

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V03210248

Lyme-neuroborreliose hos voksne

Khaleida Taj^{1, 2}, Anna Sletgaard³, Helene Mens⁴, Anne-Mette Lebech⁴ & Christian T. Brandt⁵

1) Medicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup, 2) Medicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 3) Lægerne i Slotsmøllen, 4) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde

Ugeskr Læger 2022;184:V03210248

HOVEDBUDSKABER

- Lyme-neuroborreliose (LNB) er en af de hyppigste neuroinfektioner i Danmark med ca. 180 tilfælde årligt.
- Hos voksne er kardinalsymptomerne radikulære smerter og/eller pareser, som kan forveksles med f.eks. rodtryk.
- Voksne patienter med LNB kan være seronegative i mange uger efter symptomdebut – ved klinisk mistanke henvises til subakut lumbalpunktur. Langtidsprognosen er god efter behandling.

Lyme-neuroborreliose (LNB) er en af de hyppigste neuroinfektioner i Danmark med ca. 180 tilfælde/år, heraf diagnosticeres ca. 30% hos personer under 18 år [1-3]. Infektionen forårsages af spirokæten *Borrelia burgdorferi* sensu lato, der overføres ved bid af skovflåten af Ixodidaefamilien, der forekommer endemisk i Danmark, store dele af Europa og specielt det nordøstlige USA. Flåten er aktiv ved temperaturer over 5 °C, hvilket der typisk er i perioden fra marts til oktober. Dette forklarer den typiske sæsonophobning af patienter med LNB fra juni til november, idet der er en inkubationstid på fra 2-3 uger til måneder efter flåtbid [2].

Svenske studier viser, at ca. 2% udvikler sygdom efter bid fra en inficeret flåt [4]. At fjerne flåten hurtigt, efter at den er begyndt at suge blod, nedsætter risikoen for, at *B. burgdorferi* sensu lato overføres via flåtens spyt, idet bakterien skal migrere fra flåtens tarmkanal til spytkirtlerne, før den kan transmitteres til værten. I de fleste tilfælde kræver det direkte kontakt mellem flåt og vært på ca. 16-24 timer [5, 6]. Det er nymfer, der hyppigst overfører infektion til mennesket, da de dels dominerer talmæssigt, dels er så små, at de nemt overses. I en undersøgelse af nymfer, som var indsamlet i Nordsjælland, fandt man, at ca. 15% var inficeret med *B. burgdorferi* sensu lato, men at infektionsraten af flåter varierer fra år til år samt geografisk [7]. Flåten søger til områder på kroppen, hvor huden er fugtig og tynd (aksil, lyske, knæhaser eller hoved-hals-region hos børn). Det anbefales at observere bidstedet i op til fire uger for udvikling af erythema migrans (EM) [8].

Den primære manifestation ved infektion med *B. burgdorferi* sensu lato er EM, hvor infektionen er lokaliseret til huden og ses i form af et rødt, progredierende makulært erytem, som opstår på bidstedet [8, 9]. Ubehandlet vil EM kunne disseminere til primært nervesystemet, sjældent hjerte eller led. Kun sjældent ses flere sekundære borreliamanifestationer hos den samme patient, hvilket skyldes, at de forskellige *B. burgdorferi* sensu lato-arter har forskellig organotropisme. I Europa er det således *B. garinii*, der typisk giver ophav til LNB, som er den hyppigste manifestation af dissemineret sygdom. Det antages, at spredning af spirokæter til nervesystemet sker såvel hæmatogent som transneuralt [1].

Hovedparten (> 90%) af patienterne med LNB diagnosticeres med en tidlig dissemineret LNB (symptomvarighed ≤ 6 mdr.). I Danmark er incidensen af LNB højest i aldersgrupperne 0-14 år og ≥ 60 år på hhv. 4,2 og 3,3 pr.

100.000 [2]. Sygdommen er anmeldelsespligtig og formentlig underrapporteret [1].



Erythema migrans. Billedet er gengivet med patientens tilladelse.

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND VED LYME-NEUROBORRELIOSE

Kun ca. 5% af patienterne med ubehandlet EM vil udvikle LNB inden for 2-6 uger efter flåtbid. Kun knap 40% af patienterne med LNB kan oplyse om et forudgående flåtbid, og 20-25% har erindring om et EM [3, 10].

Tidlig dissemineret infektion

To store danske studier med patienter med LNB har vist, at de hyppigste manifestationer hos voksne er radikulære smerter (70%), kranienervparese (39-45%, overvejende facialispareser) og hovedpine (23-38%) [3, 10]. Feber og nakkestivhed forekommer sjældent hos voksne.

Smerter beskrives oftest som radierende, brændende og med natlig forværring. Den hyppigste lokalisation er aksialt i ryggen, i nakken eller mellem skulderbladene. Typisk ses tiltagende smerteintensitet med alderen. Hos ca. 75% udvikles der 2-4 uger efter smertedebut perifer parese af kranienerver eller ekstremitet. Sjældnere ses abducens- eller oculomotoriusparese med påvirkning af øjenmuskulaturen. Hos ca. 10% kan debut være en

isoleret ekstremitetsparese [10]. Andre beskrevne symptomer er påvirkning af medulla spinalis med blæreparese og urinretention [11], lammelse af bugvægsmuskulaturen og sjældent præsentation med meningealia som ved andre former for meningitis. Der er observeret sammenhæng mellem anatomisk lokalisering af flåtbid og de kliniske manifestationer [12].

Sen dissemineret infektion

Sen neurologisk manifestation forekommer sjældent og sker kun i ca. 5% af de diagnosticerede LNB-tilfælde [10]. Tilstanden omfatter centralnerve (CNS)-symptomer, der progredierer fra måneder til år efter flåtbid og kan meget sjældent manifestere sig som kronisk progressiv encefalitis eller encefalomyelitis – sidstnævnte med symptomer i form af ataksi, spastisk para- eller tetraparese og blæredysfunktion [1, 13] eller kryptogen apopleksi på baggrund af cerebral vaskulitis.

Den diagnostiske forsinkelse af LNB specielt hos voksne patienter har stort set været uændret gennem de seneste 30 år [14]. Mediantiden er fortsat ca. 21 dage fra symptomdebut til behandlingsstart baseret på to opgørelser af hhv. 431 og 194 patienter med LNB. Specielt hos patienter med symptomdebut uden for flåtsæsonen er der diagnostisk forsinkelse [3, 10].

En mulig årsag til den fortsat betydelige diagnostiske forsinkelse kan være relateret til den indledende manifestation af LNB, som hos voksne oftest er radikulære smerter. Smerterne kan være irradierende og tolkes som muskuloskeletale gener, nerverodstryk eller abdominale smerter. Der kræves begrundet klinisk mistanke for at gennemføre diagnostisk lumbalpunktur, hvilket ofte først sker, når sygdommen progredierer med udvikling af unilateral parese af n. facialis (sjældent bilateral) eller en ekstremitet [1]. LNB er også en vigtig differentialdiagnose ved mistanke om plexus brachialis-neuritis og mononeuritis multiplex.

UDREDNING AF LYME-NEUROBORRELIOSE

Anamnesen retter sig mod ekspositioner som flåtbid, færden i mark- og skovområder, tidlige symptomer (hyppigst et lokaliseret udslæt – EM) og smerter inkl. døgnvariation og manglende effekt af vanlige analgetika. Der bør foretages neurologisk undersøgelse og hudinspektion, da der kan være overlap mellem stadierne, og EM kan persistere samtidigt med udvikling af neurologiske symptomer [8].

Diagnostiske kriterier

For at stille diagnosen LNB bør følgende tre kriterier være opfyldt [1]: 1) neurologiske symptomer, 2) cerebrospinalvæske (CSV) med lymfocytær pleocytose, 3) intratekal produktion af specifikke *B. burgdorferi* sensu lato-antistoffer.

Tilstedeværelsen af to ud af tre kriterier opfylder kravene til mulig LNB. I praksis vil mistanken primært været baseret på klinikken evt. ledsaget af serologiske test, som ofte er negative i de tidlige stadier af LNB, da serokonversion sker op til 6-8 uger efter symptomdebut [1]. Endvidere kan *B. burgdorferi* sensu lato-specifikke antistoffer i serum persistere i årevis efter overstået/behandlet infektion, hvorfor det understreges, at testen ikke kan bruges til påvisning af igangværende infektion. I et tysk studie fandt man en seroprævalens på ca. 20% blandt en asymptomatisk befolkning i et endemisk område. Prævalensen var stigende med alderen [15]. Ved langvarige symptomer (> 6 uger) har negativ serum-*B. burgdorferi* sensu lato-IgG til gengæld en høj negativ prædiktiv værdi [1].

Resultaterne af måling af C-reaktivt protein, sænkingsreaktion, leukocytter og transaminaser er oftest normale og dermed uden diagnostisk værdi.

Ved mistanke om LNB foretages der lumbalpunktur. Fund af CSV-pleocytose samt intratekal syntese af

specifikke *B. burgdorferi* sensu lato-antistoffer understøtter diagnosen. Et eleveret niveau af B-cellekemokinet CXCL13 i CSV kan måske supplere diagnostikken, idet CXCL13 kan være positiv allerede tidligt i forløbet og normaliseres efter effektiv behandling [16]. CXCL13 er endnu ikke en fast del af udredningen alle steder, men synes at kunne anvendes som en infektionsmarkør. Direkte påvisning af *Borrelia* ved f.eks. PCR eller dyrkning anvendes ikke diagnostisk pga. metodens lave sensitivitet.

Billeddiagnostik anvendes oftest i differentialdiagnostisk øjemed, men har ingen plads i udredningen af tidlig LNB. Der kan ses forskellige forandringer på en MR-skanning ved CNS-involvering af LNB, herunder meningeal opladning, opladning langs kranie- og spinalnerver, myelitis-, vaskulitis- og encefalitisforandringer [17-20]. Ingen forandringer er patognomoniske for LNB, og i de fleste tilfælde findes kun diskrete eller slet ingen forandringer. Normale skanningsfund udelukker dermed ikke LNB [21].

BEHANDLING OG PROGNOSE

Antibiotikabehandling hæmmer spirokæten og forhindrer progression af sygdom [6]. Ved tidlig dissemineret LNB tilrådes der i de nordiske guidelines 10-14 dages behandling med peroralt givet doxycyclin, som er ligeværdigt med intravenøs behandling med benzylpenicillin eller ceftriaxon [22]. Behandlingseffekten monitoreres klinisk. Re-lumbalpunktur anbefales ikke rutinemæssigt, men behandlingseffekt kan i de tilfælde, hvor det udføres, bekræftes ved faldende niveau af CSV-pleocytose og koncentration af CXCL13 [9]. Intratekal produktion af specifikke *B. burgdorferi* sensu lato-antistoffer vides at persistere i lang tid efter behandlet infektion og er ikke egnet til monitorering af behandlingseffekt. Adjuverende behandling med kortikosteroider hos patienter med facialisparesse betinget af LNB er ikke tilstrækkeligt undersøgt og har derfor indtil videre ingen plads i behandlingen [23].

I langt de fleste tilfælde vil den anbefalede behandling medføre bedring af de neurologiske symptomer inden for uger til måneder [9]. I klinisk praksis bedres de fleste i løbet af dage. Persistierende symptomer efter gennemført behandling er tegn på følger efter længerevarende inflammation i CNS og ikke tegn på aktiv infektion.

Langtidsprognosen hos patienter, som er blevet diagnosticeret med LNB, er god. Baseret på data fra ca. 2.000 danske patienter, der havde fået diagnosticeret LNB i perioden 1986-2016, fandtes der ingen forskel i mortalitet eller tilkendegivelser af førtidspension ti år efter behandlingen i denne gruppe og en matchet kontrolgruppe [24]. Hvad angår risikoen for udvikling af neurologiske sygdomme i samme population, blev der inden for det første år efter LNB-diagnosen påvist en let øget incidens af epilepsi (0,4% vs. 0,1%) og Guillain-Barrés syndrom (0,5% vs. 0%), men ingen øget langtidsrisiko for udvikling af epilepsi, demens, Alzheimers sygdom, Parkinsons sygdom, motorneuronsygdomme eller depression [25, 26].

En måned efter behandling af LNB er der endnu ikke fuld regression af symptomer hos 30-40%. Andelen stiger med den diagnostiske forsinkelse. Årsager til langvarige symptomer i form af smerter, ændret sensibilitet eller ufuldstændig regression af pareser er ikke fuldt belyst, men det er påvist, at neuroinflammation kan medføre skader på nerveceller [27].

Post-treatment Lyme disease syndrome (PTLDS) er definatorisk en følgetilstand efter påvist og behandlet LNB. Symptomerne kan være kognitiv dysfunktion, herunder depression, træthed og vedvarende fibromyalgilignende smerter. Risikofaktorerne er bl.a. kvindeligt køn, forsinkelse af behandling og høj koncentration af mononukleære celler i CSV [27]. Gentagne eller længerevarende behandlinger med antibiotika synes at være uden effekt på residualsymptomer [28]. PTLDS skal ikke forveksles med kronisk neuroborreliose, som refererer til patienter med langvarig sygdom, inden diagnosen stilles (sen dissemineret infektion) [14].

PROFYLAKSE

Anvendelse af enkeltdosis doxycyclin inden for 72 timer efter et flåtbid er vist at reducere risikoen for at udvikle EM med 67-87%. Udvikling af EM fandtes hos 0,4-0,96% i doxycyclingruppen vs. 2,9-3,2% i kontrolgruppen i en samlet studiepopulation på 2.171 [29, 30]. Udtrykt på en anden måde skulle der behandles 36-52 patienter for at forhindre ét EM. Derimod er det endnu ikke påvist, om en enkelt dosis doxycyclin kan forhindre udvikling af dissemineret Lyme-borreliose, herunder LNB. På baggrund af den lave risiko for at udvikle sygdom efter flåtbid anbefales antibiotika efter flåtbid således ikke rutinemæssigt. Profylaktisk behandling vil måske i fremtiden være en mulighed, hvis patienter med særlig risiko for at udvikle LNB kan identificeres. Der findes for nuværende ingen vaccine.

Korrespondance *Khaleda Taj*. E-mail: khaleda.taj.01@regionh.dk

Antaget 9. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. marts 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V03210248

Taksigelse *Helene Kittel* takkes for udlån af fotoet.

SUMMARY

Lyme neuroborreliosis in adults

Khaleda Taj, Anna Sletgaard, Helene Mens, Anne-Mette Lebech & Christian T. Brandt

Ugeskr Læger 2022;184:V03210248

Lyme neuroborreliosis (LNB) caused by the spirochete bacteria *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex is the most common bacterial neuroinfection in Denmark (180 cases per year). One of the main challenges to LNB is the diagnosis due to its variant manifestations often involving the skin, musculoskeletal or nervous system affecting patient morbidity. Recent data shows a diagnostic delay of 21 days in laboratory-confirmed patients in Denmark. The aim of this review is to summarise current state of knowledge concerning clinical manifestations, diagnostic assessment, antibiotic therapy, and prognosis.

REFERENCER

1. Dessau RB, Bangsbo NK, Hansen K et al. Lyme borreliose 2. udg., 2014. <https://dskm.dk/onewebmedia/Borrelia%20klaringsrapport%202.udgave%202014.pdf>. (13. dec 2019).
2. Tetens MM, Haahr R, Dessau RB et al. Changes in Lyme neuroborreliosis incidence in Denmark, 1996 to 2015. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020;11(6):101549.
3. Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG et al. Characteristics and clinical outcome of lyme neuroborreliosis in a high endemic area, 1995-2014: a retrospective cohort study in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2017;65(9):1489-1495.
4. Dessau RB, Fryland L, Wilhelmsson P et al. Study of a cohort of 1,886 persons to determine changes in antibody reactivity to *Borrelia burgdorferi* 3 months after a tick bite. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(7):823-7.
5. Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med.* 2015;8:1-8.
6. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:559-75.
7. Vennestrøm, J, Egholm H, Jensen PM. Occurrence of multiple infections with different *Borrelia burgdorferi* genospecies in

- Danish Ixodes ricinus nymphs. *Parasitol Int.* 2008;57(1):32-7.
8. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP et al. Cutaneous Lyme borreliosis: guideline of the German Dermatology Society. *Ger Med Sci.* 2017;15:Doc14.
 9. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci.* 2020;18:Doc03.
 10. Nordberg CL, Bodilsen J, Knudtzen FC et al. Lyme neuroborreliosis in adults: a nationwide prospective cohort study. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020;11(4):101411.
 11. Kingo PS, Ryhammer AM. Akut urinretention hos yngre kvinde med Lyme borreliose. *Ugeskr Læger.* 2014;176:V06120351.
 12. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1319-27.
 13. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):8-16, e1-4.
 14. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. *Brain.* 1992;115(Pt 2):399-423.
 15. Wilking H, Fingerle V, Klier C et al. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):107-10.
 16. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):446-56.
 17. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A et al. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis - a review. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(1):1-6.
 18. Kaiser EA, George DK, Rubenstein MN et al. Lyme myelopathy: case report and literature review of a rare but treatable disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:1-6.
 19. Ebner D, Smith K, DeSimone D et al. Cranial neuropathy and severe pain due to early disseminated *Borrelia burgdorferi* infection. *BMJ Case Rep.* 2018;2018: bcr2017223307.
 20. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights Imaging.* 2018;9(5):833-844.
 21. Ørbæk M, Bodilsen J, Gyntersen RMM et al. CT and MR neuroimaging findings in patients with Lyme neuroborreliosis: a national prospective cohort study. *J Neurol Sci.* 2020;419:117176.
 22. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):690-5.
 23. Wormser GP, McKenna D, Scavarda C et al. Outcome of facial palsy from Lyme disease in prospectively followed patients who had received corticosteroids. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;91(4):336-338.
 24. Obel N, Dessau RB, Krogfelt KA et al. Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2018;361:k1998.
 25. Haahr R, Tetens MM, Dessau RB et al. Risk of neurological disorders in patients with European Lyme neuroborreliosis: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1511-1516.
 26. Tetens MM, Haahr R, Dessau RB et al. Assessment of the risk of psychiatric disorders, use of psychiatric hospitals, and receipt of psychiatric medication among patients with Lyme neuroborreliosis in Denmark. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(2):177-186.
 27. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis: clinical outcomes, controversy, pathogenesis, and polymicrobial infections. *Ann Neurol.* 2019;85(1):21-31.
 28. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(8):571-81.
 29. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med.* 2001;345(2):79-84.
 30. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H et al. A single dose of doxycycline after an *Ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: an open-label randomized controlled trial. *J Infect.* 2021;82(1):98-104.