

La sindrome di Baggio-Yoshinari

**The Brazilian Lyme-Disease-Like Illness
(BYS)**



**Patrizia Forgione
UOS Dermatologia P.O.Ascalesi
Centro di Rif. Regionale per la
M.di Hansen
ASL NA1 Centro- Napoli**

Patrizia Forgione, Mauro Berta, Giusto Trevisan

Milano, 9 giugno 2018

SINDROME DI BAGGIO-YOSHINARI



E' una malattia da morso di zecca, la cui prima manifestazione è spesso l'Erythema migrans, come nelle altre Borreliosi di Lyme- . E' causata da *Bb sensu lato* e assomiglia per caratteristiche cliniche e di laboratorio alla BL. La BYS si distingue dalla BL per la **prolungata evoluzione clinica**, con **alta frequenza di ricadute** e la comparsa di **manifestazioni autoimmuni**.

La storia....

- Nel 1992 in Brasile si susseguono diverse segnalazioni di casi di Borreliosi; con evidenti differenze epidemiologiche, cliniche e laboratoristiche tra la malattia di Lyme descritta nell'Emisfero Nord e quella Brasiliana, tale da coniare il termine malattia di Lyme-like brasiliana, in seguito (nel 1993) denominata:

Baggio-Yoshinari SYNDROME (BYS)

[Yoshinari NH, Oyafuso LK, Monteiro FG, de Barros PJ, da Cruz FC, Ferreira LG, Bonasser F, Baggio D, Cossermelli W. Lyme disease. Report of a case observed in Brazil. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1993 Jul-Aug;48(4):170-4.]

- ▶ Rev Assoc Med Bras. 2010 May-Jun;56(3):363-9.
- ▶ [Brazilian lyme-like disease or Baggio-Yoshinari syndrome: exotic and emerging Brazilian tick-borne zoonosis].
- ▶ Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010 Aug;105(5):717-9.
- ▶ Growth, cysts and kinetics of *Borrelia garinii* (Spirochaetales: Spirochaetacea) in different culture media.
- ▶ [Oliveira Ad1](#), [Fonseca AH](#), [Costa CM](#), [Mantovani E](#), [Yoshinari NH](#).
- ▶ Am J Trop Med Hyg. 2010 Jul;83(1):201-6. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0595.
- ▶ Survey for tick-borne zoonoses in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil.
- ▶ [Spolidorio MG1](#), [Labruna MB](#), [Machado RZ](#), [Moraes-Filho J](#), [Zago AM](#), [Donatele DM](#), [Pinheiro SR](#), [Silveira I](#), [Caliari KM](#), [Yoshinari NH](#). Am J Trop Med Hyg. 2010 Jul;83(1):201-6. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0595.
- ▶ Rev Bras Parasitol Vet. 2014 Apr-Jun;23(2):287-90.
- ▶ Evidence of *Borrelia* in wild and domestic mammals from the state of Minas Gerais, Brazil.
- ▶ [Montandon CE1](#), [Yoshinari NH2](#), [Milagres BS1](#), [Mazioli R1](#), [Gomes GG1](#), [Moreira HN1](#), [Padilha Ade F3](#), [Wanderley GG4](#), [Mantovani E2](#), [Galvão MA3](#), [Langoni H4](#), [Mafra C1](#).
- ▶ Rev Bras Reumatol. 2014 Mar-Apr;54(2):148-51.
- ▶ Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution.
- ▶ [Rosa Neto NS1](#), [Gauditano G2](#), [Yoshinari NH1](#).

2010 viene pubblicato un articolo su 22 casi di borreliosi in Amazzonia

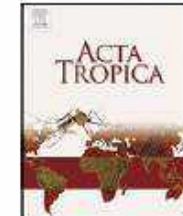
Acta Tropica 115 (2010) 200–204



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Tropica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/actatropica



Borrelia Burgdorferi “sensu lato” in Brazil: Occurrence confirmed by immunohistochemistry and focus floating microscopy

Sinésio Talhari^a, Mônica Nunes de Souza Santos^a, Carolina Talhari^a,
Luiz Carlos de Lima Ferreira^b, Roberto Moreira Silva Jr^b, Bernhard Zelger^c,
Cesare Massone^d, Rodrigo Ribeiro-Rodrigues^{e,*}

^a Dermatology Division, Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Av. Pedro Texeira, n° 25, Manaus, 69040-000, Amazonas, Brazil

^b Pathology Division, Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Av. Pedro Texeira, n° 25, Manaus, 69040-000, Amazonas, Brazil

^c Department of Dermatology and Venerology, Innsbruck Medical University, Universitätsklinik, Innsbruck, Anichstrasse 35, AT-6020 Innsbruck, Austria

^d Department of Dermatology, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 8, A-8036 Graz, Austria

^e Cellular and Molecular Immunology Lab., Núcleo de Doenças Infecciosas, & Pathology Department, Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória, 29040-091, Espírito Santo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 November 2009

Received in revised form 19 February 2010

Accepted 28 February 2010

Available online 6 March 2010

Keywords:

Borrelia burgdorferi sensu lato

Erythema migrans

Focus floating microscopy

Brazil

Amazon region

ABSTRACT

In the present study, we report the occurrence of Lyme's borreliosis in patients from the Brazilian Amazon Region. Borreliosis was investigated by immunohistochemistry and focus floating microscopy for *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy samples from 22 patients with both clinical and histopathology evidences compatible with Erythema Migrans. Spirochetes were detected by specific immunohistochemistry and focus floating microscopy for *B. burgdorferi* in samples from five patients. Clinical cure of the cutaneous lesions was observed in all the patients after treatment with doxycycline regimen as proposed by the Center Disease Control guidelines. A limitation of our study was the fact that we were not able to isolate and culture these organisms. These are the first known Brazilian cases of borreliosis to have Focus Floating Microscopy confirmation.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

LYME SUD AMERICA

- In Argentina nel 1993 uno studio sierologico in contadini con artrite per *borrelia burgorferi*, risultato positivo. (Stanchi et al, 2003).
- In Uruguay Barbieri (2013) ha isolato dalla zecca *Ixodes pararicinus* e *Ixodes aragaoi* la *Borrelia genomospecies 1* e *Borrelia bissetii*.
- In Cile nel 2015 è stata isolata *Borrelia chilensis*

VETTORE BYS

➤ Il vettore della BYS è una zecca del genere

➤ *Amblyomma*

➤ *Rhipicephalus*



[Spolidorio MG1](#), [Labruna MB](#), [Machado RZ](#), [Moraes-Filho J](#), [Zago AM](#), [Donatele DM](#), [Pinheiro SR](#), [Silveira I](#), [Cajari KM](#), [Yoshinari NH](#). Survey for tick-borne zoonoses in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Jul;83(1):201-6. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0595.

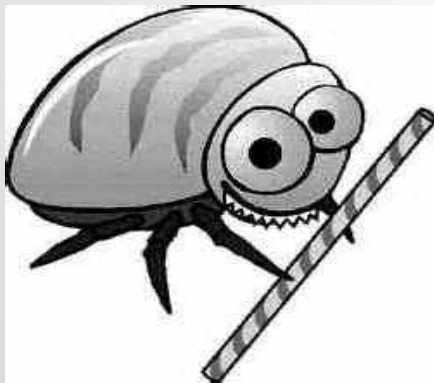
Rhipicephalus sanguineus



Ambyomma cajennense



► Il vettore più diffuso è l'**Amblyomma**, e questo verosimilmente ne condiziona alcune caratteristiche cliniche (Brasile e Foresta Amazzonica).



EPIDEMIOLOGIA



- ▶ Vien VP, Bassi R, Maxim T, Bogoch II. [Lyme disease vs Baggio-Yoshinari syndrome in a returned traveller from Brazil](#) J Travel Med. 2017 Sep 1;24(5).

La foresta Amazzonica è situata per circa il 65% del territorio in Brasile, ma si estende anche in: Colombia, Perù, Venezuela, Ecuador, Bolivia, Guyana, Suriname e Guyana francese.



BYS: CARATTERISTICHE

- Le spirochete Brasiliane, comparate con *B. burgdorferi sensu stricto*, mostrano una consistente differenza in **due basi nucleotidiche del** gene flgE che è costituito da 1119 nucleotidi
- Questa caratteristica distintiva può servire come impronta digitale per la **Borrelia brasiliana.**



AMPLIFICATION OF THE *flgE* GENE PROVIDES EVIDENCE FOR THE EXISTENCE OF A BRAZILIAN BORRELIOSIS

Elenice MANTOVANI, Roberta G. MARANGONI, Giancarla GAUDITANO, Virginia L.N. BONOLDI & Natalino H. YOSHINARI

SUMMARY

Introduction: The symptoms of Brazilian borreliosis resemble the clinical manifestations of Lyme disease (LD). However, there are differences between the two in terms of epidemiological and laboratory findings. Primers usually employed to diagnose LD have failed to detect *Borrelia* strains in Brazil. **Objective:** We aimed to identify the Brazilian *Borrelia* using a conserved gene that synthesizes the flagellar hook (*flgE*) of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. **Method:** Three patients presenting with erythema migrans and positive epidemiological histories were recruited for the study. Blood samples were collected, and the DNA was extracted by commercial kits. **Results:** The gene *flgE* was amplified from DNA of all selected patients. Upon sequencing, these positive samples revealed 99% homology to *B. burgdorferi flgE*. **Conclusion:** These results support the existence of borreliosis in Brazil. However, it is unclear whether this borreliosis is caused by a genetically modified *B. burgdorferi sensu stricto* or by a new species of *Borrelia* spp.

KEYWORDS: Lyme disease; Lyme disease-like; Spirochaetales.

INTRODUCTION

The Brazilian borreliosis resembles the classic Lyme disease (LD) of North America and Eurasia with characteristics of clinical features including erythema migrans (EM) skin lesions^{5,10} and osteoarthral, neurological and cardiac symptoms as the bacteria disseminates^{27,35,36}.

However, the epidemiology and laboratory assays indicate that the causative agent inducing borreliosis in Brazil is different from commonly occurring borreliosis in North America. The ticks commonly associated with borreliosis to humans, *Ixodes ricinus* complex, have not been identified in regions of Brazil that possess a high incidence of borreliosis¹⁰. *Borrelia burgdorferi*, the LD etiologic agent, was not present in BSK II medium cultures of patient blood samples³⁶, ticks^{1,10} or reservoir animals in Brazil¹. Moreover, specific serologic tests (ELISA and Western blotting), which identify antibodies to *B. burgdorferi sensu lato* of North American or European origins, have shown low sensitivity when applied to Brazilian patients' samples^{22,26}.

Previous attempts to amplify genes specific to *B. burgdorferi*, including outer surface protein A (OspA) and genes for flagella filament (major flagellin FlaB, and minor flagellin FlaA), have failed in Brazilian samples. Ribosomal protein primers (16S rRNA) have also failed³⁵. Other conserved genes that are necessary for *Borrelia* infection and survival in a variety of vertebrate and invertebrate hosts have also been investigated. The first targeted gene involved to the cp32 plasmid group³¹, which was

found to be preserved in the majority of *B. burgdorferi* strains. Due to strong homology with human DNA, gene products from cp32 could not be sequenced. Finally, genes encoded on lp 25 and lp 28-1,^{32,33} which are important for *Borrelia* virulence and infectivity, were investigated. The results were also negative.

The motility and morphology of *B. burgdorferi* is controlled by periplasmic flagella located between cell cylinder and outer membrane sheath. This structure is composed of a basal body, a hook and a filament (proteins FlaA and FlaB). Recently, SAL *et al.* have studied the importance of the flagella hook in *B. burgdorferi* biology by targeting the gene that encodes the hook structural protein FlgE³⁵. Since previous Molecular Biology studies had failed to identify genes codifying flagella proteins, the aim of the present study was to test whether PCR targeting *flgE* gene would be helpful to identify the etiologic agent of Brazilian borreliosis.

MATERIALS AND METHODS

Patients: We selected three patients presenting with EM between November 2008 and October 2009. One patient was female and two were male, and the mean age was 47.3 (\pm 28.2) years. They had a history of a tick bite and had visited high-risk areas in different regions of Brazil. All patients presented with flu-like symptoms, including fever, headache, myalgia, arthralgia, chills and fatigue (Table 1). All subjects fulfilled the Brazilian criteria for diagnosing borreliosis, as adopted by

the Laboratório de Investigação em Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, University of São Paulo (LIM-17), the reference center in Brazil^{16,36}.

Table 1
Epidemiological and clinical characteristics of the patients with Brazilian borreliosis

Features	Number (%) of patients
Positive epidemiologic history	3 (100)
Tick bite history	3 (100)
Flu-like symptoms	3 (100)
Erythema migrans	3 (100)
Arthritis	1 (33.3)
Arthralgia	3 (100)

Two patients were in the acute stage (diagnosed within three months of disease onset) and one was in the latent stage (diagnosed more than three months after disease onset) of borreliosis. The patient who was in the latent disease stage had developed arthritis. Two (66.6%) subjects had serological test results positive for *B. burgdorferi* G39/40 of North American origin, as determined by ELISA or WB according to Brazilian standardization¹⁶. The patient with negative serological test results was taking antibiotics at the time of blood sample collection (Table 2).

Thirty healthy individuals without a history of tick bite or recent travel to high-risk areas were included in the control group. Nineteen of the controls were female (63.3%) and 11 were male (36.7%). The mean age was 38.1 (\pm 22) years.

This study was approved by the Ethics Committee in Research, CAPESq of the Clinical Board of the School of Medicine - University of São Paulo, as stated in Protocol of Research number 0895/05. All patients and controls provided informed written consent.

METHODS

DNA was extracted using the QIAamp[®] DNA Blood Midi Kit (Qiagen GmbH) from 2 mL of peripheral blood, following the manufacturer's instructions.

Based on the *flgE* gene, one primer pair was designed using the Primer3 online software³⁴. These primers were as follows: *flgE* 470 FW (5'-CGCCTATTCTAACTGACCCGAAT - 3') and *flgE* 470 Rev (5'-TTAGTGTCTTGTAGCTTAGAGTTG - 3').

Amplification was performed in a 50 μ L final volume reaction containing 5 pmoles of each primer, 10 mM Tris-HCl, 1.5 mM MgCl₂, 1.25 mM dNTP and 1.5 U TaqDNA polymerase in DNase/RNase free H₂O with 5 μ L of the DNA sample. DMSO (1.5 μ L) was added immediately before cycling (3% final concentration).

PCR cycle conditions consisted of an initial denaturation for 3 min at 95 °C, and 40 repetitive cycles of 45s at 95 °C, 45s at 64 °C, 45s at 72 °C, followed by a final extension for 7 min at 72 °C. Good laboratory practice to avoid contamination was always followed, and in every reaction, we included one negative control to check for possible contamination. *B. garinii* was used as a positive control in all reactions. PCR products were electrophoresed through a 1.5% agarose gel, stained with SYBR Gold (Invitrogen) and examined by UV transillumination.

Positive samples were purified with the QIAEX[®] II Gel Extraction Kit (Qiagen GmbH), and sequencing of genomic regions was performed with the BigDye Terminator Cycle Sequencing kit, version 3.1 (Applied Biosystems) and the ABI Prism 3730 DNA analyzer (Applied Biosystems). All sequences were examined for potential overlaps using the SeqManII program (DNASTar, Inc.). Prior to assembly, sequence ends were trimmed and primer sequences were removed manually. The sequences obtained were submitted for BLAST analysis to identify the sequences most closely related to the sample sequences¹.

RESULTS

PCR targeting of the *flgE* gene, which amplifies a fragment of 470bp, yielded products in all patients evaluated (Fig. 1). The samples of the control group were not amplified by the primers used in this study.

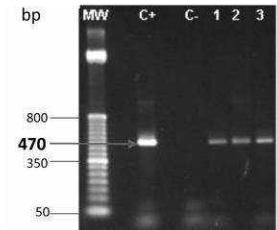


Fig. 1 - PCR *flgE*: MW = molecular weight (50bp); C+ = *B. garinii*; C- = control group; 1, 2 and 3 = Brazilian borreliosis patients.

Table 2
Demographic, treatment, and laboratory data of the patients with Brazilian borreliosis

Patient	Age (years)	Symptoms onset (days)	Treatment (days)	Serology for <i>B. burgdorferi</i>	PCR <i>flgE</i>
1	67	11	None	Positive	Positive
2	60	270	None	Positive	Positive
3	15	3	Tetracycline (7)	Negative	Positive

CLINICA



Sintomatologia

Un sintomo molto comune è il mal di testa che può essere confuso con una cefalea primaria cronica o da abuso di analgesici. Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti con **Cefalea**, che hanno viaggiato in aree endemiche.

Clinicamente si può osservare **l'Erythema nodosum**. È importante perseguire una diagnosi precoce perché i sintomi rispondono bene agli antibiotici. Le forme resistenti al trattamento possono evolvere in una fase cronica con sequele articolari e neurologiche.

ERYTHEMA NODOSUM

L'**Erythema nodosum** è stato osservato nella Borreliosi di Lyme in fase attiva, ma è un'evenienza molto rara.

È decisamente più frequente (**in un terzo dei casi**) nella
SINDROME DI BAGGIO-YOSHINARI



CLINICA BYS

- **Sintomi generali aspecifici, soprattutto febbre e linfadenomegalie**
- **Erytema migrans (EM) nel 50% dei pazienti**
- **Nel II stadio di malattia si osservano nel 35% dei casi artrite e neuropatia, solo nel 5% manifestazioni cardiologiche**
- **Nel 75% dei pazienti si riscontrano sintomi recidivanti, nonostante un trattamento antibiotico, soprattutto quando la BYS non viene riconosciuta in fase precoce e non viene trattata correttamente**

DIAGNOSI



DIAGNOSI DI BYS

- Ricerche del Laboratório de Investigações Médicas-17 (LIM-17), *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, hanno portato a sviluppare dei specifici **criteri diagnostici per confermare i casi sospetti di BYS**



Diagnostic criteria for the Brazilian Lyme disease-like illness adopted by LIM-175.

Major criteria

- ▶ Epidemiology (tick bite or contact with wild or domestic animals in risk areas)
- ▶ Erythema migrans or systemic manifestation (arthritis, neurological abnormalities, cardiac involvement)
- ▶ Positive serology for *Borrelia burgdorferi*

Minor criteria

- ▶ Relapsing symptoms
- ▶ Chronic fatigue or cognitive disturbances
- ▶ Identification of spirochete-like structures by dark-field microscopy or Giemsa staining

A positive diagnosis is made if the results for three major criteria or two major and two minor criteria are positive.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO DI YOSHINARI

(IN PORTOGHESE)

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO PRELIMINAR SBY

Nome.....Idade.....
Local do contágioΔT.....

Estadiamento: agudo (≤ 3 meses) Secundário (≥ 3 meses)
 2º-recorrente 2º persistente Crônico Reacional: sim não

Parâmetros Relacionados à Infecção Bacteriana (máximo 32 pts):

- Eritema migratório no local da picada por carrapato.....(5 pts)
- Exantema persistente e contínuo no sítio da picada por carrapato com características de morfêia e/ou acrodermatite crônica5pts)
- Sintomas clínicos estão relacionados à picada por carrapatos ou .ida às áreas de risco com presença de animais domésticos ou silvestres..(1pt)
- Artrite (não artralgia).....(2pts)
- Neuropatia (meningite linfo-monocitária; neurite craniana ou periférica; encefalite; mielite).....(2pts)
- Perda visual (arterite, neurite, uveíte).....(2pts)
- Cardite (arritmia, cardiomegalia).....(2pts)
- Miosite com elevação enzimática (CPK, aldolase).....(2pts)
- Linfocitoma borreliano (com biópsia).....(2pts)
- Repetição do exantema idêntico ao EM no sítio da picada inicial por carrapato.....(1pt)
- Recorrência dos sinais/sintomas acima descritos.....(1pt)
- Soro-positivo para B. burgdorferi (ELISA ou WB)(sangue/LCR).....(2pts)
- PCR positivo (sangue, tecido) (solicitação excepcional).....(5 pts)

Parâmetros Relacionados ao Estado Reacional (máximo 2 pts):

Entre 4 e 8 parâmetros (1 pt) ≥ 9 parâmetros (2 pts)

- Cefaléia prolongada e muito intensa ou dor metamérica ou área de hiperalgesia cutânea localizada.....
- Fadiga física ou mental intensa que não melhora com repouso e piora com esforço e tensão emocional com duração superior a 6 meses.....
- Sintomas de autoimunidade como síndrome seca, fenômeno de Raynaud, vasculites, esclerodermia-like, parotidite, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, paniculite ou presença de autoanticorpos como FAN, anti Ro/La, anti cardiolipina, ANCA, anti ENA, anti peroxidase, antitireoglobulinas, Fator reumatóide ou ↑gamaglobulina.....

- Sintomas psico-sociais: manifestações semelhantes à síndrome do pânico, esquizofrenia, ansiedade, isolamento social e escolar.....
- Disfunção do cognitivo (pensamento, linguagem, percepção, memória, concentração, raciocínio, atenção).....
- Alterações do sono como não ser repousante, excessivo, trocar noite pelo dia, pesadelos.....
- Hipersensibilidade ao barulho, luminosidade,
- Alteração autonômica, como hipotensão ortostática, oscilação de PA/FC, sudorese excessiva, palidez cutânea, vertigem,
- Incoordenação motora para caminhar, falar,.....
- Irritação intestinal ou queixas vesicais.....
- Distúrbios neuro-endócrinos como engordar em excesso, emagrecer rapidamente, anorexia, excesso apetite, calor, frio,
- Distúrbios diversos já citados pelos pacientes com SBY: visões de animais ou objetos; não saber onde se encontra; trocar palavras, números, frases; abandono de emprego ou da escola;
- Alergia a medicamentos, alimentos, agentes físicos após início da enfermidade.....
- Lesões de pele como eritemas (semelhantes ao EM), máculas, urticárias, paniculite, vesículas
- Evidências de co-infecções com outras zoonoses transmitidas por carrapatos, como febre alta, petéquias, púrpuras, hepato-esplenomegalia, elevação de transaminases, anemia, leucopenia, plaquetopenia,.....

Possibilidade SBY ≥ 5 pts. Total de pontos do paciente.....

SBY simulando síndromes.....

Evolução com tratamento

Observações:.....

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO DI YOSHINARI

(TRADUZIONE IN ITALIANO)

CRITERIO DI DIAGNOSI PRELIMINARE SBY

Nome.....Età.....

Fase: acuta (≤ 3 mesi) secondaria (≥ 3 mesi)

2° ricorrente 2° persistente cronica Reazionale: si no

Parametri relazionati all' Infezione Batteriana (massimo 32 punti);

Eritema migratorio nella zona della puntura della zecca(5 pt)

Esantema persistente e continuo nella zona della puntura della zecca con caratteristiche di morfea e /o acrodermatite acuta(5 pt)

I sintomi clinici sono relazionati alla puntura della zecca o a aree di rischio con presenza di animali domestici o pedestri(1 pt)

Artrite (non artralgia).....(2 pt)

Neuropatia (meningite linfo-monocitaria; neurite cranica o periferica; encefalite; mielite).....(2 pt)

Perdita visuale.....(2 pt)

Cardite (aritmia; cardiomegalia).....(2 pt)

Miosite con aumento enzimatico (CPK, aldolasi).....(2 pt)

Linfocitoma borreliano (con biopsia).....(2 pt)

Ripetizione dell' esantema identico al EM nella zona della puntura della zecca.....(1 pt)

Ricorrenza dei segni/sintomi sopra descritti.....(1 pt)

Risultato sierologico positivo alla B.burgdorferi (Elisa o WB) (sangue /LCR).....(2 pt)

PCR positivo (sangue, tessuto) (sollecitazione eccezionale).....(5 pt)

Parametri relazionati allo Stato Reazionale (massimo 2 punti):

Tra 4 e 8 parametri (1 pt)

≥ 9 parametri (2 pt)

Cefalea prolungata e molto intensa o dolore metamerico o area di iperalgesia localizzata..... cutanea

Fatica fisica o mentale intensa che non migliora con il riposo e peggiora con lo sforzo e la tensione emotiva con durata superiore a 6 mesi.....

Sintomi di autoimmunità come sindrome secca, fenomeno di Raynaud, vasculite, esclerodermia-like, parotite, adenomegalia,

BAGGIO-YOSHINARI SYNDROME

- In termini laboratoristici, batteri di *B. burgdorferi sensu lato complex* non sono stati ancora isolati nei fluidi biologici o nei tessuti dei pazienti con BYS.
- Utilizzando anticorpi contro *B. burgdorferi* proveniente dal Nord America o dall' Europa, sebbene rilevanti per la diagnosi, mostrano bassi titoli e valori oscillanti, che rapidamente scompaiono sia nel sangue che nel liquor.
- **I pazienti Brasiliani inoltre presentano un'alta frequenza di autoanticorpi diretti contro i costituenti delle proprie cellule: anticorpi antinucleo (ANA), anticardiolipina (ACA), anti-neutrofili citoplasmatici (ANCA) e antineuronali**

BAGGIO-YOSHINARI SYNDROME

- Ricerche condotte al Laboratory of Investigations in Rheumatology dell' Hospital das Clínicas, School of Medicine, Universidade de São Paulo (LIM-17 HCFMUSP) **mostrano l'evidenza nel sangue dei pazienti con BYS al microscopio elettronico di microorganismi con struttura morfologica simile a *Mycoplasma* spp, *Chlamydia* spp, e a spirochete senza flagelli.**
- Questi microorganismi ai test molecolari erano negativi per *Mycoplasma* spp e *Chlamydia* spp (Yoshinari NH, Mantovani E - Reports FAPESP processes n° 05/56166-8 and 06/54837-5 - unpublished data), perciò questo dato **suggerisce, in base alle informazioni dalla letteratura medica, che queste strutture diverse con morfologia atipica potrebbero rappresentare variazioni morfologiche di spirochete latenti**

BAGGIO-YOSHINARI SYNDROME

➤ È noto che le spirochete possono attuare trasformazioni strutturali, assumendo l'aspetto di cisti o di corpi densi, quando il batterio si trova in un ambiente o condizioni sfavorevoli, come diversi nutrienti, pH o la presenza di antibiotici.

➤ In Brasile, l'isolamento delle spirochete in forma di spirale non è possibile nei materiali biologici dei pazienti con BYS, anche utilizzando supporti di coltivazione propria di questo microrganismo (BSK II)



Basandoci sulle ricerche di LIM-17 HCFMUSP, emerge il concetto di una nuova zoonosi, imitante la malattia di Lyme, tipicamente delle zone Brasiliane, causata da spirochete, probabilmente borrelie, che preservano in modo permanente la forma cistica.

[Yoshinari NH1](#), [Mantovani E](#), [Bonoldi VL](#), [Marangoni RG](#), [Gauditano G](#). [Brazilian lyme-like disease or Baggio-Yoshinari syndrome: exotic and emerging Brazilian tick-borne zoonosis]. [Rev Assoc Med Bras](#). 2010 May-Jun;56(3):363-9.

[Oliveira Ad1](#), [Fonseca AH](#), [Costa CM](#), [Mantovani E](#), [Yoshinari NH](#). Growth, cysts and kinetics of *Borrelia garinii* (Spirochaetales: Spirochaetacea) in different culture media. [Mem Inst Oswaldo Cruz](#). 2010 Aug;105(5):717-9.

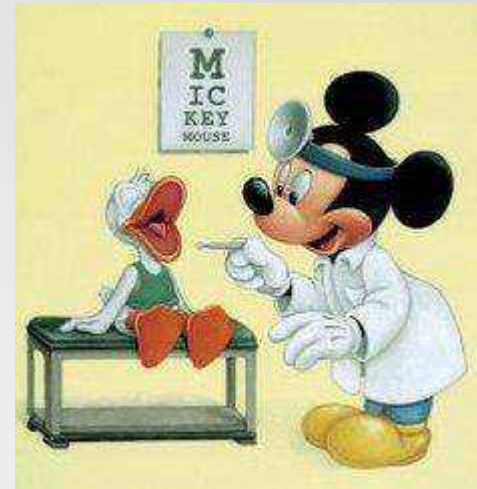
TERAPIA



SINDROME DI BAGGIO- YOSHINARI

- **Ceftriaxone 2gr iv per 28 giorni**
seguito da
- **Doxiciclina 200 mg/die per 30/90 giorni**
associata a Idrossiclorochina 400 mg/die

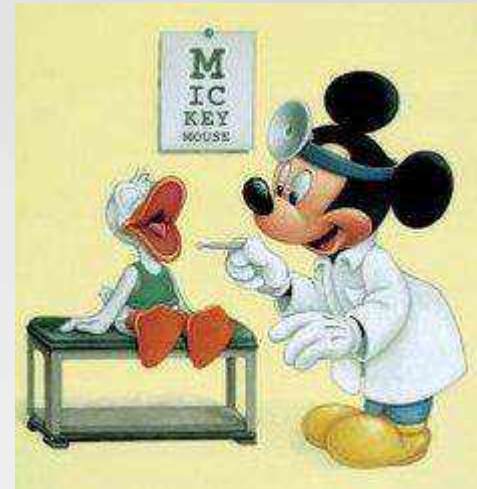
CASI CLINICI



CASO 1

- ▶ Donna italiana di 46 anni
- ▶ Circa 14 anni prima morso di zecca durante soggiorno in Brasile
- ▶ Riferisce comparsa di
- ▶ **Erythema migrans** e, nei mesi successivi, comparsa di diversi sintomi: astenia, artro-mialgie migranti e *interessamento dell'articolazione temporo-mandibolare*,
- ▶ **Erythema nodosum**, linfadenomegalie (laterocervicale, inguinali ed ascellari),
- ▶ **Mal di testa**, perdita di peso e di capelli, disturbi della memoria e del sonno, fotosensibilità e diverse allergie (polvere, pollini, etc).

CASI CLINICI



CASO 1

- **Ac. anti-Borrelia IgM++**
- PCR per Borrelia e BYS nel sangue negativa
- Ac. Anti-Ehrlichia IgG positivi
- **ANA 1:320**
- **CPK=433 U/L** e LDH (268 U/L).
- Ac anti-gangliosidi negativi,
- Ricerca mutazioni gene TARDBP negativa. FUS: negativo. e SOD I FALS (Sclerosi laterale amiotrofica) negativo, SGP4: negativo.
- Liquor negativo.
- RMN capo e rachide, negativi.

CASI CLINICI

CASO 1

- ▶ La sintomatologia riferita si presentava in modo ricorrente
- ▶ Trattata con ciclo di 30 giorni di Ceftriaxone 2 g/die iv , seguito da Doxyciclina 100 mg x 2 die per altri 30 giorni



LA LETTERA DI YOSHINARI, CHE CONFERMA LA DIAGNOSI DELLA PAZIENTE

[REDACTED]

Dear Prof Giusto Trevisan,

I read your letter and with help of Monica Corazza who sent me her disease history, I agree that she has Baggio-Yoshinari Syndrome. In my opinion, it is a new tick borne disease caused by *Borrelia* spp, possibly *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, transmitted by ticks of genus *Amblyomma* and *Rhipicephalus*. The absence of *Ixodes ricinus* complex ticks at risk areas for BYS in Brazil, probably, is the most important reason to originate borrelia with genotypic and phenotypic differences from those viewed in USA, Europe and Asia. I assume that Brazilian biodiversity and climate made emerge atypical borrelias, which are not cultured or isolated, seems to be expressed at atypical morphologies, presents low serologic reactivity against *B. burgdorferi sensu lato* antigens, causes strong autoimmunity and allergy, and are difficult to be eliminated from human body.

I believe that Monica Corazza acquired BYS after tick bite episode in Am [REDACTED] presented erythema migrans at the leg and presented symptoms like arthralgia, myalgia, headache, chronic fatigue symptoms, etc. I am sending you a preliminary guideline to help diagnosis of BYS in Brazil.

Usual PCR tests fail in our country. Currently, we have two kind of primers which can detect Brazilian *Borrelia* mainly at acute stage. Blood culture also fails and serology using American and European borrelia strains shows low sensitivity and reactivity.

I assume that Monica was diagnosed at tertiary disease stage and now is presenting mainly reactive symptoms. I agree with your treatment schedule. One month ceftriaxone (2g/IV/day during one month) plus doxycycline 100 mg twice a day. I usually give doxycycline during 3 months associated to hydroxychloroquine 400 mg/day for at least 6 months. Treatment of BYS is longer because I assume that Brazilian borrelia are found at cystic form in Brazil.

Thanks a lot for your mention to Baggio-Yoshinari Syndrome. Please, feel comfortable for additional questions.

Sincerely

Natalino Hajime Yoshinari

CASI CLINICI

CASO 2

- ▶ Donna argentina di 47 anni
- ▶ Per diversi anni ha vissuto in Brasile
- ▶ Nel 1994 ricoverata per **Emicrania** e **Mioartralgie migranti** ai polsi, ginocchia, caviglie e *mandibolare*.
- ▶ **Sindrome da stanchezza cronica** con astenia intensa, per la quale deve usare anche in casa la sedia a rotelle. e febbre, microlinfoadenopatie latero-cervicali,
- ▶ **Erythema nodosum**,
- ▶ Problemi cognitivi recenti (disturbi della concentrazione, insonnia, instabilità motoria)

ERYTHEMA NODOSUM



CASI CLINICI

CASO 2

- **CD57=20 cell./ μ l,**
- **PCR per Borrelia e BYS su congiuntiva** (gennaio 2014) **positiva.**
- PCR per Babesia: negativa.
- Pregressa infezione da CMV e EBV (sierologia IgG pos)
- Sierologia per Toxoplasma negativa
- **Diagnosi Borreliosi di Lyme nella variante brasiliana (Sindrome di Baggio-Yoshinari).**

CASI CLINICI

CASO 2

- La sintomatologia riferita si presentava in modo ricorrente
- Trattata con ciclo di 28 giorni di Ceftriaxone 2 g/die iv , seguito da Doxicielina 100 mg x 2 die per altri 30 giorni, associata a Idrossi-Cloroquina 400 mg/die per tre mesi

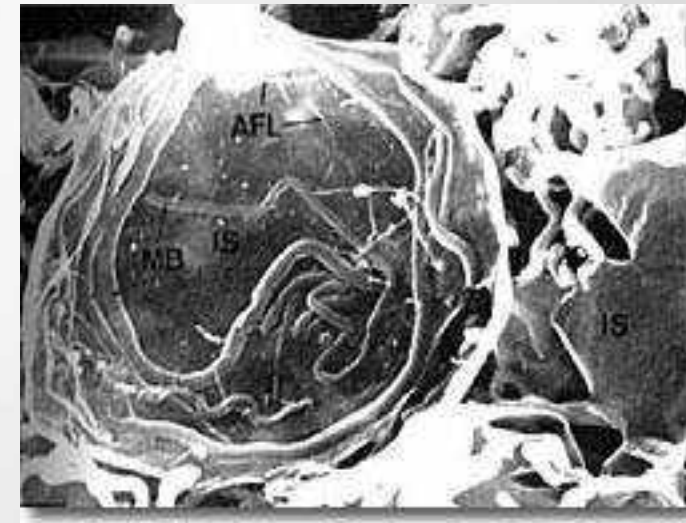
CASI CLINICI

- I due pazienti nella fase acuta della malattia avevano presentato **Erythema migrans** e sintomi simil-influenzali con **Cefalea**, dopo un episodio di puntura di zecca. ed **Erythema nodosum**.
- I test sierologici eseguiti per *B. burgdorferi* erano risultati positivi, e la PCR ricercante il gene flgE aveva confermato la diagnosi di borreliosi nel secondo caso.

BYS: conclusioni

La BYS è un' infezione causata da borrelie che mantengono in modo permanente la forma latente , tale caratteristica può giustificare le numerose particolarità osservate nella BYS:

- difficoltà nel coltivare l'agente eziologico in terreno BSK modificato;
- assenza di spirochete nella tipica presentazione elicoidale;
- bassa risposta immunologica contro *B. burgdorferi* nei pazienti affetti da BYS;
- frequenti recidive cliniche e emergenza di disturbi di tipo immune e allergico



Microscopio elettronico a scansione della forma cisti di batteri malattia di Lyme (Bradford, e Allen, 2004)



- ▶ **Se non riconosciuta e trattata precocemente, BYS può evolvere con complicazioni sistemiche ricorrenti, determinando una patologia cronica, specialmente con sintomi neurologici ed articolari, seguiti da manifestazioni di patologia autoimmune.**

- ▶ [Rosa Neto NS1](#), [Gauditano G2](#), [Yoshinari NH1](#). **Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution. Rev Bras Reumatol. 2014 Mar-Apr;54(2):148-51.**

**Grazie per
l'attenzione !**

