

Nöroborelyoz Olgu Sunumu: Laboratuvar Testleri Yanıltıcı Olabilir Mi?

A Case Report of Neuroborreliosis: Can Laboratory Tests Be Misleading?

Şükrü Dirik*, Meltem Işıkgöz Taşbakan*

* Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Dirik Ş, Işıkgöz Taşbakan M. Nöroborelyoz olgu sunumu: Laboratuvar testleri yanıltıcı olabilir mi? Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(2):157-160.

Öz

Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi sensu lato* genotür kompleksinde yer alan spiroketler tarafından oluşturulan sistemik bir hastalıktır. Deri, santral ve periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, göz gibi birçok organ ve sistem tutulumu görülebilmektedir. Tanı temelde anamnez ve klinik bulgular ile konulmaktadır. Serolojik testler tanıyı doğrulamada yardımcı olmaktadır. Tanı testlerinin belirli bir standardizasyonunun olmaması tanıda klinisyenlere zorluk yaratmaktadır. Bu makalede tanısının laboratuvar testleriyle doğrulanması konusunda zorluk yaşanan bir Lyme hastalığı olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Lyme, nöroborelyoz, polinöropati

ABSTRACT

Lyme Disease is a systemic illness caused by spirochetes within the *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies complex. It can affect various organs and systems, including the skin, central and peripheral nervous systems, cardiovascular system, musculoskeletal system, and eyes. Diagnosis primarily relies on patient history and clinical manifestations, with serological tests aiding in confirmation. The lack of standardized diagnostic tests poses challenges for clinicians. This article presents a case of Lyme disease where difficulties were encountered in confirming the diagnosis through laboratory tests.

Keywords: Lyme, neuroborreliosis, polyneuropathy

Alındığı tarih / Received:
30.11.2023 / 30.November.2023

Kabul tarihi / Accepted:
20.04.2024 / 20.April.2024

Yayın tarihi / Publication date:
14.06.2024 / 14.June.2024

ORCID Kayıtları

Ş. Dirik 0009-0001-4072-3436
M. Işıkgöz Taşbakan 0000-0002-4689-720X

✉ sukru.dirik@hotmail.com

GİRİŞ

Lyme hastalığı *Borrelia burgdorferi sensu lato* genotür kompleksinde yer alan spiroketler tarafından oluşturulan ve Ixodes cinsi keneler tarafından taşınan sistemik bir hastalıktır⁽¹⁾. *B. burgdorferi* ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde keşfedilmiş olup ilerleyen yıllarda Avrupa'da *Borrelia afzelii* ve *Borrelia garinii*'nin aynı genotür kompleksine ait olduğunun keşfedilmesiyle ilk keşfedilen türe *B. burgdorferi sensu stricto* ismi verilmiş, bu üç türün bulunduğu kompleks ise ortak bir isimle *B. burgdorferi sensu lato* olarak isimlendirilmiştir. Günümüzde *B. burgdorferi sensu stricto* bu nedenle *B. burgdorferi* olarak da anılmaktadır. Bugüne kadar Avrupa'da tanımlanan 5 genotür *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *Borrelia bavariensis* ve *Borrelia spielmannii*'dir. *B. afzelii* ve *B. garinii* hastalığa en sık sebep olan genotürlerdir⁽²⁾. ABD'de ise vakaların

tamamına yakınına *B. burgdorferi* (*B. burgdorferi sensu stricto*) neden olmaktadır. Kene kaynaklı hastalıklar arasından Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da en yaygın görülen hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 476.000 vaka tanımlanırken, Batı Avrupa'da ise yılda 200.000'den fazla vakanın tanımlandığı bilinmektedir⁽³⁾. Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda Lyme seropozitiflik oranının %0.9-14.5 arasında olduğu gösterilmiştir^(4,5). Tanısal yaklaşımda yardımcı olması amacıyla Lyme hastalığı klinik olarak erken lokalize, erken dissemine ve geç dissemine olarak üç evreye ayrılabilir. İnokulasyondan sonra bir hafta içinde kenenin tutunduğu alanda görülen eritema migrans ile karakterize olan ve non-spesifik semptomların da görülebildiği erken lokalize evre görülür. Erken dissemine evre inokulasyondan haftalar-aylar sonra etkenin sistemik yayılımına bağlı olarak eritema migransa benzeyen ancak daha küçük ve daha çok sayıda olan, kene ısırığından daha uzak yerlerde

görülen lezyonlara ek olarak kardiyak, merkezi sinir sistemi (MSS) ve eklem tutulumunun görüldüğü evredir. Geç dissemine evrede akrodermatitis kronika atrofikans isimli deri lezyonları, kronik aksonal nöropati, kronik ensefalomyelit, Lyme ensefalopatisi gibi çeşitli kliniklerle prezente olabilen nörolojik tutulum ve Lyme artriti görülebilir⁽⁶⁻⁸⁾. Endemik bir bölgeye seyahat öyküsü olan veya mesleki risk faktörü bulunan kişilerde kene tutunma öyküsü ve Lyme hastalığını düşündüren klinik tablo mevcut ise ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tanı temelde anamnez ve klinik bulgular ile konulur. Serolojik testler tanıyı doğrulamada yardımcı olmaktadır. En sık kullanılan serolojik yöntem *B. burgdorferi* antikorlarının araştırılması yöntemine dayanan ELISA testidir. ELISA testinin duyarlılığı %89 iken özgüllüğü %72'dir⁽⁹⁾. ELISA testi pozitif sonuçlanan hastalarda doğrulama amacıyla Western-Blot testi yapılır. Serolojik testlerin erken dönemde tanıya yardımı kısıtlıdır. Erken evrede ilk lezyon oluştuktan 2-4 hafta sonra IgM, 4-8 hafta sonra ise IgG yanıtı oluşmaktadır⁽¹⁰⁾. ABD ve Avrupa'da farklı türlerin görülmesi ve tanısız testlerin standardizasyonunun çeşitlilik göstermesi tanıda zorluk yaratan faktörlerdir. ABD'de kullanılan testler *B. burgdorferi* sensu stricto'ya yönelik antikor tespitini hedefleyen testler olup, Avrupa'da daha sık görülen diğer türlerin tespitinde nispeten başarısız testlerdir. Bu makalede ilk olarak Norveç'te araştırılıp tanısız testleri negatif saptanan, sonrasında kliniğimizdeki takibi sırasında tanısız testleri pozitif bulunarak tedavisi düzenlenen bir Lyme olgusu sunulmuştur.

OLGU

Norveç'te yaşayan, ek hastalığı olmayan, 39 yaşında erkek hastanın dört ay önce sol elinde hareket kısıtlılığı, karıncalanma, uyuşukluk ve bilgisayar klavyesi kullanırken sol el ikinci parmağını yukarı kaldıramama şikayetleri başlamış. Bir süre sonra ilk olarak aynı elinin diğer parmaklarına, daha sonra da el bileği ve ön kola yayılmış. Yaklaşık 10 yıldır her iki dizinde ve ayak bileğinde ağrı, hareket kısıtlılığı gibi artrit ile uyumlu semptomları olmuş. Hastanın Norveç'te yapılan BOS örnekleme sonucunda Varicella zoster virüs (VZV) IgG ve HSV IgG titreleri klinik korelasyon gereklidir olarak yorumlanmış. BOS'ta *B. burgdorferi* IgM ve IgG negatif, kanda *B.*

burgdorferi IgM ve IgG, Epstein-Barr virüs (EBV) ve sifilis serolojileri negatif olarak sonuçlanmış. Elektromyografisinde (EMG) sol radial sinirde anlamlı derecede düşük amplitüd saptanırken, manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ön planda poliradikülit ile uyumlu olarak yorumlanmış. İlgili branşlar tarafından değerlendirilen hasta, son bir hafta içinde yakınmalarında artış meydana gelmesi ve sabah tutukluğunun eşlik etmesi üzerine Türkiye'ye gelerek nöroloji hekimine başvurmuş. EMG tekrarlanmış ve olağan olarak yorumlanmış. Herhangi bir nörolojik patoloji saptanmaması üzerine tarafımıza yönlendirilen hasta, kene veya sinek ile ısırılma öyküsü olmadığını, iki yıl önce Orta Amerika seyahati öyküsü olduğunu ifade etti. Altı ay önce kayak yaparken düştüğü belirtti. Cilt bakışında görülen penisinin üzerindeki hiperemik plak şeklinde ağrısız kaşıntılı lezyonları balanitis circinata ile uyumlu olarak değerlendirildi. Motor muayenesinde sol el bilek ekstansiyonunda, sol el parmaklarının ekstansiyonu, fleksiyonu ve opozisyonunda değişen oranlarda kusur saptandı. Fizik muayenesinde ek sistemik bulgu saptanmadı. Tam kan sayımında lökosit sayısı normal, hücre dağılımında lenfosit ve eozinofillerde oransal artış saptandı. Hepatit B, hepatit C, brusella, sifilis, VZV, toksoplazmoz serolojileri negatif saptandı. Anti nükleer antikor 1/80 granüler pozitif olarak sonuçlandı. EMG incelemesi sol radial sinirin motor dalının distal etkilenmesi şeklinde yorumlandı. Sakroiliak, lumbosakral, servikal, diz grafileri olağan saptandı. Hastanın dış merkez laboratuvarına gönderilen *B. burgdorferi* IgG testi (Euroimmun, Almanya) pozitif olarak sonuçlandı. (pozitiflik sınır değeri 25 U/ml) Western Blot (Euroimmun, Almanya) yönteminde *B. afzelii* spesifik native proteini olan p83 bandında pozitiflik, *B. afzelii*'nin pürifiye VlsE antijeni olan VlsE-ba ve *B. afzelii* membran lipidi olan Lba bantlarında zayıf pozitiflik görüldü. Halk sağlığı laboratuvarına gönderilen ve ELISA yöntemiyle bakılan *B. burgdorferi* IgM negatif, IgG pozitif saptandı. Hastaya seftriakson 1 gr 2x1 intravenöz ve doksisisiklin 100 mg 2x1 peroral tedavi başlandı. Nöroloji ve romatoloji konsültasyonları sonucunda ek öneri olmadı. Kardit açısından holter elektrokardiyografi ve ekokardiyografi istendi, her iki test de olağan olarak sonuçlandı. On dört günlük tedavinin ardından klinik iyileşme saptanan hasta ayaktan izlenmek üzere doksisisiklin 100 mg 2x1 peroral ile taburcu edildi. Tedavisine iki

hafta daha devam edildi. Tedavi bitiminde hasta değerlendirildiğinde sol elinin hareket kabiliyetinin tamamen geri geldiği, uyuşukluk şikayetinin az da olsa devam ettiği fakat tedavi öncesine göre belirgin düzelme olduğu görüldü. Hastanın ayaktan takibine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Lyme hastalığı ABD’de ve Avrupa’da sık görülmekte olan bir hastalık olup ülkemizde daha az görülmektedir. Klinik olarak deri, santral ve periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, göz gibi birçok organ ve sistem tutulumu görülebilmektedir. Özellikle geç dönemde başvuran hastalarda kene ısırığı ve eritema migrans öyküsü net alınmadığı zaman multisistemik tutulum yapabilen bu hastalıkta tanı konusunda zorluk yaşanabilmektedir. Olgumuzun anamnezi değerlendirilecek olursa kene ısırığı öyküsünün alınmadığı, tipik deri lezyonlarına yönelik bir öykü vermediği görülmektedir. İlk olarak Norveç’te sağlık kuruluşuna başvuran hastanın başvuru sebebi günlük yaşamını etkileyen ve nöropati ile uyumlu olan semptomlarıdır. Hasta ilk olarak değerlendirildiği merkezde BOS örnekleme dahil ileri tetkikler yapılmış ve buna rağmen bir sonuca ulaşılamamıştır. Lyme hastalığı *B. burgdorferi* sensu lato genotür kompleksi tarafından oluşturulmaktadır. Dünyanın farklı bölgelerinde farklı türler baskın olabilir. Örneğin ABD’de *B. burgdorferi* sensu stricto baskın olarak görülmekte iken, Avrupa’da daha çok *B. afzelii* ve *B. garinii* türleri görülmektedir. Tanı testlerinin belirli bir standardizasyonunun olmaması tanıda klinisyenlere zorluk yaratmaktadır, özellikle Western Blot testleri için herhangi bir standardizasyon kriteri mevcut değildir^(11,12). Tanısal testlerin özellikle Lyme hastalığının endemik olmadığı bölgelerde yapılan çalışmalarda gösterilen hatalı pozitiflik oranları da tanıda kısıtlayıcı bir faktör olarak öne çıkmaktadır⁽¹³⁾. Spesifik antikor araştıran testlerin dünyanın farklı bölgelerinde o bölgedeki en sık görülen türe yönelik hazırlanması diğer türlerle oluşabilecek enfeksiyonun tespitinde kısıtlılık yaratma potansiyeline sahiptir^(14,15). ABD ile Avrupa’da kullanılan tanısal testlerin görülmekte olan türlerin farklılığına bağlı olarak çeşitlilik gösterdiği bilinmektedir⁽¹⁶⁾. Norveç’te en sık görülen *Borrelia* türünün yapılan çalışmalarda

B. afzelii olduğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlı olup *Borrelia* tür dağılımının Avrupa ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹⁸⁾. Lyme hastalığının dünyada en sık ABD’de görülmekte olduğu düşünülürse tanı testlerini ABD’den ithal eden ülkelerde diğer alt türlerin tespiti sorun oluşturabilir. Olgumuzun ilk olarak Norveç’te yapılan Western Blot testi negatif sonuçlanmış, sonrasında ülkemizde yapılan testte *B. afzelii* spesifik native proteini olan p83 bandında pozitiflik saptanmıştır. Bu durum testlerin farklı olması dışında testi yapan kişi, alınan örneğin kalitesi gibi diğer faktörlere bağlı olarak da gerçekleşmiş olabilir. Lyme hastalığı tanısı esas olarak anamnez ve klinik bulgular ile konulmaktadır. Tanıya yardımcı olan serolojik testlerin birçok faktöre bağlı olarak yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Bu olgu sunumu için hastanın yakınından aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Informed Consent: For this case report, an informed consent form was obtained from the patient relative.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Arslan F, Ergin S, Mete B, et al. Seronegatif Lyme hastalığı: Dokuda PCR ile tanısı doğrulanmış iki olgu sunumu. 3. Ekmud Kongresi (Kongre Kitabı), Ankara; 2010:334.
2. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2012;379(9814):461-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)
3. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. FEMS Microbiol Rev. 2018;42(3):233-58. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux047>
4. Gazi H, Özkütük N, Ecemis Ö, et al. Seroprevalence of West Nile virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, *Francisella tularensis* and *Borrelia burgdorferi* in rural population of Manisa, Western Turkey. J Vector Borne Dis. 2016;53(2):112-7.

5. Cora M, Kaklıkkaya N, Topbaş M, et al. Determination of seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* IgG in adult population living in Trabzon. *Balkan Med J.* 2017;34(1):47-52.
<https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2015.0478>
6. Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(2):201-8.
<https://doi.org/10.1007/s10096-018-3417-1>
7. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990;323(21):1438-44.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199011223232102>
8. Özger HS. Lyme Nöroborreliyo. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics.* 2023;16(2):53-62.
9. Mwirigi NW, Rodriguez-Porcel M. 31-year-old man with fever, palpitations, and generalized rash. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):e13-6.
<https://doi.org/10.4065/mcp.2008.0728>
10. Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):566-71.
<https://doi.org/10.4065/83.5.566>
11. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1433-44.
<https://doi.org/10.1128/jcm.35.6.1433-1444.1997>
12. Porwancher R, Levin A, Trevejo R. Immunoblot criteria for diagnosis of Lyme disease: A comparison of CDC criteria to alternative interpretive approaches. *Pathogens.* 2023;12(11):1282.
<https://doi.org/10.3390/pathogens12111282>
13. Branda JA, Steere AC. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00018-19.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00018-19>
14. Nilsson I, von Rosen IA. Serum antibodies against *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and the 41-kiloDalton flagellin in patients from a Lyme borreliosis endemic area: analysis by EIA and immunoblot. *APMIS.* 1996;104(12):907-14.
<https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1996.tb04957.x>
15. Norman GL, Antig JM, Bigaignon G, Hogrefe WR. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, and *B. afzelii* western blots (immunoblots). *J Clin Microbiol.* 1996;34(7):1732-8.
<https://doi.org/10.1128/JCM.34.7.1732-1738.1996>
16. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(8):2017-24.
<https://doi.org/10.3201/eid2708.204763>
17. Hvidsten D, Stordal F, Lager M, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato-infected *Ixodes ricinus* collected from vegetation near the Arctic Circle. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015;6(6):768-73.
<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.07.002>
18. Güner ES, Hashimoto N, Takada N, Kaneda K, Imai Y, Masuzawa T. First isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains from *Ixodes ricinus* ticks in Turkey. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 9):807-13.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.05205-0>