles hyppig og spørgsmålet om en association til *B. burgdorferi* infektion stilles ofte, fordi 50% af BMR-patienter har perifer facialispårese. Prospektive studier har imidlertid vist at <5% af perifere facialispåreiser er *Borrelia*-betinget. Fig. 10 resumerer de faktorer, der kan være vejledende til at udvælge de patienter, hvor en *B. burgdorferi* infektion er sandsynlig og som derfor bør lumbalpunkteres. CSF-fund bør være i overensstemmelse med NB.

Laboratoriediagnostik

Opdagelsen af *B. burgdorferi* i 1982 medførte muligheden for specifik paraklinisk diagnostik. Denne er i de forløbne 10 år blevet betydeligt forbedret, men har stadig væsentlige begrænsninger, som klinikerne bør kende.

Direkte påvisning af B. Burgdorferi

Direkte påvisning af *B. burgdorferi* i legemsvæsker og væv er mulig men vanskelig, og metoderne savner tilfredsstillende sensitivitet. *B. burgdorferi* kan dyrkes fra klinisk prøvemateriale i BSK medium, men det tager i reglen 3-4 uger, af og til op til 10 uger, før en kultur er positiv. Succesraten på hudbiopsier er størst 40-70%, hvorimod det kun lykkes hos <10% fra CSF og hos <1% fra blod. *B. burgdorferi* dyrkning fra klinisk materiale er derfor i daglig diagnostik ikke anvendelig. Det fundamentale problem er at antallet af spirokæter i klinisk materiale er så lav, at selv den nyeste og ekstremt sensitive specifikke DNA-detektion med PCR (polymerasekædereaktion) ikke løser problemet. Kun på hudbiopsier opnår diagnostisk PCR en tilstrækkelig følsomhed (70%). Metoden vil derfor ved dermatoborreliose formentlig blive et reelt alternativ til dyrkning, ikoe mindst da resultatet kan foreligge i løbet af 1-2 døgn.

Serologi

Rutinediagnostikken ved Lyme borreliose beror derfor fortsat på påvisning af *B. burgdorferi* specifikke antistoffer i blod og CSF. *Borrelia*-serologien har imidlertid stadig nogle væsentlige begrænsninger:

1. En lav diagnostisk sensitivitet i de tidlige sygdomsstadier, fordi antistofresponset kommer langsomt og er svagt.
2. En lav testspecificitet, fordi testantigenet, især hvis det består af hele spirokæstens antigensammensætning, indeholder bredt krydsreagerende antigener.
3. Den manglende diskrimination mellem aktiv infektion og en tidligere infektion på grund af en hyppig, årelang persistens af det specifikke antistofsvær.

Borrelia-serologien er de seneste år blevet forbedret ved ud fra de over 100 forskellige *B. burgdorferi* proteiner at udvælge og oprense enkelte særlig immunodominante og mere specifikke antigener mhp. brug som testantigen i ELISA. Oprenset nativ *B. burgdorferi* flagel har ført til den hidtil største forbedring. Testsystemer baseret på dette antigen bruges derfor nu i stigende omfang. Det er nødvendigt at undersøge separat for *B. burgdorferi* specifikt IgM som indikator for tidlig infektion, og *B. burgdorferi* specifikt IgG, som fremkommer senere i infektionsforløbet.

Screeninganalyser, der med et kombineret konjugat detekterer IgM og IgG samtidig, kan ikke anbefales, fordi den specifikke IgM-detektion forringes. Den individuelle serologiske profil afhænger af følgende faktorer:

1. sygdommens stadie,

2. sygdomsvarighed,
3. antibiotikabehandling.

Tabel 1 resumerer den diagnostiske følsomhed af analyserepertoiret på Statens Seruminstitut iht. disse faktorer. Det skal fremhæves, at en del patienter med EM er og forbliver seronegative, især når de ikke har ledsagende almensymptomer. Konsekutive prøver taget med 14 dages interval vil dog ofte vise en markant og dermed diagnostisk IgM-serokonversion. Selv patienter med NB kan inden for de første uger være seronegative. Derfor bør mistanke om NB med en symptomvarighed under 3 måneder altid føre til lumbalpunktur mhp. både CSF-cytologi og påvisning af *B. burgdorferi* specifik intratekal antistofsyntese. Ved NB ses de første uger ikke sjældent konstellationen af sikker intratekal antistofproduktion og negativ serologi. Ubehandlet vil der ved stadium 2 manifestationer fremkomme *B. burgdorferi* specifik IgG senest efter 2 måneder. Kronisk seronegativ Lyme borreliose forekommer efter vores opfattelse ikke. Antibiotikabehandling påvirker antistofsvaret. Tidlig behandling kan således forhindre serokonversion og vil på grund af antigenfjernelse afbryde immunostimulationen. Titrene er derfor oftere lavere og klinger hurtigere af end ved ubehandlet Lyme borreliose. På denne baggrund ses af og til patienter med en isoleret høj specifik IgM-reaktion, som klinger af uden efterfølgende specifik IgG titer stigning. En høj serum-IgM-titer vil aftage langsomt, men kan forblive positiv i op til 1 1/2-2 år. En positiv IgG-titer beror ikke sjældent på en tidligere gennemgået symptomatisk eller også asymptomatisk infektion. Ingen serologiske metoder ej heller Western Blot, som i litteraturen ofte fejlagtigt fremhæves som »confirmatory test«, tillader at diskriminere mellem antistofsvaret ved en aktiv infektion og et persisterende antistofsvaret efter en tidligere eksposition. Kun særligt flåteeksponerede befolkningsgrupper (skovarbejdere, orienteringsløbere, jægere) har høj anti *Borrelia* IgG-antistofprævalens på 20-40%. I en uselekteret baggrundspopulation vil 2-4% have en positiv antistoftiter, svarende til at test-specificiteten i både IgG- og IgM-analysen er justeret til 98% på basis af en større bloddonorpopulation. Diagnostisk anvendelse af *Borrelia*-serologi på individer fra de nævnte, særligt flåteeksponerede grupper er derfor af begrænset værdi. I IgM-serologien forekommer falsk positive resultater især som led i en polyklonal B-celle aktivering ved forskellige virale infektioner, især velkendt ved infektiøs mononukleose.

Reel krydsreaktion forekommer ved syfilis på grund af det taksonomiske slægtskab mellem *Treponema pallidum* og *B. burgdorferi*. Syfilispatienter kan, men behøver ikke, give en falsk positive anti *Borrelia* IgG-test, derimod sjældent IgM-forhøjelse. Omvendt krydsreagerer Lyme borreliose patienter sjældent i treponemserologiske test. Kun højt titrede prøver f.eks. fra ACA-patienter kan give falsk positive FTA-ABS-reaktioner. Den lave incidens af syfilis gør dog, at den omtalte krydsreaktion er sjælden. Er der klinisk begrundet mistanke bør serologisk differentiering mellem Lyme borreliose og syfilis ske ved nontreponemale test (Wassermann og VDRL). Disse vil ved *B. burgdorferi* infektion uden forudgående syfilis altid være negativ. Antallet af rekvirerede *Borrelia* antistof analyser er høj og stiger stadig. Fordi udvælgelsen af patienter til testning ikke altid er lige rationel og pga. de skitserede begrænsninger af *Borrelia*-serologien er den prædiktive værdi af en positiv serumantistof test relativt lav, i Danmark omkring 30-40%. I Sverige, Tyskland og USA hvor testfrekvensen er 6-10 gange så stor uden at incidensen af klinisk Lyme borreliose er højere, er den prædiktive værdi af en positiv test betydeligt lavere. Denne for klinikerne meget vigtige parameter er aldrig set offentliggjort, men skal have i tankerne ved tolkning af et positivt serologisk svar, især når den kliniske diagnose ikke er oplagt.

B. Burgdorferi specifik intratekal antistofpåvisning

Patienter med NB udvikler et *B. burgdorferi* specifikt intratekalt immunrespons med en præferentiel akkumulering af *B. burgdorferi* specifikke B- og T-celler samt *B. burgdorferi* specifikt oligoklonalt immunglobulin i CSF. Ved NB er måling af specifikke antistoffer i CSF af speciel interesse og af to grunde af større diagnostisk betydning end detektion af specifikke serum antistoffer:

1. *B. burgdorferi* specifikke antistoffer kan især tidligt ofte kun påvises i CSF;
2. påvisning af *B. burgdorferi* specifik intratekal antistofsyntese er meget sjældent et koincidentielt fund. Det sidste skyldes at det intratekale immunsystem i modsætning til det perifere kun sjældent eksponeres for *B. burgdorferi*. Dette forklarer den høje diagnostisk prædiktive værdi (95%) af et positivt CSF antistofresultat. Specifik intratekal antistof-syntese vil mht. IgM og/eller IgG være detekterbar hos 85% af patienterne i slutningen af anden uge efter debut af neurologiske symptomer og hos alle med ubehandlet NB efter senest 2 måneder. Det kombinerede fund af *B. burgdorferi* specifik intratekal antistofsyntese og lymfocytær CSF-pleocytose er den sikreste parakliniske konfirmation af aktiv NB. Ligesom i serum ses efter overstået NB en ofte årelang persisterende intratekal IgG-syntese, dog uden tegn på CSF-inflammation.

Terapi

For behandling af Lyme borreliose gælder generelt:

1. Aktiv Lyme borreliose er altid tilgængelig for antibiotisk terapi,
2. de primært virksomme stoffer er β -laktam- og tetracyclinpræparater,
3. behandling skal altid vare mindst 10 dage på grund af *B. burgdorferi*'s lange generationstid på 12-24 timer,
4. steroider har ingen anvendelse i Lyme borreliose terapien.

I Fig. 11 er de gældende terapirekommendationer resumeret.

I de seneste år er der især fra USA fremkommet meddelelser om hyppig terapivigt ved penicillinterapi. Påstanden er forkert og uden holdepunkter i in vitro studier, in vivo dyreforsøg og klinisk kontrollerede undersøgelser. Med hensyn til behandlingseffektiviteten er penicillin ligeværdig med cefalosporiner. Den eneste fordel ved at vælge f.eks. ceftriaxon ved NB er, at den daglige engangsadministration tillader ambulant behandling.

Erythromycin, men også de nye semisyntetiske makrolider roxithromycin og azithromycin, bør ikke anvendes til behandling af Lyme borreliose. Trods høj in vitro effektivitet har disse stoffer i kontrollerede kliniske studier vist hyppig terapivigt. Når der alligevel anbefales erythromycin til børn under 12 år med penicillinallergi, skyldes dette manglende bedre alternativ, idet tetracyclin er kontraindiceret. Formentlig vil de nye perorale cefalosporin præparater kunne anvendes i denne situation.

NB bør behandles parenteralt, dog skal diagnosen verificeres ved undersøgelse af CSF. Ikke sjældent sker det at patienter med EM og udtalte almensymptomer, sættes i peroral behandling. Sådanne patienter skal først lumbalpunkteres for at afklare, om der allerede foreligger en NB. Klinisk kan denne differentiering være umulig. Peroral forbehandling af NB kan til gengæld medføre et abortivt forløb og vanskeliggøre tolkning af CSF-cytologi og analyse for intratekal antistofsyntese.

Patienter med multiple EM bør behandles med doxycyclin i stedet for penicillin, fordi doxycyclins bedre penetration til CSF skulle give en bedre beskyttelse mod NB. Højdosering doxycyclin kan anvendes til behandling af NB. Men både pga. farmakokinetikken og pga. den bakteriostatiske virkningsmekanisme indtræder den kliniske effekt langsommere end ved højdosering i.v. penicillin.

Ved skovflåtbid uden efterfølgende symptomer er der ikke indikation for antibiotisk terapi. Dette skal ses på baggrund af det enorme antal flåtbid årligt (skønsmæssigt langt over 100.000) og den hermed sammenholdt beskedne frekvens af alvorlige komplikationer. Effekten af en profylaktisk antibiotisk terapi vil ydermere være tvivlsom da erfaringsmæssigt kun 25% af patienter med NB husker et flåtbid.

Individer med en positiv men stationær serumantistof titer uden kliniske tegn på Lyme borreliose, skal ikke behandles. På samme vis er der ikke behandlingsindikation når, under opfølgning af en sufficent behandlet patient, antistoftitrene enten slet ikke eller kun langsomt falder. Terapikontrol bør afhænge af klinisk remission og ved NB tillige af aftagende CSF-inflammation.

Profylakse

Der findes ingen vaccine mod Lyme borreliose. Dette forveksles ofte både af patienter og læger med den skovflåtbårne virusencefalit også kaldet tickborne encephalitis (TBE) eller Frühjahr Sommer Meningoenzephalitis (FSME), som kan forebygges ved vaccination. FSME er til gengæld ikke endemisk i Danmark (vedrørende FSME vaccination henvises til EPI.NYT 16/1984, 36/1989 og 24/1993). I udlandet arbejdes der i disse år ihærdigt på at udvikle en Lyme borreliose vaccine og de første kandidater befinder sig for tiden i fase 1 forsøg. Relevansen af en sådan vaccine kan diskuteres ibetragtning af, hvor sjældent alvorlige, irreversible skader optræder og fordi kurativ terapi findes. I USA, hvor frygten for denne sygdom er helt ude af proportion, er motivationen for at markedsføre en vaccine ikke uvæsentligt styret af økonomiske interesser. Dertil kommer at de antistoffer som nogle af vaccinekandidaterne initierer (især anti-OspA) muligvis i form af «antigenic mimicry» har en patogenetisk betydning for udvikling af kronisk Lyme artrit. På denne baggrund må indførelse af en Lyme borreliose vaccine overvejes kritisk. En overstået *B. burgdorferi* infektion efterlader desværre ingen beskyttende immunitet, og også i Danmark er der nu set gentagne, dokumenterede reinfektioner, både EM og NB.

De vigtigste profylaktiske forholdsregler er:

1. at kende risikoen for flåtbåren Lyme borreliose
2. at afsøge legemet for flåter samme dag man har været eksponeret (skovtur, solbadning, børneleg etc.)
3. at kende kardinalsymptomet EM og at søge læge ved dette.

En skovflåt fjernes lettest efter at den i ca. 20 min er blevet kvalt i et tykt lag vaselin. Skulle en mindre del af munddelene forblive i huden, betyder dette kun en uvæsentlig risiko for en mindre fremmedlegemereaktion. Da *B. burgdorferi* primært befinder sig i flåtens tarm frembyder munddelene ingen smitterisiko.

Litteratur

1. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood: a prospective multicenter study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr 1993; suppl 82: 1-76.
2. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990: a prospective study of 187 patients with *B. burgdorferi* specific intrathecal antibody production. Brain 1992; 115: 399-423.
3. Hansen K. Laboratory diagnostic methods in Lyme borreliosis. Clinics in Dermatology. 1993; 11: 407-14.
4. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989; 321: 586-96.
5. Steere AC. Clinical definitions and differential diagnosis of Lyme arthritis. Scand J Infect Dis 1991; suppl 77: 51-4.
6. Stiernstedt G. Therapeutic aspects of Lyme borreliosis. Clinics in Dermatology 1993; 11: 423-9.
7. Åsbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis: clinical definitions and differential diagnoses. Scand J Infect Dis 1991; suppl 77: 44-50.

Billederne stammer fra (no):
 Dr. *Eva Åsbrink*, Stockholm (6B, 6D, 7A, 7C, 8A).
 Dr. *Charlotte Graudal*, Roskilde (6A).
 Dr. *Henrik Høyer*, Rønne (7B).
 Dr. *Jens Thormann*, Vejle (8D).
 Egen kollektion (2, 3, 6C, 8B, 8C, 9A-B).

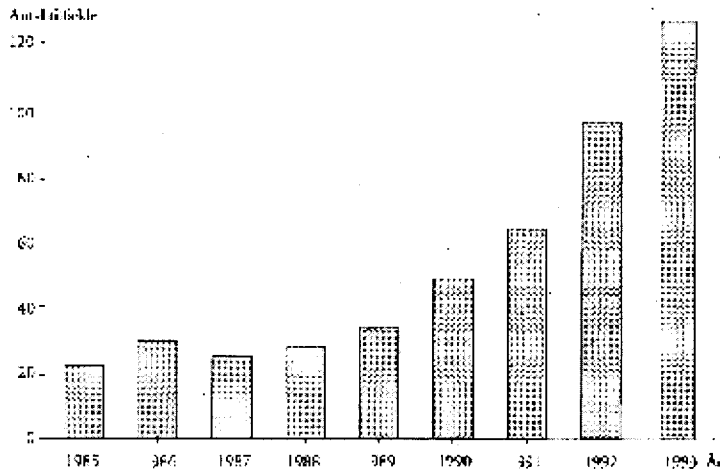


Fig. 1. Det årlige antal patienter med neuroborreliose stiger med ca. 25% hvert år. Forklaringen er mest sandsynligt den stadig voksende erkendelse og ikke en reel incidensøgning.

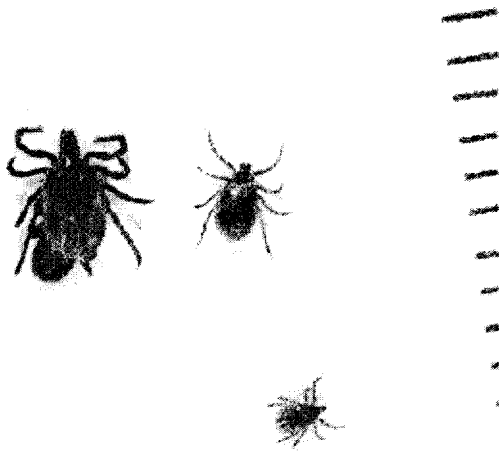


Fig. 2. *Ixodes ricinus* nymfe (nederst), adult hunflåt (øverst til venstre) og adult hanflåt (øverst til højre) (målestok = 1 mm)

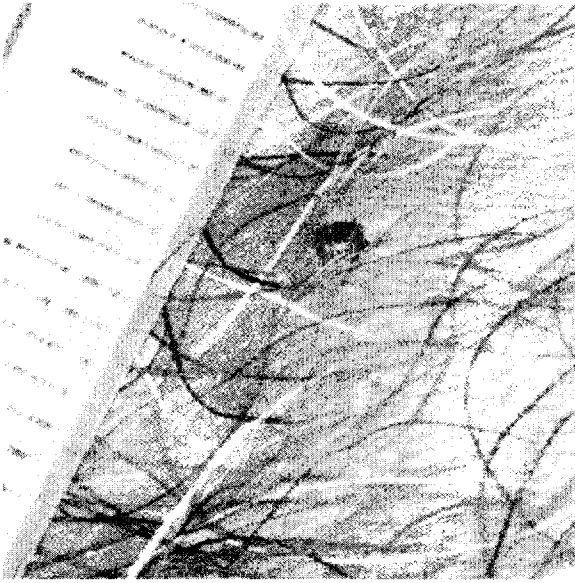


Fig. 3. *Ixodes ricinus* nymfe under blodsugning.

Early

- 1.stage Erythema migrans
- 2.stage Multiple erythema migrans lesions
- Lymphocytic meningo-myelo-radiculo-neuritis
- Arthralgia – arthritis
- Myocarditis
- Lymphadenosis benigna cutis

Late

- 3.stage Acrodermatitis chronica atrophicans
- Chronic progressive encephalomyelitis
- Chronic lymphocytic meningitis
- Chronic arthritis

Fig. 4. Clinical Manifestations of Lyme borreliosis.

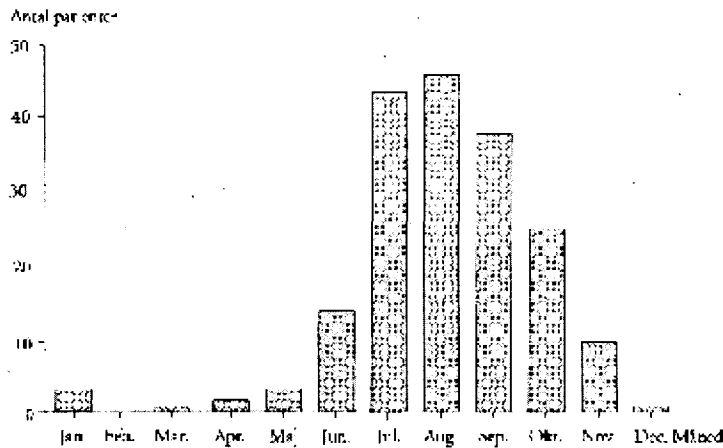


Fig. 5. Den årstidsrelaterede forekomst af Lyme borreliose her illustreret ved debut af neurologiske symptomer hos 187 konsekutive patienter med neuroborreliose (gengivet efter (2)).

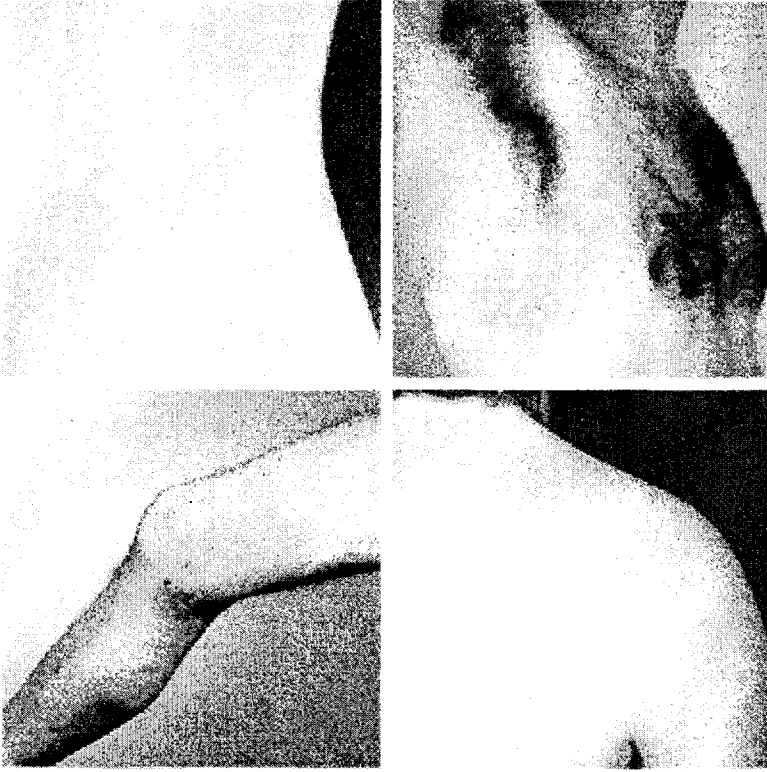


Fig. 6 A-D. 4 patienter med erythema migrans af få dage til måneders varighed.

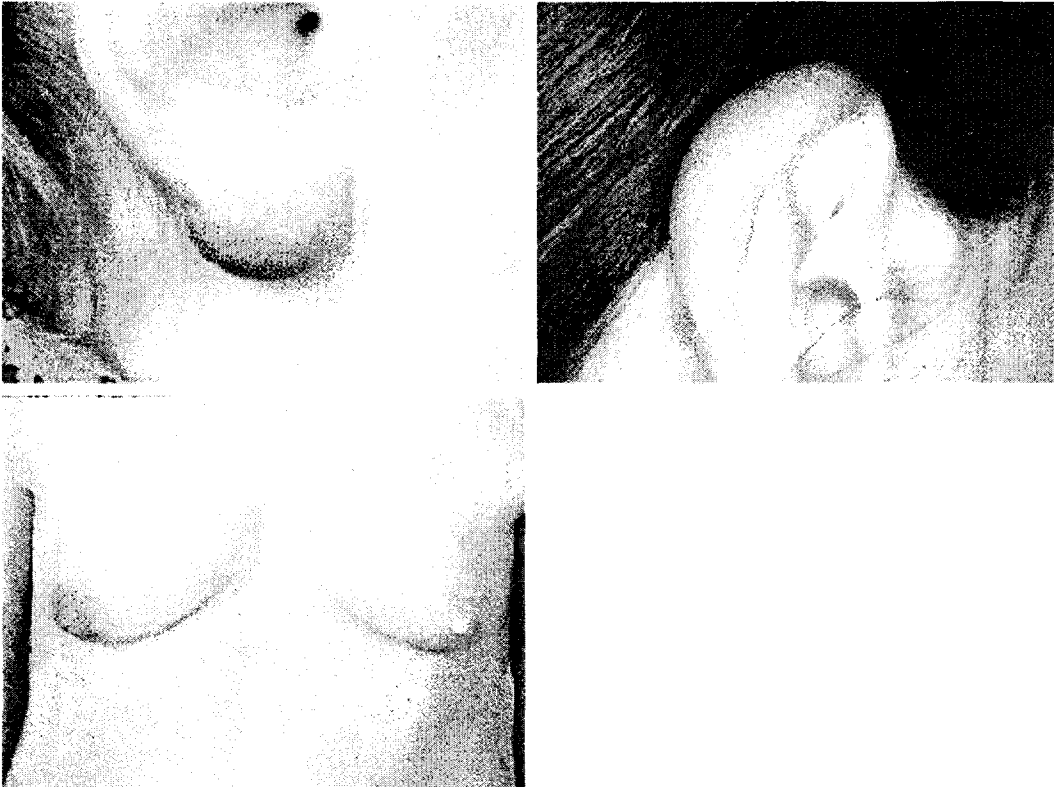


Fig. 7 A-C. 3 patienter med Borrelia lymphocytom på hhv. øret og svarende til areola mammae.

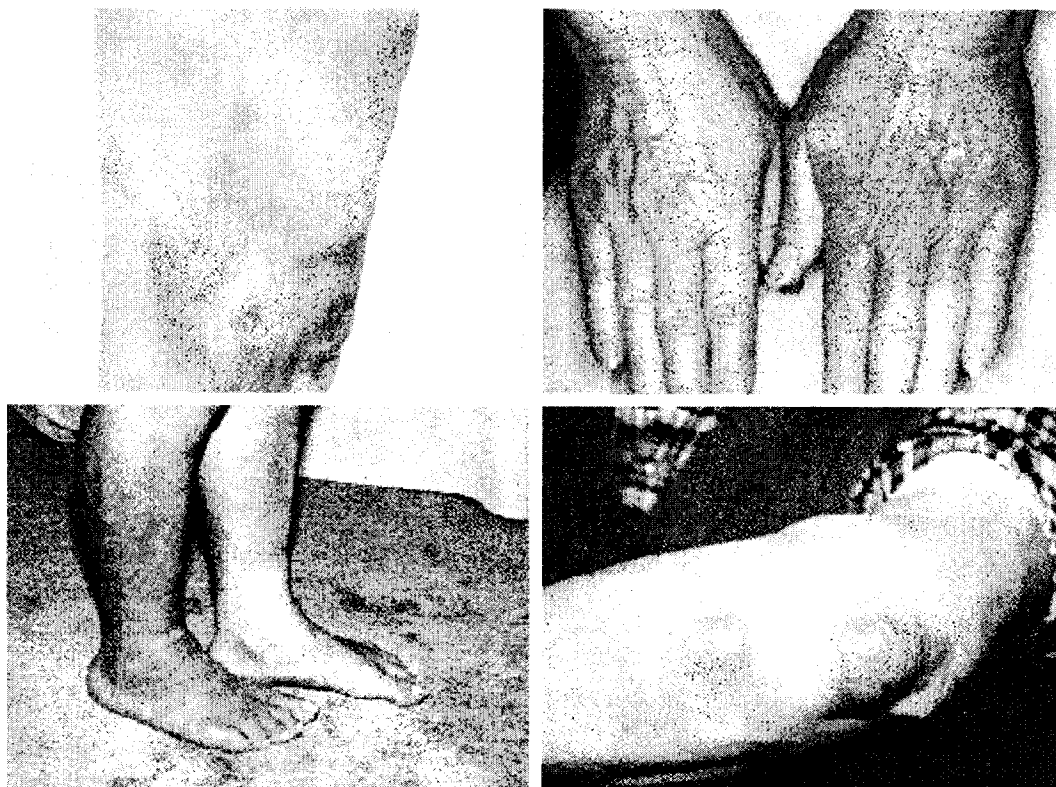


Fig. 8 A-D. 4 patienter med acrodermatitis chronica atrophicans. Bemærk den karakteristiske blå-violette misfarvning. Som vist på billede D kan der især ved albuelæsioner ses fibrotiske knuder.

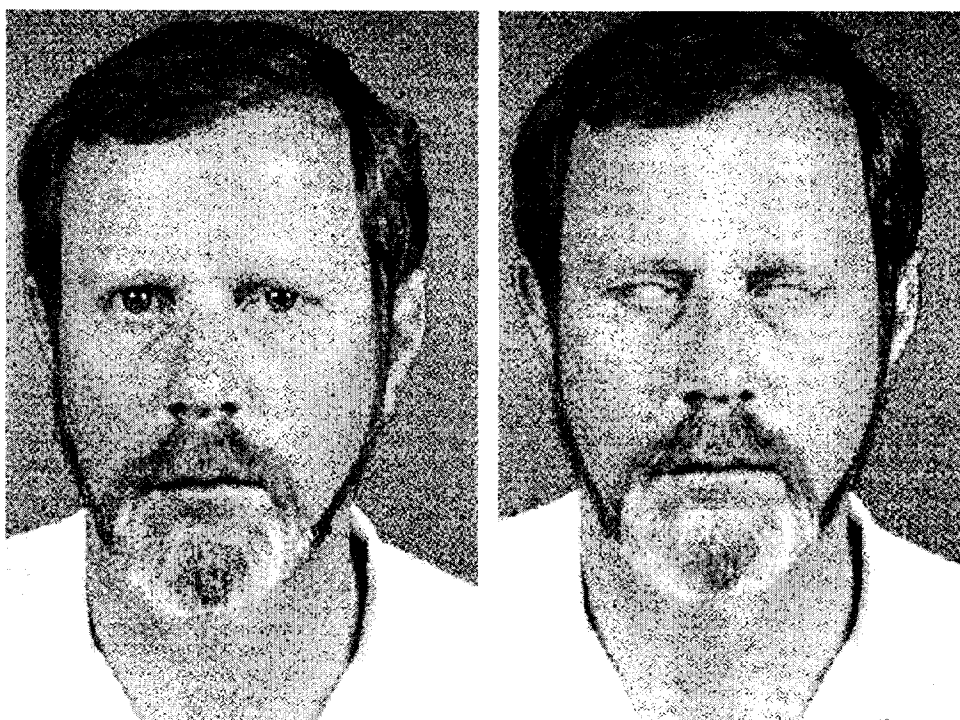


Fig. 9 A-B. En patient med neuroborreliose og dobbeltsidig perifer facialis parese. Patienten forsøger på B at rynke pænde, knibe øjnene sammen og at spidse munden. Karakteristisk for den *Borrelia*-betingede faciale diplegi er, at pareserne ikke debuterer samtidig, men altid opstår med få dage til ugers interval.

- debut maj - december
- ledsagende almensymptomer, især nakke/rygsmerter og hovedpine
- dobbeltsidig facialis parese

- børn og unge
- forudgående flåtbid eller erythema migrans
- positiv *Borrelia*-serologi eller serokonversion

Fig. 10. Bell's parese og neuroborreliose; vejledende faktorer til udvælgelse af patienter med perifer facialispårese til lumbalpunktur

Tabel 1. The diagnostic sensitivity (%) of *B. burgdorferi* specific antibody measurement using *B. burgdorferi* flagella as test antigen.

	IgG	μ -capture IgM	IgG and/or IgM
Erythema migrans (n=50)	28	48	60
Neuroborreliosis (n=100)			
<2 weeks	58	65	80
\geq 2-5 weeks	81	60	95
= 6 weeks	100	47	100
Acrodermatitis (n=48)	100	12	100

The cutoff in both assays was adjusted to be 98% specific based on the examination of sera from 200 randomly selected blood donors

Erythema migrans

Penicillin V 1,5 mio. E x 3 dgl. i 10 dage
(børn 0,15 mio. E/kg/døgn i 10 dage)
Doxycyclin 200 mg x 1 1.dag, 100 mg x 1 2.-10.dag
Tetracyclin 250 mg x 4 dgl. i 10 dage
Ved penicillinallergi hos børn <12 år:
Erythromycin 50 mg/kg/døgn i 10 dage

Multiple Erythema migrans

Doxycyclin 100 mg x 2 dgl. i 10 dage

Borrelia lymphocytom (LABC)

præparat og dosis som ved erythema migrans
LABC-varighed 2 mdr. behandles i 10 dage
LABC-varighed 2 mdr. behandles i 21 dage

Acrodermatitis chronica atrophicans

Penicillin V 1,5 mio. E x 3 dgl. i 21 dage
Doxycyclin 100 mg x 2 dgl. i 21 dage

Neuroborreliose (stadie 2)

Penicillin G i.v. 20 mio. E dgl. fordelt på 3-4 doser i 10 dage
(børn 0,4 mio. E/kg/døgn)
Ceftriaxon i.v. 2 g x 1 dgl. i 10 dage (børn 50 mg/kg/døgn)
Ved penicillin- og cefalosporinallergi:
Doxycyclin p.o. 200 mg x 2 i 14 dage

Kronisk neuroborreliose

som ved stadie 2 neuroborreliose dog bør behandling vare mindst 14 dage

Borrelia-myokardit

som ved stadie 2 neuroborreliose

Borrelia-artrit

Penicillin V 1,5 mio. E x 3 dgl. i 21 dage
Doxycyclin 100 mg x 2 dgl. i 21 dage

Fig. 11. Terapirekommendationer ved Lyme borreliosis.