

## Borelioza z Lyme – zasady rozpoznawania i leczenia

### Lyme disease – principles of diagnosis and treatment

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Sławomir A. Pancewicz

Correspondence: Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-531 Białystok, Polska, e-mail: spancewicz@interia.pl

Medical University of Białystok, Department of Infectious Diseases and Neuroinfection, Poland. Head of Department: Professor Sławomir A. Pancewicz, MD, PhD

Correspondence: Medical University of Białystok, Department of Infectious Diseases and Neuroinfection, Żurawia 14, 15-531 Białystok, Poland, e-mail: spancewicz@interia.pl

#### Streszczenie

W pracy omówiono dane epidemiologiczne, obraz kliniczny, leczenie oraz metody diagnostyczne boreliozy z Lyme. Przedstawiono podstawowe manifestacje boreliozy wczesnej (*erythema migrans*, *borreliolymphoma*, *Lyme carditis*, *neuroborreliosis* i *Lyme arthritis*) i późnej (*neuroborreliosis*, *Lyme arthritis*, *acrodermatitis chronica atrophicans*). Omówiono zasady antybiotykoterapii boreliozy. Podkreślono, że najużyteczniejszymi antybiotykami są doksylicyna i ceftriakson. Zwrócono uwagę, iż w większości przypadków boreliozy rokowanie jest dobre, a antybiotykoterapia cechuje się dużą skutecznością niezależnie od stadium choroby. Do rozpoznania boreliozy niezbędne jest wykrycie swoistych przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* u pacjenta z wywiadem epidemiologicznym pokłucia przez kleszcze i objawami klinicznymi wskazującymi na chorobę z Lyme. Wyniki badań serologicznych muszą być interpretowane ostrożnie i zawsze w powiązaniu z obrazem klinicznym. Konieczne jest przestrzeganie dwuetapowego protokołu diagnostycznego: test ELISA, a następnie test Western blot. Obecność jedynie przeciwciał w surowicy, bez klinicznych cech choroby, nie musi być dowodem aktywnego zakażenia. Miano przeciwciał w surowicy nie może służyć do oceny skuteczności leczenia i nie jest wskazaniem do powtórnej antybiotykoterapii. Obecne rekomendacje podkreślają, że metody polegające na oznaczeniu chemokiny CXCL13 limfocytów B, poszukiwanie antygenów *B. burgdorferi* w płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu, poszukiwanie cysty, sferoplastów albo L-form *B. burgdorferi*, ocena subpopulacji limfocytów CD57+/CD3 oraz test transformacji limfocytów (LTT) nie mają potwierdzonego znaczenia diagnostycznego w boreliozie z Lyme.

**Słowa kluczowe:** borelioza z Lyme, metody diagnostyczne, ELISA, Western blot, PCR, leczenie

#### Abstract

The paper discusses epidemiological and clinical data as well as therapeutic and diagnostic methods with regard to Lyme disease. Main manifestations of early (*erythema migrans*, *borreliolymphoma*, *Lyme carditis*, *neuroborreliosis* and *Lyme arthritis*) and late (*neuroborreliosis*, *Lyme arthritis*, *acrodermatitis chronica atrophicans*) Lyme borreliosis are described and their treatment is discussed. The most useful antibiotics are doxycycline and ceftriaxone. It was noted that in most cases of Lyme disease the prognosis is good, and antibiotic treatment is very effective regardless of the stage of infection. Detection of specific anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in a patient with a history of a tick bite and clinical symptoms suggesting Lyme disease is necessary for diagnosis. The results of serological tests must be interpreted carefully and always in connection with the clinical picture. A seropositivity without clinical symptoms of the disease does not necessarily prove an active infection. Antibody serum titres should not be used to assess therapeutic efficacy or be regarded as an indication for a re-treatment. Current recommendations stress that detection of chemokine CXCL13, searching for *B. burgdorferi* antigens in the cerebrospinal fluid and urine, searching for *B. Burgdorferi* spheroplasts or L-forms as well as CD57+/CD3 subpopulation assessment as well as lymphocyte transformation test have no confirmed diagnostic significance in Lyme disease diagnostics.

**Key words:** Lyme disease, diagnostic methods, ELISA, Western blot, PCR, treatment

## WSTĘP

Borelioza z Lyme jest chorobą odzwierzęcą występującą endemicznie w krajach klimatu umiarkowanego północnej półkuli. Obecnie opisano 18 genogatunków krętków tworzących kompleks *Borrelia burgdorferi sensu lato*, występujących u zwierząt dziko żyjących i przenoszonych przez kleszcze. W Ameryce Północnej występują: *B. burgdorferi sensu stricto* i *B. bissettii*, w Europie *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana* i *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*, a w Azji *B. garinii*, *B. afzelii* i *B. valaisiana*. Spośród nich trzy na pewno są patogenne dla człowieka: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* i *B. afzelii*. Potencjalnie chorobotwórcze dla człowieka są też *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii* i *B. bavariensis*. W ostatnich latach zidentyfikowano nowe genogatunki *B. burgdorferi s.l.* W Europie potwierdzono występowanie *B. bavariensis* i *B. finlandensis*, w Azji *B. yangtze*, a w Ameryce Północnej *B. andersoni*, *B. californiensis*, *B. americana* i *B. carolinensis*. Występujące w Azji *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi* i *B. sinica*, a w Ameryce Północnej *B. californiensis* i *B. andersonii* nie powodują boreliozy Lyme<sup>(1-3)</sup>.

Od wielu lat obserwuje się w Europie wzrost częstości występowania chorób przenoszonych przez kleszcze, przede wszystkim: boreliozy, babeszjozy, anaplazmozy granulocytarnej, jak również kleszczowego zapalenia mózgu. Geograficzne rozprzestrzenienie i liczebność kleszczy *Ixodes ricinus*, występujących w Europie ulega systematycznej zmianie. Najwyższą liczebność tych kleszczy stwierdza się w lesie, a najmniejszą na otwartych łąkach i pastwiskach. Badania Rauter i Hartunga wskazują, że zakażenie krętkami *B. burgdorferi* postaci dorosłych kleszczy *I. ricinus* w Europie jest dwa razy wyższe niż zakażenie nimf. Za wysoki wskaźnik zakażenia kleszczy krętkami *B. burgdorferi* uważają zakażenie ponad 20% postaci dorosłych i ponad 11% nimf *I. ricinus*<sup>(4)</sup>. Badania Estrady-Peña i wsp. wskazują, że Polska należy do krajów o średnim i wysokim wskaźniku zakażenia kleszczy *I. ricinus* krętkami *B. burgdorferi*<sup>(5)</sup>.

Ryzyko zakażenia ludzi różnymi patogenami przenoszonymi przez kleszcze zależy od regionu geograficznego oraz częstości występowania patogenów w rezerwarze zwierzęcym i w kleszczach<sup>(1,6)</sup>. Tijssse-Klasen i wsp. oceniają, że ryzyko wystąpienia objawów miejscowych po pokłuciu przez kleszcza wynosi 11,4%. Ryzyko zachorowania na boreliozę po jednorazowym pokłuciu przez kleszcza szacują na poniżej 1%, natomiast ryzyko wystąpienia zachorowania na rickettsjozy, erlichiozy czy babeszjozę jest jeszcze niższe i wynosi poniżej 0,5%<sup>(7)</sup>. Ocenia się, że prawdopodobieństwo wytworzenia swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* po pokłuciu przez kleszcza wynosi 3–6%, a klinicznie jawna choroba powstaje tylko po 0,3–1,4% pokłuc przez kleszcze<sup>(6)</sup>.

W Polsce według danych Narodowego Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny liczba zachorowań na boreliozę systematycznie wzrasta – w 2012 roku zarejestrowano 8794 zachorowania (zapadalność 22,8/100 000), a w 2013 roku 12 763 zachorowania (zapadalność

## INTRODUCTION

Lyme borreliosis is a zoonotic disease endemic in temperate climate countries of the northern hemisphere. So far, 18 spirochetes of the genospecies *Borrelia burgdorferi sensu lato*, occurring in wild animals and transmitted by ticks, have been described. *B. burgdorferi sensu stricto* and *B. bissettii* are found in Northern America, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana* and *B. lusitaniae*, *B. spielmanii* occur in Europe, while *B. garinii*, *B. afzelii* and *B. valaisiana* are found in Asia. Three of the above mentioned species, i.e. *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* and *B. afzelii* are pathogenic for humans. *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii* and *B. bavariensis* are also potentially pathogenic for humans. New *B. burgdorferi s.l.* genospecies have been identified in the recent years. The occurrence of *B. bavariensis* and *B. finlandensis* was confirmed in Europe, *B. yangtze* in Asia, *B. andersoni*, *B. californiensis*, *B. americana* and *B. carolinensis* in Northern America. Asian *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi* and *B. sinica* as well as *B. californiensis* and *B. andersonii* from Northern America do not cause Lyme disease<sup>(1-3)</sup>.

An increase in the incidence of tick-borne diseases, borreliosis, babesiosis, granulocytic anaplasmosis as well as tick-borne encephalitis in particular, have been observed for years in Europe. There is a systematic change in geographical distribution and the size of *Ixodes ricinus* in European population. The highest numbers of these ticks are found in forests, whereas the smallest numbers are present in open meadows and pastures. Studies by Rauter and Hartung show that the rates of adult *I. ricinus* infection with *B. burgdorferi* in Europe are two times higher compared to nymph infection. More than 20% of *B. burgdorferi* infected *I. ricinus* adults and more than 11% of *I. ricinus* nymphs is considered high infection rate<sup>(4)</sup>. According to Estrada-Peña *et al.*, Poland belongs to countries with medium and high rates of *B. burgdorferi* infection in *I. ricinus* ticks<sup>(5)</sup>.

The risk of human infection with various tick-borne pathogens is dependent on geographical region as well as on the prevalence of these pathogens in animal reservoir and ticks<sup>(1,6)</sup>. The risk of the occurrence of local symptoms following tick bite is 11.4%, as estimated by Tijssse-Klasen *et al.* The authors further estimate that the risk of Lyme disease development following a single tick bite is less than 1%, and the risk of rickettsiosis, ehrlichiosis or babesiosis is even lower, i.e. less than 0.5%<sup>(7)</sup>. It is estimated that the probability of specific anti-*B. burgdorferi* antibody generation following a tick bite is 3–6%, and clinically evident disease develops only after 0.3–1.4% of tick bites<sup>(6)</sup>.

According to the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, the incidence of borreliosis is consistently increasing in Poland with 8794 cases reported in 2012 (incidence: 22.8/100 000) and 12 763 cases in 2013 (incidence: 33.12/100 000). The highest incidence in 2012 was reported in Podlaskie (81.4/100 000) and Warmińsko-Mazurskie voivodeships<sup>(8)</sup>.

33,12/100 000). Najwyższą zapadalność w 2012 roku zarejestrowano w województwach podlaskim (81,4/100 000) i warmińsko-mazurskim (47,9/100 000)<sup>(8)</sup>.

## POSTACIE KLINICZNE BORELIOZY Z LYME

Zakażenie krętkami *B. burgdorferi* powoduje wystąpienie różnorodnych objawów dotyczących głównie skóry, układu nerwowego, mięśniowo-szkieletowego i, rzadziej, mięśnia sercowego.

### RUMIEŃ WĘDRUJĄCY

*Erythema migrans* (EM) jest charakterystycznym objawem wczesnego zlokalizowanego zakażenia i występuje najczęściej w ciągu miesiąca od pokłucia przez kleszcze (3 do 30 dni od zakażenia). Jest klinicznym dowodem boreliozy z Lyme. Rozpoczyna się jako plamka lub grudka, szybko powiększa się obwodowo, często ma przejaśnienie w środku. Znaczenie diagnostyczne ma rumień o średnicy większej niż 5 cm. W tym stadium choroby mogą nie mieć żadnych innych objawów. Niekiedy jednak występują: gorączka, bóle mięśni, stawów, bóle głowy, powiększenie węzłów chłonnych, sztywność karku, co jest interpretowane jako dowód rozsiewu krętków w zakażonym organizmie. Diagnostyka serologiczna nie ma istotnego znaczenia w typowych przypadkach rumienia wędrującego, gdyż do rozpoznania wystarczająca jest obecność charakterystycznej zmiany skórnej w połączeniu z wywiadem pokłucia przez kleszcza. U osób nieleczonych antybiotykami rumień spontanicznie cofa się w ciągu od kilku dni do kilku tygodni (średnio w ciągu 4 tygodni)<sup>(1,6,9,10)</sup>.

### BORRELIAL LYMPHOMA

Jest rzadką postacią boreliozy z Lyme występującą głównie w Europie. Ujawnia się jako pojedynczy, niebolesny guzek barwy sinoczerwonej zlokalizowany na płatku ucha, małżowinie usznej, brodawce sutkowej lub mosznie. Zmiana pojawia się w ciągu 2 miesięcy od zakażenia i występuje u około 2% chorych. Może ustępować samoistnie, ale nieleczona antybiotykami może utrzymywać się lub nawracać, prowadząc do trwałych następstw. Ta postać kliniczna boreliozy wymaga potwierdzenia badaniami serologicznymi<sup>(1,6,9,11)</sup>.

### ZAPALENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO

*Lyme carditis* rozpoznaje się u 4–10% chorych z Ameryki Północnej i 0,5–4% pacjentów z Europy. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Ta postać kliniczna boreliozy występuje we wczesnej, rozsianej fazie choroby, średnio około 21. dnia od zakażenia, choć okres ten może wahać się od 1 tygodnia do 7 miesięcy. Charakterystycznymi cechami zajęcia serca w przebiegu zakażenia krętkiem *B. burgdorferi* są ostry początek choroby oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego w postaci: bloku

## CLINICAL FORMS OF LYME DISEASE

Infection with *B. burgdorferi* spirochetes results in a variety of symptoms mostly affecting the skin, nervous and musculoskeletal systems as well as, less frequently, the heart muscle.

### ERYTHEMA MIGRANS

Erythema migrans (EM) is a characteristic symptom of early localized infection and most typically develops in the month following a tick bite (3 up to 30 days after getting infected). EM is a clinical evidence of Lyme disease. It usually begins as a spot or a papule, which quickly expands peripherally and whose central area is frequently brighter. Erythema of more than 5 cm in diameter is of diagnostic value. At this stage, patients may not experience any other symptoms. However, symptoms like fever, muscle and joint pain, swollen lymph nodes and neck stiffness may occur, which is interpreted as a sign of spirochete spread in an infected organism. Serological diagnostics has no significant relevance in typical cases of migratory erythema as the presence of a characteristic skin lesion combined with a history of tick bite is sufficient for a diagnosis. Spontaneous regression of erythema within several days up to several weeks (4 weeks on average) is observed in patients not treated with antibiotics<sup>(1,6,9,10)</sup>.

### BORRELIAL LYMPHOMA

This rare form of Lyme disease primarily occurs in Europe. It manifests itself through a single, painless, bluish-red nodule located on the ear lobe, auricle, nipple or scrotum. The lesion develops in about 2% of patients, within two months of getting infected. It may resolve spontaneously, but if left untreated with antibiotics, the condition may persist or recur, resulting in permanent consequences. This clinical form of borreliosis requires confirmation through serological testing<sup>(1,6,9,11)</sup>.

### LYME CARDITIS

Lyme carditis is diagnosed in 4–10% of patients from North America and 0.5–4% of patients from Europe. The condition is more frequent in males than in females. This clinical form of borreliosis develops at an early disseminated stage of the disease, usually about 21 days after getting infected. This period, however, may range from 1 week up to 7 months. Characteristic features of cardiac involvement in the course of *B. burgdorferi* infection include acute onset of the disease as well as atrioventricular conduction abnormalities in the form of: first degree, second degree and complete atrioventricular block as well as bundle branch block or block of the impulse-conduction system. Furthermore, though less frequently, myocarditis, pericarditis, mild heart failure or chronic dilated cardiomyopathy may develop. These inflammatory lesions of the cardiac muscle are

przedsionkowo-komorowego I stopnia, II stopnia i bloku całkowitego, jak również bloku odnog pęczka Hisa lub bloków wiązek układu bódźoprzewodzącego. Rzadziej może również dochodzić do zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia, łagodnej niewydolności mięśnia sercowego, przewlekłej zastoinowej kardiomiopatii. Przyczyną zmian zapalnych mięśnia sercowego jest obecność krętków *B. burgdorferi* w czasie spirochetemii występującej stosunkowo szybko po zakażeniu. Rokowanie jest dobre, u ponad 90% chorych zaburzenia ustępują po leczeniu<sup>(1,6,9,12)</sup>.

## ZAPALENIE STAWÓW

Lyme arthritis (LA) jest częstą manifestacją zakażenia *B. burgdorferi*. Występuje zarówno we wczesnym rozsianym stadium boreliozy, jak i w stadium zakażenia późnego. W Stanach Zjednoczonych, gdzie zakażenie powoduje *B. burgdorferi sensu stricto*, u około 60% nieleczonych chorych z EM występują przemijające objawy zapalenia jednego lub wielu stawów, a w Europie, gdzie czynnikiem wywołującym boreliozę częściej jest *B. garinii* i *B. afzelii*, zapalenie stawów obserwuje się tylko u 3–25% chorych. Około 10% chorych wykazuje przetrwałe, antybiotykooporne zapalenie stawów, z objawami utrzymującymi się mimo standardowej, a nawet wielokrotnie powtarzanej antybiotykoterapii. Rozróżnienie pomiędzy tymi sytuacjami umożliwia ocena obecności DNA *B. burgdorferi* w płynie stawowym lub synowium<sup>(1,6,13,14)</sup>. W związku z tym, że występowanie *B. burgdorferi sensu stricto*, mającej powinowactwo do stawów, w Europie jest rzadsze, zapalenie stawów w przebiegu boreliozy rozpoznaje się rzadziej niż w USA. LA najczęściej dotyczy stawów kolanowych, rzadziej ramiennie-barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, biodrowych i skokowych, a bardzo rzadko zajmuje stawy skroniowo-żuchwowe i drobne stawy rąk i stóp. Zwykle obserwuje się obrzęk i wzmożone ucieplenie objętych procesem chorobowym stawów. Boreliozowe zapalenie stawów przebiega najczęściej bez nadżerek, natomiast przewlekłe antybiotykooporne zapalenie stawów – z nadżerkami i zniszczeniem chrząstki stawowej<sup>(1,6,13,14)</sup>.

Objawy LA ustępują po doustnym leczeniu doksycyliną przez 1–2 miesiące i miesięcznym leczeniu dożylnym ceftriaksonem. Jeśli mimo leczenia antybiotykami objawy utrzymują się przez 3 miesiące, może to wskazywać na antybiotykooporne zapalenie stawów. W takiej sytuacji badaniem rozstrzygającym o konieczności dalszego leczenia antybiotykami jest stwierdzenie DNA *B. burgdorferi* w płynie stawowym. Jeśli nie wykazuje się DNA krętków, należy rozważyć leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi lub steroidami oraz konieczność wykonania synowektomii<sup>(1,6,9,13,14)</sup>.

## NEUROBORELIOZA

*Neuroborreliosis* (NB) jest najczęstszą postacią rozsianego zakażenia *B. burgdorferi* w Europie; u chorych w USA jest rzadziej rejestrowana. Obejmuje zarówno ośrodkowy,

caused by the presence of *B. burgdorferi* spirochetes during spirochetemia, which develops quite rapidly after getting infected. Prognosis is good with disorders resolving after treatment in more than 90% of patients<sup>(1,6,9,12)</sup>.

## LYME ARTHRITIS

Lyme arthritis (LA) is a frequent manifestation of *B. burgdorferi* infection. It develops both in the early disseminated stage of borreliosis as well as in the late stage of infection. In the United States, where infections are caused by *B. burgdorferi sensu stricto*, transient symptoms of arthritis involving one or more joints are experienced by 60% of untreated EM patients, whereas in Europe, where *B. garinii* and *B. afzelii* are more common causative agents of Lyme disease, arthritis is observed in only 3–25% of patients. About 10% of patients experience persistent, antibiotic-resistant arthritis with symptoms maintained despite standard, and even repeatedly used antibiotic therapy. Determination of *B. burgdorferi* DNA in the synovial fluid and membrane allows to distinguish between these two conditions<sup>(1,6,13,14)</sup>. As *B. burgdorferi sensu stricto*, which typically occurs in the United States, is less frequently found in Europe, Lyme disease-associated arthritis is diagnosed in Europe less frequently as compared to the USA. Knees are most commonly affected by LA, less commonly arm and shoulder joints, elbow, wrist and hip joints or tarsal joint, while temporomandibular joints as well as hand and foot joints are very rarely affected. Usually swelling and increased temperature in the affected joints are observed. Typically no erosions develop in the course of Lyme arthritis, whereas antibiotic-resistant arthritis involves erosions and cartilage damage<sup>(1,6,13,14)</sup>.

LA symptom regression is achieved following oral doxycycline treatment for 1–2 months and intravenous ceftriaxone administration for one month. If the symptoms persist for 3 months despite antibiotic therapy, it may indicate antibiotic-resistant arthritis. In this case, identification of *B. burgdorferi* DNA in the synovial fluid determines the need for further antibiotic treatment. If no spirochaetal DNA is found, treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs or synovectomy procedure should be considered<sup>(1,6,9,13,14)</sup>.

## NEUROBORELIOZIS

Neuroborreliosis (NB) is the most common form of disseminated *B. burgdorferi* infection in Europe, whereas it is seen less frequently in the US. It affects both, central and peripheral nervous system. Although neuroborreliosis may be caused by all three *B. burgdorferi* species, *B. garinii* is mostly isolated from the cerebrospinal fluid of European patients (up to 72%), whereas *B. afzelii* (up to 28%) and *B. burgdorferi sensu stricto* are far less common<sup>(1,6,15)</sup>. Early disseminated neuroborreliosis may involve palsy of the cranial nerves, facial nerves in particular, which may be accompanied by inflammatory cerebrospinal fluid (CSF). Cranial nerve VII palsy lasts several weeks. The condition



	<b>Borelioza</b> <i>Lyme disease</i>	<b>Zmiany patologiczne</b> <i>Pathological lesions</i>	<b>Antybiotyk</b> <i>Antibiotic</i>	<b>Droga podania</b> <i>Route of administration</i>	<b>Dawka</b> <i>Dose</i>	<b>Czas leczenia</b> <i>Treatment duration</i>
Wczesna <i>Early</i>	<i>Erythema migrans</i>	Lokalny stan zapalny <i>Local inflammation</i>	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Amoksylicyna <i>Amoxycycline</i> Cefuroxim axetyl	<i>p.o.</i>  <i>p.o.</i>  <i>p.o.</i>	2 × 100 mg  1,5–2,0 g/24 h  2 × 500 mg	14–21 dni <i>14–21 days</i> 14–21 dni <i>14–21 days</i> 14–21 dni <i>14–21 days</i>
	<i>Borrelial lymphoma</i>	Gęste nacieczenie skóry komórkami plazmatycznymi, makrofagami, niekiedy kwasochłonnymi <i>Dense skin infiltration with plasmatic cells, macrophages, sometimes eosinophils</i>	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Amoksylicyna <i>Amoxycycline</i> Cefuroxim axetyl	<i>p.o.</i>  <i>p.o.</i>  <i>p.o.</i>	2 × 100 mg  1,5–2,0 g/24 h  2 × 500 mg	14–24 dni <i>14–24 days</i> 14–21 dni <i>14–21 days</i> 14–21 dni <i>14–21 days</i>
	<i>Lyme carditis</i>	Naciek z komórek limfocytarnych, plazmatycznych, uszkodzenie i martwica miocytów. Blok przedsionkowo-komorowy I, II i III stopnia, niekiedy <i>myopericarditis</i> <i>Lymphocytic and plasma cell infiltration, myocyte damage and necrosis. 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degree atrioventricular block, sometimes myopericarditis</i>	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Amoksylicyna <i>Amoxycycline</i> Ceftriakson <i>Ceftriaxone</i>	<i>p.o./i.v.</i>  <i>p.o./i.v.</i>  <i>i.v.</i>	2 × 100 mg  1,5–2,0 g/24 h  2,0 g/24 h	Do 28–30 dni <i>Up to 28–30 days</i> 28–30 dni <i>28–30 days</i> 28–30 dni <i>28–30 days</i>
	Neuroborelioza wczesna <i>Early neuroborreliosis</i> Porażenie nerwów czaszkowych <i>Cranial nerve palsy</i> Meningitis lub radiculopathia <i>Meningitis or radiculopathia</i>	Neuritis	Doksycyklina <i>Doxycycline</i>	<i>p.o.</i>	2 × 100 mg	14–28 dni <i>14–28 days</i>
		Meningitis, vasculitis	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Ceftriakson <i>Ceftriaxone</i>	<i>p.o.</i>  <i>i.v.</i>	2 × 100 mg  2 g/dobę <i>2.0 g/ day</i>	14–28 dni <i>14–28 days</i> 14–28 dni <i>14–28 days</i>
	<i>Lyme arthritis bez objawów neurologicznych</i> <i>Lyme arthritis with no neurological symptoms</i>	Objętk, ograniczenie ruchomości stawów. <i>Monoarthritis, oligoarthritis, polyarthritis</i> <i>Swelling, limited joint movement.</i>	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Ceftriakson <i>Ceftriaxone</i>	<i>p.o.</i>  <i>i.v.</i>	2 × 100 mg  2,0 g/dobę <i>2.0 g/ day</i>	28 dni <i>28 days</i> 28 dni <i>28 days</i>
	Nawrót LA po leczeniu <i>p.o.</i> <i>LA relapse after p.o. treatment</i>	<i>Monoarthritis, oligoarthritis, polyarthritis</i>	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Ceftriakson <i>Ceftriaxone</i>	<i>p.o.</i>  <i>i.v.</i>	2 × 100 mg  2,0 g/dobę <i>2.0 g/ day</i>	28 dni <i>28 days</i> 28 dni <i>28 days</i>
Późna <i>Late</i>	Neuroborelioza późna <i>Late neuroborreliosis</i>	Meningitis, occlusive vasculitis, cerebral infarct	Ceftriakson <i>Ceftriaxone</i>	<i>i.v.</i>	2,0 g/dobę <i>2.0 g/ day</i>	21–28 dni <i>21–28 days</i>
	Meningoencephalitis, meningoencephalomyelitis					
	<i>Lyme arthritis</i>	Objętk, ograniczenie ruchomości stawów. <i>Monoarthritis, oligoarthritis, polyarthritis</i> <i>Swelling, limited joint movement.</i>	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Ceftriakson <i>Ceftriaxone</i>	<i>p.o.</i>  <i>i.v.</i>	2 × 100 mg  2,0 g/dobę <i>2.0 g/ day</i>	28 dni <i>28 days</i> 28 dni <i>28 days</i>
	<i>Acrodermatitis chronica atrophicans</i>	Gęste nacieczenie skóry limfocytami, histiocytami i plazmocytami, objętk i stopniowy zanik epidermiczny <i>Dense skin infiltration with lymphocytes, histiocytes and plasmocytes, swelling and gradual epidermal atrophy</i>	Doksycyklina <i>Doxycycline</i> Amoksylicyna <i>Amoxycycline</i> Cefuroxim axetyl  Ceftriakson <i>Ceftriaxone</i>	<i>p.o.</i>  <i>p.o.</i>  <i>p.o.</i>  <i>i.v.</i>	2 × 100 mg  1,5–2,0 g/24 h  2 × 500 mg  2,0 g/dobę <i>2.0 g/ day</i>	14–21 dni <i>14–21 days</i> 14–21 dni <i>14–21 days</i> 14–21 dni <i>14–21 days</i> 14–21 dni <i>14–21 days</i>

A. Leczenie dzieci jak dorosłych z uwzględnieniem przeciwwskazań do stosowania doksycykliny.

A. Treatment of adults and children accounting for contraindications for doxycycline.

B. W tabeli nie uwzględniono penicyliny ze względu na jej niedostępność.

B. The table does not include penicillin due to its unavailability.

1. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.*: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.
2. Miklosy J: Chronic or late Lyme neuroborreliosis: analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. *Open Neurol J* 2012; 6: 146–157.
3. Girschick HJ, Morbach H, Tappe D: Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 258.
4. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V *et al.*; European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8–16.
5. Flisiak R, Panczewicz S: Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 193–199.

Tab. 1. Leczenie boreliozy z Lyme  
Tab. 1. Treatment of Lyme disease

jak i obwodowy układ nerwowy. Wszystkie trzy gatunki *B. burgdorferi* mogą być przyczyną neuroborreliozy, jednak w Europie najczęściej z płynu mózgowo-rdzeniowego chorych izoluje się *B. garinii* (do 72%), a wyraźnie rzadziej *B. afzelii* (do 28%) i *B. burgdorferi sensu stricto*<sup>(1,6,15)</sup>. W stadium wczesnym rozsianym neuroborreliozą może przebiegać jako: porażenie nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu twarzowego, którym mogą towarzyszyć zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Porażenie nerwu VII trwa kilka tygodni. Ocenia się, że jest to 2–25% przypadków neuroborreliozy u chorych z terenów endemicznych. Porażenie innych nerwów czaszkowych, w tym nerwu odwodzącego i nerwów węchowych, występuje rzadko. Każde porażenie nerwu VII musi być leczone antybiotykami w celu zapobieżenia dalszemu rozwojowi boreliozy. Leczenie doustne antybiotykiem jest efektywne, a stosowanie sterydów nie przyspiesza cofania się porażenia<sup>(1,9,15–17)</sup>. Innymi postaciami neuroborreliozy są porażenie korzeni nerwowych lub pojedynczych nerwów obwodowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*), zapalenie mózgu (*encephalitis*) lub zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*). Natomiast w stadium późnym neuroborreliozą może przebiegać jako zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*) o powolnym, postępującym przebiegu z zajęciem istoty białej. Choroba może przypominać stwardnienie rozsiane, które należy wykluczyć poprzez badanie PMR i obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*. Przewlekły postępujący *meningoencephalitis* obserwuje się u około 5% chorych z neuroborreliozą. Rzadką postacią neuroborreliozy, bardzo trudną do rozpoznania, jest *cerebral borrelial vasculitis*<sup>(1,9,15,16)</sup>.

W okresie boreliozy późnej neuroborreliozą może także przebiegać pod postacią obwodowej neuropatii charakteryzującej się zaburzeniami czucia, parestezjami, bólami korzeniowymi, a niekiedy również niedowładami<sup>(1,6,9,15,16,18)</sup>.

Objawy neuroborreliozy są zbyt niespecyficzne i dlatego jej rozpoznanie musi być potwierdzone obecnością pleocytozy w PMR i wewnątrzoponową produkcją przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* zarówno w klasie IgM, jak i IgG. Jednak indeks produkcji przeciwciał we wczesnym stadium choroby może być negatywny i wtedy kryterium obecności procesu zapalnego stanowi obecność pleocytozy w PMR. Należy jednak pamiętać, iż wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał może utrzymywać się jeszcze przez nawet kilka miesięcy po ustąpieniu stanu zapalnego<sup>(1,6,9,15,16,18)</sup>. Priem i wsp. wskazują, że jedynie 16% chorych z rozpoznaniem neuroborreliozy podawało przebieg w przeszłości rumienia wędrującego<sup>(13)</sup>.

Zgodnie z rekomendacjami European Federation of Neurological Societies (EFNS) pewne rozpoznanie neuroborreliozy może być ustalone, jeśli spełnione są następujące kryteria: chory ma objawy neurologiczne przemawiające za neuroborreliozą, w PMR stwierdza się pleocytozę i wewnątrzoponową produkcję przeciwciał p. *B. burgdorferi*. Natomiast możliwe rozpoznanie neuroborreliozy można ustalić, jeśli spełnione są przynajmniej dwa z trzech poniższych

jest estymowane do 2–25% przypadków neuroborreliozy z terenów endemicznych. Palsy innych nerwów, w tym nerwu VII, są rzadkie. Każdy palsy wymaga leczenia antybiotykami w celu zapobieżenia dalszemu rozwojowi choroby. Leczenie doustne antybiotykiem jest efektywne, a stosowanie sterydów nie przyspiesza cofania się porażenia<sup>(1,9,15–17)</sup>. Inne formy neuroborreliozy to: porażenie nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu twarzowego, którym mogą towarzyszyć zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Porażenie nerwu VII trwa kilka tygodni. Ocenia się, że jest to 2–25% przypadków neuroborreliozy u chorych z terenów endemicznych. Porażenie innych nerwów czaszkowych, w tym nerwu odwodzącego i nerwów węchowych, występuje rzadko. Każde porażenie nerwu VII musi być leczone antybiotykami w celu zapobieżenia dalszemu rozwojowi boreliozy. Leczenie doustne antybiotykiem jest efektywne, a stosowanie sterydów nie przyspiesza cofania się porażenia<sup>(1,9,15–17)</sup>. Innymi postaciami neuroborreliozy są porażenie korzeni nerwowych lub pojedynczych nerwów obwodowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*), zapalenie mózgu (*encephalitis*) lub zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*). Natomiast w stadium późnym neuroborreliozą może przebiegać jako zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*) o powolnym, postępującym przebiegu z zajęciem istoty białej. Choroba może przypominać stwardnienie rozsiane, które należy wykluczyć poprzez badanie PMR i obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*. Przewlekły postępujący *meningoencephalitis* obserwuje się u około 5% chorych z neuroborreliozą. Rzadką postacią neuroborreliozy, bardzo trudną do rozpoznania, jest *cerebral borrelial vasculitis*<sup>(1,9,15,16)</sup>.

Neuroborreliozą w stadium późnym może także przebiegać pod postacią obwodowej neuropatii charakteryzującej się zaburzeniami czucia, parestezjami, bólami korzeniowymi, a niekiedy również niedowładami<sup>(1,6,9,15,16,18)</sup>.

Objawy neuroborreliozy są zbyt niespecyficzne i dlatego jej rozpoznanie musi być potwierdzone obecnością pleocytozy w PMR i wewnątrzoponową produkcją przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* zarówno w klasie IgM, jak i IgG. Jednak indeks produkcji przeciwciał we wczesnym stadium choroby może być negatywny i wtedy kryterium obecności procesu zapalnego stanowi obecność pleocytozy w PMR. Należy jednak pamiętać, iż wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał może utrzymywać się jeszcze przez nawet kilka miesięcy po ustąpieniu stanu zapalnego<sup>(1,6,9,15,16,18)</sup>. Priem *et al.* wykazują, że jedynie 16% chorych z rozpoznaniem neuroborreliozy podawało historię migrującego erytema<sup>(13)</sup>.

Zgodnie z rekomendacjami European Federation of Neurological Societies (EFNS), pewne rozpoznanie neuroborreliozy może być ustalone, jeśli spełnione są następujące kryteria: chory ma objawy neurologiczne przemawiające za neuroborreliozą, w PMR stwierdza się pleocytozę i wewnątrzoponową produkcję przeciwciał p. *B. burgdorferi*. Natomiast możliwe rozpoznanie neuroborreliozy można ustalić, jeśli spełnione są przynajmniej dwa z trzech poniższych

### ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) jest czerwonym lub blawym czerwonym ogniskiem, które najczęściej pojawia się kilka lat po zakażeniu (średnio po 10 latach). ACA jest postacią przewlekłą, długotrwałą i zwykle postępującą formą boreliozy, częściej spotykaną w Europie niż w USA. Występuje u osób starszych, szczególnie kobiet. Objawy mogą dotyczyć twarzy i tułowia. ACA może być towarzyszona przez neuropatię wielokłąkową, jeśli

kryteriów: występuje neuropatia obwodowa, jest rozpoznane przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn (ACA) i są obecne we krwi przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi*.

### PRZEWLEKŁE ZANIKOWE ZAPALENIE SKÓRY

*Acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA) jest czerwoną lub sinoczerwoną zmianą występującą najczęściej na skórze dystalnych części kończyn, pojawiającą się kilka lub kilkanaście lat po zakażeniu (średnio po 10 latach). Jest to przewlekła, długotrwała, zwykle postępująca postać choroby z Lyme, opisywana częściej w Europie niż w USA, u pacjentów w starszym wieku, częściej u kobiet. Zmiany skórne mogą pojawiać się również na twarzy i tułowi. Niekiedy ACA towarzyszy polineuropatia i wtedy chorzy skarżą się na bóle, świąd i parestezje. Najczęściej przyczyną ACA jest zakażenie *B. afzelii*, rzadziej zakażenie *B. burgdorferi sensu stricto* i *B. garinii*<sup>(1,6,9,15,18,19)</sup>.

U dzieci i dorosłych późna borelioza przebiega podobnie, jednak u dzieci rzadziej występuje ACA i zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. W tej grupie pacjentów najczęściej występuje epizodyczne lub przewlekłe zapalenie stawów (*oligoarthritis*). Natomiast manifestacje neurologiczne: polineuropatia, *encephalomyelitis* i uszkodzenie nerwów czaszkowych są częstsze u dorosłych<sup>(1,6)</sup>.

### REINFEKCJA

Zakażenie *B. burgdorferi sensu lato* nie powoduje trwałej odporności. Opisano dobrze udokumentowane przypadki ponownego zachorowania na boreliozę, zwłaszcza u pacjentów pochodzących z obszarów endemicznych. Do rozpoznania reinfekcji konieczne jest wykazanie serokonwersji między ostrą fazą choroby a fazą rekonwalescencji<sup>(1,6,9,20)</sup>.

### ROZPOZNANIE

Rozpoznanie boreliozy z Lyme musi opierać się na kryteriach klinicznych, z których najważniejsze są historia pokłucia przez kleszcze i objawy kliniczne. Diagnostyka laboratoryjna opiera się na „dwuetapowym protokole diagnostycznym” polegającym na wykrywaniu swoistych przeciwciał metodą immunoenzymatyczną oraz techniką Western blot, najlepiej z antygenami rekombinowanymi (p100, p58, p41i, VlsE, OspC, DbpA), zamiast antygenów z lizatu komórkowego. Metody ELISA i Western blot mają podobną czułość w badaniu przeciwciał, ale swoistość metody Western blot jest wyższa, ponieważ interpretacja oparta jest na stwierdzeniu obecności specyficznych immunoreaktywnych pasków<sup>(1,6,9,15,21)</sup>.

Wyniki fałszywie dodatnie w teście ELISA dotyczą przede wszystkim przeciwciał w klasie IgM i są spowodowane obecnością słabo reaktywnych przeciwciał przeciwko antygenom 41-kDA i OspC w surowicy osób chorujących na inne zakaźne i niezakaźne choroby. Takie wyniki mogą występować m.in. u chorych z kiłą i innymi krętkowicami,

complains of pain, itching and paresthesias. ACA is most commonly caused by *B. afzelii* infection, less frequently by *B. burgdorferi sensu stricto* or *B. garinii* infection<sup>(1,6,9,15,18,19)</sup>. Although the course of late Lyme disease is similar for adults and children, ACA and central nervous system involvement are less common in the latter. This group of patients most frequently experiences episodic or chronic oligoarthritis, whereas neurological manifestations such as polyneuropathy, encephalomyelitis and cranial nerve damage are more common in adult patients<sup>(1,6)</sup>.

### REINFECTION

*B. burgdorferi sensu lato* infection does not result in permanent immunity. Well-documented cases of Lyme disease reinfection, especially in patients from endemic regions, have been described. Demonstrating seroconversion between acute and convalescent phase of the disease is essential for the diagnosis of reinfection<sup>(1,6,9,20)</sup>.

### DIAGNOSIS

Lyme disease diagnosis should be based on clinical criteria of which the history of tick bite and clinical symptoms are most important. Laboratory diagnostics is based on a “two-stage diagnostic protocol” involving detection of specific antibodies using an immunoenzymatic technique and Western blot, preferably with recombinant antigens (p100, p58, p41i, VlsE, OspC, DbpA) instead of cell lysate antigens. Although ELISA and Western blotting have similar sensitivity in antibody testing, Western blotting has higher specificity as the interpretation is based on the presence of specific immunoreactive strips<sup>(1,6,9,15,21)</sup>.

False positive results in the ELISA assay first of all relate to IgM class antibodies and result from the presence of poorly reactive antibodies against 41-kDA and OspC antigens in blood serum of patients with infectious and non-infectious diseases. Such results may be observed among others in patients with syphilis and other spirochaetoses, bacterial endocarditis, rheumatoid arthritis, infectious mononucleosis, autoimmune diseases, *Helicobacter pylori* infection<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

IgM antibody production begins in weeks 3 to 4, reaching maximum in weeks 6 to 8. Unfortunately, persistent IgM antibodies may last up to 10 years following effective treatment. IgG antibody production begins in weeks 4 to 6, reaching maximum in months 4 to 6. High titres of these antibodies are maintained for many years<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Modern serological tests (so called third-generation assays) use recombinant antigens, in particular p83/100 protein (late stage marker), p41int protein (the internal part of the flagellin molecule – relatively low significance due to cross-reactions with the flagellin of other bacterial species), outer membrane proteins OspA, OspC, p39 as well as p17, p58, p14, p30 and p43 proteins. The applied tests should include VlsE antigen (having a constant sequence between different species) or

	<b>Borelioza</b> <i>Lyme disease</i>	<b>Objawy</b> <i>Symptoms</i>	<b>Badania laboratoryjne</b> <i>Laboratory evaluation</i>	<b>Badanie metodą PCR</b> <i>PCR assay</i>
Wczesna <i>Early</i>	Erythema migrans	Rumień w miejscu pokłucia w czasie do miesiąca od pokłucia, niekiedy rumień mnogi <i>Erythema at the site of the tick bite up to one month following the bite, multiple erythema also possible</i>	Nie wykonywać badań serologicznych <i>No need to perform serological tests</i>	Wycinek skóry z obrzeża rumienia <i>Skin specimen from the rim of erythema</i>
	Borrelial lymphoma	Sinoczerwony guzek na płątku ucha, mosznie, brodawce sutkowej. Przebyty lub obecny EM <i>Bluish-red nodule located on the ear lobe, scrotum or nipple. Past or present EM</i>	ELISA. Obecne IgG i/lub IgM ELISA. <i>Presence of IgG and/or IgM</i>	
	Wczesna neuroborelioza <i>Early neuroborreliosis</i>	<i>Meningoradiculitis, meningitis.</i> Porażenie nerwu VII i ewentualnie innych nerwów czaszkowych <i>Meningoradiculitis, meningitis. Nerve VII or other cranial nerve palsy</i>	W płynie mózgowo-rdzeniowym pleocytoza limfocytarna. ELISA IgM i/lub narastanie miana IgG w surowicy. Wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał przeciwko <i>B. burgdorferi</i> <i>CSF lymphocytic pleocytosis. ELISA IgM and/or increasing IgG serum titres. Intrameningeal production of anti-B. burgdorferi antibodies</i>	Płyn mózgowo-rdzeniowy <i>Cerebrospinal fluid</i>
	Lyme carditis	EM przebyty lub obecny. Blok przedsionkowo-komorowy. Zaburzenie rytmu serca, <i>myocarditis</i> lub <i>pancarditis</i> <i>Past or present EM. Atrioventricular block. Cardiac rhythm abnormalities, myocarditis or pancarditis</i>	ELISA. Przeciwciała IgM + IgG (narastanie miana IgG) ELISA. <i>Antibodies IgM + IgG (increasing titre of IgG)</i>	
	Lyme arthritis	Obrzęk, ograniczenie ruchomości stawów. <i>Monoarthritis, oligoarthritis, polyarthritis</i> <i>Swelling, limited joint movement. Monoarthritis, oligoarthritis, polyarthritis</i>	ELISA. Przeciwciała IgG i ewentualnie IgM ELISA. <i>IgG and possibly IgM antibodies</i>	Płyn stawowy <i>Synovial fluid</i>
Późna <i>Late</i>	Neuroborelioza <i>Neuroborreliosis</i>	<i>Encephalomyelitis. Radiculoneuritis. Meningitis, occlusive vasculitis, cerebral infarct</i>	ELISA. Przeciwciała IgM i/lub narastanie miana IgG w surowicy. Wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał. Pleocytoza limfocytarna ELISA. <i>IgM antibodies and/or increasing IgG serum titre. Intrameningeal production of antibodies. Lymphocytic pleocytosis</i>	Płyn mózgowo-rdzeniowy <i>Cerebrospinal fluid</i>
		Polineuropatia obwodowa <i>Peripheral polyneuropathy</i>	Przeciwciała IgG w surowicy <i>IgG antibodies in the serum</i>	
	Lyme arthritis	Obrzęk, ograniczenie ruchomości stawów. <i>Monoarthritis, oligoarthritis, polyarthritis</i> <i>Swelling, limited joint movement. Monoarthritis, oligoarthritis, polyarthritis</i>	ELISA. Przeciwciała IgG w surowicy ELISA. <i>IgG antibodies in the serum</i>	Płyn stawowy <i>Synovial fluid</i>
	Acrodermatitis chronica atrophicans	Skóra sinoczerwona, stopniowy zanik skóry <i>Bluish-red skin, gradual cutaneous atrophy</i>	ELISA. Przeciwciała IgG w surowicy. Badanie histopatologiczne wycinka skórnoego ELISA. <i>IgG antibodies in the serum. Histopathological examination of skin sample</i>	Wycinek skóry ze zmiany <i>Skin lesion specimen</i>

- Huppertz HI, Bartmann P, Heinger U *et al.*; Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health: Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1619–1624.
- Brouqui P, Bacellar F, Baranton G *et al.*; ESCMID Study Group on Coxiella, Anaplasma, Rickettsia and Bartonella; European Network for Surveillance of Tick-Borne Diseases: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1108–1132.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.*: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.
- Girschick HJ, Morbach H, Tappe D: Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 258.
- Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V *et al.*; European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8–16.
- Flisiak R, Pancewicz S: Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 193–199.

Tab. 2. Diagnostyka boreliozy z Lyme

Tab. 2. Lyme disease diagnostics



bakteryjnym zapaleniem wsierdza, reumatoidalnym zapaleniem stawów, mononukleozą zakaźną, chorobami autoimmunologicznymi, zakażeniem *Helicobacter pylori*<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>. Produkcja przeciwciał IgM rozpoczyna się w 3.–4. tygodniu, ze szczytem w 6.–8. tygodniu. Niestety przetrwałe przeciwciała IgM mogą utrzymywać się nawet 10 lat po skutecznym leczeniu. Natomiast produkcja przeciwciał IgG rozpoczyna się w 4.–6. tygodniu, osiągając maksymalny poziom w 4.–6. miesiącu. Wysokie miano tych przeciwciał utrzymuje się przez wiele lat<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

W nowoczesnych testach serologicznych (tzw. testy trzeciej generacji) wykorzystuje się antygeny rekombinowane, zwłaszcza białko p83/100 (wskaźnik późnej fazy choroby), p41int (wewnętrzna część cząsteczki flageliny – stosunkowo niewielkie znaczenie ze względu na reakcje krzyżowe z flageliną innych gatunków bakterii), białka błony zewnętrznej OspA, OspC, p39 oraz białka p17, p58, p14, p30 i p43. Stosowane testy powinny zawierać antygen VlsE (o stałej sekwencji pomiędzy różnymi genogatunkami) lub antygeny wszystkich trzech chorobotwórczych genogatunków *B. burgdorferi s.l.* Antygeny OspC i VlsE są najważniejsze dla wykrywania przeciwciała IgM. Synteza antygeny VlsE, charakterystycznego dla późniejszej fazy zakażenia, rozpoczyna się, gdy ustaje synteza antygeny OspC. W pierwszym miesiącu choroby większą czułość wykazuje badanie na obecność przeciwciał IgM, później rozpoznanie powinno być potwierdzone wykryciem swoistych IgG (najważniejszy antygen to VlsE)<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Swoiste przeciwciała w klasie IgM mogą utrzymywać się przez kilka lat, nawet po leczeniu antybiotykami. Ich obecność w późnej boreliozie nie ma znaczenia diagnostycznego i nie rozstrzyga o czynnym procesie chorobowym ani nie jest dodatkowym wskazaniem do leczenia. Przeciwciała w klasie IgG utrzymują się najczęściej przez wiele lat po przebytej infekcji, choć ich miano w badaniu metodą ELISA lub ilość prążków w badaniu metodą Western blot wykazuje tendencję do powolnego spadku. Większość chorych z wczesną rozsianą boreliozą jest seropozytywna (silna reaktywność IgM dla OspC w metodzie Western blot). Serokonwersja następuje zwykle po 2 tygodniach od początku choroby, niezależnie od tego, czy stosowano antybiotykoterapię, czy też nie. Badania wskazują, że pacjenci z wczesną rozsianą boreliozą mają wyższe miano przeciwciał niż chorzy z boreliozą zlokalizowaną. Pacjenci z boreliozą późną są seropozytywni i mają wysokie miano przeciwciał IgG, a w metodzie Western blot wiele pasków w klasie IgG. Pacjenci wytwarzający wysokie miano przeciwciał są seropozytywni długo po leczeniu antybiotykami<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Metody serologiczne nie pozwalają na jednoznaczne odróżnienie czynnej infekcji od stanu po przebytej boreliozie<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Jeśli u chorych z podejrzeniem wczesnej boreliozy z Lyme nie wykrywa się swoistych przeciwciał albo wyniki są niediagnostyczne, surowica powinna być ponownie pobrana po 2–4 tygodniach w celu powtórnego wykonania badania. Nieobecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*

antigeny of all three pathogenic genospecies of *B. burgdorferi s.l.* OspC and VlsE antigens are most important for IgM antibody identification. Synthesis of VlsE antigen, which is characteristic for late infection, begins once OspC antigen synthesis has ceased. In the first month of the disease, test for the presence of IgM antibodies is most sensitive, later the diagnosis should be confirmed by the identification of specific IgG (VlsE is the most important antigen)<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

IgM class specific antibodies may persist over several years, even after antibiotic treatment. Their presence in late Lyme disease has no diagnostic significance, it does not indicate an active disease process and is not an additional indication for treatment. IgG class antibodies are usually maintained for many years after infection, however, a tendency towards a slow decrease may be observed in their ELISA titre or the number of strips in Western blot assay. Most patients with early disseminated Lyme disease are seropositive (strong IgM reactivity to OspC in Western blot). Seroconversion usually takes place 2 weeks after disease onset, regardless of whether antibiotic therapy was used or not. Studies have shown that patients with early disseminated Lyme disease have higher antibody titres than those with localised Lyme disease. Patients with late Lyme disease are seropositive and have high IgG antibody titres and high numbers of IgG class strips in Western blot assay. Patients producing high antibody titres are seropositive long after antibiotic treatment<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Serological methods are not sufficient to differentiate between an active infection and status post-Lyme disease<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

If no specific antibodies are detected in patients suspected of early Lyme disease or the results are nondiagnostic, serum should be re-collected after 2–4 weeks in order to repeat the tests. Absence of anti-*B. burgdorferi* antibodies in patients suspected of late Lyme disease virtually excludes the diagnosis<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Mygland *et al.* point out that 5% up to 20% of healthy population may be borreliosis-positive in the ELISA test<sup>(18)</sup>.

There are high hopes in Lyme disease diagnostics associated with the use of PCR. Currently, *B. burgdorferi* DNA detection in skin specimen from migratory erythema or chronic atrophic acrodermatitis of the limbs, synovial fluid and CSF using PCR method is recommended. It is not recommended to perform blood PCR. EFNS recommendations consider PCR tests of CSF up to 6 weeks after getting infected, i.e. period when immunoserological tests are still negative, acceptable. The PCR method is limited by the fact that the number of spirochetes in the infected body tissues and fluids is very low and PCR sensitivity may be decreased due to DNA degradation during sample transportation, storage and processing. It is emphasized that positive blood PCR results for *B. burgdorferi s.l.* in patients with possible symptoms of Lyme disease with no serological markers of infection should be interpreted with great caution. It should be noted that the results are most typically false positive. The lack of standardization is a significant limitation of PCR in Lyme disease diagnostics<sup>(1,9,15,21,22,23)</sup>.

u chorych z podejrzeniem późnej boreliozy z Lyme praktycznie wyklucza rozpoznanie<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Mygland i wsp. zwracają uwagę, iż od 5% do ponad 20% zdrowej populacji może mieć w teście ELISA dodatnie wyniki w kierunku boreliozy<sup>(18)</sup>.

Duże nadzieje w diagnostyce boreliozy z Lyme wiąże się z wykorzystaniem metody PCR. Obecnie zaleca się wykorzystanie wykrywania DNA krętków *B. burgdorferi* metodą PCR w wycinku skórnym pobranym z rumienia wędrującego albo przewlekłego zanikowego zapalenia skóry kończyn, płynu stawowego i PMR. Nie zaleca się wykonywania badania metodą PCR z krwi. Zalecenia EFNS dopuszczają wykonywanie badania metodą PCR z PMR do 6 tygodni od zakażenia, w okresie, gdy badania immunoserologiczne są jeszcze negatywne. Ograniczeniem metody PCR jest fakt, iż liczba krętków w zakażonych tkankach i płynach ciała jest bardzo niska, a czułość badania PCR może być obniżona na skutek degradacji DNA podczas transportu próbki, jej przechowywania i przetwarzania. Podkreśla się, że dodatnie wyniki PCR we krwi dla *B. burgdorferi s.l.* u chorych z możliwymi objawami boreliozy przy braku serologicznych markerów zakażenia należy interpretować bardzo ostrożnie. Zwraca się uwagę, że najczęściej są to wyniki fałszywie dodatnie. Znacznym ograniczeniem metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme jest brak standaryzacji<sup>(1,9,15,21,22,23)</sup>.

Obecnie w rekomendacjach podkreśla się, że metody polegające na oznaczaniu chemokiny CXCL13 limfocytów B, poszukiwanie antygenów *B. burgdorferi* w PMR i moczu, poszukiwanie cysty, sferoplastów albo form *L. B. burgdorferi*, ocena subpopulacji limfocytów CD57+/CD3 oraz test transformacji limfocytów (LTT) nie mają potwierdzonego znaczenia diagnostycznego w boreliozie z Lyme<sup>(15,21,22)</sup>.

## LECZENIE

Leczenie boreliozy z Lyme trwa przynajmniej 21 dni i opiera się na antybiotykoterapii, która w zależności od postaci klinicznej choroby i tolerancji przez pacjenta obejmuje przede wszystkim: doksycyklinę, amoksycylinę, cefuroksym, ceftriaksone lub cefotaksym. Antybiotykami drugiego rzutu są klarytromycyna, azytromycyna i erytromycyna. Antybiotyki makrolidowe mają mniejszą skuteczność niż tetracykliny, nie są zalecane jako antybiotyki pierwszego rzutu i mogą być stosowane, gdy występuje nietolerancja lub istnieją przeciwwskazania do leczenia antybiotykami pierwszego rzutu<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Leczenie pacjentów dorosłych z neuroboreliozą wczesną (do 6 miesięcy od zakażenia), zależnie od postaci klinicznej, polega na stosowaniu ceftriaksone w dawce 2,0 g na dobę dożylnie lub doksycykliny w dawce 200 mg na dobę doustnie przez 14 dni, a z neuroboreliozą późną (powyżej 6 miesięcy od zakażenia) ceftriaksone dożylnie w dawce 2,0 g na dobę przez 3 tygodnie. W leczeniu dzieci postępuje się tak samo z uwzględnieniem przeciwwskazań do stosowania doksycykliny. Możliwe jest alternatywne leczenie amoksycyliną i cefuroksysem<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Current recommendations emphasize that methods involving determination of B cell-attracting chemokine CXCL13, searching for *B. burgdorferi* antigens in the CSF and urine, searching for *L. B. burgdorferi* cysts, spheroplasts or L-forms, lymphocyte CD57+/CD3 subpopulation assessment as well as lymphocyte transformation test have no confirmed diagnostic significance in Lyme disease<sup>(15,21,22)</sup>.

## TREATMENT

Treatment of Lyme disease lasts at least 21 days and is based on antibiotic therapy which, depending on the clinical form of the disease as well as patient's tolerance, primarily includes doxycycline, amoxicillin, cefuroxime, ceftriaxone or cefotaxime. Second-line antibiotics include clarithromycin, azithromycin and erythromycin. Macrolide antibiotics are less effective than tetracyclines and thus are not recommended as first-line therapy, however, they may be used in the case of intolerance or contraindications to first-line antibiotics<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>. Treatment of adult patients with early neuroborreliosis (up to 6 months after getting infected), depending on the clinical form, involves the use of ceftriaxone at an intravenous dose of 2.0 g per day or doxycycline at an oral dose of 200 mg per day for 14 days, while adult patients with late neuroborreliosis (more than 6 months after getting infected) receive ceftriaxone at an intravenous dose of 2.0 g per day for 3 weeks. The same regimen is used in children, accounting for contraindications to the use of doxycycline. Alternative therapy with amoxicillin and cefuroxime is possible<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

There are no reasons to use antibiotic therapy for many months or to use it repeatedly<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

Prophylactic treatment with antibiotics following a tick bite is not recommended as a routine procedure. It should be considered only in individual and exceptional cases of multiple tick bites while staying in the endemic region of the disease. It is not recommended to treat Lyme disease with: 1<sup>st</sup> generation cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems, vancomycin, metronidazole, tinidazole, trimethoprim-sulfamethoxazole, penicillin benzathine or fluconazole<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

\*\*\*

Tick-borne diseases are a major medical issue. Currently, cases of Lyme disease, tick-borne encephalitis, human anaplasmosis and, possibly, human babesiosis are of major concern in Poland. Much less is known about the occurrence of spotted fever group rickettsial infections caused by *R. raoultii*, *R. slovaca* or *R. helvetica*. Identification of rickettsia in Polish ticks indicates potential occurrence of undiagnosed spotted fever cases. Patients developing symptoms following a tick bite require diagnostics not only targeted at Lyme disease or tick-borne encephalitis but also at other tick-borne diseases<sup>(24,25)</sup>.

Despite a considerable threat of tick bites and, simultaneously, access to a number of scientific and academic publications, the knowledge on the prevalence, prophylaxis and treatment of tick-borne diseases is still unsatisfactory.

Brak jest podstaw do stosowania wielomiesięcznej antybiotykoterapii lub jej wielokrotnego powtarzania<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>. Profilaktyczne leczenie antybiotykami po pokłuciu przez kleszcze nie jest zalecane w rutynowym postępowaniu. Rozważać je należy w indywidualnych, wyjątkowych przypadkach wielokrotnych pokłuć przez kleszcze podczas pobytu w terenie endemicznego występowania choroby. Nie zaleca się leczenia boreliozy z Lyme: cefalosporinami I generacji, fluorochinolonami, karbapenemami, wankomycyną, metronidazolem, tinidazolem, trimetoprimem-sulfametoksazolem, penicyliną benzatynową lub flukonazolem<sup>(1,6,9,15,21,22)</sup>.

\*\*\*

Choroby przenoszone przez kleszcze stanowią ważny problem medyczny. Obecnie największe znacznie w Polsce mają zachorowania na boreliozę z Lyme, kleszczowe zapalenie mózgu, ludzką anaplazmozę i ewentualnie na ludzką babeszjozę. Znacznie mniej wiadomo o występowaniu w Polsce zachorowań spowodowanych przez riketsje z grupy gorączek plamistych: *R. raoultii*, *R. slovaca* czy *R. helvetica*. Wykrycie w Polsce w kleszczach tych riketsji wskazuje na możliwość występowania nierozpoznawalnych rodzimych przypadków gorączek plamistych. Chorzy z objawami występującymi po pokłuciu przez kleszcze wymagają diagnostyki nie tylko w kierunku boreliozy czy kleszczowego zapalenia mózgu, ale także w kierunku innych chorób przenoszonych przez kleszcze<sup>(24,25)</sup>.

Mimo dużego zagrożenia atakami kleszczy, dostępu do wielu publikacji – zarówno naukowych, jak i popularnonaukowych – wiedza w społeczeństwie na temat występowania chorób przenoszonych przez kleszcze, ich profilaktyki i leczenia jest nadal niesatysfakcjonująca.

### Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo/References

1. Aquero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwarz I *et al.*: Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 484–509.
2. Casjens SR, Fraser-Liggett CM, Mongodin EF *et al.*: Whole genome sequence of an unusual *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolate. *J Bacteriol* 2011; 193: 1489–1490.
3. Mongodin EF, Casjens SR, Bruno JF *et al.*: Inter- and intra-specific pan-genomes of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: genome stability and adaptive radiation. *BMC Genomics* 2013; 14: 693.
4. Rauter C, Hartung T: Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 7203–7216.
5. Estrada-Peña A, Ortega C, Sánchez N *et al.*: Correlation of *Borrelia burgdorferi sensu lato* prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks with specific abiotic traits in the Western Palearctic. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 3838–3845.
6. Nau R, Christen HJ, Eiffert H: Lyme disease – current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 72–82.

### Conflict of interest

Author does not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

7. Tijssse-Klasen E, Jacobs JJ, Swart A *et al.*: Small risk of developing symptomatic tick-borne diseases following a tick bite in The Netherlands. *Parasit Vectors* 2011; 4: 17.
8. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Dostęp elektroniczny: [www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl).
9. Flisiak R, Pancewicz S: Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 193–199.
10. Moniuszko A, Pancewicz S, Czupryna P *et al.*: *Erythema migrans* jako patognomoniczny objaw choroby z Lyme. *Pol Merkur Lekarski* 2013; 35: 230–232.
11. Moniuszko A, Czupryna P, Pancewicz S *et al.*: *Borrelia lymphocytoma* – a case report of a pregnant woman. *Ticks Tick Borne Dis* 2012; 3: 257–258.
12. Inboriboon PC: Early recognition and management of Lyme carditis. *Int J Emerg Med* 2010; 3: 489–490.
13. Priem S, Munkelt K, Franz JK *et al.*: Epidemiology and therapy of Lyme arthritis and other manifestations of Lyme borreliosis in Germany: result of a nation-wide survey. *Z Rheumatol* 2003; 62: 450–458.
14. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.*: The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.
15. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V *et al.*: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8–16.
16. Zajkowska J, Czupryna P, Kuśmierczyk J *et al.*: Analiza postaci klinicznych neuroboreliozy wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 2000–2005. *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 59–65.
17. Bremell D, Hagberg L: Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infect Dis* 2011; 11: 215.
18. Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U: Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1213–1215.
19. Zajkowska J, Czupryna P, Pancewicz SA *et al.*: Acrodermatitis chronica atrophicans. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 800.
20. Krause PJ, Foley DT, Burke GS *et al.*: Reinfection and relapse in early Lyme disease. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 1090–1094.
21. Canadian Public Health Laboratory Network: The laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Guidelines from the Canadian Public Health Laboratory Network. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007; 18: 145–148.
22. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.*: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.
23. Dunaj J, Moniuszko A, Zajkowska J *et al.*: Znaczenie metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme. *Przegl Epidemiol* 2013; 67: 35–39, 119–123.
24. Moniuszko A, Dunaj J, Świącicka I *et al.*: Co-infections with *Borrelia species*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in patients with tick-borne encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014. DOI: 10.1007/s10096-014-2134-7.
25. Chmielewski T, Tylewska-Wierzbianańska S: Nowe riketsjozy występujące w Polsce. *Zakażenia* 2013; 1: 59–64.