



FACULTY OF MEDICINE
Lund University



Lyme artrit hos barn

Höstmöte

Svensk Barnreumatologisk föreningen

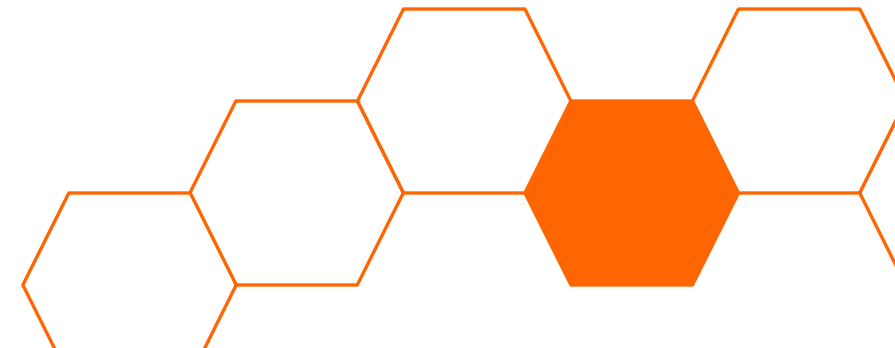
Sigtunastiftelsen 151109

Katharina Ornstein

Infektionsläkare

Interreg 
Öresund-Kattegat-Skagerrak
European Regional Development Fund

SCANDTICK
Innovation



Diagnostik av borreliainfektion Läkemedelsverket 2009

Faktaruta. Definitioner, kliniska manifestationer och primär och stödjande diagnostik.

Terminologi	Kliniska tecken	Primär diagnostik förutom sjukhistoria	Stödjande diagnostik i specialfall	
Erythema migrans (EM)	Expanderande röd eller blårröd hudlesion (≥ 5 cm i diameter) med eller utan central uppkläring.	Serologi ej aktuell.	Aktuellt fästingbett kan ge stöd för borrelladiagnos.	
EM med feber	Som ovan med temperatur ≥ 38,5 °C.	Som ovan.		
EM multipla	Två eller flera ofta olikstora röda hudlesioner med eller utan central uppkläring.	Som ovan.		
Borrellialymfocytom	Blårröd tumor, cirka 1–5 cm stor på örat (lob eller mussla), bröstvärtan eller skrotum.	Som ovan.	Aktuellt eller nyligen genomgången fästingbett/EM kan ge stöd för borrelladiagnos.	Borrellaspecifika antikroppar (IgG 70 %.)
Acrodermatitis chronica atrophicans	Långvarig blårrödaktig missfärgning i hud distalt på extremitetens extensorsida, oftast på ben eller fötter. Lesionerna kan bli atrofiska. Ibland ses lokal sensorisk neuropati i området och ledpåverkan. I enstaka fall dominerar ödem som kan ge misstanke om ventrombos.		Borrellaspecifika antikroppar (IgG 100 %).	Histologi.
Neuroborrelios*	Meningit Facialis pares Annan perifer pares Meningoradikulit Myelit Meningoencefalit (sällsynt)	Mononukleär pleocytos i likvor (≥ 5 × 10 ⁶ /L varav mononukleära celler > 90 %).	Borrellaspecifika intratekal antikroppsproduktion (kräver samtidig provtagning serum och likvor). Aktuellt eller nyligen genomgången fästingbett/EM kan ge stöd för borrelladiagnos.	Borrellaspecifika antikroppar i serum.
Borreliaartrit	Akut eller återkommande ledsvullnad i en eller flera stora leder. Knäled typiskt. Andra rimliga orsaker ska vara uteslutna.		Borrellaspecifika antikroppar (IgG 100 %).	Borrelia-PCR ledvätska.
Borrellakardit	Retledningssrubningar. AV-block II–III. Andra rimliga orsaker ska vara uteslutna.		Borrellaspecifika antikroppar. Aktuellt eller nyligen genomgången fästingbett/EM kan ge stöd för borrelladiagnos.	

*Vid tidig neuroborrelios kan likvortynden initialt saknas och ny lumbalpunktion kan övervägas. I områden med hög seroprevalens är det extra viktigt att i dessa fall överväga andra sjukdomstillstånd än borrelia om inte patienten uppvisar typiska hudmanifestationer eller typiska neurologiska symptom.

Behandlingsrekommendationer för barn borreliainfektion

Läkemedelsverket 2009

Appendix II. Behandlingsrekommendationer för barn.

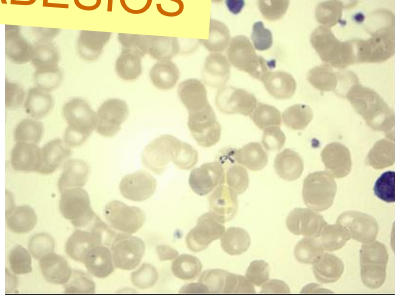
Diagnos	Antibiotikum	Dos	Duration	Rekommendation
EM Solitära	Fenoximetylpenicillin	25 mg/kg × 3	10 dagar	B
	Vid pc-allergi: Azitromycin p.o.#	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	B
EM multipla, EM med feber, EM i huvud- halsregion	≥ 8 år: Doxycyklin p.o. < 8 år: Amoxicillin p.o.	4 mg/kg × 1 15 mg/kg × 3	14 dagar 14 dagar	B B
	Vid pc-allergi: < 8 år: Azitromycin p.o.#	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	B
Borrelia lymfocytom	≥ 8 år: Doxycyklin p.o. < 8 år: Amoxicillin p.o.	4 mg/kg × 1 15 mg/kg × 3	14 dagar 14 dagar	C C
	Vid pc-allergi: < 8 år: Azitromycin p.o.	10 mg/kg × 1 5 mg/kg × 1	Dag 1 Dag 2–5	C
Neuroborrelios	≥ 8 år: Doxycyklin p.o. < 8 år: Ceftriaxon i.v.*	4 mg/kg × 1 50–100 mg/kg × 1	10 dagar 10 dagar	B B
Borrelia artrit	≥ 8 år: Doxycyklin p.o. < 8 år: Amoxicillin p.o.*	4 mg/kg × 1 15 mg/kg × 3	3 veckor 3 veckor	B B

I två studier på barn har man använt Azitromycin i dubbel FASS-dos, dvs. 20 mg/kg × 1 dag 1 och 10 mg/kg × 1 dag 2–5 med god effekt.

* Vid pc-allergi typ 1 finns inget bra behandlingsalternativ, man får då använda doxycyklin p.o. trots de relativa kontraindikationer.

Vad har dom här ihop?

BABESIOS



TBE

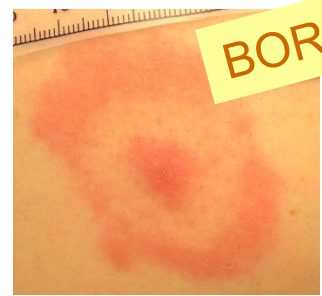


TULAREMI

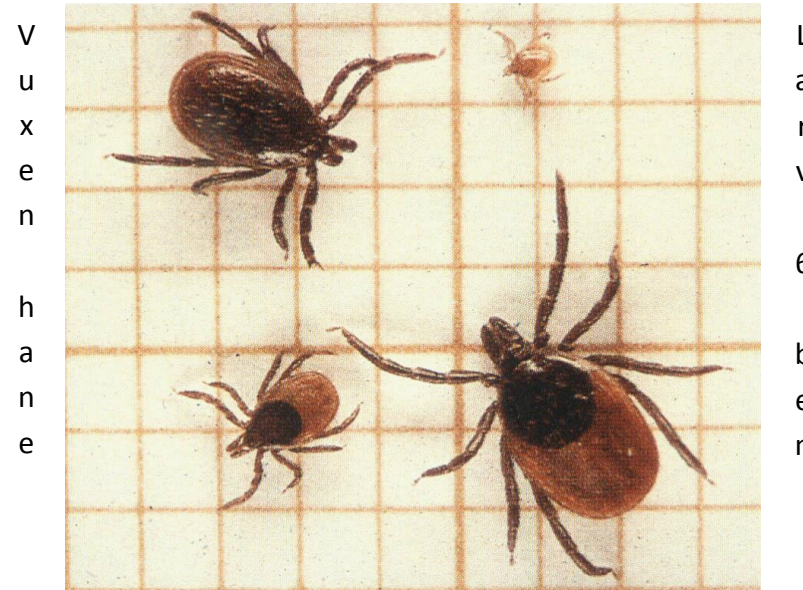


Anaplasmos

BORRELIOS



Vektor fästing



V
u
x
e
n

h
a
n
e

L
a
r
v

6

b
e
n

STADIUM

Nymf
8 ben

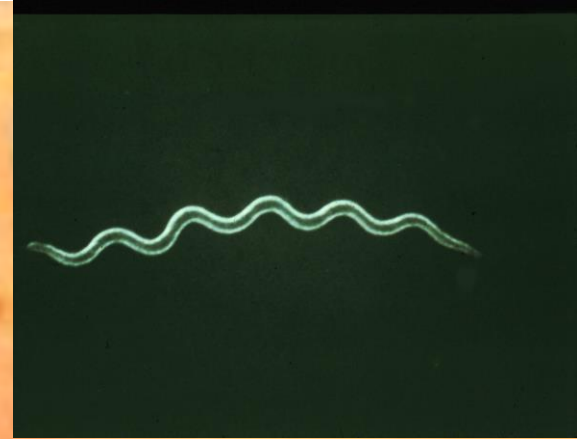
Vuxen hona
8 ben

Ixodes ricinus

- I. scapularis*
- I. pacificus*
- I. persulatus*



BORRELIOS

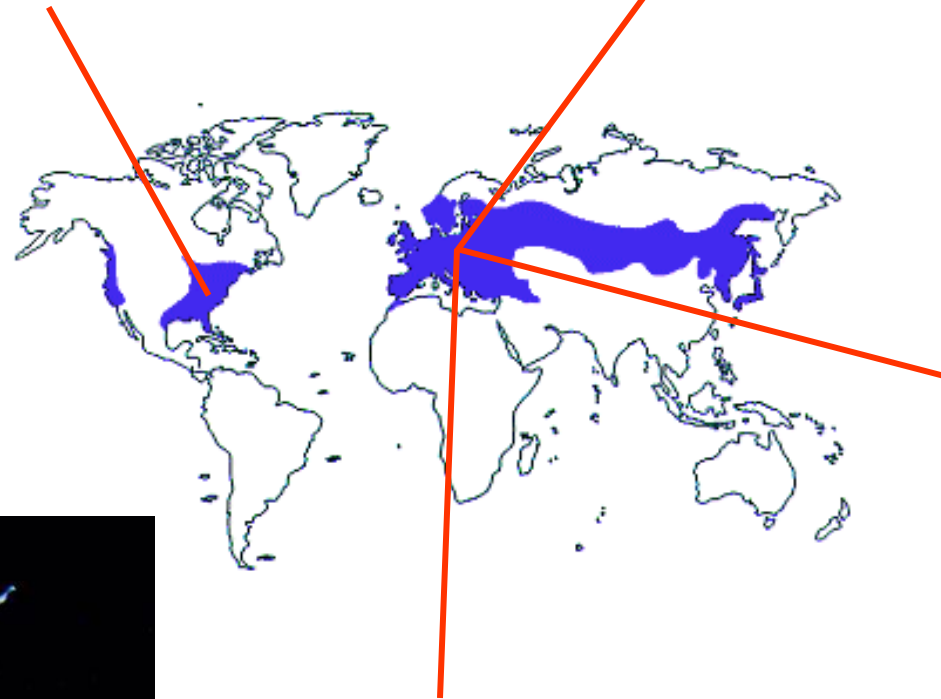


Lyme borreliosis - *Borrelia*

B. burgdorferi

B. garinii

B. bavarensis



B. afzelii



B. burgdorferi

B. spielmanii

Fästingbett, klinisk manifestation och barn Berglund et al 1995

Barn (0-15 år)

Fästingbett

- 20 % öra
- 49 % huvud hals regionen
- 18 % ben

Klinisk manifestation

- 28 % neuroborrelios
- 7 % lymfocytom

Vuxna

Fästingbett

- 10 % knäveck
- 2 % huvud hals regionen
- 62 % ben

Klinisk manifestation

- 14 % neuroborrelios
- 2 % lymfocytom

Sjukdomsförekomst södra Sverige (Berglund et al 1995)

Incidens
inv/år

69 (26-160) fall/100,000

Kliniska manifestationer

erytema migrans 77%

neuroborreliosis 16%

barn 28% vuxna 14%

artrit 7%

(Priem et al Tyskland 2003 24,5 % Lyme artrit)

lymfocytom 3%

barn 7% vuxna 2%

acrodermatit 3%

kardit 0.5%

Seroprevalens borrelia antikroppar barn Sverige

Skogman et al 2010

- Sydöstra Sverige
- Population-based studie
- 3,3 % seroprevalens Borrelia IgG antikroppar med ELISA bland 5-åringar
- 64/2000 barn seropositiva
- 66 % noterat ett fästingbett
- 6 % behandlats för borrelia
- 55 seronegativa barn behandlats för borrelia. 24/55 erythema migrans

Seroprevalens borrelia antikroppar barn och riskfaktorer Tyskland

Denhert et al 2012

- Tyskland 2003-2006
- 1-17 år
- Blodprov från en nationell (population-based cross-sectional) studie analyserades (n = 12,614) för att bestämma seroprevalensen av Borrelia antikroppar.
- Data från standardiseade intervjuer användes för att bestämma potentiella risk faktorer.
- 4,8 % seroprevalens med ELISA (95% confidence interval (CI) 4.3-5.4%).
- Signifikant högre seroprevalens hos pojkar (odds ratio (OR) = 1.37; CI 1.15-1.63) och i södra Tyskland (OR = 1.41; CI 1.09-1.83) men signifikant lägre hos barn med invandrarbakgrund
- Studiedeltagare från hushåll med katt hade en högre seropositivitet (OR = 6.7; CI 5.6-8.0).
- Odds för seropositiviteten ökar med 11 % för varje år för pojkar och med 6 % för flickor

V
i
l
k
e
t

b
a
r
n

h
a
r

b
o
r
r
e
l
i
a
?



Erytema migrans



Erytema migrans



Erytema migrans



Multipla erytema migrans





Multipla
erytema
migrans



Erytema migrans är en klinisk diagnos

och ett

Kardinalsymtom för borrelios

Identifiera och behandla EM

Full skin examination!!

Behandla okomplicerat EM med PcV. Försvinner inom 1-3 veckor

Behandla EM/feber, huvud/hals eller multipla med amoxicillin eller doxycyklin

Aktuellt eller anamnestiskt EM är beslutsstöd vid neuroborrelios och Lyme artrit?!

Lymfocytom



Lymfocytom hos 33 barn (22m/11f) medianålder 5,5 år (2-13)
30% fästingbett på samma ställe, inkubationstid median 10,5 dagar (1-38)
88% öronlob, 73% rodnad, 91% svullnad. Storlek 1,5 cm (0,5-3).
Mild sjukdom 82%. 9% EM (tre barn). 3% (ett barn) neuroborrelios.
Efter antibiotika var hudförändringen borta efter 16 dagar (2-46).
Aktuell slovensk studie (Arnez och ruzic-Sabljic) 2015

Neuroborrelios



- Barn oftare fästingbett huvud-hals regionen
- Under fästingsäsong >50% borreliaorsakad facials pares (bilateral)
- Andra kranialnerver
- Papillödem sällsynt
- Pågående EM
- Full skin examination

Kronologisk och karakteristisk symtomutveckling

Sjukdomshistoria

Fästingexposition

Fästingbett

Hudutslag

Hängig, vill inte äta eller gå på dagis, nackvärk

Ansiktsförlamning, kranialnervspåverkan

Ritzopatier

Knäledssvullnad

Klinisk bild

Bettreaktion

Erytema migrans

Meningit

Facialis pares

Radikulit

Artrit

Neuroborrelios - Jarish Herxheimer

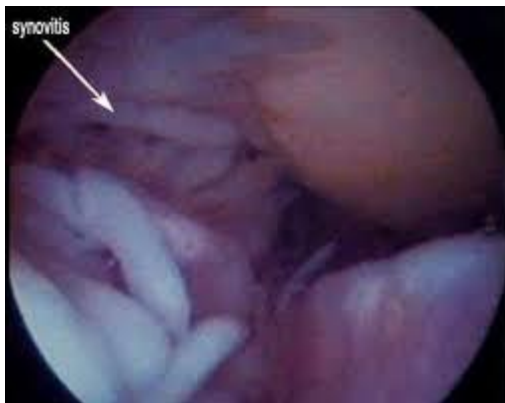
Multipla EM och Kardit (övergående AV-block II)



Lyme artrit

Monoartrit knäled (fotled)

Recidiverande



Behandlas med Amoxicillin/doxycyklin

Antibiotikaresistent Lyme artrit

- Fibroblastliknande synoviaceller
- Hypertrofierad synovia
- Borreliabakterien triggar autoimmunt T-cells och B-cells svar

Ledvätska – barn och knäledsmonoartrit i Lyme disease endemiskt område

Deanehan et al 2014

- Septisk artrit definieras som >40,000 vita i ledvätska och positiv odling
 - Lyme artrit definieras som negativ bakterieodling med positiv borreliaserologi
 - Övriga annan inflammatorisk artrit
-
- Retrospektiv studie 1-18 år
 - Knäledsmonoartrit
 - Två akutmottagningar för barn i Lyme disease endemiskt område
 - Odling från ledvätska
 - Borrelia bedömning

Ledvätska – barn och knäledsmonoartrit i Lyme disease endemiskt område forts

Deanehan et al 2014

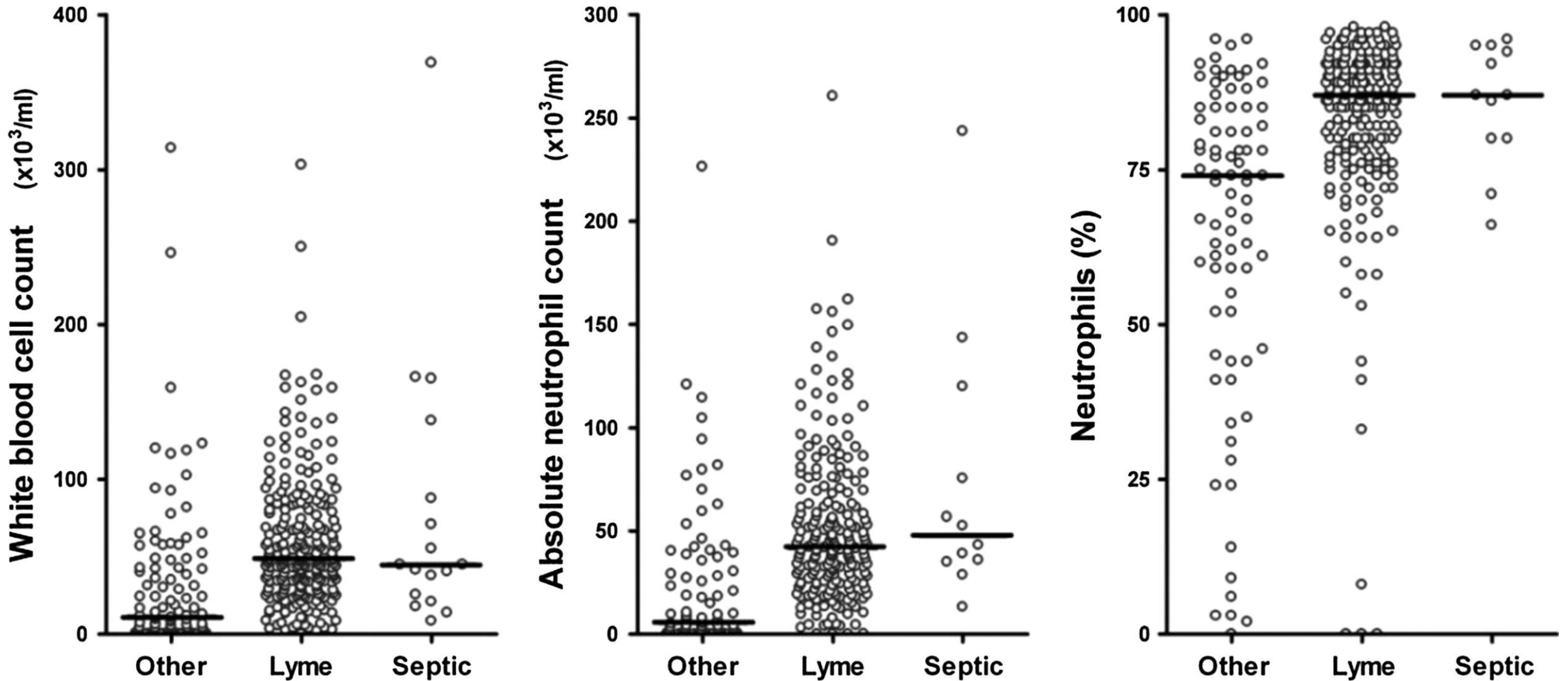
- 384 barn med knäledsmonoartrit
- 19 (5%) hade septisk artrit
- 257 (67%) hade Lyme artrit
- 108 (28%) hade annan inflammatorisk artrit
- Barn med annan inflammatorisk artrit hade lägre antal vita och neutrofila i ledvätska än Lyme artrit och septisk artrit
- Ingen signifikant skillnad mellan Lyme artrit och septisk artrit

Konklusion: I Lyme disease endemiskt område kan inte ledvätska differentiera mellan septisk och Lyme artrit.

Annan indikator, klinisk eller diagnostisk, behövs för handläggning av knäledsmonoartrit

Ledvätska – barn och knäledsmonoartrit i Lyme disease endemiskt område

Deanehan et al 2014



Ledvätska – barn och knäledsmonoartrit i Lyme disease endemiskt område forts Deanehan et al 2014

TABLE 1. Proportion of the 384 Patients With Lyme and Septic Arthritis by Synovial Fluid WBC Cut Points

	<u>All Arthritis</u>	<u>Other Arthritis</u>	<u>Lyme Arthritis</u>	<u>Septic Arthritis</u>
	n	n = 108, n (%)	n = 257, n (%)	n = 19, n (%)
Missing synovial fluid WBC, n	11	6	3	2
Synovial fluid WBC cut point				
<40,000 cells/ μ L	168	72 (43)	90 (53)	6 (4)
\geq 40,000 cells/ μ L	205	30 (15)	164 (80)	11 (5)
\geq 50,000 cells/ μ L	152	22 (14)	123 (81)	7 (5)
\geq 75,000 cells/ μ L	81	12 (15)	64 (79)	5 (6)
\geq 100,000 cells/ μ L	43	8 (19)	31 (72)	4 (9)

Outcomes of children treated for Lyme arthritis Tory et al 2010

Beskriva resultat efter behandling av Lyme artrit hos barn (using the approach recommended by the American Academy of Pediatrics and the Infectious Diseases Society of America)

Journalstudie barn med Lyme artrit 1997—2007 behandlade av reumatolog vid Yale-New Haven Children's Hospital

Outcomes of children treated for Lyme arthritis forts

Tory et al 2010

- 99 barn med Lyme artrit
- 3 månader efter antibiotikabehandling
- 76/99 svarade fullt på antibiotika
- 23/99 utvecklade refraktär artrit

Outcomes of children treated for Lyme arthritis Tory et al 2010

- 6/23 svarade på antiinflammatorisk behandling
 - 4/23 på intraartikulär steroid injektioner
 - 2/23 antireumatiska läkemedel
 - 5/23 drop outs
 - 6/23 som fått sin initiala behandling på annat ställe fick ytterliggare antibiotika utan effekt. Tre av dessa fick DMARD, medan de tre övriga läkte gradvis utan mer behandling.
-
- Inget barn utvecklade kronisk artrit, leddestruktion eller recidiv.
 - Lyme artrit hos barn har god prognos.

Lyme artrit barn Nova Scotia Canada Glaude et al 2015

- Retrospektiv journalstudie 2006—2013 diagnos Lyme artrit barnreumatologisk klinik
- 17 fall; varav 13 fall under 2012 och 2013. I 6 av fallen misstänkte den remitterande läkaren borrelia.
- 4/17 angav tidigare fästingbett
- 3/17 patienter angav anamnestiskt erythema migrans
- 16/17 hade knäledsartrit
- Två patienter utvecklade “antibiotic refractory Lyme arthritis” antibiotikarefraktär artrit
- Konklusion: Ökning av Lyme artrit i Nova Scotia. Fästingbett och EM i sjukhistorien är inte känsliga markörer. Lyme artrit misstänkts oftast inte av inremitterande läkare. Behov av utbildningsinsatser till befolkningen och vårdgivare för att öka uppmärksamheten på denna behandlingsbara borrelia manifestation.

Pathogenes antibiotikarefraktär Lyme artrit

Shen, Steere et al 2010

Likheter med andra former av kronisk inflammatorisk artrit och då framförallt Rheumatoid artrit (RA)

- Histologi synovia
- HLA–DR association med DRB1*0401, 0101 och andra alleler
- Dominant Th1 svar i ledvätska och synovia
- Höga nivåer i ledvätska av proinflammatoriska cytokiner och chemokiner
- speciellt CXCL9 and CXCL10, vilka attraherar CD4 and CD8 T effektor celler.

Antibiotikarefraktär artrit är troligen ett resultat av en infektionsinducerad vävnadsspecifik autoimmunitet i synovial vävnad

Antibiotikaresistent Lyme artrit och steroider Nimmrich et al 2014

23/31 (74 %) patienter med Lyme artrit läkte ut sin artrit efter en eller två antibiotika kurer

8/31 (28 %) patienter fick steroid injektioner för återkommande eller kvarvarande symptom

Alla 8 patienter svarade initialt på intraartikulära steroidinjektioner

4/8 (50 %) friska vid uppföljning 5 till 40 månader senare

2/8 behövde multipla intraartikulära steroidinjektioner

3/8 behövde systemisk antireumatisk behandling

Serologisk borrelia diagnostik

När?

Om du MISSTÄNKER

Serum sekundära/multipla EM, lymfocytom, **artrit**,
ACA

Likvor + serum neuroborrelios

6v efter neurologiska symtom positiv i serum

Serologisk diagnostik

Vad är problemet?

- Antikroppssvaret kvarstår länge (år)
- Aktuell eller gammal infektion??
- Borrelia antikroppar 5-12 % i befolkningen
- Ingen screening / alltid riktad undersökning

PCR diagnostik - När?

Atypiska EM (Lymfocytom?)

Tidig neuroborrelios (1-2 v symtomduration)

Artrit (knä)

- Hudbiopsi
2 mm
- Spinalvätska
1-2 ml
- **Ledvätska** (synovia)
1-2 ml

Region Skåne Borrelia PCR remiss finns här:

<https://www.skane.se/upload/Webbplatser/USIL/Dokument/Division5/VOKlinMikrobiolImmuno/Remisser/Bakt.pdf>

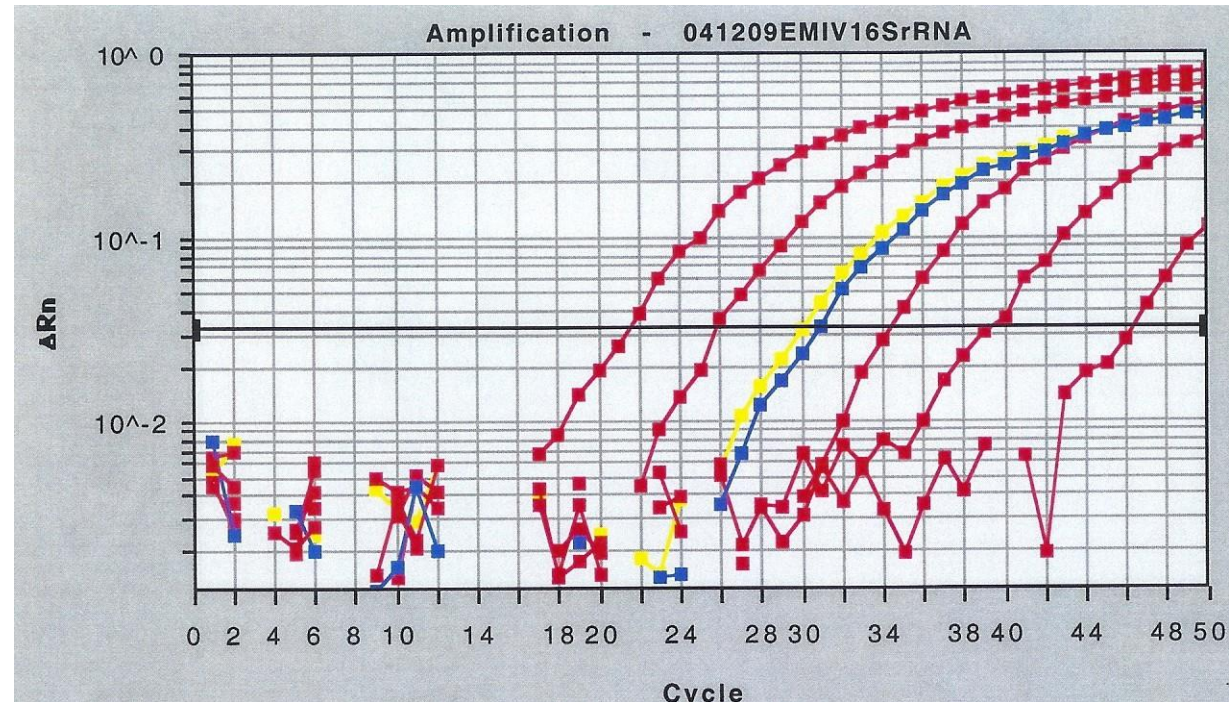
Borrelia diagnostik

PCR (16S rDNA real-tids PCR)

påvisning av borrelia genmaterial

Blå-gul kurva
är prov från
ledvätska
från ett fall med
ledinflammation.

Hud och
spinalvätska
kan också
analyseras.



Lyme artit studie

Katharina Ornstein

Ann-Cathrine Petersson

KMB Lund

Region Skåne

Inklusionskriterier

Är det första gången patienten har ett svullet knä? Ja

Ska ledpunktion utföras? Ja

Samtycker patienten till deltagande i studien? Ja

Vem ska vara med?

Ortopedklinik

Barnklinik

Infektionsklinik

Vårdcentral

Hässleholm/Kristianstad/VC NordÖstra Skåne

Falun, Jönköping, Linköping, Kalmar, fler?

Vilka prover vill vi ha?

Rent tomt rör 2-10 ml ledvätska

Serumrör

Rör med helblod (EDTA) x 2

Vad ska vi göra?

Demografi

Klinisk bild akut och uppföljning 2 mån, 6 mån, 1 år, 5 år, 10 år

Immunologiska aspekter

Värd genotyp (HLA, fler gener?)

Serologi

Detektera Borrelia med PCR

DNA genotypning Borrelia (artbestämning)

Lyme artrit studie – är det intressant?

TACK för uppmärksamheten!!

Borrelia i odling
Illustrerad mikroskopisk bild.

Bakterien är svår att odla
och växer långsamt varför
denna metod inte används i
rutindiagnostik.

Viktigt att odla fram kliniska
stammar för att öka
kunskapen om epidemiologi
och patogenes samt för
utveckling av diagnostik och
vaccinkandidater.

