

Romatoid Artrit ve Lyme Hastalığı Birlikteliği

RHEUMATOID ARTHRITIS AND LYME DISEASE: A CASE REPORT

Dr. Ali BORAZAN,^a Dr. Erdem KOÇAK,^a Dr. Gülay KOÇAK,^a
Dr. Turan ARSLAN,^b Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ^a

^aİç Hastalıkları AD, ^bEnfeksiyon Hastalıkları AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

Özet

Romatoid artrit (RA) ile Lyme hastalığı klinik olarak farklılıklar göstermektedir. Lyme artrit RA'dan belirgin farklılıklar göstermesine rağmen, benzer bir şekilde kronik proliferatif sinovitisle bağlı olarak eklem yerlerinde erozyona neden olabilmektedir. Literatürde her iki hastalığın birlikte görüldüğü olgu bildirilmemiştir. Bu makalede 6 yıldır RA nedeni ile tedavi edilen ve 2 ay önce RA aktivasyonunu da düşündürebilecek semptom ve bulguları olan, ancak tetkikler sonucu Lyme hastalığı tanısı konularak tedavisi tamamlanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Lyme hastalığı

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:736-739

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) and Lyme disease are two systemic illnesses with distinctly different clinical manifestations. Although Lyme arthritis is clearly distinct from RA, it can also cause joint erosion due to chronic proliferative synovitis. In the literature we found no case report in which RA and Lyme disease coexisted. In this article we present a 27 year-old woman who had undergone treatment for RA for the previous 6 years. Two months after this period, on the basis of symptoms and laboratory findings, the patient experienced what was initially diagnosed as RA activation. However, after tests were performed, Lyme disease was diagnosed. The patient was treated accordingly and successfully.

Key Words: Arthritis, rheumatoid, Lyme disease

Lyme hastalığı ilk kez 1977 yılında juvenil romatoid artrit (RA)'li bir grup çocuk hastada tanımlanmış spiroket enfeksiyonudur. Etkeni *Ixodes* cinsi keneler ile taşınan *Borrelia burgdorferi*'dir.¹

Lyme hastalığında, enfekte kenenin ısırmasından 3-32 günlük kuluçka döneminden sonra *B. burgdorferi* kenenin ısırma yerinden dışa doğru yayılmaya başlar ve tipik deri bulgularına neden olur. Mikroorganizmalar kan yoluyla kalp, santral sinir sistemi, eklemler, karaciğer ve dalağa yayılabilir. Hastalığın 3. ile 6. haftalarında kanda özgül IgM'ler yükselir. Serumda özgül IgG'lerin yükselmesi aylar veya yıllar sonra gerçekleşir. Enfekte

keneler insan kanı ile beslenirken, enfeksiyonu konağa bulaştırırlar. Kene ısırığı ağrısız olduğundan Lyme hastalığı tanısı alanların büyük kısmı kene ile temas öyküsü vermez.^{1,2}

RA, birden çok diartrodial eklemi aynı anda tutan, kronik seyirli, etiyojisi bilinmeyen, inflamatuvar karakterde, otoimmün bir hastalıktır. Klinik seyir hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda az sayıda, hafif seyirli ve kısa süreli eklem tutulumları olurken, bir grup hastada ise tedavi ne kadar yoğun olursa olsun kısa bir sürede sakatlıklar ve önemli organ hasarları gelişebilmektedir. Tedavisiz Lyme olgularının yaklaşık yarısında da aralıklı olarak monoartrit veya oligoartrit gelişmektedir.¹ Bu nedenle RA ve Lyme hastalığı klinik olarak karıştırılabilir. RA'lı olguların sinoviyal doku örneklerinde *B. burgdorferi*'yi göstermek için yüksek derecede sensitiviteye sahip metotlar ile DNA amplifikasyonu yapılmasına rağmen organizma gösterilememiştir.²

Geliş Tarihi/Received: 08.01.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 30.05.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ali BORAZAN
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, 67800, ZONGULDAK

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Lyme hastalığında tanı genellikle laboratuvar araştırmalarıyla konular ve tedavisi mümkün olup, tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, klinik olarak Lyme hastalığı düşünüldüğü takdirde mutlaka ekarte edilmelidir.

Bu makalede RA nedeniyle tedavi ve takip edilen bir olguda, klinik olarak RA aktivasyonunu da düşündürecek semptom ve bulguları bulunan ancak klinik ve laboratuvar olarak Lyme hastalığı tanısı konularak tedavisi tamamlanan bir olguyu sunmayı ve literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

Altı yıldır RA tanısı ile takip ve tedavi edilen 27 yaşında bayan hasta, el bileklerinde ve parmaklarında artan ağrı ve şişlik yakınması nedeni ile hastanemize başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; bilateral el bileklerinde, 2., 3., 4. proksimal interfalangial (PİF), temporomandibuler eklemlerde şişlik, kızarıklık, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde tekrarlanan romatoid faktör (RF) değeri 1010 IU/mL (normal değer 0-15 IU/mL), sedimentasyon 47 mm/saat olarak bulundu. Diğer laboratuvar tetkikleri normal bulundu. Hastaya daha önceleri çeşitli non-steroid anti-inflamatuar ilaçlardan fayda görmemesi nedeni ile methotrexate 2.5 mg tb 1 x 3 haftada 1 kez başlandı. Bir ay sonra tüm eklem şikayetleri kayboldu. Tedaviye başladıktan 10 ay sonra alınanda, kolunda kızarıklık, sağ 3., 4., 5. parmaklarında ve bilateral ayak bileklerinde 0.5-1 saat süren kızarıklık, ağrı, şişlik, aralıklı olarak ateş yüksekliği şikayetleri olan olgunun yapılan muayenesinde alınanda ve kolunda eritema migrans, 0.5-2 saat süren sağ 3., 4., 5. PİF'de kızarıklık, şişlik ve 39°C'yi bulan ateş 1 hafta içerisinde 3-4 kez gözlemlendi. Yapılan diğer fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 12.3 g/dL, lökosit: 6.600/mm³, trombosit: 274.000/mm³, sedimentasyon: 52 mm/saat, açlık kan şekeri: 112 mg/dL, üre: 14 mg/dL, kreatinin: 0.7 mg/dL, fosfor: 3.4 mg/dL,

kalsiyum: 10.0 mEq/L, sodyum: 151 mEq/L, potasyum: 4.7 mEq/L, total protein, albümin, alkalen fosfataz, ALT, AST, GGT, bilirubinler, kan lipidleri, tam idrar tetkiki normal sınırlar içerisinde bulundu. Batın ultrasonografisi, elektrokardi-yografi ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Sol el bilek grafisinde minimal eroziv değişiklikler mevcuttu. Eklem bulgularının asimetrik ve kısa süreli olması, sabah tutukluğunun olmaması, 39°C'yi bulan kısa süreli ateşlerinin olması, eritema migransın görülmesi üzerine klinik olarak Lyme hastalığı düşünüldü.

ELISA yöntemiyle yapılan serolojik testlerde *B. burgdorferi* IgM 40 IU/mL (0-20), IgG negatif bulundu. Diğer serolojik testler (ANA, dsDNA, CRP, ENA jo-1, ENA Scl-70) normal sınırlarda bulundu. Dört hafta sonra tekrarlanan *B. burgdorferi* IgM negatif, IgG 41.5 IU/mL bulundu. Serolojik testler Western Blott (WB) yöntemiyle doğrulandı. Olguya, klinik ve laboratuvar olarak Lyme hastalığı tanısı konuldu. Tedavi olarak doksisisiklin 100 mg tb 2 x 1 po başlandı. Bir hafta sonra klinik olarak şikayetleri düzelen hastanın tedavisi 30 güne tamamlandı. Olgu halen methotrexate 2.5 mg tb 1 x 3 haftada 1 kez kullanmakta ve merkezimizde takibi devam etmektedir.

Tartışma

Lyme hastalığında klinik bulgular hastalığın evresine göre değişiklikler gösterir. Kene ısırmasından sonra erken dönemde çok özel deri bulguları gelişir. Başlangıçta homojen bir kızarıklık şeklinde başlayan deri lezyonları kısa bir süre sonra ortasından solmaya başlar ve karakteristik bir görünüm kazanır. Bu tabloya kronik eritema migrans denilmektedir. Çapları 5 ile 15 cm arasında değişen bu deri bulguları kenenin ısırmadığı bölgelerde de gelişir. Bazı hastalarda meme başında ve kulakta daha sık görülen lenfositoma bulguları görülebilir. Kronik eritema migrans ile birlikte hastalarda ateş, döküntü, halsizlik, ürtiker, konjunktivit, periorbital ödem, halsizlik, baş ağrısı, ense sertliği ve artralji olabilir. Bu belirti ve bulgular birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir.^{1,3,4}

Lyme hastalığının orta dönemdeki belirtisi ise daha çok eklem göz, kalp ve santral sinir sisteminde ortaya çıkar. Nörolojik bulgular hastaların %15'inde hastalığın başlangıcından aylar veya hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir.⁵

Lyme hastalığında eklem bulguları artralji, akut artrit veya kronik artrit şeklinde olur. Akut Lyme artritinde bir veya birden fazla eklem intermittan bir şekilde tutulabilir. Artrit genellikle büyük eklemlerde görülebilir. En sık tuttuğu eklem dizdir. Eklem sıvısında ortalama 25.000/mm³ kadar parçalı lökosit görülür. Bu dönemde hastalarda sistemik bulgular fazla değildir. Eklem sıvısında protein düzeyi 3-6 g/dL arasında değişir ve glukoz düzeyi serum düzeyinden daha yüksek olur. Kompleman C3-C4 düzeyleri yüksek bulunabilir. RF ve antinükleer antikorlar negatiftir.^{6,7}

B. burgdorferi kültür ortamında zor üreyebilen bir mikroorganizma olduğundan Lyme hastalığı tanısında kullanımı pratik değildir. Lyme hastalığında en sık kullanılan tanı yöntemi kan, BOS ve eklem sıvısında *B. burgdorferi*'ye özgül antikorların gösterilmesidir. Test metotlarının standart olmaması, çalışma ve kontrol gruplarının farklı olması gibi nedenlerle serolojik çalışmalar bazen zorluklar yaratabilir. Hastalığın yeni başlaması veya erken dönemde antibiyotik kullanımı antikor yapımını engeller ve negatif sonuçlara neden olabilir. Yalancı pozitif seroloji en sık karşılaşılan sorundur. Akut enfeksiyöz mononükleozis enfeksiyonu, RF pozitifliği, diğer spiroket enfeksiyonlarının yalancı pozitifliğine yol açabilir. Gebelik sırasında yalancı pozitifliğe rastlanabilir. *B. burgdorferi*'ye bağlı IgM hastalığın ilk 6 haftasında, IgG ise daha sonra yükselir. IgG cevabı uzun süre kanda tespit edilebildiğinden pozitif reaksiyonlar her zaman akut enfeksiyonu göstermez. Pozitif seroloji ancak klinik bulguları olan hastalarda değerlidir. RA'lı olgularda sıklıkla ELISA ve IFA yöntemleri ile *B. burgdorferi* seropozitifliğine rastlanmaktadır.^{6,8} Yapılan çalışmalarda bu seropozitifliği doğrulamak için WB yöntemi önerilmektedir. RA'lı olgularda çok miktarda non-spesifik antikor yapımının *B. burgdorferi* seropozitifliğine neden olduğu düşünülmektedir.

Erken dönemde deri biyopsilerinde veya eklem sıvısında, BOS'da polimeraz zincir reaksiyonu saptanabilir.²

Bununla birlikte eğer WB yöntemi ile doğrulama yapılmadan yürütülen çalışmalarda, *B. burgdorferi* ile diğer mikroorganizmalar arasında güçlü antijenik cross reaksiyon olduğundan IFA yöntemi ile yanlış negatifliğe neden olabilmektedir.⁹ Lovece ve ark.nın yaptıkları çalışmaya göre RF aktivitesi Lyme IFA yöntemi ile belirgin olarak karışmamaktadır. Standardize edilen teknik yöntemler olmadığı için daha önceki çalışmalar ile karşılaştırma yapmak oldukça zordur. RA ile ilgili yakınmaları olan hastalara tanı konulmadığı dönemlerde yapılan çalışmalar olsa bile bunlar sayıca oldukça azdır ve karşılaştırma amaçlı kontrol grupları oluşturulmamıştır.^{4,6,7,10}

Olgumuzda Lyme hastalığı düşünülerek ELISA yöntemi *B. burgdorferi* IgM ve IgG antikorları çalışıldı. Başlangıçta *B. burgdorferi* IgM seropozitifliği (40 IU/mL) ve IgG seronegatif iken 4 hafta sonra bu kez *B. burgdorferi* IgM seronegatif ve IgG seropozitifliği (40 IU/mL) mevcuttu. WB yöntemi ile serolojik testler doğrulandı.

Yapılan bir çalışmada *B. burgdorferi* ile enfekte keneler tarafından ısırılan 41 olgunun 19 (%46)'unda IFA yöntemi ile pozitiflik saptanırken, takip eden 2 yıllık gözlemlerde sadece bir tek olguda hastalık ortaya çıkmıştır.³

Lyme hastalığının tedavisinde hastalığın evresi tuttuğu sistemle ilgili olarak farklılık gösterir. Lyme artiritinin tedavisinde doksosiklin 2 x 100 mg/gün 30 gün, seftriakson 2 g/gün intravenöz 14-21 gün, amoksisilin/probenicid 4 x 500 mg/gün 30 gün, penisilin G 20 milyon ünite/gün intravenöz 14-21 gün şeklinde önerilmektedir. Olgumuzda bu tedavi önerilerinden doksosiklin 2 x 100 mg/gün başlandı. Bir hafta sonra şikayetleri geçti. Tedaviye 30 gün süre ile devam edilerek tamamlandı.

Sonuç olarak, RA'lı olguların tanısında olduğu gibi takibinde de tipik olmayan aktivasyonlarında Lyme hastalığı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
2. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:736-45.
3. Paul H, Gerth HJ, Ackermann R. Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A* 1987;263:473-6.
4. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *J Rheumatol* 1991;18:1813-8.
5. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438-44.
6. Magnarelli LA, Anderson JF. Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of class-specific immunoglobulins to *Borrelia burgdorferi*. *Am J Epidemiol* 1988;127:818-25.
7. Lavoie PE, Burgdorfer W. Serologic reactivity to *Borrelia burgdorferi* in rheumatoid arthritis patients. *Ann NY Acad Sci* 1988;539:460-6.
8. Weiss N, Sadock VA, Sigal LH, Phillips M, Merryman PF, Abramson SB. False positive seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* in systemic lupus erythematosus: The value of immunoblot analysis. *Lupus* 1995;4:131-7.
9. Magnarelli LA, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR. Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1990;28:1276-9.
10. Russell H, Sampson JS, Schmid GP, Wilkinson HW, Plikaytis B. Enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay for Lyme disease. *J Infect Dis* 1984;149:465-70.