



PUUKIDEGA LEVIVAD HAIGUSED

Paul Naaber

Mai 2024



Puugid

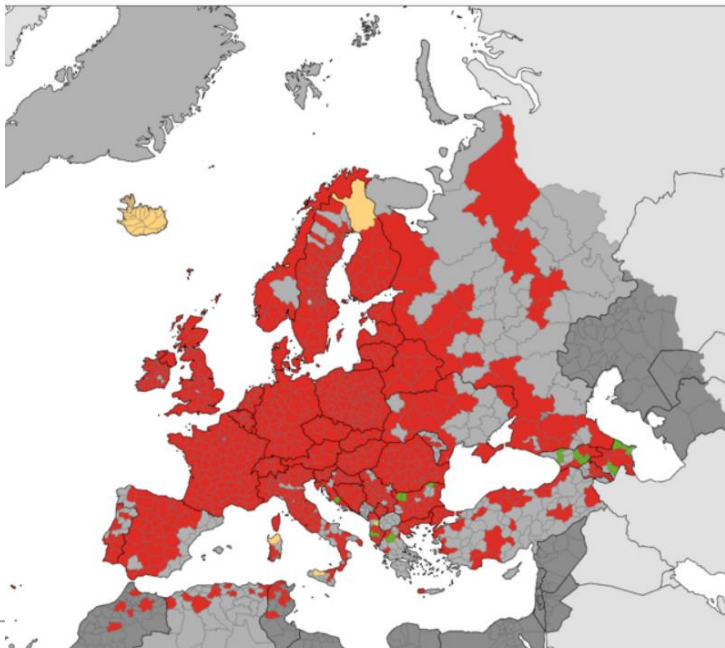
Puugilised ehk kõvakehalised puugid (*Ixodina*) >700 liigi

– Perekond *Ixodes*: maailmas 245, Euroopas 9, **Eestis 4–5 liiki**

Äärispuugilised ehk pehmekehalised puugid (*Argasina*) ca 200 liiki

Ixodes ricinus, võsapuuk

Ixodes ricinus, October 2023



Ixodes persulcatus, laanepuuk

Ixodes persulcatus, October 2023



Legend

- Present
- Introduced
- Antic. Absent
- Obs. Absent
- No data
- Unknown
- Outside scope

Puukidega levivad haigused (CDC) – reisimine, matkamine teistes maades

- Anaplasmosis
- Babesiosis
- *Borrelia miyamotoi* infection
- Colorado tick fever
- Crimean Congo haemorrhagic fever (CCHF)
- Ehrlichiosis
- Heartland virus infection
- Lyme tõbi/puukborrelioos
- Powassan disease
- mitteinfektsioosne Alpha-gal sündroom
- Rickettsiosis
- Rocky Mountain spotted fever
- STARI (Southern tick-associated rash illness)
- Tick-borne encephalitis/puukentsefaliit (TBE)
- Tickborne relapsing fever (TBRF)
- Tularemia
- 364D rickettsiosis

Puukidega levivad haigused – avastamine

Table 1 | Selection of tick-borne diseases in humans and characteristics associated with their discovery.

Disease	(Suspected) Pathogen	Disease first reported	Characteristic symptoms ^a	Temporal/geographic clusters	First isolated from	Diagnostic tests ^b
Rocky Mountain spotted fever	<i>Rickettsia rickettsii</i>	1896	Yes	Yes	Humans	Yes
Relapsing fever	<i>Borrelia hermsii</i> , <i>B. duttonii</i>	1904	Yes	No	Humans	Yes
Mediterranean spotted fever	<i>R. conorii</i>	1910	Yes	No	Humans	Yes
Lyme (erythema migrans)	<i>B. burgdorferi</i> sensu lato	1912	Yes	No	Humans	Yes
Tick-borne encephalitis	TBE virus	1937	Yes	Yes	Humans	Yes
Human babesiosis	<i>Babesia microti</i> , <i>B. divergens</i>	1969	No	No	Livestock	Yes
Lyme (whole syndrome)	<i>B. burgdorferi</i> sensu lato	1977	No	(Yes)	Humans	Yes
Anaplasmosis	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	1994	No	No	Livestock	Yes
Rickettsiosis	<i>R. helvetica</i>	1999	No	No	Ticks	No
Neoehrlichiosis	<i>Neoehrlichia mikurensis</i>	2010	No	No	Ticks	No
Lyme-like illness	<i>B. miyamotoi</i>	2011	No	No	Ticks	No

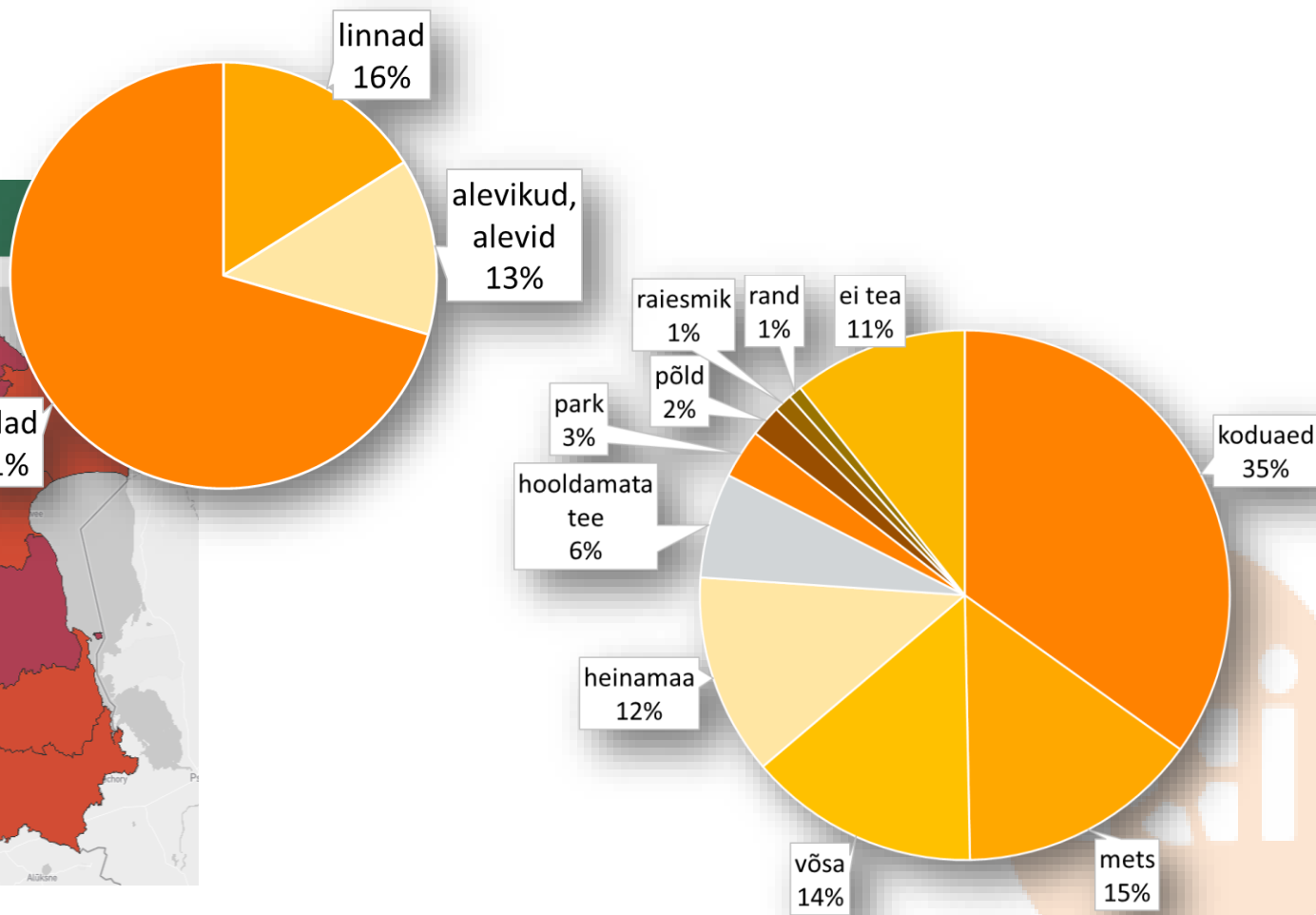
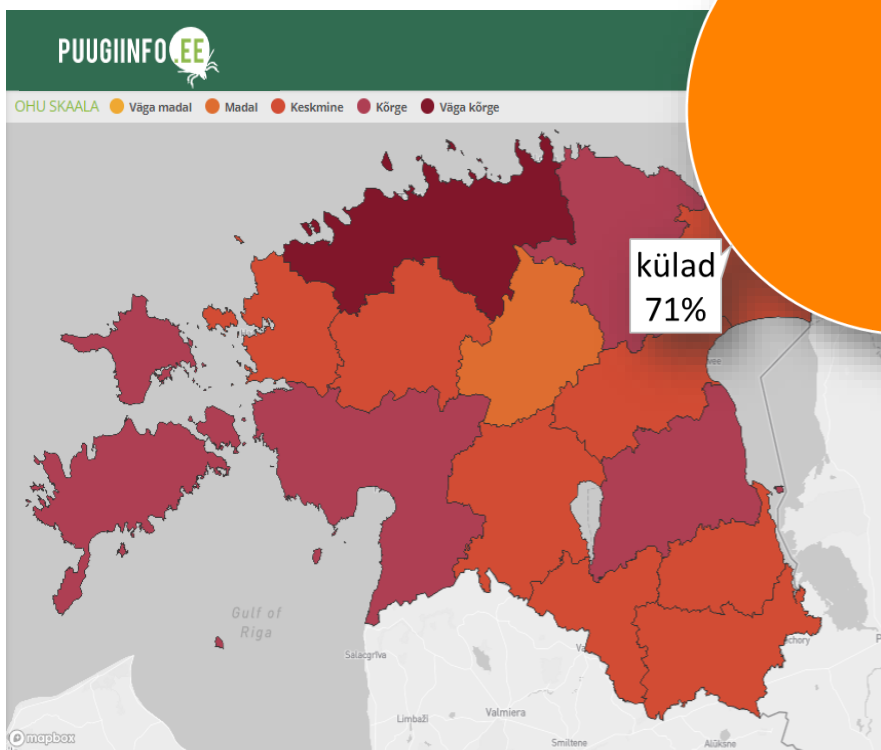
^aCharacteristic symptoms do not need to occur in all patients with the infection.

^bCommercially available diagnostic tests for the specific age.

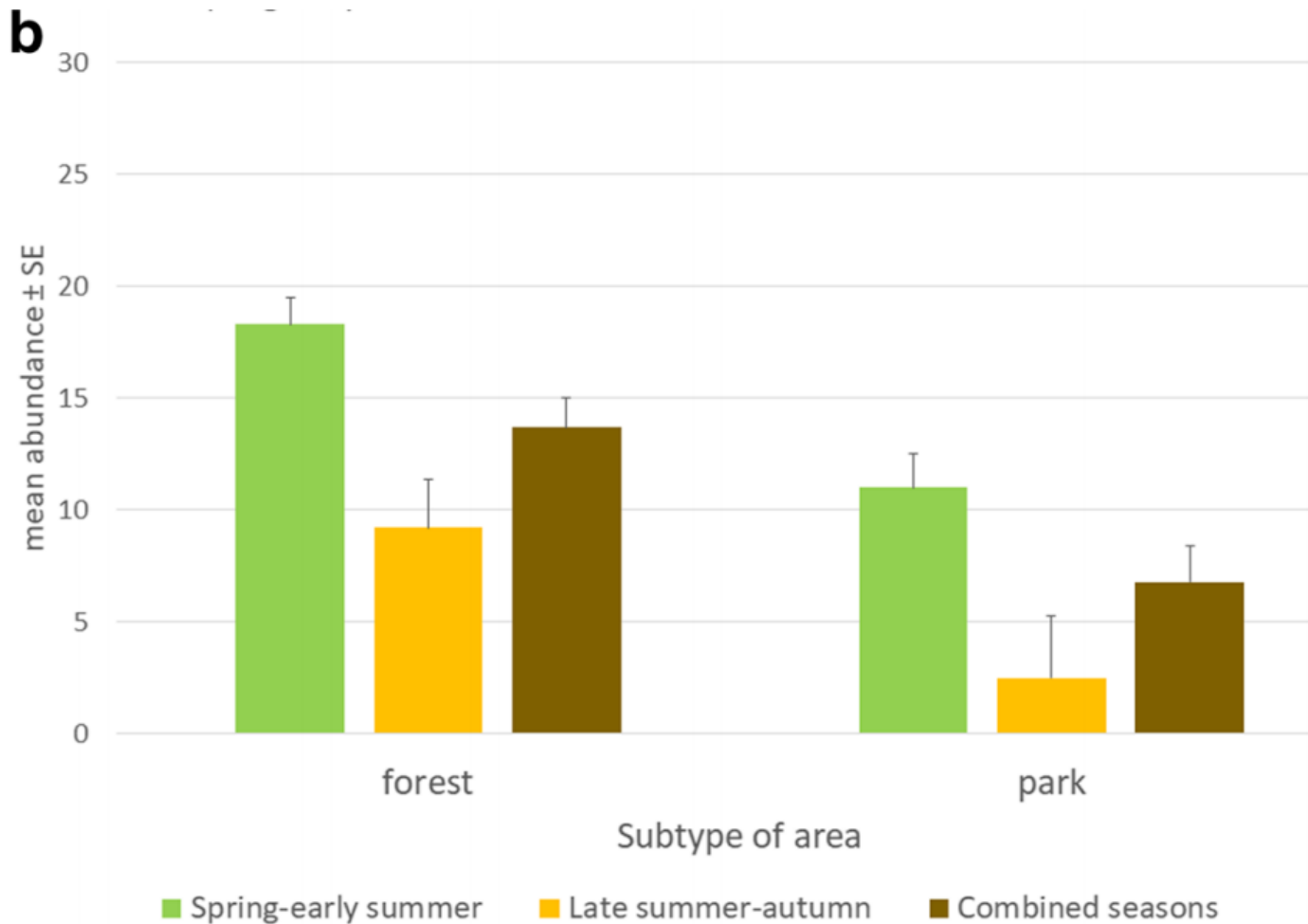


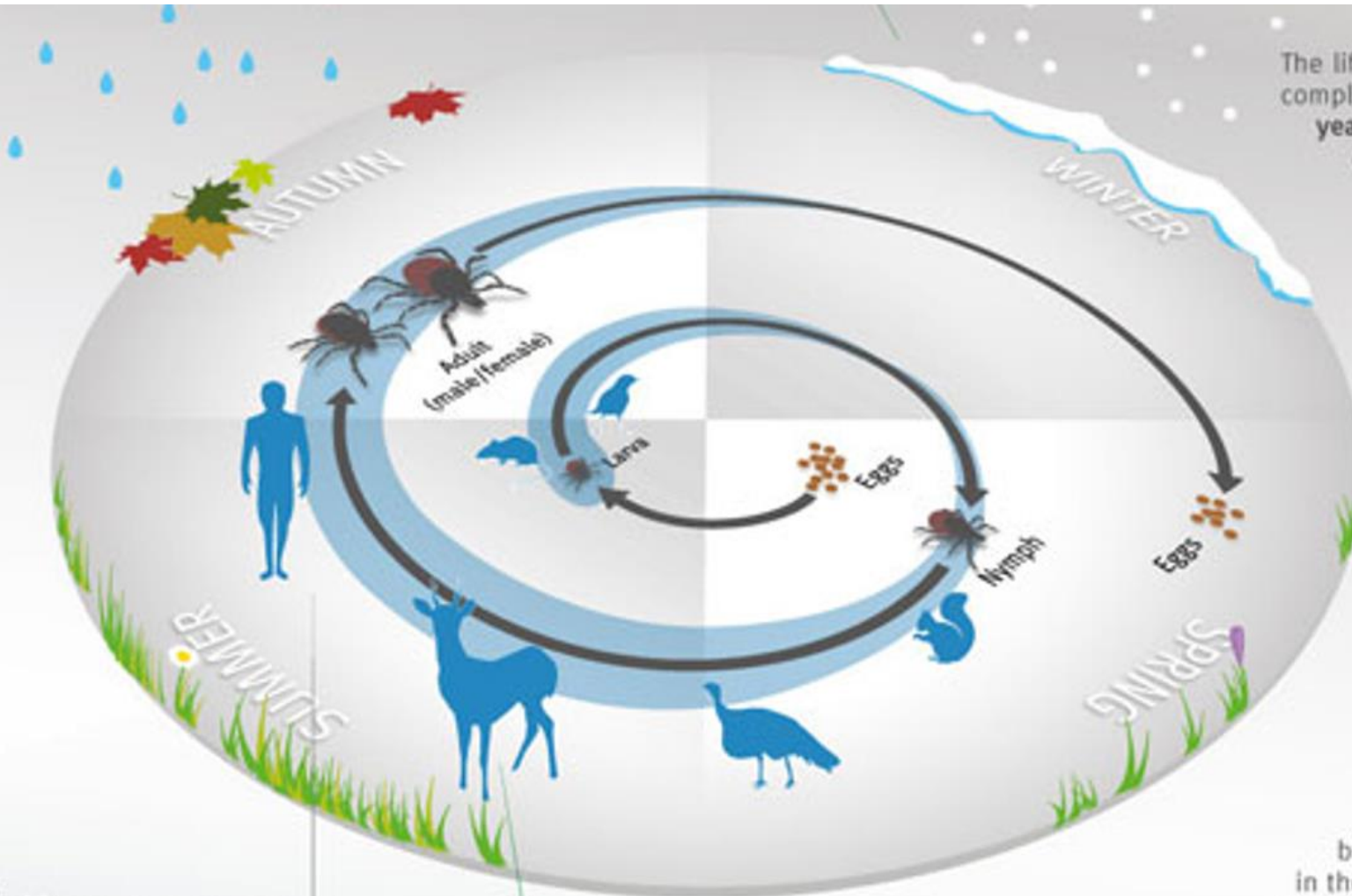
Eesti maakondadest teatatud puugileiud 2020-2021 TAI uuring

- Kaardistatud üle 20 000 puugileiu, kokku üle 31 000 puugiga
- Koduaedadest umbes sama palju kui heinamaalt, võsadest ja metsast kokku



Puugid metsas ja pargis





The life cycle of a tick* is typically completed within **two to three years** but can be shorter if climatic conditions are optimal and suitable hosts are abundant. Ticks go through **four life stages**: egg, larva, nymph and adult. Ticks must take a **blood meal** in order to moult to the next life stage and produce eggs. During the last two stages ticks **might bite humans** and transmit disease.

Eggs are typically laid in spring and hatch as larvae two to four weeks later. Larvae feed on mice, birds and other small animals in the summer and early autumn. Nymphs feed on small animals such as rodents and birds in spring and summer. Adult ticks feed and mate on large animals such as roe deer. In spring adult female ticks lay their eggs, completing the life cycle.

Humans are only incidental and dead-end hosts in the ticks' life cycle. Tick bites can be avoided by taking protective measures.

Adult ticks prefer larger hosts such as roe deer. Hosts can transport ticks over vast distances.



TAI uuring: 40-77% puukidest vähemalt üks haigustekitaja (2020-21)

Rickettsia helvetica – 35,0%

Borrelia burgdorferi s.l. – 27,7%;

Neoehrlichia mikurensis – 19,4%;

Anaplasma phagocytophilum – 5,6%;

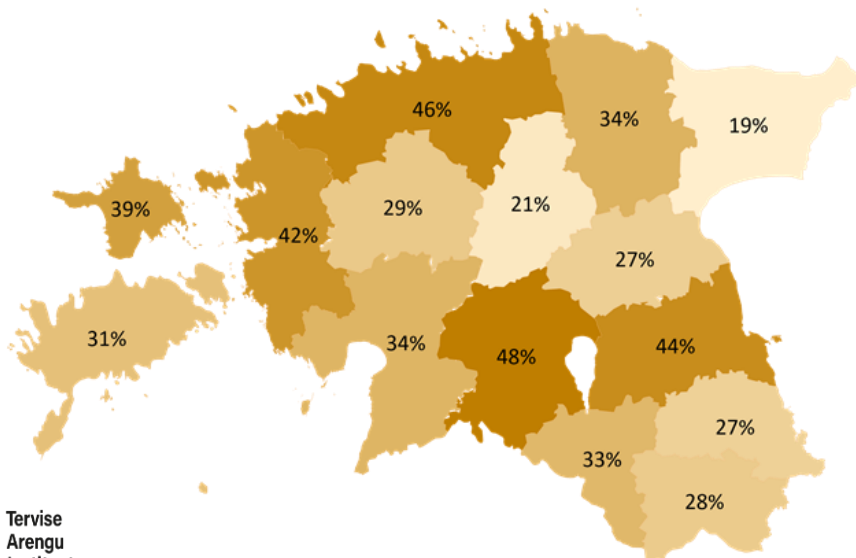
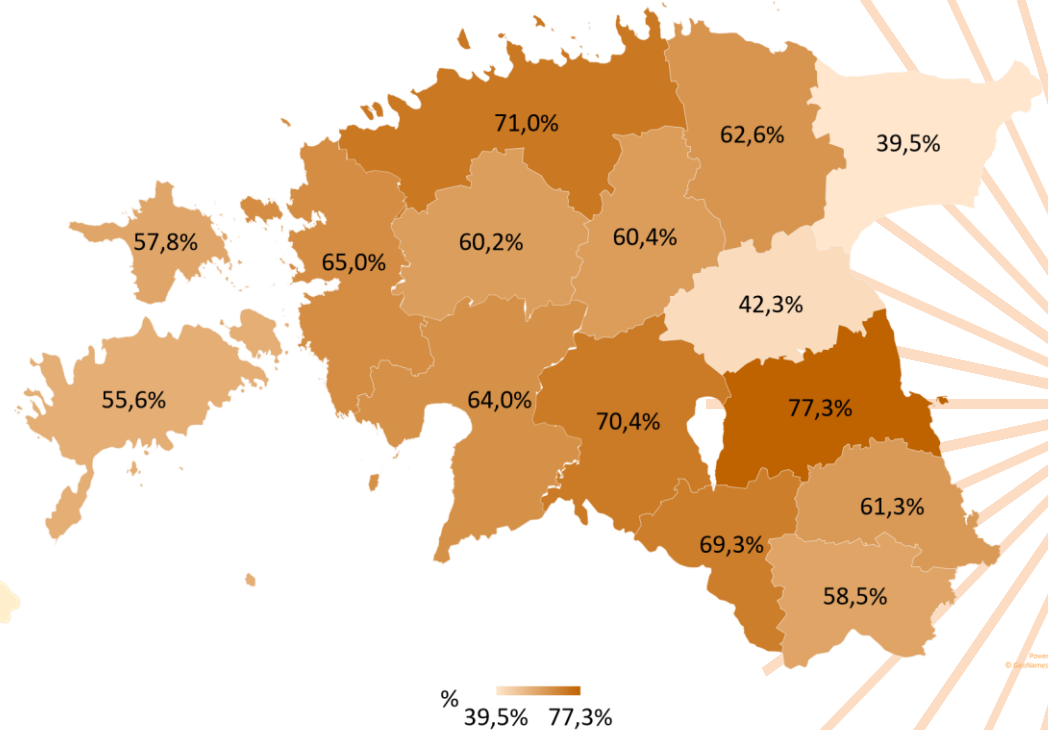
Borrelia miyamotoi – 1,6%;

puukentsefaliidiviirus - 0,1%

(*Babesia* spp- 1,4% 2011 andmed)

Mitmiknakkuste (s.t. üle 1 haigusetekitaja) levik puukides

Vähemalt ühe haiguse tekitajaga puukide leid Eesti maakondades



Patogeeni ülekanne – kui tõenäone ja kui kiiresti?

- Sõltub patogeenist/alaliigist; puugi liigist?
- Mida kauem puuk küljes, seda suurem tõenäosus
- *Borrelia burgdorferi* sl. <24h – tõenäosus väike; 72h – 50-100%
- Powassan viirus 15 min
- *Anaplasma phagocytophilum*, *B. miyamotoi* 24 h jooksul
- *Babesia microti* enamasti peale 48 h

Minimum recorded time of attachment for a single infected *I. scapularis* tick resulting in transmission that produced a detectable infection in an experimental host.

Pathogen ^a	Pathogen strain/ isolate	Tick life stage	Experimental host to confirm transmission	Minimum duration of tick attachment examined	Minimum recorded duration of attachment by single infected tick resulting in transmission
Powassan virus	DTV-SPO	Nymph	White mouse	15 min	15 min
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Wild ^b	Nymph	White mouse	24 h	24 h
<i>Borrelia burgdorferi</i>	B31; Wild ^b	Nymph	White mouse	24 h	48 h ^d
<i>Borrelia mayonii</i>	MN14-1420	Nymph	White mouse	24 h	72 h
<i>Borrelia miyamotoi</i>	Wild ^c	Nymph	White mouse	24 h	24 h

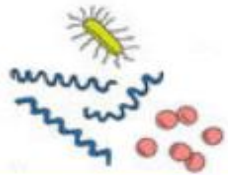
Ticks and Tick-borne Diseases 9 (2018) 535–542

Puuk võimalikult kiiresti eemaldada

- Ära kasuta kemikaale, õli, petrooleumi jne
- Kiirus oluliseim, isegi kui ei eemalda „õigesti“
- Kui pea jääb osaliselt sisse – kukub ise ära

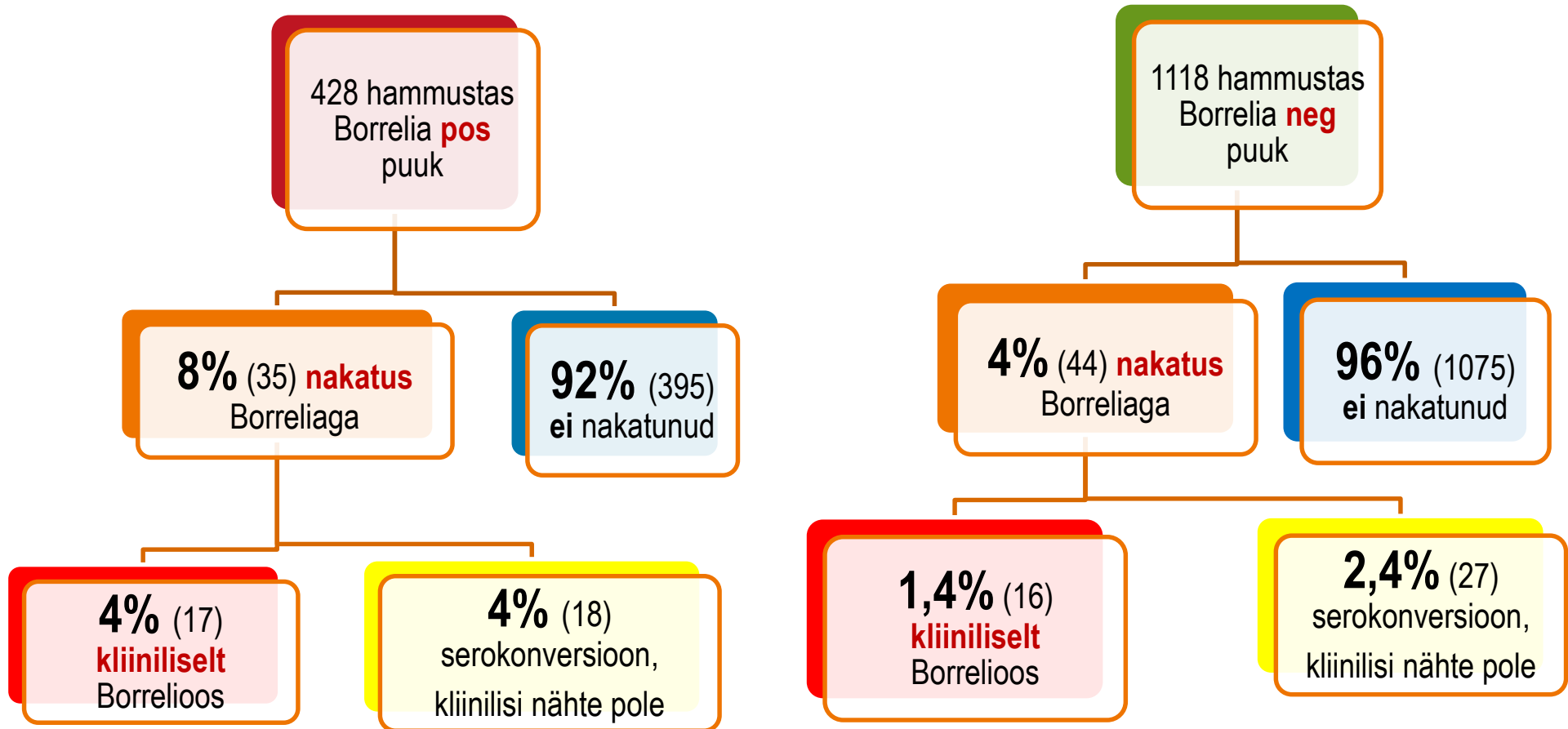


STING study: Sweden and Åland (2008–2009)



Pathogen	Prevalence	Infections	Diagnosis
<i>Borrelia</i> spp.	26% (554/2154)	5% (78/1546)	2.1% (33/1546)
<i>Rickettsia</i> spp.	8.3% (39/472)	20% (44/218)	None
<i>Babesia</i> spp.	3.1% (65/2098)	0% (0/159)	None
<i>A. phagocytophilum</i>	1.2% (31/2553)	1.1% (1/90)	None
TBE-virus	0.23% (5/2167)	0.1% (2/1886)	None
<i>Francisella</i> spp.	0% (0/2098)	N/A	N/A
<i>Bartonella</i> spp.	0% (0/967)	N/A	N/A
<i>Toxoplasma gondii</i>	0% (0/961)	N/A	N/A

Puugihammustus ~ haigus inimesel (STING study):



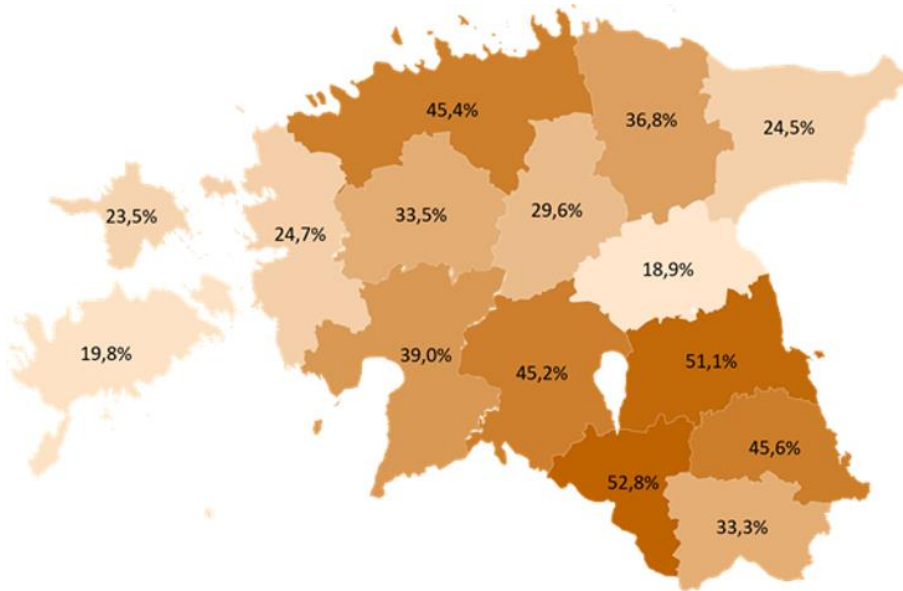
Haigus puugil ≠ haigus inimesel

Rickettsia spp

- Tekitaja: perekond *Rickettsia* (Gram neg bakter)
 - Puukidega levib **tähnilise palaviku rikettsiate rühm**: *R. rickettsii*, *R. africae*, *R. conorii* (domineerib lõuna-Euroopas), *R. monacensis*, *R. uralica* jt
- **Eesti puukidel 35% *Rickettsia*** (neist enamus 98% ***R. helvetica***)
- **Kliinik** (*R. helvetica*): subkliiniline – kerge palavikuline iseparanev – meningiit
- **Diagnostika (SYNLAB)**
- Antikehad alates 10-14 päeva haiguse algusest, IgG püsib aastaid
 - *Rickettsia conorii/rickettsii* IgG, IgM
 - IF tiiter määrab kogu rühma sh ***R. helvetica*** (domineerib EE) ja ei erista liike
 - *Rickettsia* PCR EDTA verest – ei erista liike

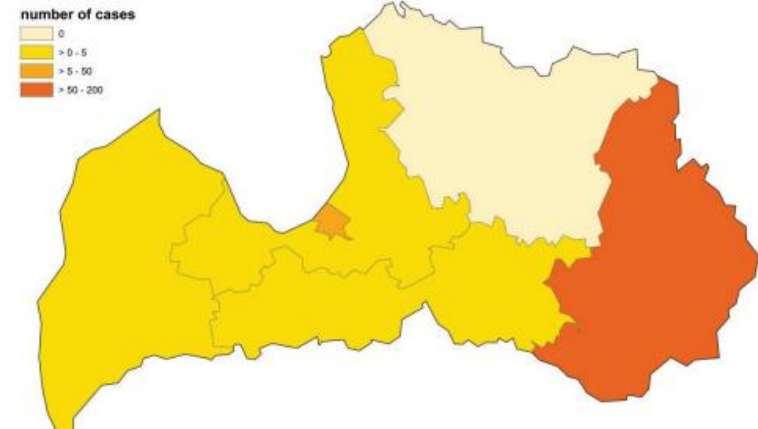
Rickettsia spp - epidemiologia

Eesti puugid - 35% pos



Infektsiooni seire – lähim info Lätist

Figure 9. Number of rickettsioses by NUTS3, Latvia (n=79, period 2000-2010)



Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. Stockholm: ECDC; 2013.

SYNLAB Eesti patsiendi proovidest:

IgG pos: 15%

number of cases



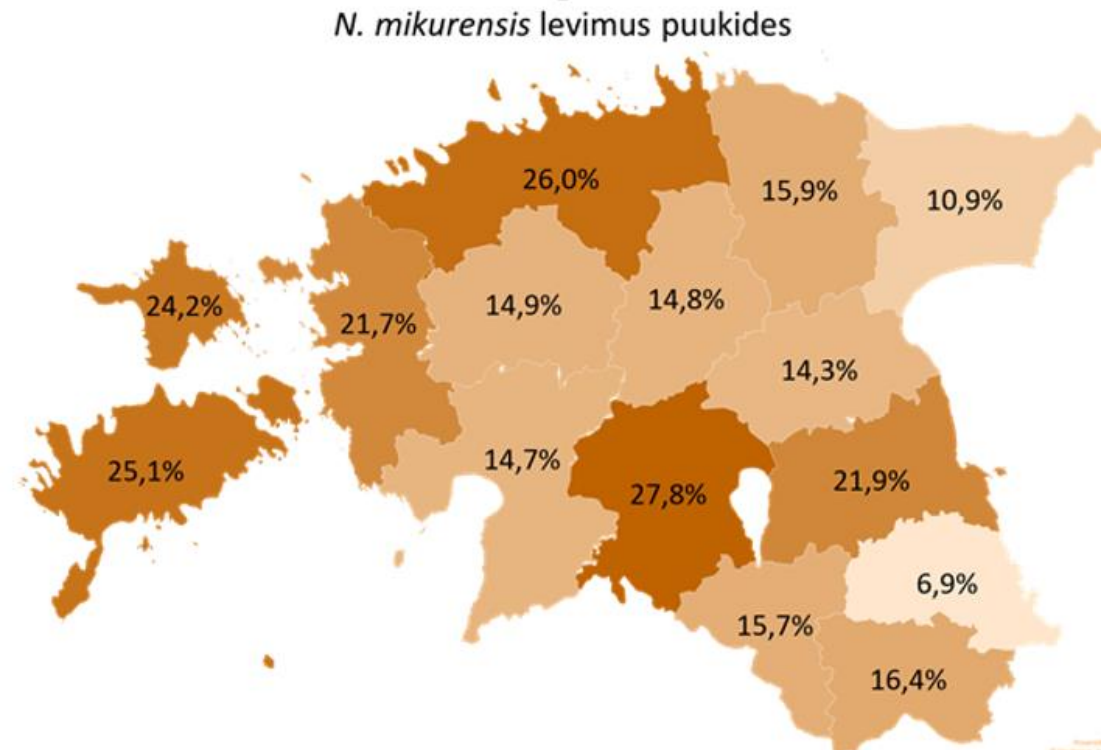
Neoehrlichia mikurensis

- Tekitaja: Gram neg bakter
- **Kliinik:** subkliiniline – kerge palavikuline iseparanev – süvaveenide tromboos, tromboflebiit (immuunpuudulikel)
- **Diagnostika**
 - PCR – pole kättesaadav Eestis
- **Epidemioogia**

Eesti puukidel 19,4%

Kliinilised juhud – üksikud raportid

- Prantsusmaa 4/934 (2021)
- Sloveenia 1 juhtum (2021)
- Rootsi 2 juhtu (2015)



Anaplasmoos - Human granulocytic anaplasmosis (HGA)

- Tekitaja: *Anaplasma phagocytophilum* (kuni 2001 *Ehrlichia phagocytophilum*)
- **Kliinik:** sageli asümptomaatiline, palavik, peavalu, lihasvalu, düspeptilised kaebused, kõhuvalu, harva nahalööve
- **Diagnostika (SYNLAB)**
 - *Anaplasma phagocytophilum* IgG, IgM
 - PCR EDTA verest – *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia canis*

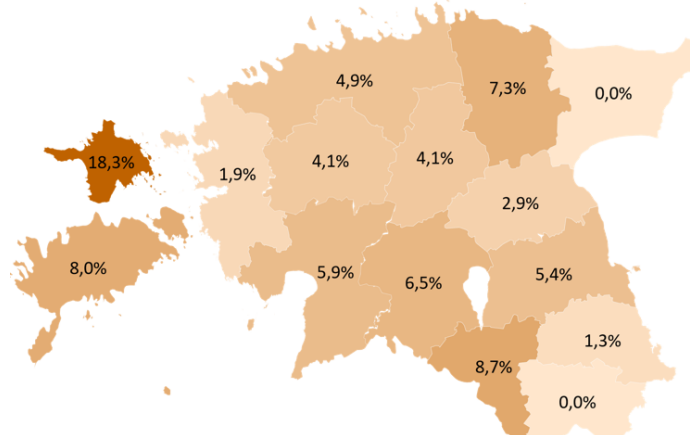
PCR verest tundlikkus 95-100%, ↓peale AB ravi algust

Antikehad, IgM vähetundlik/vähespetsiifiline; IgG paarisserumid tundlikkus 80-86%

Anaplasmoos - Epidemioloogia

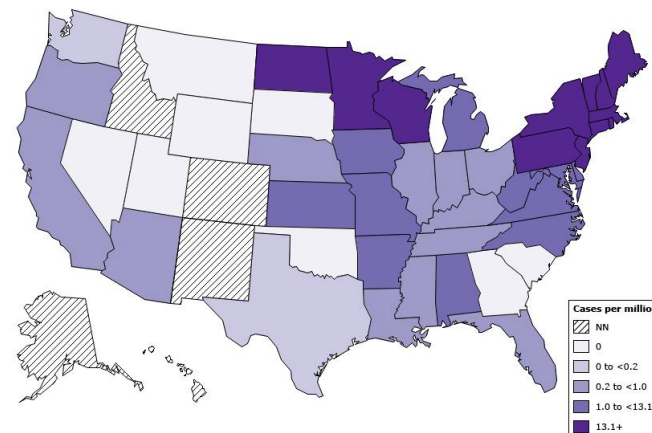
Eesti puukidel 5,6

Anaplasma phagocytophilum levimus puukides



Haigestumise andmed peamiselt USAst

Annual reported incidence (per million population) for anaplasmosis – United States, 2019



Euroopas seroprevalents 0-28% (1995); raporteeritud juhud enamasti kesk- ja põhja-Euroopast

Kliinikum ja SYNLAB: patsientide proovidest IgG pos ca 10%

Borrelia miyamotoi

- **Kliinik:** asümptomaatiline, palavik, väsimus, külmavärinad, peavalud, lihas- ja liigesevalud
- **Diagnostika**

- PCR verest – tundlikkus hea esimesel haigusnädalal

SYNLAB PCR ei erista teistest borreliatest

Ristreaktsioonid *B. burgdorferi* Ak testidega

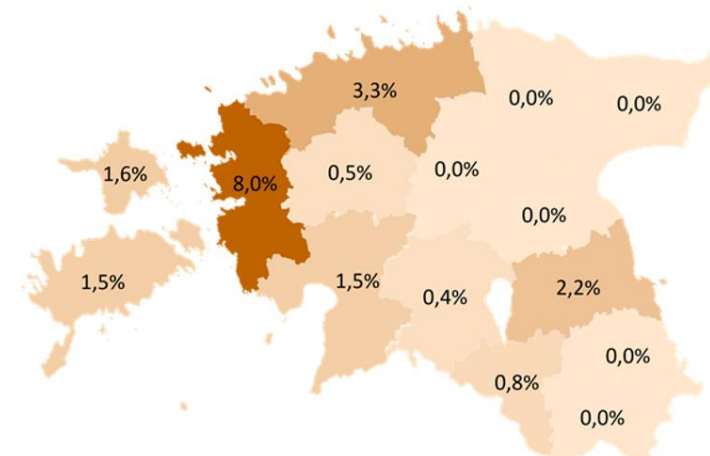
Epidemioloogia:

Eesti puukidel 1,6%; mujal: 0,02-16%

Inimese nakatumise tõenäosus **pos puugilt 8,3%**
(10 000 puugiründest 13 haigestumist?)

Hollandis seroprevalents: metsameestel 10%
doonoritel 2%

B. miyamotoi levimus puukides



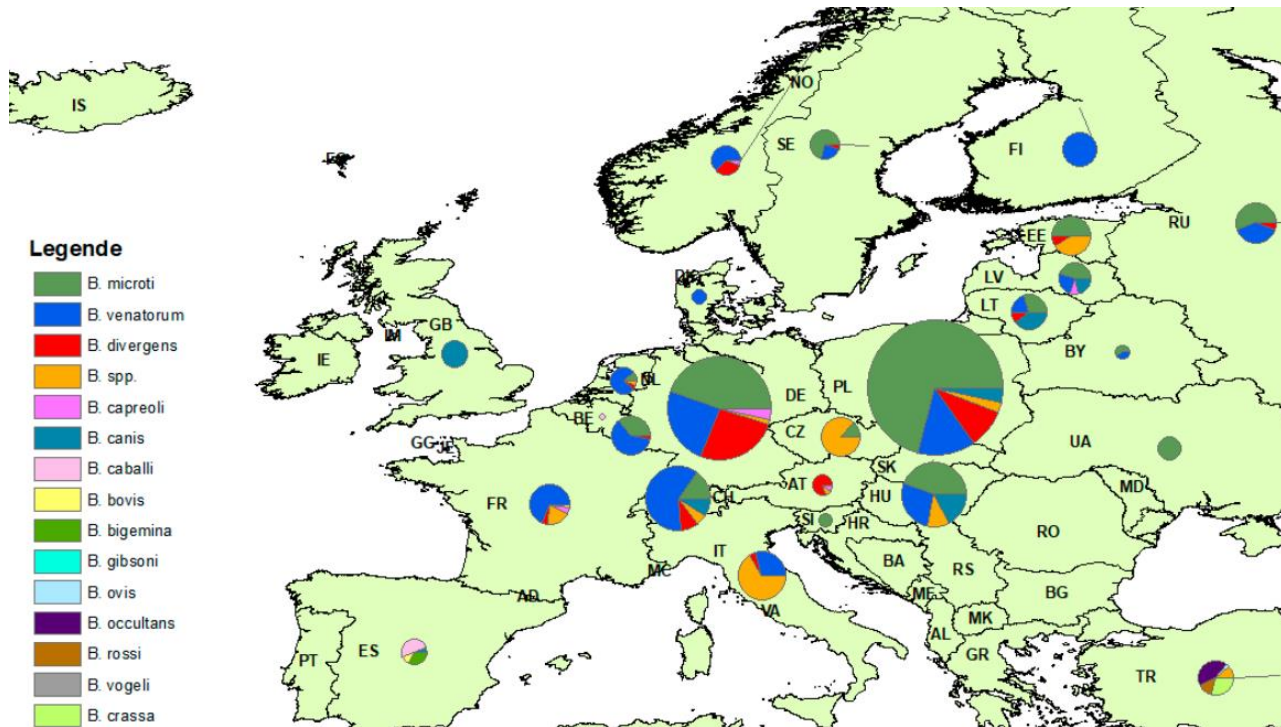
Babesioos

- **Tekitaja:** algloomad *Babesia microti*, *B. divergens* jt
- **Kliinik:** sageli asümptomaatiline, palavik, külmavärinad, peavalu, halb enesetunne
- **Diagnostika (SYNLAB)**
 - B. microti* IgM ja IgG
 - B. divergens* IgG
 - Babesia* PCR

B. microti Ak tundlikkus 88-96%

Babesioos

Epidemioloogia: 1,4% Eesti puukidel (2011)



Pathogens 2021, 10, 230

Serorpevalents Euroopas *B. microti* 1,5-3,4%; *B. divergens* doonoritel 0,8-2,1%

Borrelioos – leidumine Eesti puukidel 27,7% (2020-2021)

Viimase 10 aastaga leidumine ↑ 2-3 korda

Borrelia burgdorferi s.l. liigide osakaal:

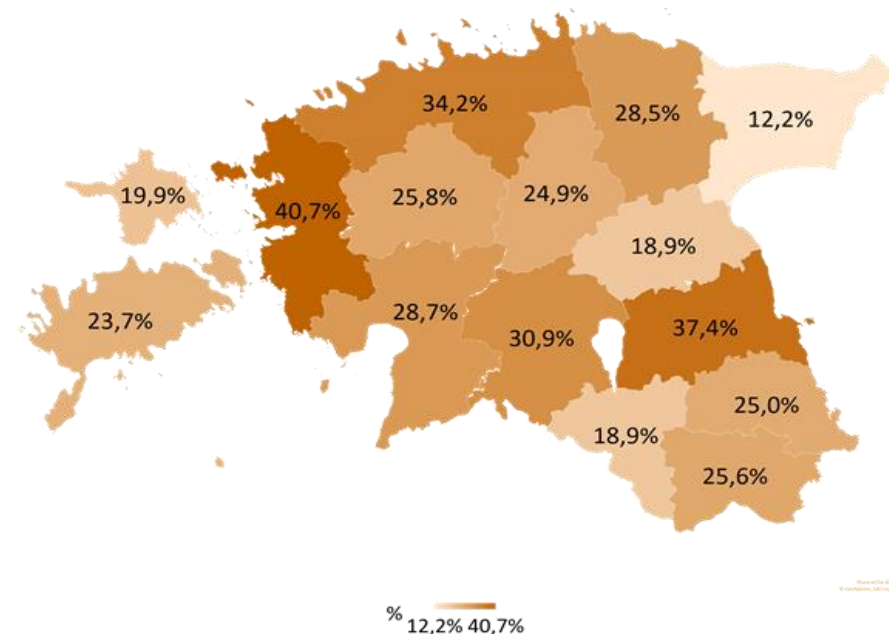
B. afzelii (naha nähud) ~60%

B. garinii (närvisüsteemi haaratus) 25%

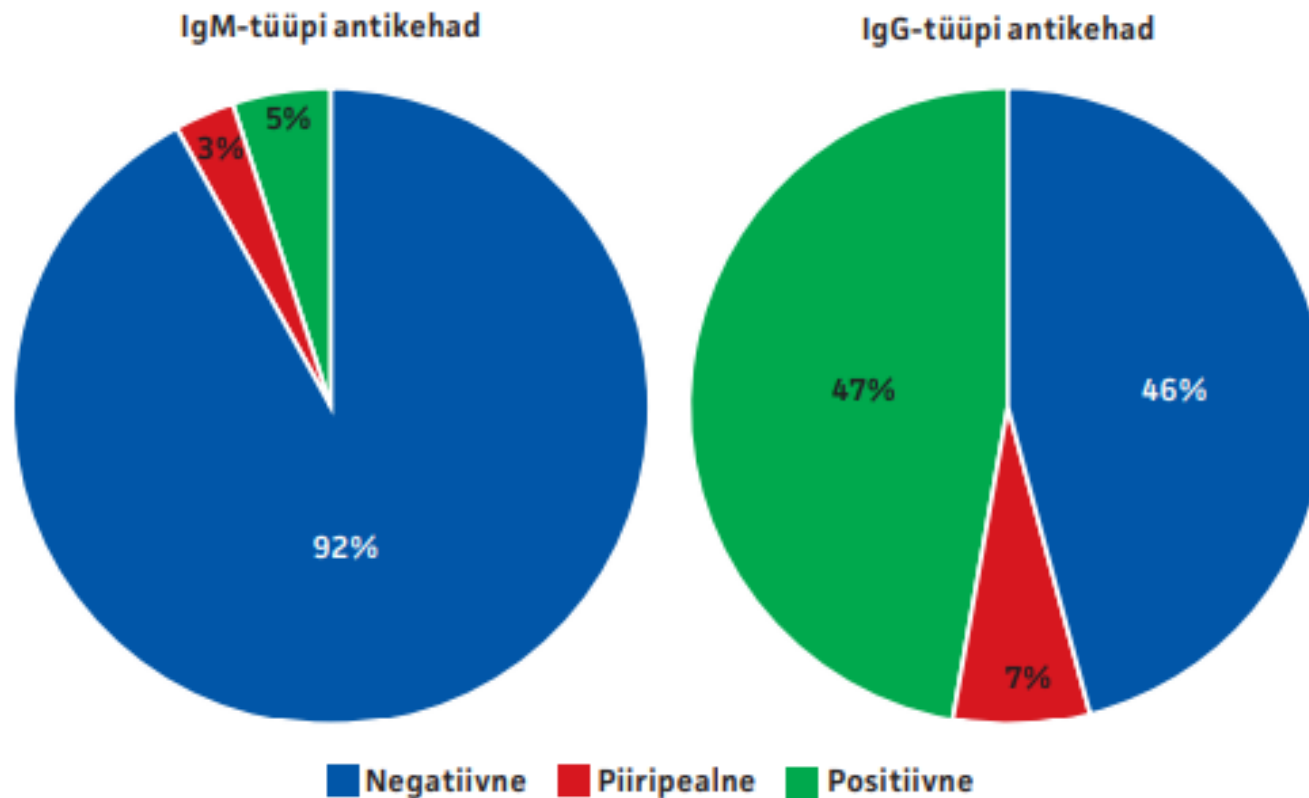
B. burgdorferi sensu stricto (artriidid) kuni 2%

B. valaisiana (vähepatogeenne) kuni ~5%

Lyme *Borrelia* levimus puukides

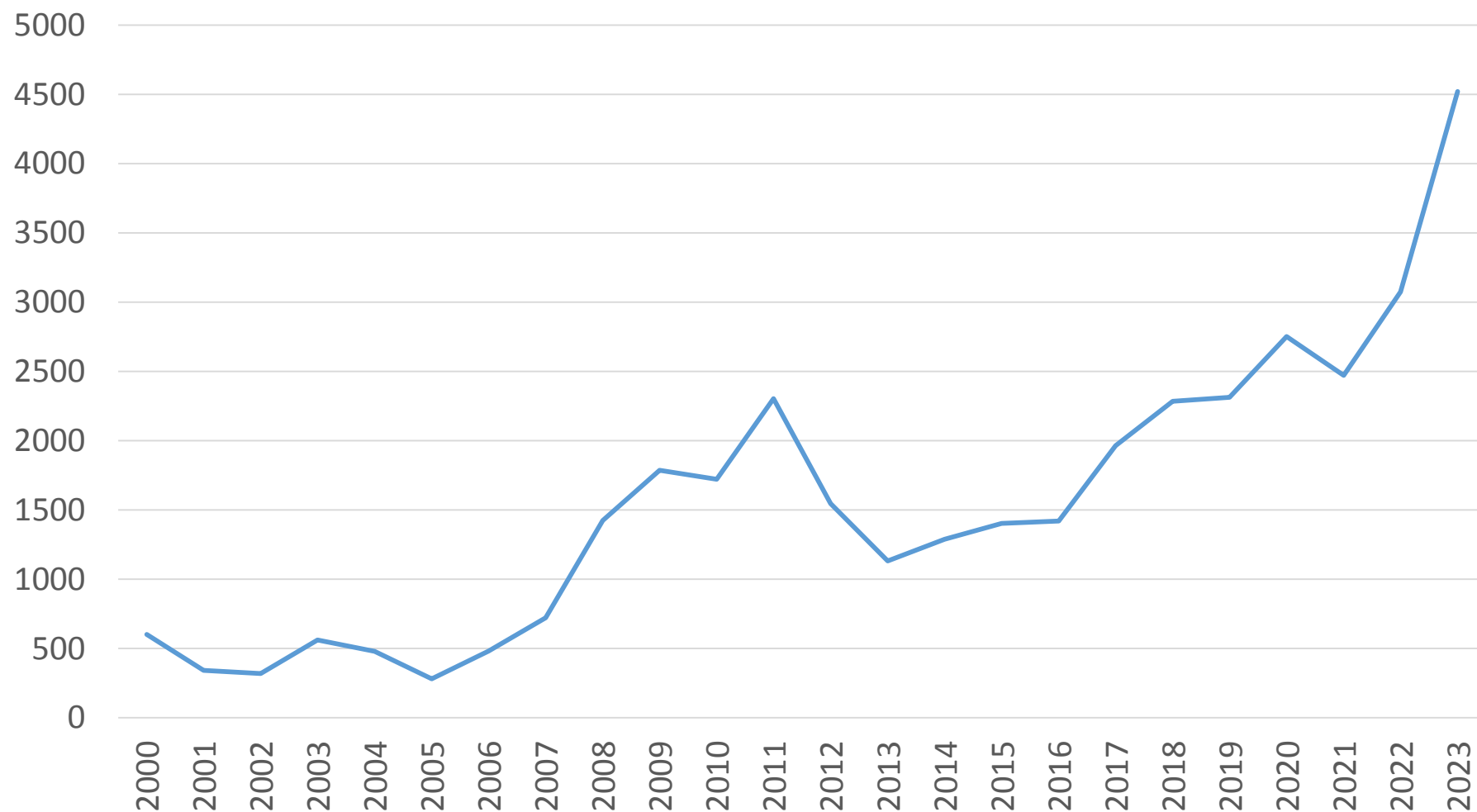


Borrelioos – seroprevalents Eesti jahimeestel – arvestada serodiagnostikas



Joonis 1. Antikehade esinemine Saaremaa jahimeestel ELISA-testi alusel.

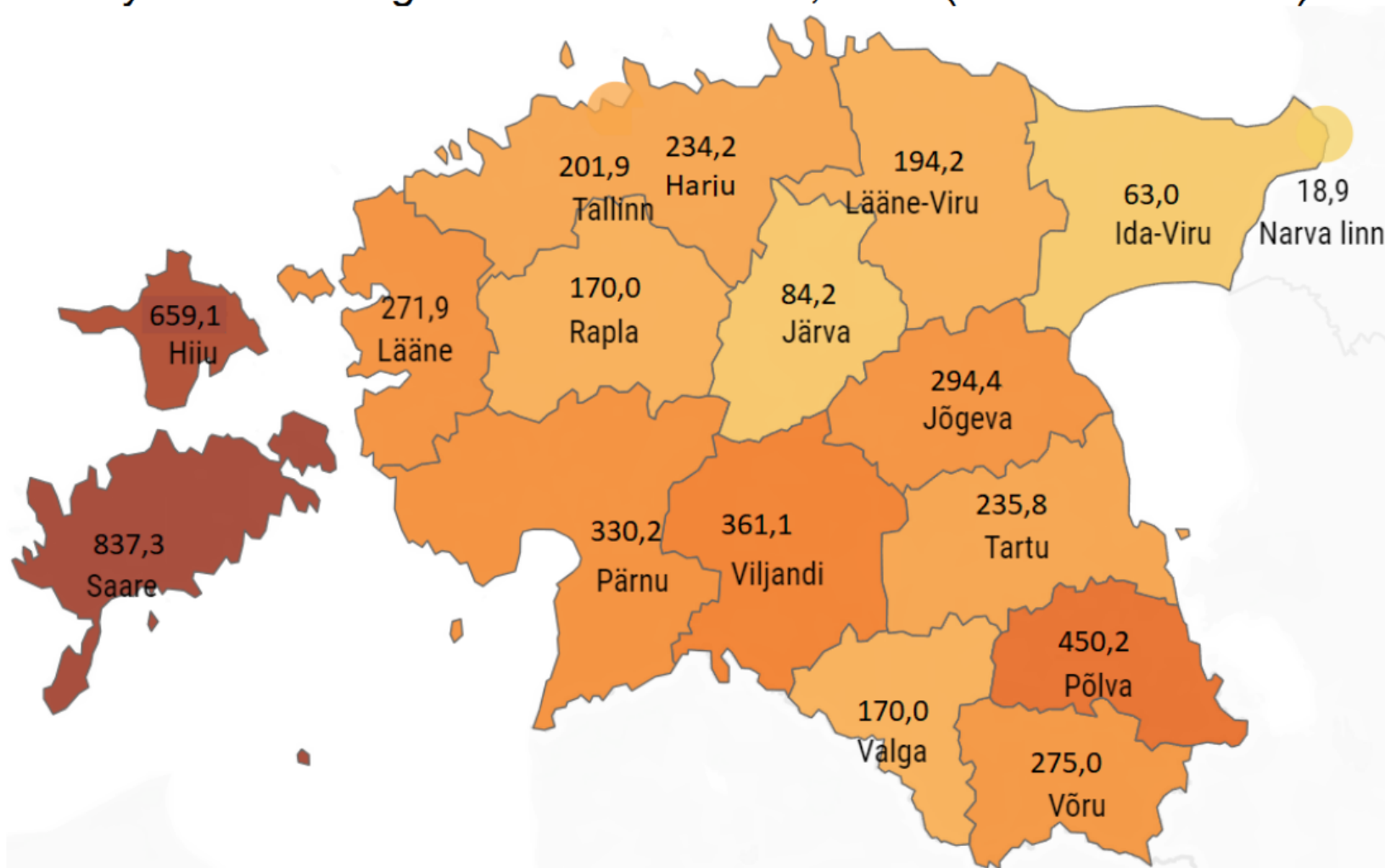
Borrelioos – registreeritud haigusjuhud Eestis (TA)



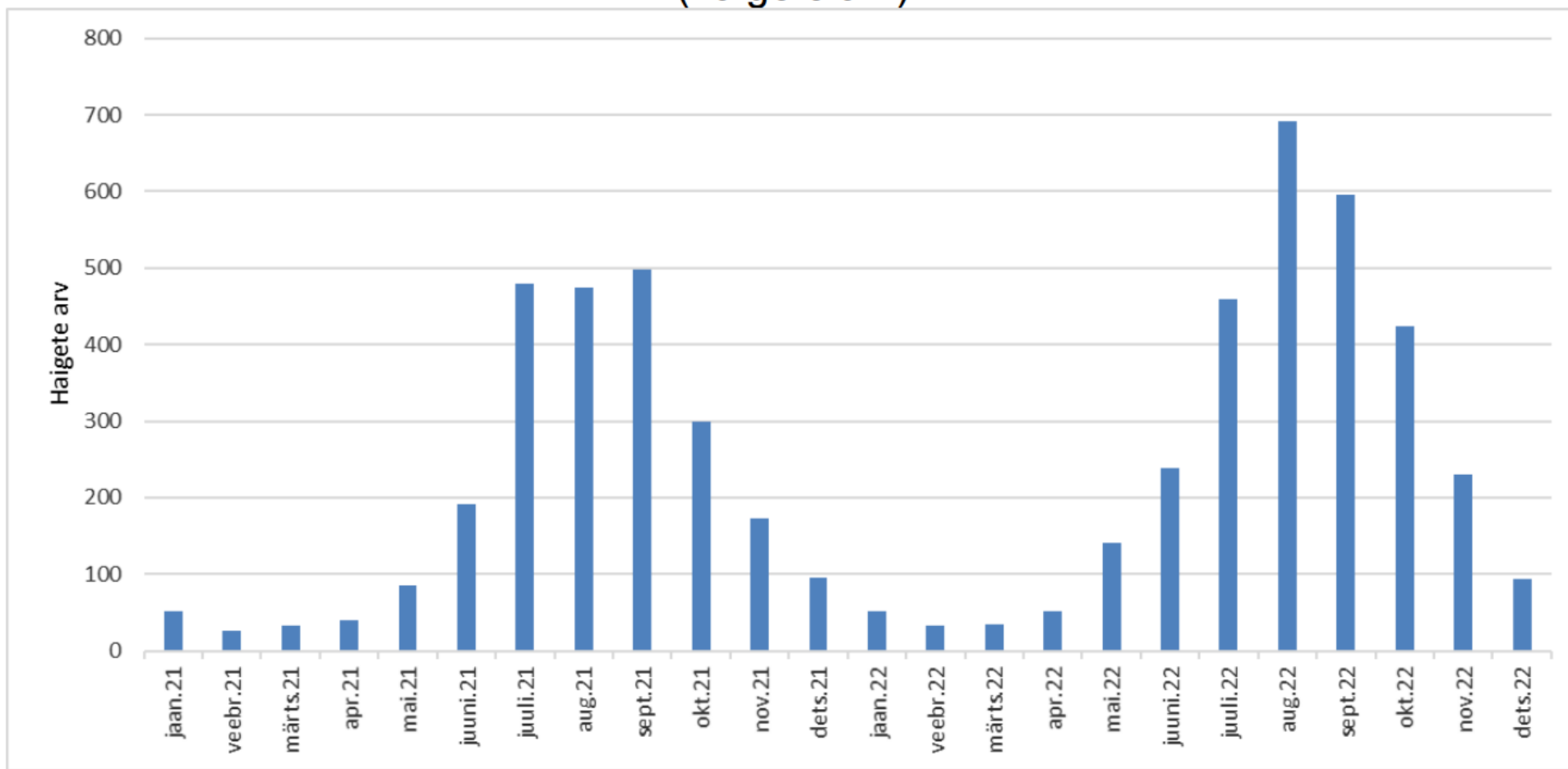
2022 Terviseameti andmed

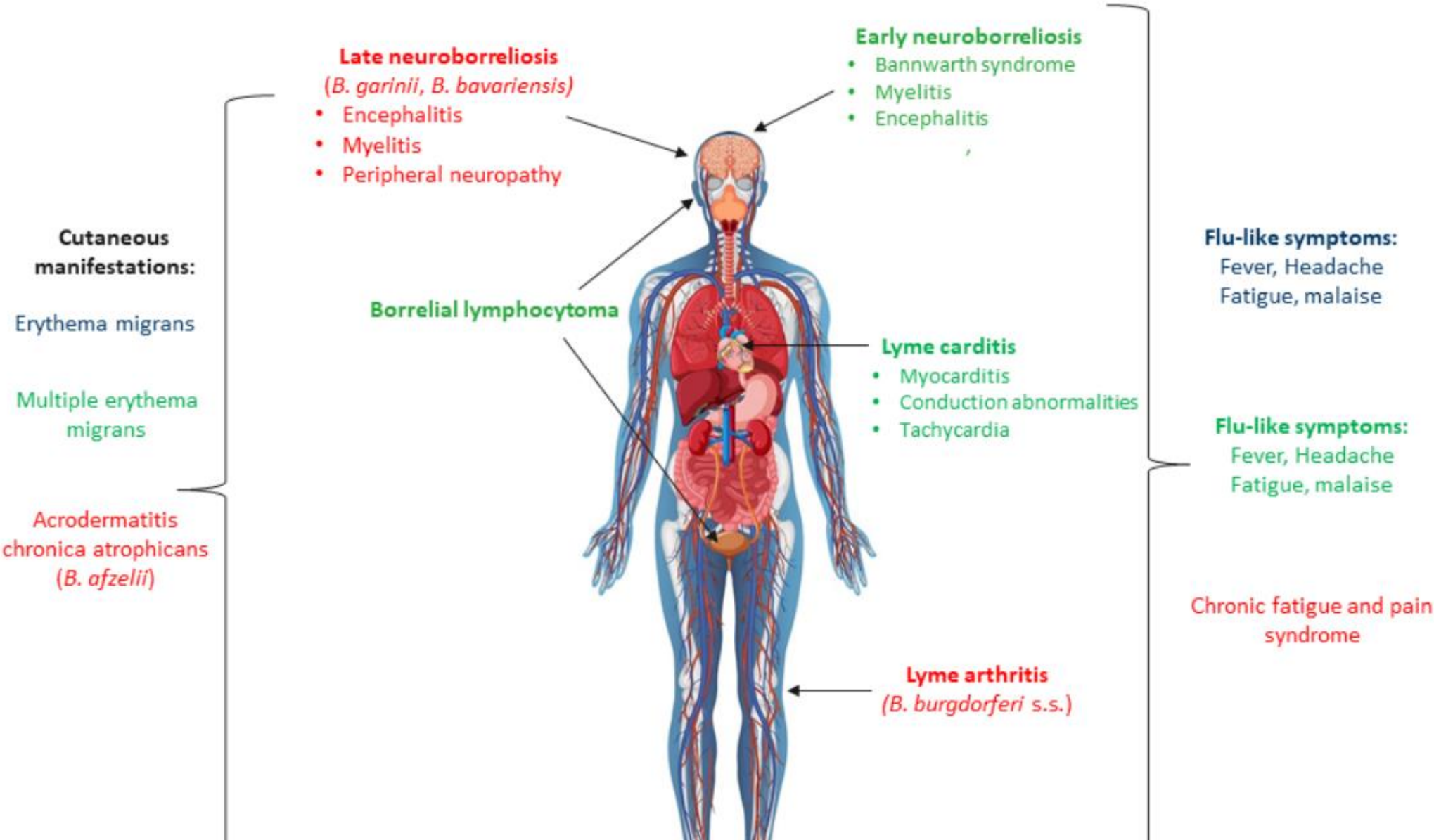
- 67,8% haigusjuhtudest kinnitati diagnoos laboratoorselt, 32,2% diagnoosi püstitati kliinilise pildi ja puugiründe seoste põhjal
- Hospitaliseeriti 2,5% haigestunutest
- Tuvastati 17 (0,6%) neuroborrelioosi haigusjuhtu (2021.aastal oli 11 haigusjuhtu)

Lyme'i tõve haigestumus maakonniti, 2022 (100 000 el. kohta)



Lyme'i tõve haigusjuhtude jaotus haiguse diagnoosimise kuude kaupa, 2021-2022 (haigete arv)





Varane borreliosis (lokaalne, kuni 4 nädalat infektsioonist)

Dissemineeritud borreliosis (1-6 kuud infektsioonist)

Hiline borreliosis (rohkem kui 6 kuud infektsioonist)

Lyme'i tõve laboratoorne diagnostika

„Klassikaline skeem“

- 2 astmeline antikehade (Ak) määramise algoritm
 - IgG ja IgM **skriining** (EIA)
 - Western blot **kinnitus** (pos ja piiripealsed juhtud)
- Interpreteerimine
 - Immunblot spetsiifilisem, kuid ei soovitata esmaseks skriininguks
 - Seroloogiline diagnostika ei sobi ravi hindamiseks
 - Antibiootikumravi võib modifitseerida immuunvastust
 - Erinevused erinevate kitide (nii ELISA kui blot) tulemuste vahel

Lyme'i tõve laboratoorne diagnostika

- **Interpreteerimine alati koos anamneesi ja kliinilise pildiga**
 - **IgG ja IgM pos:** viitab infektsioonile, ka läbipõetud infektsioon (IgM võib püsida pos kuid-aastaid peale edukat ravi)
 - **IgM pos:** värske infektsioon või mittespetsiifiline reaktsioon → kordusuuring (ka pos IgM blot võib olla mittespetsiifiline reaktsioon)
 - **Valenegatiivne Ak:** varajane infektsiooni staadium, IgM puudub sageli haiguse hilisstaadiumis
 - **IgG pos:** varem läbipõetud infektsioon, võimalik aktiivne (hiline) infektsioon

Lyme'i tõve laboratoorne diagnostika - immunoblot

Erinevad testid sisaldavad erinevaid valke

Tootjatel/riikidel erinevad interpreteerimiskriteeriumid

Ka immunoblot võib anda ristreaktsioone



Skriiningtest negatiivne aga immunoblot positiivne – kuidas interpreteerida?

Naine 61a: puugihammustused, punetus hammustuskohal, korduvalt Lyme põdenud?

	Mai 2023	Okt 2023	Jaani 2024
IgM (<18)	4,8	5,9	5,8
IgG (<10)	<5	<5	<5
IgM blot	+(OspC)	ND	+(OspC)
IgG blot	+(VlsE)	ND	+(VlsE, OspC)

Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

Antibody Cross-Reactivity in Serodiagnosis of Lyme Disease

Weronika Grażlewska  and Lucyna Holec-Gąsior *

Antibodies 2023, 12, 63. <https://doi.org/10.3390/antib12040063>

	WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
RFB	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
Syphilis	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM/ IgG+	IgM–	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
<i>Yersinia</i>	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd	IgM _{Nd} IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM _{Nd} IgG–	Nd	Nd
HGA	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	Nd	IgM+ IgG–	Nd	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
EBV	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG _{Nd}	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd	IgM/IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd
CMV	IgM+ IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG–	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG–	Nd	Nd	Nd
B19V	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG _{Nd}	Nd	IgM+ IgG _{Nd}	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
RA/RF	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM/IgG+	Nd	IgM/IgG+	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM– IgG–	Nd	IgM+ IgG–	IgM– IgG–
HT	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	IgM _{Nd} IgG–	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd

Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

	WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
RFB	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+

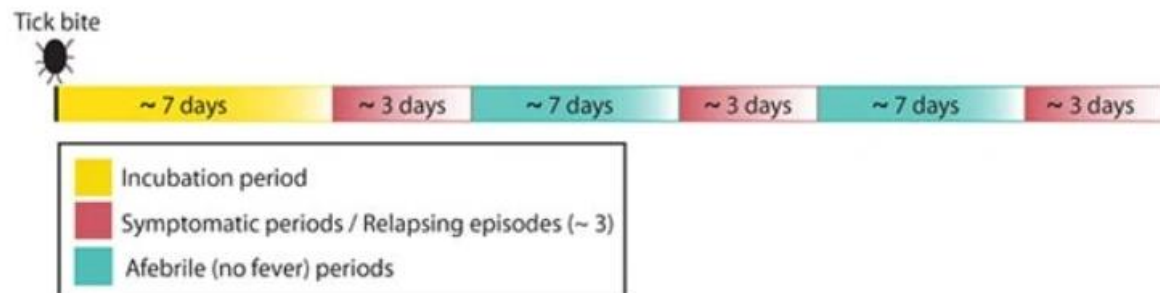
RFB - Relapsing fever *Borrelia* (*Borrelia* taasuv palavik)

Täidega leviv: *Borrelia recurrentis*. Peamiselt Aafrikas

Puukidega leviv: *Borrelia hermsii*, *Borrelia hispanica*, *Borrelia duttonii* – Ornithodoros puugid; *Borrelia miyamotoi* – Ixodes puugid

Mittespetsiifilised sümptomid (pea-, liiges-, lihasvalu, iiveldus, oksendamine), neuroloogilised nähud (meningiit, entsefaliit, näonärvi halvatus)

Ränderüteemi ei esine



Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

	WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
RFB	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
Syphylis	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM/ IgG+	IgM–	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+

Süüfilis

Ristreaktsioonid mitmete *Borrelia* valkudega

IgM: OspC, BBA64, BmpA, FlaB, OspF

IgG: OspC, BBA64, BmpA, FlaB and OspF

Borrelioosi varasem põdemine ei mõjuta süüfilise teste?

Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

	WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
RFB	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
Syphylis	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM/ IgG+	IgM–	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
<i>Yersinia</i>	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd	IgM _{Nd} IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM _{Nd} IgG–	Nd	Nd

Yersinia enterocolitica ja *Yersinia pseudotuberculosis*

Jersinioos võib põhjustada reaktiivset artriiti, mis sarnane Lyme artriidile

Ristreaktsioonid Ak testides võivad põhjustada nii borrelioosi kui jersinioosi ülediagnostikat

Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

	WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
RFB	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
Syphilis	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM/ IgG+	IgM–	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
<i>Yersinia</i>	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd	IgM _{Nd} IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM _{Nd} IgG–	Nd	Nd
HGA	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	Nd	IgM+ IgG–	Nd	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+

HCA - Human granulocytic anaplasmosis

Anaplasma phagocytophilum levib samuti Ixodes puukidega – võimalik ka koosinfektsioon borreliaga

Mittespetsiifilised nähud

Ristreaktsioonid IgM: OspC, BBA64, p37, FlaB, VlsE, OspA, OspC, OspF;

IgG: OspC, p37, FlaB, OspA and OspF

Rakulüsaadil põhinevad IgG ja IgM testid võivad olla negatiivsed

Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

	WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
RFB	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Rabbit Ig	Rabbit Ig	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
Syphylis	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM/ IgG+	IgM–	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
<i>Yersinia</i>	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd	IgM _{Nd} IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM _{Nd} IgG–	Nd	Nd
HGA	IgM– IgG–	IgM+ IgG+	Nd	IgM+ IgG+	IgM+ IgG–	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	Nd	IgM+ IgG–	Nd	IgM+ IgG+	IgM– IgG–	IgM+ IgG–	Nd	IgM– IgG–	IgM+ IgG+
EBV	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG _{Nd}	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd	IgM/IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG+	Nd	Nd	Nd
CMV	IgM+ IgG+	Nd	Nd	IgM+ IgG–	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG–	Nd	Nd	Nd

EBV – Epstein-Barr viirus

90% inimestest on põdenud EBV infektsiooni; Ristreaktsioonid eriti OspC-ga

CMV – Cytomegaloviirus

66-90% inimestest on põdenud; Ristreaktsioonid OspC, FlaB

Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
-----	-----------	-------------	------------	-------------	------------	------------	-------	------	-----	------------	------	---------------	------------	------	------

B19V – Parvoviirus B19

Liigesvalud ja artriit või imiteerida Lyme artriiti

Antikehad (tsirkuleerivad kuni 3kuud) võivad anda ristreaktsiooni borrelia (nii EIA kui blot) testidega, aga ka salmonella ja kampülobakteri Ak testidega

B19V	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	IgM+ IgG _{Nd}	Nd	IgM+ IgG _{Nd}	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
RA/RF	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM/IgG+	Nd	IgM/IgG+	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM– IgG–	Nd	IgM+ IgG–	IgM– IgG–
HT	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	IgM _{Nd} IgG+	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd

Lyme'i tõve diferentsiaaldiagnostika: ristreaktsioonid

WCL	LA7 (p22)	GroEL (p60)	FlaB (p41)	BBA64 (p35)	FlaA (p37)	BmpA (p39)	OppA2	VlsE	pC6	OspA (p30)	OspB	OspC (p23–25)	OspD (p28)	OspE	OspF
-----	-----------	-------------	------------	-------------	------------	------------	-------	------	-----	------------	------	---------------	------------	------	------

RA – reumatoidartriit

Sümptomid sarnased Lyme artriidiga

Reumatoidfaktorid reageerivad mitmete *B. burgdorferi* s.l. antigeenidega: LA7 (p22), BBA64 (p35), p37, BmpA, OppA2

RA/RF	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	Nd	IgM– IgG–	IgM– IgG+	IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	IgM/IgG+	Nd	IgM/IgG+	IgM– IgG–	IgM– IgG–	IgM– IgG–	Nd	IgM+ IgG–	IgM– IgG–
HT	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	IgM _{Nd} IgG+	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd

Borrelia PCR tundlikkus

- Ägedas faasis (enne AB manustamist)
 - Naha biopsiast (≥ 2 mm, kahjustuse piirilt) ca 80%
 - Verest 30-50%
- Neuroborrelioos, CSF 17%
- Lyme artriit, sünoviaalvedelikust 71-100%

Pole esmane diagnostikameetod, võib olla abistav
Arvestada madala tundlikkusega

Lyme'i tõve muu laboratoorne diagnostika

- **CXCL-13** – CSF-st neuroborreliosisi diagnostikaks; tundlikkus 89-97%; spets ca 95%; valepos : viirusmeningiit, neurosüüfilis, meningoentsefaliit, CNS lümfoom
- **Lümfotsüütide transformatsiooni** test; tundlikkus 45-89,4% ja spetsiifilisus 33-98,7% – ei soovitata juhistes
- **Interferon- γ ELISPOT** – tundlikkus 36-69%; spetsiifilisus ca 82%; cut-off? Reprodutseeritavus? Vaja täiendavaid uuringuid
- **CD57+** natural killer cells – madal spetsiifilisus
- **Mikroskoopia** meetodid – rutiindiagnostikas piiratud kasu, teadusuuringutes
- Immuunkromatograafilised **kiirtestid** – üksikute kohta uuringuid; tundlikkus 26-32%, spetsiifilisus 85-88%

A. Raffetin, Clin Microbiol Infect 2019;

Lyme'i tõve sündroomid ja laboratoorne diagnostika

Médecine et maladies infectieuses 49 (2019) 121–132

Review

Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis

- Kokkuvõte 16 riigi diagnostikajuhistest
 - Mõned riiklikud erinevused
 - Küsitava tõenduspõhisusega soovitused (ILADS, *German Borreliosis Society* jt)

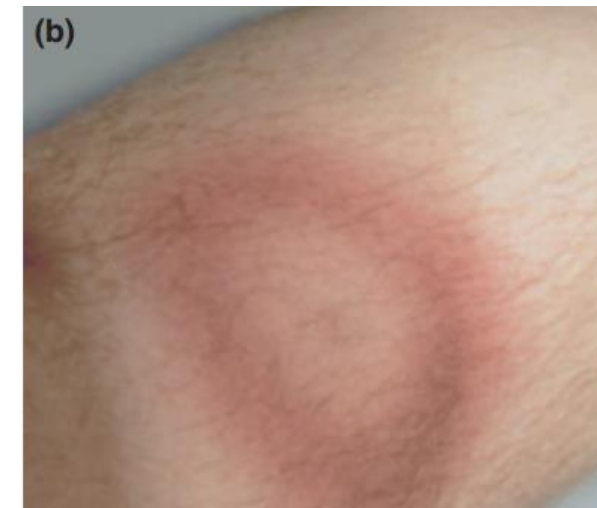
Varane lokaliseeritud infektsioon: *erythema migrans* (EM)

Kliinik

- Nahanähud päevi – nädalaid peale puugirünnet
- EM võib laieneda nädalaid, kuni 30 cm, keskelt heledamaks
- Kaob spontaanselt kuudega
- EM võib olla atüüpiline
- Lööve, mis tekib alla 24-48 h ja kaob mõne päevaga välistab EM-i

Diagnostika

- **Kliiniline**
- Ak tundlikkus 40-60%
- (Ak – kui ebatüüpilised juhud, esmane proov paarisserumite testimiseks – serokonversioon)
- **PCR nahabiopsiast – toetav diagnostika, tundlikkus ca 70%**



Varane generalisatsioon: mitmed sekundaarsed EM kolded

Kliinik

- Esineb harva
- Väiksemad, ebaregulaarsemad kui esmane EM
- Sageli koos süsteemsete nähtudega

Diagnostika

- **Sama mis esmane EM – Kliiniline**
- (Kaheastmelikne seroloogia, vajadusel PCR biopsia materjalist)



Varane generalisatsioon: *Borrelia* lümfotsütoom

Kliinik

- Väga harv aga tüüpiline varase generalisatsiooni ilming (0,3-3%)
- Kõrvalestal (sagedamini lastel), rinnanibul (sagedamini täiskasvanutel) või skrootumi piirkonnas
- 1-2 kuud peale puugirünnet

Diagnostika

- **Kaheastmeline seroloogia – tundlikkus 70-95%**
- **Soovitavalt PCR ja histoloogia biopsia materjalist**



Varane generalisatsioon: Neuroborrelioos

Kliinik

- Tavaliselt 1-12 n peale puugirünnet
- Euroopas sagedasemad meningoradikuliit (Bannwarth'i sündroom – lastel harva), *n. facialis*'e parees (sagedaseim NB ilming lastel)

Diagnostika

- **Liikvori uuring:** 10-1000 rakku ühe mm³, peamiselt lümfotsüüdid, valgu hulk suurenenud
- Antikehade intratekaalne süntees: **Ak 2 astmeline uuring liikvor ja seerum** – tundlikkus 80% kui haigus <6–8 n; 100% kui kauem
- IgG bloti bändid: VlsE, OspC, p41 – varane; p100, p17/p18 – hiline staadium
- Negatiivne seroloogia – korrata 2-4 n pärast (EIA neg 12 n aga sümptomid – teha blot)
- (Liikvori PCR – võib olla abiks)

Varane generalisatsioon: Lyme'i artriit

Kliinik

- Ühes või mitmes suures liigeses, tüüpiliselt põlveliiges
- Ravimata püsib kuid – aastaid

Diagnostika

- Kaheastmeline seroloogia
- PCR liigesevedelikust võib olla abiks

Hiline generalisatsioon: *Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)*

Kliinik

- Lastel tüüpiliselt ei esine
- Punane või punakaslilla kahjustus, nahk atroofiline, fibriinsõlmed
- Sageli perifeerne neuropaatia (50%) hüperesteesia (50%)



Diagnostika

- **Kaheastmeline seroloogia:** Kõrge IgG, blotis palju bände (p83/100, p58, p43, p41, p39, p17/18, and VIsE)
- (Naha biopsia ebaselgetel juhtudel: histoloogia, PCR)



Laboratoorne diagnostika ei ole näidustatud

- Tüüpiline migreeruv erüteem – ravi kliinilise pildi alusel
- Puugihammustus ilma kaebusteta/kliiniliste nähtudeta
- Antikehade uuring kohe peale puugi hammustust
- Puugi uurimine
- Uuringud ravi kontrolliks
 - antikehad jäävad pos aastateks
 - ei näita ravi edukust



Diagnostika näidustused ja ülediagnoosimine

- Erythema migrans – ravi põhineb kliinilisel pildil, seroloogia pole üldjuhul vajalik
 - Taani: **43% perearstide saadetud borrelioosi uuringutest EM kahtlusel**
(BMC Infect Dis 2010;10:317)
- Mittespetsiifilised subjektiivsed sümptomid – uurida muid haigusi
 - Holland: ainult **9% testitud patsientidest olid iseloomulikud sümptomid**
(Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1803e8)
- U.S. Air Force healthcare: 53,3% IgM valepositiivne → **80,5% valepositiivsetest sai antibiootikume** (Clinical Microbiology and Infection 25 (2019) 1233e1238)

Puukentsefaliit

Tekitaja: *Flaviviiruste* rühma kuuluv puukentsefaliidi viirus (**TBEV**):

- Euroopa, Siberi ja Kaug-Ida alatüüp, Eestis peamiselt Euroopa alatüüp
- Levib puukidega aga ka toorpiimaga

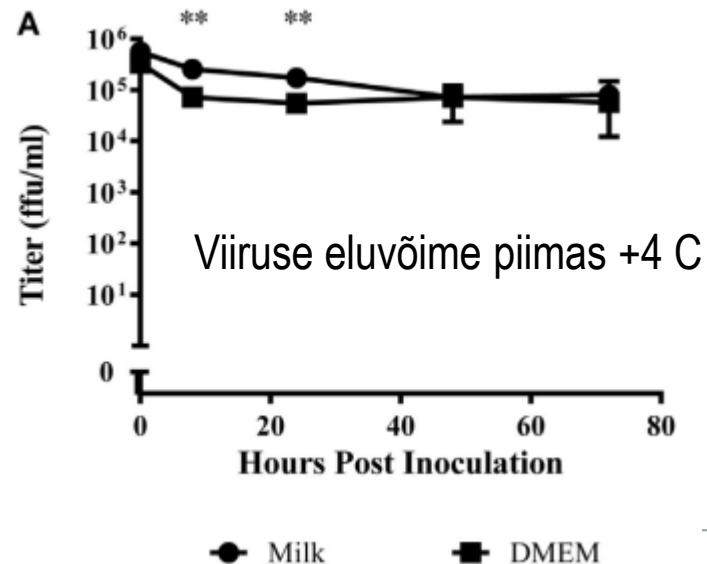
[Euro Surveill. 2005 Jun 23;10\(6\):E050623.2.](#)

Tickborne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk, May-June 2005.

[Kerbo N¹](#), [Donchenko I](#), [Kutsar K](#), [Vasilenko V](#).

Stability of a Tick-Borne Flavivirus in Milk

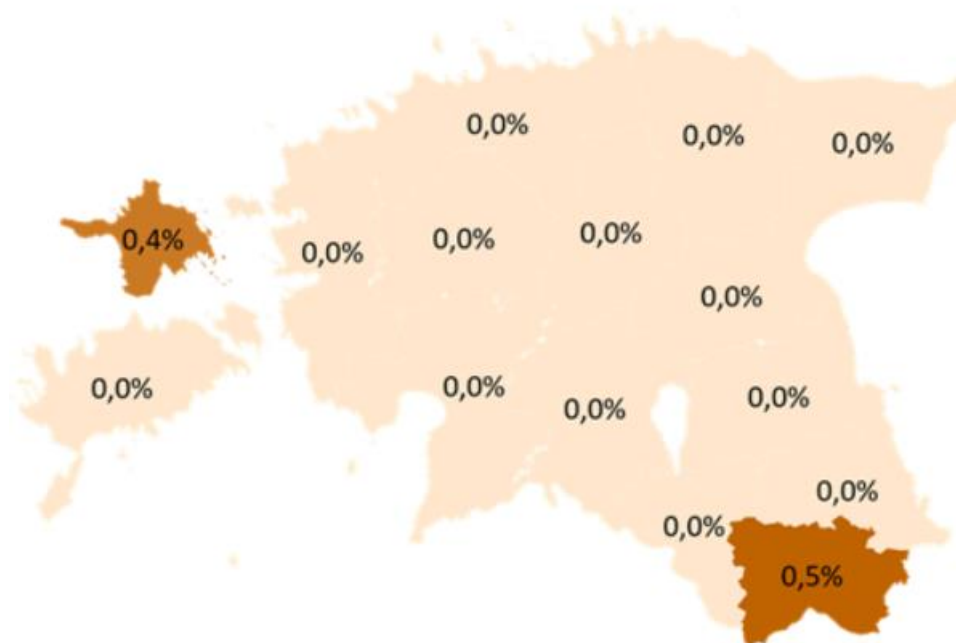
*Danielle K. Offerdahl, Niall G. Clancy and Marshall E. Bloom**



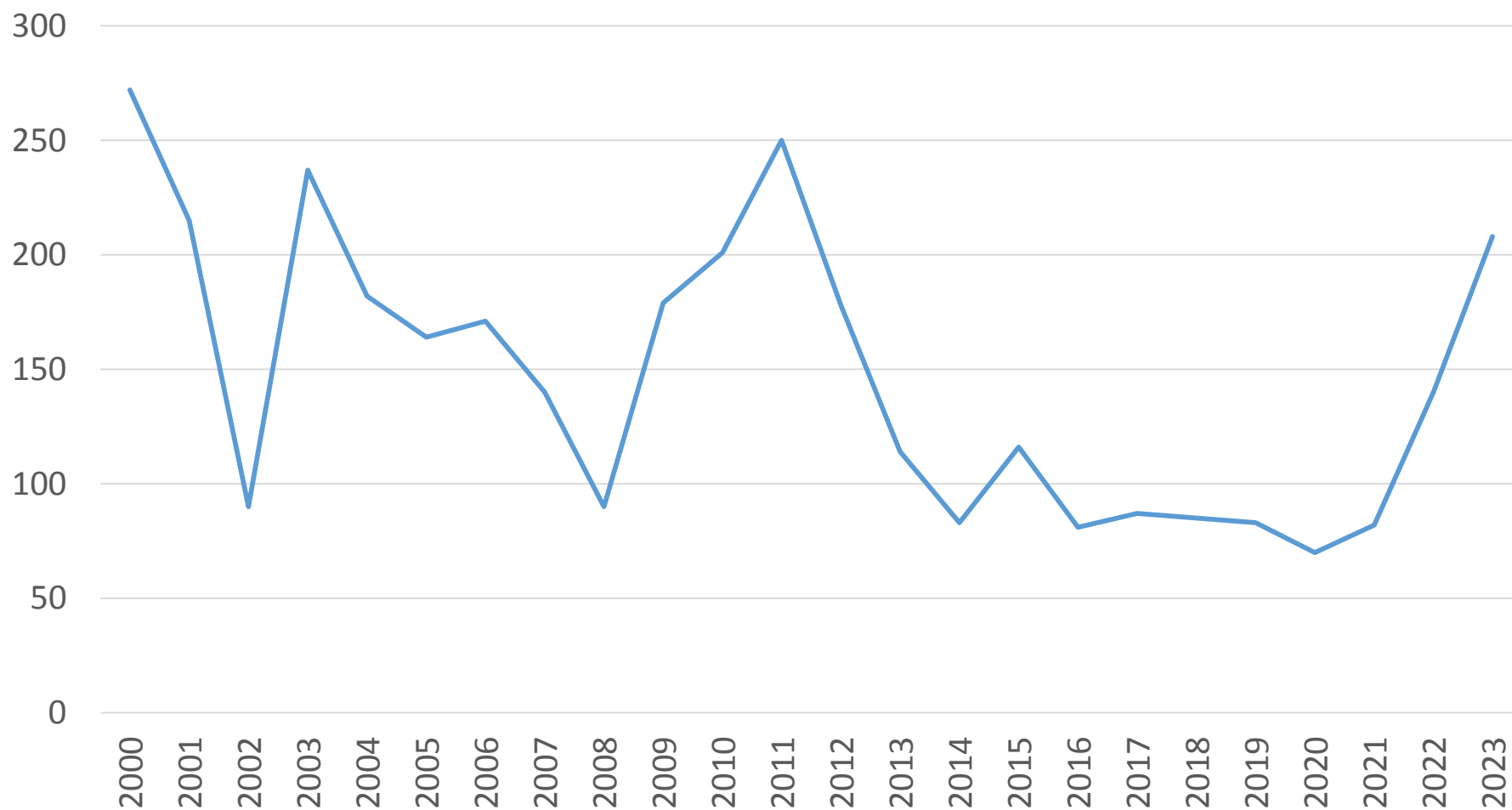
Puukentsefaliidiviirus - levik

2010 Eesti Loodus: nakatunud võsapuuk 0,4%, laanepuuk 5,2%

2020-2021 TAI: 0,1 % saadetud puukidest nakatunud



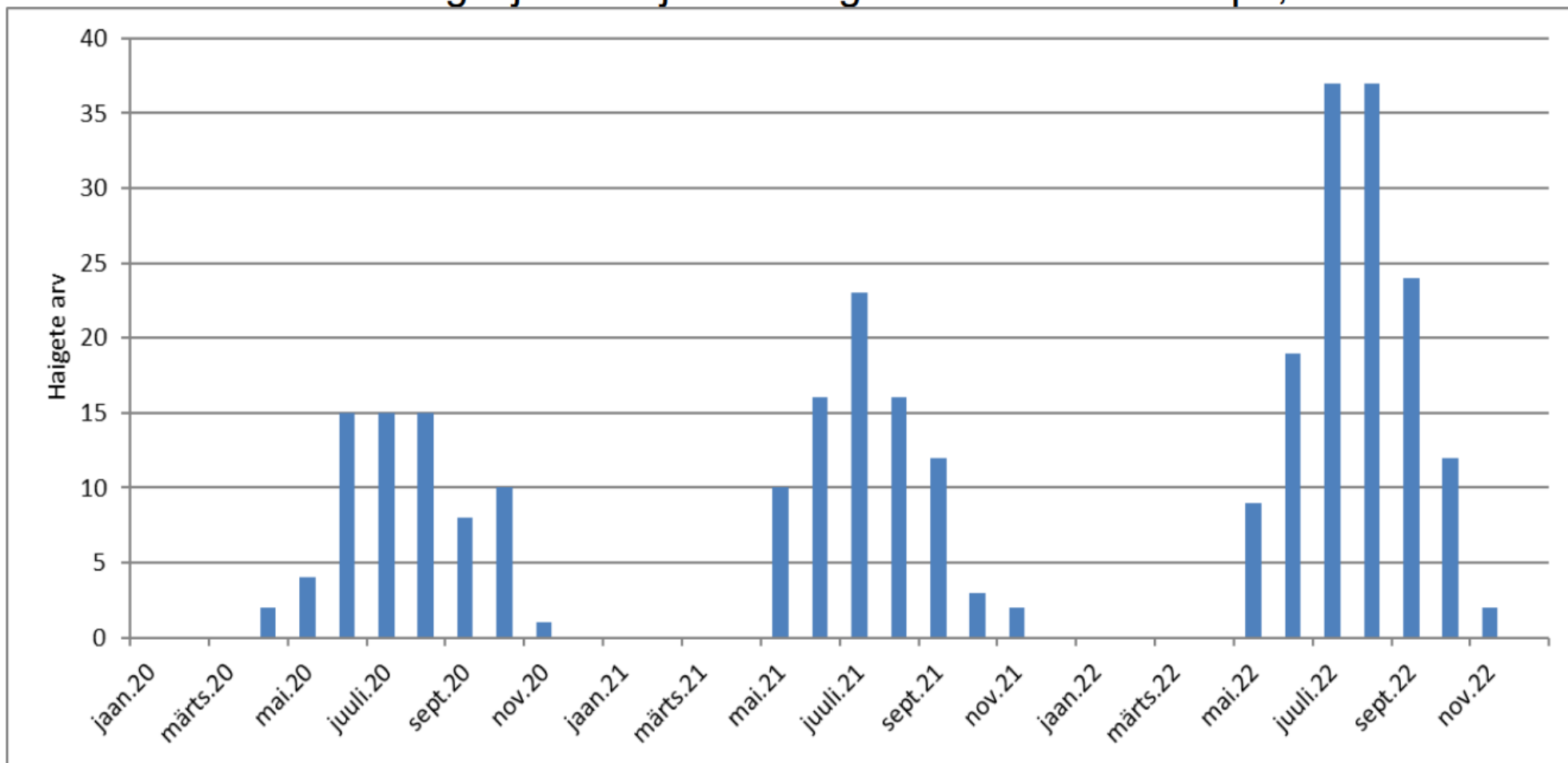
Puukentsefaliidi registreeritud juhud Eestis (TA)



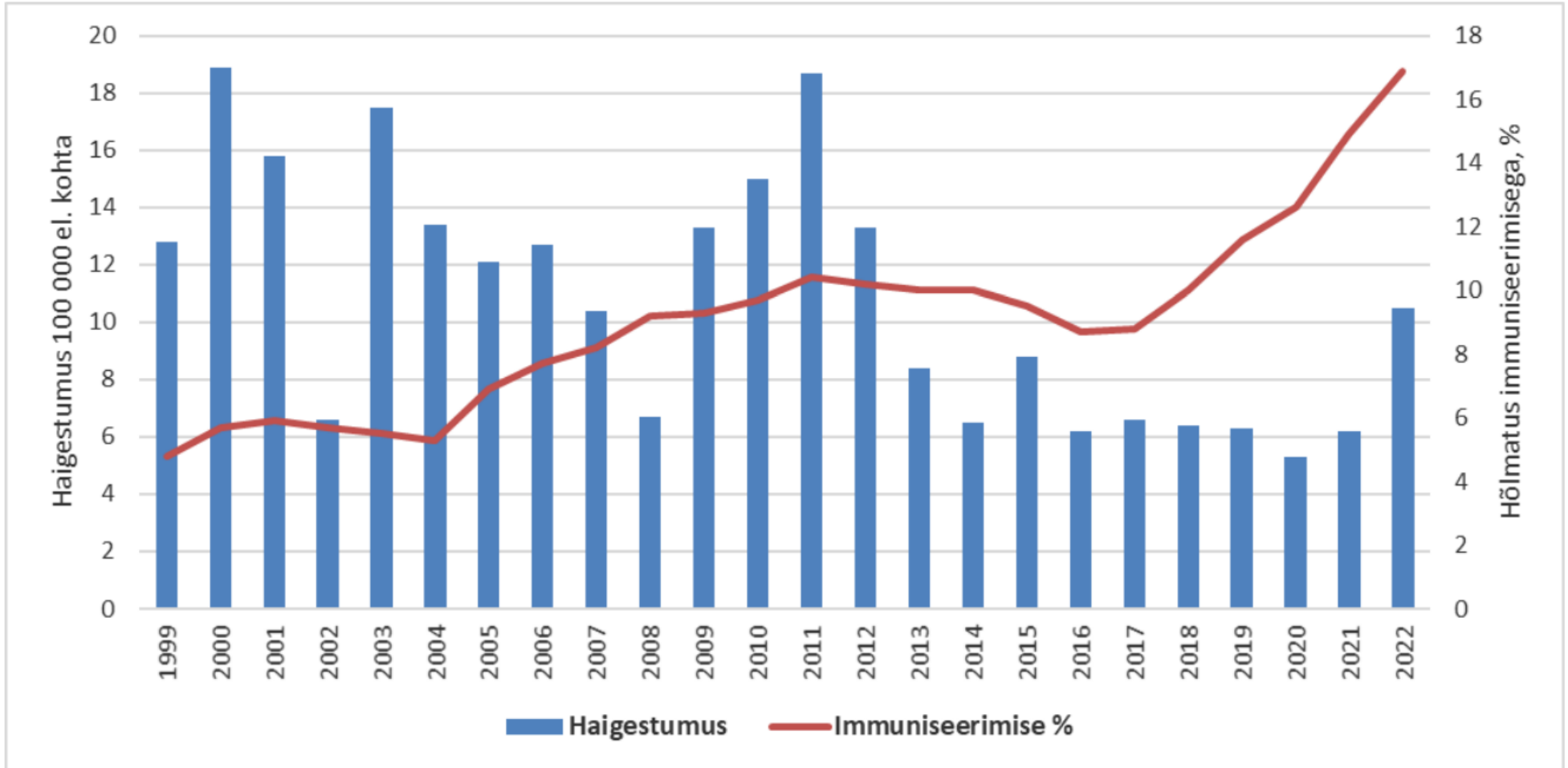
2022 Terviseamet

- Hospitaliseeriti 72,1% haigestunutest. Kaks haigusjuhtu lõppesid surmaga
- Puukentsefaliidi ja puukborrelioosi segainfektsioon registreeriti 12 juhul (8,6% üldarvust)
- Nakatumist alimentarsel teel (kitsepiima tarbimisel) võib oletada kahel juhul

Puukentsefaliidi haigusjuhtude jaotus haigestumise kuude kaupa, 2020-2022



Puukentsefaliidi haigestumus ja elanikkonna hõlmatus immuniseerimisega, 1999-2022



Puukentsefaliit

Ca 2/3 TBE viirusega nakatunutel on haigus asümptomaatiline

Kliinik:

- I faas: ca 8 p peale nakatumist palavik (“gripitaoline seisund”) kestab ca 5 p
- II faas: ca 7p peale sümptomite vaba aega: palavik, meningiit või meningoentsefaliit (halvatused)

Ravi on sümptomaatiline

TBE laboratoorne diagnostika

- Antikehade määramine seerumist (ELISA)
 - TBEV IgG ja TBEV IgM

Interpretatsioon:

- IgM positiivne 7-10 p – püsib kuni 10 kuud peale vaktsineerimist või nakatumist
 - IgG 1-2 n peale nakatumist
 - Ainult IgG: läbipõetud v vaktsineeritud
 - Vale positiivne: teised flaviviirused (West Nile, Dengue, Jaapani entsefaliit, Zika)
 - Immuunsus: ühtset standardit pole; soovitatud IgG ≥ 127 U/ml – kaitse, 63-126 U/ml piiripealne
- Viiruse RNA määramine (PCR)
 - Vireemia haiguse I faasis

Kokkuvõtteks

- Eesti puukidel sagedasemad haigustekitajad *Borrelia burgdorferi* ja *Rickettsia helvetica*; (*Neoehrlichia mikurensis*, *Anaplasma phagocytophilum*)
- *Rickettsia*, *Anaplasma* ilmselt aladiagnoositud – võiks mõelda kui borrelia test negatiivne (ka valepos borrelia test) ja (ebamäärased) kaebused
- Borrelia diagnostika siis kui kaebused (mitte kui leiti puuk)
 - Esmalt skriining ja siis blot – mõlema korral võimalikud rsitreaktsioonid
 - IgG esinemissagedus kõrge (metsamehed)
 - Esineb asümptomaatiline seroknversioon
 - Ülekandetõenäosus madal
- Puugi uurimine ei aita inimesel haigust diagnoosida aga võib eksitada

Täna tähelepanu eest!
