

LYME BORELIOZA - DIJAGNOSTIKA

OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE*

Lyme borelioza (LB) je složena multisistemna bolest koju uzrokuju spirohete Borrelia burgdorferi sensu lato - najčešće B.afzelii, B.garinii i B.burgdorferi sensu stricto. Infekcija se prenosi krpeljima Ixodes ricinus, a rezervoar predstavljaju mnoge divlje i domaće životinje. LB se u djece kao i u odraslih manifestira različitim kliničkim slikama i ima epidemiološke osobitosti kao u odraslih. Najčešća patognomonična klinička manifestacija je kožna promjena erythema migrans (EM). Uznapredovala bolest se najčešće manifestira kao pareza ličnog živca s asimptomatskim meningitisom. Za potvrdu dijagnoze LB, osim za EM, potrebno je odrediti specifična protutijela IgM i IgG u serumu imunoenzimskim testom (EIA) najmanje druge generacije. Serološka dijagnostika se treba raditi u dva koraka: prvo osjetljivi test EIA nakon kojega slijedi potvrdni imunoblot test za pozitivne ili granične rezultate. Za dokaz neuroborelioze obavezna je likvorska dijagnostika i određivanje specifičnih intratekalnih protutijela uz procjenu likvor/serum indeksa protutijela (AI). Rezultate serološke obrade treba interpretirati prema kliničkim simptomima, anamnestičkim i epidemiološkim podacima te u skladu s pozitivnom i negativnom prediktivnom vrijednosti testa. Ispravno postavljena dijagnoza temelj je započinjanja terapije i sprječavanje progresije bolesti.

Deskriptori: LYME BORELIOZA, BORRELIA, DIJAGNOSTIKA, DJECA, KLINIČKA SLIKA, TERAPIJA

Lyme borelioza (LB) u djece se kao i u odraslih manifestira različitim kliničkim slikama uz jednake epidemiološke osobitosti. LB je multisistemna bolest u kojoj mogu biti zahvaćena različita tkiva i organi: koža, živčani sustav, srce, rjeđe oči, bubrezi i jetra (1, 2). Bolest uzrokuje bakterija spiroheta *Borrelia burgdorferi*. Veliki interes za istraživanja LB potaknulo je 1975. g. grupiranje većeg broja djece s dijagnozom reumatoidnog artritisa u Lyme-u, država Connecticut, SAD, rezultat kojih je bilo povezivanje ugriza krpelja i bakterijske etiologije, nakon što su iz krpelja *Ixodes scapularis (dammini)* izolirane ekstracelularne spirohete koje su kasnije nazvane *Borrelia burgdorferi* (3). Godine 1982. utvrđen je naziv bolesti Lymeska bolest. Mnogi klinički oblici kao što su erythema (chroni-

cum) migrans, lymphocytoma benignum cutis, acrodermatitis chronica atrophicans, meningopolyneuritis (sindrom Garin-Bujadoux-Bannwarth) u Europi su opisani već krajem 19. stoljeća (4). Da se ne radi o novoj bolesti pokazano je 1996. g dokazom borelija u krpelja starih više od 100 godina iz muzejske zbirke Berlina i Beča (5).

Uzročnik

Borrelia burgdorferi (Bb) je Gram-negativna mikroaerofilna bakterija iz porodice Spirochetaceae (6, 7). Razlikuje se najmanje 15 vrsta Bb od kojih su sigurno patogene za čovjeka *B.burgdorferi sensu stricto (Bb s.s.)*, *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.spielmannii* i *B.bavariensis*. Mogući patogeni potencijal, iako bez sigurne potvrde, imaju *B.bisetii*, *B.lusitaniae* i *B.valaisiana* (Tablica 1). Patogene vrste borelija nazivaju se *Borrelia burgdorferi sensu lato (Bb s.l.)*. Sve patogene vrste su dokazane u Europi za razliku od Amerike gdje je jedini poznati uzročnik LB Bb s.s. koja najčešće uzrokuje artritis. *B.garinii* se najčešće povezuje s neurološkim

simptomima, a *B.afzelii* s kroničnim kožnim promjenama, acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) (4, 8-11).

Borelije posjeduju različite antigene - flagelarne, vanjske površinske, polipeptidne, koji se različito prezentiraju, što rezultira različitim manifestacijama i dijagnostičkim problemima (12-14). Patogeneza LB je povezana s općim karakteristikama spiroheta (treponeme, leptospire, borelije) kojima je zajedničko da u ranoj fazi infekcije zahvaćaju kožu ili sluznicu uz istovremenu ili kasniju spirohetemiju i hematogeno širenje te simptomatologiju vezanu uz zahvaćanje organa i manifestacije kasnih oblika bolesti (6).

Borelije su obligatni paraziti koji ne mogu živjeti izvan živog domaćina i njihov opstanak ovisi o zoonoznom ciklusu koji uključuje glodavce kao glavne domaćine i krpelje kao glavne prijenosnike. LB je proširena u umjerenom klimatskom pojasu svih kontinenata, posvuda gdje obitavaju krpelji. U zapadnoj i srednjoj Europi je proširen krpelj *Ixodes ricinus*, a u Aziji *I.persulcatus*. U Americi

*Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević"

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Oktavija Đaković Rode, dr. med.
specijalist medicinske mikrobiologije i
parazitologije
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
E-mail: orode@bfm.hr

Tablica 1.
Genske vrste *Borrelia burgdorferi* sensu lato i njihova rasprostranjenost
Table 1
Genetic of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and their distribution

Borrelia GENOSPECIES	RASPROSTRANJENOST
B.burgdorferi sensu stricto	Europa, SAD
B.garinii	Europa, Azija
B.afzelii	Europa, Azija
B.spielmanii	Europa
B.bavariensis	Europa
B.valaisiana	Europa
B.lusitaniae	Europa
B.bissettii	Europa, SAD
B.andersonii	SAD
B.americana	SAD
B.californiensis	SAD
B.caroliensis	SAD
B.japonica	Japan
B.tanuki	Japan
B.sinica	Kina
B.turdi	Japan

su glavni vektori *I. scapularis* (*dammini*) i *I. pacificus*. *I. ricinus* ima široki spektar domaćina od reptila, ptica do sisavaca, što omogućuje prijenos borelija na različite vrste.

Krpelji u razvojnom ciklusu prolaze 3 faze od larve, nimfe do odraslih oblika, pri čemu se hrane samo jednom tijekom jedne faze. Krpelj prenosi infekciju hranjenjem nakon uboda odnosno ugriza pri čemu borelije, koje se razmnožavaju u njegovoj probavi, prelaze regurgitacijom posisane krvi i slinom u domaćina. Sam naziv *Ixodes* dolazi od grčke riječi ixos, ljepilo, budući da se pri hranjenju krpelj snažno pričvrsti pri čemu mu se histostoma salivarnom sekrecijom zacementira za domaćina. Transovarijalni prijenos borelija na larve *I. ricinus* je iznimno rijedak (manje od 5%). Larve se inficiraju sisanjem krvi na malim šumskim glodavcima najčešće na mišu. Dalje je moguć trans-stadijski prijenos preko nimfe do odraslog krpelja (15). Najveći broj bolesnika u zapadnoj Europi zaraze nimfe tijekom hranjenja duljeg

od 24 sata nakon čega nimfa otpadne s domaćina, zbog čega se rijetko uoči, i smjesti se na zemljanoj površini dok se ne transformira u sljedeću fazu odraslog oblika. Odrasla ženka izlegne oko 2000 jajašaca. Prijenos borelija odvija se tijekom hranjenja na domaćinu pri čemu borelije u domaćina prelaze neposredno nakon prihvaćanja (16).

Glavni epidemiološki rezervoar su manji i srednji šumski sisavci dok su za održavanje populacija odraslih krpelja posebno važni jeleni i veći mesožderi te domaće životinje ovce, krave, konji. Larve i nimfe imaju znatno širi izbor domaćina uključujući i ptice. Osobito je značenje ptica selica obzirom na mogućnost širenja krpelja s borelijama u neendemska područja (8). Aktivnost krpelja započinje u proljeće i rano ljeto, a ovisi o vlažnosti i temperaturi te gustoći vegetacije, tako da je u sušnim otvorenim područjima njihova aktivnost skraćena na svega nekoliko tjedana. U nekim područjima je moguća druga faza intenzivne aktivnosti u jesen. Najviše infekcija

u ljudi događa se tijekom ljetnih mjeseci kada su zahvaćene sve dobne skupine bez obzira na dob i spol.

Klinička slika

Prisutnost različitih vrsta borelija koje uzrokuju bolest u Europi (*B. afzelii*, *B. garinii*, *Bb s.l.*, *B. spielmanii*) za razliku od samo jedne vrste (*Bb s.s.*) koja je patognomonična u Americi rezultira različitim učestalosti pojedinih kliničkih manifestacija. LB u Europi i u Sjevernoj Americi je slična bolest u većini kliničkih slika, no postoje i razlike (1, 17-21). Primjerice acrodermatitis chronica atrophicans i borelijski limfocitom su dobro poznati u Europi dok su jako rijetki u SAD. U Europi erythema migrans najčešće uzrokuje *B. afzelii*, a u SAD *Bb s.s.* U Americi su česti opći simptomi LB i seroreaktivnost. Neuroborelioza je značajno češća u Europi za razliku od Lyme artritisa koji je puno češći u Americi (9, 22-24). Stoga u svakodnevnom radu primarno treba koristiti preporuke europskih istraživanja LB (1, 2, 14, 17-21, 25, 26).

LB se manifestira od supkliničkih, asimptomatskih oblika, manifestacija samo s jednim simptomom do blažih ili težih organskih oštećenja. Tijekom bolesti mogu se izmjenjivati faze dobrog i lošeg osjećanja. Kliničke slike se općenito mogu podijeliti u tri faze: rana lokalizirana LB, rana diseminirana LB i kasna (kronična) LB. Prijelaz iz rane u kasnu fazu ne događa se obavezno, pa ni u slučajevima neliječenih LB. U kasnoj fazi bolesti izražene su kronične promjene tkiva koje se mogu naći i u drugim bolestima i tada je liječenje antibioticima manje učinkovito. U djece se kasni oblici LB rijetko viđaju (26-29).

Svega nekoliko manifestacija je tipično za LB, pa je za postavljanje dijagnoze uz kliničke simptome potrebno sagledati, anamnestičke i epidemiološke podatke o rizičnim čimbenicima te evaluirati rezultate laboratorijske obrade. Podatak o evidentiranom krpelju nije nužan budući da ugrizi često prolaze nezamijećeno. Uboda krpelje sjeća se približno polovica djece ili njihovih roditelja. Simptomi se pojavljuju nekoliko dana do nekoliko mjeseci (najčešće 2-30 dana) nakon ugriza krpelja odnosno početka infekcije.

Rana lokalizirana Lyme borelioza (faza I)

Najčešća i najznačajnija manifestacija (oko 60% slučajeva) rane borelijske infekcije je kožna promjena *erythema migrans* (EM), koja je tako tipična da je njezina pojava dovoljna za prepoznavanje bolesti i postavljanje dijagnoze. U pravilu se EM razvija na mjestu uboda krpelja oko 5 do 10 dana do nekoliko tjedana kasnije. U djece je moguća i kraća inkubacija od samo jednog dana. Nespecifična reakcija kože na ubod krpelja lako se može zamijeniti s EM. Nespecifična reakcija, najčešće crvenilo, kao rezultat kožne reakcije na ubodnom mjestu, izbljedi i nestane u nekoliko dana. Kod borelijske infekcije se pojavljuje tipično crvenilo kože koja može biti blago podignuta. Crvenilo se povećava i širi u okolicu. Djeca pri tome u pravilu nemaju bolove, ali mogu osjećati blagi svrbež za razliku od odraslih u kojih crvenilo može biti vruće i bolno. Crvenilo u sredini počinje blijediti i nastane tipična obručasta kožna promjena s blijedim središtem, rožnatim ili crvenim rubom i često vidljivim mjestom uboda.

U približno četvrtine djece kožna promjena EM u sredini ne izbljedi. Osim kožnih promjena mogu se opaziti blago povećani lokalni limfni čvorovi i rijetko blagi opći simptomi infekcije kao što su temperatura, glavobolja, loše osjećanje. Još rjeđe mogu slabo biti izraženi meningealni znaci. U nekih se bolesnika akutna borelijska infekcija manifestira s jedva vidljivim kožnim promjenama te blagim općim simptomima koji prolaze nezapaženo bez terapije. Ranu lokaliziranu LB potrebno je liječiti kako bi se spriječilo napredovanje u kasnije faze bolesti (18, 22, 30-32).

Lymphocytoma benignum cutis (borelijski limfocitom) je druga najčešća kožna promjena koja se u usporedbi s EM pojavljuje znatno rjeđe. U male djece se najčešće zapaža na ušnoj resici i skrotumu, a u većih rjeđe na prsnoj bradavici (2, 33, 34). Pojavi se kao tvrda plavo-crvena bezbolna otekline (tumor) promjera jedan do dva centimetra, iznimno veća. Obično se pojavljuje samostalno, ali može i zajedno s EM te drugim simptomima boreliozе, npr. parezom ličnog

živca. Važno ga je prepoznati da se ne zamijeni s malignom tvorbom. Neliječeni limfocitom traje više tjedana ili mjeseci za razliku od neliječenog EM koji u djece izbljedi u nekoliko dana do nekoliko tjedana. Histološka slika pokazuje uniformnu proliferaciju limfocita. Uspješnost antibiotske terapije je dobra. Rezultati serološkog testiranja ovise o vremenu uzimanja uzoraka budući da na početku bolesti mogu biti negativni.

Rana diseminirana Lyme borelioza (faza II)

Dode li do hematogenog i limfogenog širenja borelija, LB napreduje u diseminirani oblik sa zahvaćanjem različitih tkiva. Manifestacije postaju značajne nakon nekoliko tjedana ili više od godine dana nakon početne infekcije. *Erythema migrans disseminata* ili multipli EM najčešći je oblik diseminirane LB (30-32). Neposredno nakon prvog EM, najčešće nekoliko tjedana kasnije, pojavi se na koži više obručastih promjena sličnih prvotnoj. Eritemi mogu biti različito veliki i obično ih je najviše na ekstremitetima osobito na nogama i glutealnom predjelu iako mogu biti prošireni po cijelom tijelu. U manje djece se eritemi mogu širiti jako brzo, gotovo naočigled. Mogu biti pojedinačne, a može ih biti i više od 40. Djeca najčešće nemaju opće simptome iako mogu imati lagano povišenu temperaturu te blage meningealne znakove. U malom broju u neke je djece zabilježen umor, glavobolja, bezvoljnost, otežana koncentracija, bolovi u velikim zglobovima, često također u petama, mišićima te žareća bol najčešće u predjelu leđa. Spomenute poteškoće se mogu pojaviti pojedinačno ili u različitim kombinacijama; mogu se potpuno smiriti i kroz neko vrijeme vratiti u blažem, težem ili promijenjenom obliku.

Neuroborelioza je drugi najčešći oblik diseminirane LB (24, 26, 29, 35-43). Nekoliko tjedana ili mjeseci nakon infekcije razviju se znaci zahvaćanja središnjeg i/ili perifernog živčanog sustava. Za borelijski meningitis je značajno da protječe s blagim simptomima ili asimptomatski. Dijete može imati glavobolju, postati neraspoločeno i manje aktivno nego što je za njega uobičajeno. U pre-

gledu likvora nalazi se limfocitna pleocitoza s normalnom ili povišenom količinom proteina i s normalnim ili značajno sniženim vrijednostima šećera. Ako se meningitis ne liječi, može trajati nekoliko dana do nekoliko tjedana, a može se u sljedećih nekoliko mjeseci i ponoviti. Obično se pojavi temperatura, povraćanje ili mučnina, parestezije, radikularna bol, snažna glavobolja, opći umor i razdražljivost.

Najčešći oblik neuroboreliozе u djece je zahvaćanje moždanih živaca, posebno jednostrana periferna pareza ličnog živca koju prati asimptomatski meningitis. Značajno rjeđe može se razviti encefalitis, meningoradikulitis ili periferni neuritis. Nespecifični simptomi često su prisutni u djece s diseminiranom borelijskom infekcijom, ali bez kožne manifestacije. Oštećenje ličnog živca po perifernom tipu može biti jedini klinički simptom diseminirane LB. Pareza ličnog živca drugi je najčešći oblik borelijske infekcije u djece, nakon EM (34, 36).

U Europi se *arthritis* u djece s LB pojavljuje značajno rjeđe od neuroboreliozе i značajno rjeđe nego u SAD. Borelijski artritis se u pravilu pojavljuje kao monoarthritis ili asimetrični oligoarthritis velikih zglobova. Obično nastupi iznenada, tako reći preko noći - dijete ode spavati zdravo, a probudi se s oteklinom nekog od velikih zglobova, najčešće koljena. Ponekad se u anamnestičkim podacima prije otekline zgloba registrira značajni fizički napor, npr. planinarenje ili duže hodanje.

Zahvaćeni zglob je otečen s obilnom zglobnom tekućinom, koža nad njim je crvena i nije vruća. Bolesnici nemaju većih bolova. Kultivacija borelija iz sinovijalne tekućine rijetko uspijeva što upućuje na značajniji učinak reaktivne patogenezе (44-46).

Zahvaćanje srca se u odraslih bolesnika registrira u oko 8%, a u djece značajno rjeđe. Odražava se kao AV-blok uz simptome ili bez njih te kao miokarditis. U sklopu LB mogu se razviti konjunktivitis, panoftalmitis, bronhitis, hepatitis, splenomegalija, miozitis, mikrohematurija, proteinurija, orhitis (1, 2, 18).

Kasna Lyme borelioza (faza III)

U bolesnika koji nisu liječeni ili su liječeni neadekvatno tijekom ranijih faza LB može doći do progresije u kasnu fazu LB. Lyme artritis je najčešća manifestacija. Od ostalih manifestacija moguće su acrodermatitis chronica atrophicans i rijetko kronični meningoencefalitis. Opisani su slučajevi progresivnog encefalomijelitisa, artritisa i kroničnog atrofičnog dermatitisa i kroničnog artritisa koji se manifestira kao asimetrični oligoartritis velikih zglobova. Progresivni encefalomijelitisa je iznimno rijedak i može se manifestirati smetnjama i gubitkom pamćenja i sposobnosti koncentracije, ali i sindromom kroničnog umora ili fibromijalgijom (1, 2, 18).

U djece se rijetko opisuju uznapredovale faze LB budući da roditelji i staratelji najčešće ranije potraže pomoć i većina djece bude odgovarajuće liječena. Antibiotička terapija u kasnoj LB nije tako učinkovita kao u ranoj LB.

Acrodermatitis chronica atrophicans je u djece rijetka manifestacija, za razliku od odraslih (47, 50). U početku se na koži vidi plavičasta diskoloracija, malo edematozna, nešto bolna i postupno se povećava. U sredini se počinje razvijati atrofija koja se širi i postupno zahvaća sve veći dio. U odraslih je bolesnika koža jako stanjena, poput cigaretnog papira, i kroz nju prosijavaju žile. Žive borelije su izolirane iz biotata kože i 10 godina nakon početne infekcije (49, 51, 52). U sklopu borelijske infekcije mogu se pojaviti i sklerotične promjene kože koje sličje cirkumskriptnoj sklerodermiji ili anularnom granulomu, a koje regrediraju nakon antibiotičke terapije.

Lyme borelioza i trudnoća

Transplacentarni prijenos borelija je moguć i borelije su nađene u različitim tkivima ploda i novorođenčeta (53, 54). Najteže posljedice nastaju nakon infekcije u prva 3 mjeseca trudnoće. Trudnice u pravilu treba liječiti intravenskim davanjem antibiotika budući da je opisana intrauterina infekcija ploda u trudnice s EM koja je bila liječena peroralno (54).

Reinfekcije

Ponovne infekcije (reinfekcije) Bb s.l. su moguće budući da nakon infekcije Bb s.l. ne ostaje trajna otpornost, tj. doživotna imunost (52, 55). Protutijela, pa i u visokom titru, ne štite od ponovne infekcije do koje može doći nakon svakog uboda inficiranog krpelja. U Sloveniji u djece s erythema migrans u prvoj godini nakon početka liječenja opaža se ponovna infekcija s borelijama u 1-1,5% bolesnika. Većina djece s reinfekcijom ima ponovni erythema migrans (30, 32).

Diferencijalna dijagnoza

LB se često razmatra kao diferencijalna dijagnoza zbog različitosti kliničkih simptoma. Prema mogućim simptomima preklapa se s brojnim bolestima i kliničkim stanjima. Kožne promjene mogu sličiti na alergijske osipe, gljivične infekcije, erizipel, eksudativni eritem, sklerodermiju, kožni limfom, lupus eritematosus. Od neuroloških bolesti treba misliti na akutni meningitis odnosno encefalitis koji može biti virusni, tuberkulozni, listeriozni ili gljivični, na epilepsiju, ekspanzivni proces, neuropatiju, multiplu sklerozu, druge progresivne encefalitise i psihijatrijske bolesti. Kod zglobnih oblika je najveća sličnost s juvenilnim reumatoidnim artritisom.

Dijagnostika Lyme borelioze

LB se manifestira različitim kliničkim slikama koje osim EM nisu patognomonične te su za potvrdu kliničke dijagnoze potrebni dijagnostički laboratorijski testovi koji se moraju interpretirati u skladu s kliničkim simptomima i epidemiološkim podacima (1, 2, 7, 9, 12, 14, 17, 25, 28, 51, 56-60).

U svakodnevnom radu prva dijagnostička metoda je serološko određivanje specifičnih protutijela. Testovi i uzorci za testiranje su relativno lako dostupni i unatoč brojnim problemima i poteškoćama posebice u interpretiranju rezultata zadovoljavajuće su specifičnosti i osjetljivosti (28, 56, 58, 61, 62). Dijagnostička vrijednost serologije ovisi o individualnoj sintezi protutijela u zaraženom domaćinu tijekom infekcije i bolesti, ali

i o kvaliteti primijenjenih seroloških testova (63). Serološki testovi za detekciju protutijela specifičnih za *B. burgdorferi* nisu standardizirani i potrebno ih je interpretirati u skladu s dostupnim epidemiološkim i kliničkim podacima. Specifični humoralni odgovor ovisi o fenotipskim osobitostima borelija, razlikama u antigenoj strukturi, zemljopisnoj rasprostranjenosti borelija te sposobnosti domaćina da stvori odgovarajući imunski odgovor. Nerijetko je teško procijeniti radi li se o aktivnoj infekciji ili anamnestičkom serološkom odgovoru. U takvim je slučajevima za postavljanje dijagnoze nužna procjena svih laboratorijskih nalaza prema prisutnim kliničkim simptomima.

U većini europskih zemalja primjenjuje se testiranje u dva koraka tako da se inicijalno obično radi enzimski imunotest (EIA), rjeđe imunofluorescentni test (IFA), nakon kojega slijedi testiranje reaktivnih rezultata metodom imunoblot (western blot) (14, 17, 21, 64-68). Uvođenjem EIA koji kao antigen ima visoko konzervirani imunogeni epitop peptid C6 iz VlsE proteina, pojavile su se ideje da je dovoljno testiranje samo jednim testom (69, 70). Međutim više različitih patogenih genospeciesa s različitim imunodominantnim antigenima koji prevladavaju u Europi razlog su manje specifičnosti testiranja ako se koristi samo jedan test, tj. veći je broj lažno pozitivnih rezultata. U Europi se obavezno mora respektirati heterogenost patogenih borelija što značajno otežava dijagnostiku i interpretaciju (57, 58). Obavezno bi stoga trebalo biti testiranje u dva koraka: probir i potvrda reaktivnih rezultata. Prema tome reaktivne rezultate, koje označavamo pozitivnima ili graničnima, treba evaluirati nakon potvrdnog testiranja. Posebno je to važno za sredine u kojima prevalencija nije visoka. Svaka treba respektirati značenje pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti testa na koje osim specifičnosti i osjetljivosti testa utječe prevalencija bolesti. Pozitivna prediktivna vrijednost ukazuje na vjerojatnost da će u slučaju pozitivnog rezultata bolesnik zaista imati LB, dok negativna prediktivna vrijednost ukazuje na vjerojatnost da se u slučaju negativnog rezultata LB može isključiti. Tako

Tablica 2.

Osjetljivost prisutnosti protutijela kod Lyme borelioze (14)

Table 2

Sensibility of presence of antibodies in Lyme boreliosis

Faza Lyme borelioze	Osjetljivost	Razred protutijela
I	20-50%	Dominiraju IgM
II	70-90%	Kratko trajanje bolesti IgM Dulje trajanje bolesti IgG
III	Gotovo 100%	Gotovo isključivo IgG*

*prisutnost IgM bez IgG nije dijagnostički kriterij za kasne manifestacije LB

će u krajevima s niskom prevalencijom pozitivna prediktivna vrijednost biti značajno niža uz veći broj lažno pozitivnih rezultata (58). Lažno pozitivni i lažno negativni nalazi mogu biti rezultat upotrebe različitih testova koji se temelje na različitim antigenima te različitim graničnih vrijednosti testa prema kojima se interpretira rezultat, ali i ukriženo reaktivnih protutijela u drugim infekcijama te autoimunim bolestima.

U odabiru testova za probir trebalo bi koristiti drugu generaciju testova koji se temelje na rekombinantnim antigenima zbog mogućih ukriženih reakcija s drugim bakterijama. Potvrđni imunoblot test mora imati visoku specifičnost. Imunoblot testovi koji se temelje na rekombinantnim proteinima pokazuju i bolju osjetljivost (14, 66, 67). Američki kriteriji za interpretaciju imunoblot testova ne mogu se striktno primjenjivati za europske slučajeve. Potrebno je koristiti europske standarde za interpretaciju (7, 14).

Određuju se protutijela razreda IgM i IgG koja se mogu dokazati u serumu i tjelesnim tekućinama. Specifični IgM se pojavljuje unutar 3-6 tjedana, a specifični IgG obično 1-3 mjeseca nakon infekcije. U nekih bolesnika imunski odgovor se nikada ne razvije. Bolesnici mogu biti nereaktivni ili slabi ili spori reaktivni. Protutijela IgM mogu postati nedetektabilna 8 tjedana nakon infekcije. Ponekad IgM ostaje u visokim koncentracijama cijelo vrijeme trajanja bolesti budući da predstavlja odgovor na različite površinske antigene borelija koji se tijekom bolesti mogu izmjenjivati, a može ovisiti i o djelovanju terapije. Protutijela IgM mogu biti detektabilna i godinama nakon izliječene LB. Perzistiranje IgM s ili bez IgG nije pokazatelj akutne LB (52).

U djece se viđa odgođeni spori serološki odgovor tako da se serokonverzija može očekivati kasnije nego u odraslih, pa i do 6 mjeseci nakon početka bolesti. Načelno do serokonverzije protutijela dolazi oko 8 tjedana nakon infekcije. Protutijela mogu biti suprimirana pod djelovanjem terapije (32).

Serološki testovi su indicirani u svim slučajevima klinički suspektne LB osim za EM. U bolesnika s EM ili nespecifičnim znacima rane borelioze (faza I), serološki odgovor može biti slab ili negativan i svega 20-50% bolesnika ima IgM i/ili IgG protutijela (Tablica 2). Razlog može biti prerano uzimanje uzoraka za pretragu. Serokonverzija može izostati i zbog ranog započinjanja antibiotičke terapije. S druge strane specifična protutijela mogu perzistirati mjesecima, pa i godinama nakon uspješne terapije. Praćenje dinamike protutijela tijekom vremena stoga nije pouzdana metoda za procjenu uspješnosti terapije LB. Prisutnost protutijela ne znači klinički dokaz LB.

U bolesnika s akutnom neuroboreliozom (NB) (faza II) 70-90% bolesnika ima pozitivna IgM i/ili IgG protutijela (Tablica 2). Gotovo svi bolesnici 6 tjedana nakon početka bolesti imaju detektabilna protutijela. Za potvrdu NB potrebno je provesti dijagnostiku likvora i pokušati dokazati intratekalnu sintezu specifičnih protutijela. U likvoru se nalazi limfocitna pleocitoza i upalno oštećenje krvno-moždane membrane. Potrebno je odrediti specifična protutijela istovremeno u serumu i likvoru i definirati indeks, odnosno kvocijent specifičnih antiborelijskih protutijela likvora i seruma u usporedbi s kvocijentom vrijednosti ukupnih imunoglobulina ili albumina

prema Reiberovoj formuli (tzv. antibody indeks; AI). Pozitivni AI zajedno s tipičnim znacima upale u likvoru potvrđuju kliničku dijagnozu NB. U ranoj fazi NB, posebno u djece, specifična intratekalna protutijela mogu biti pozitivna prije nego u serumu, tako da serumska protutijela mogu biti negativna. Za interpretaciju NB moraju biti prisutni znaci upale u likvoru. Pokazano je da AI može biti pozitivan dugo nakon oporavka dok znaci upale nestaju za nekoliko mjeseci do godine dana (28, 59, 71-73).

Gotovo svi bolesnici s kasnim manifestacijama LB imaju pozitivna protutijela IgG. U endemskim područjima neki ljudi imaju protutijela na borelije bez znakova LB što potvrđuje mogućnost asimptomatskih infekcija. U takvim situacijama nastaju dijagnostički problemi ako se pojave znaci koji su slični LB, a bolesnik ima detektabilna protutijela na borelije te je potrebno definirati jesu li simptomi povezani s LB ili se radi o nekoj drugoj bolesti. Za procjenu rezultata serološke obrade osim kliničkih i epidemioloških podataka o pojedinom bolesniku potrebno je iskustvo. Definiranje akutne LB indicacija je za provedbu liječenja. Pravilo bi trebalo biti: ako bolesnik živi na endemskom području i ima tipične znakove LB, pa i uz negativne ili granično pozitivne serološke testove, liječenje je potrebno provesti. S druge strane, ako je bolesnik iz neendemskeg područja i ima nejasne ili neobične simptome bez klinički tipičnih promjena, uz granično pozitivne ili jedva pozitivne serološke testove, najveća je vjerojatnost da nema LB i neće zahtijevati liječenje (56).

Dijagnoza LB može se potvrditi i izravnim dijagnostičkim postupcima kojima se dokazuje sami uzročnik ili njegovi dijelovi iz kliničkih materijala. Izravni dijagnostički postupci obuhvaćaju uzgoj borelija na hranilištima, dokazivanje genskog materijala metodama molekularne dijagnostike i dokazivanje borelija imunohistokemijskim metodama ili bojanjem srebrom.

Uzgoj borelija na hranilištu ili kultura iz kliničkog materijala najbolji je dokaz infekcije, posebice u bolesnika s netipičnom kliničkom prezentacijom i u bolesnika kod kojih ne nastaje specifi-

Tablica 3.
Liječenje Lyme borelioze u Europi prema EUCALB (89)

Table 3
Treatment of Lyme borreliosis in Europe according to EUCALB (89)

Antibiotik	Način davanja	Doze		Duljina terapije
		Odrasli	Djeca	
Erythema migrans* i borelijski limfocitom				
Doksiciklin [#]	Oralno	2×100 mg	Ovisno o dobi [#]	14 dana (10-21 dan)
Amoksicilin	Oralno	3×500-1000 mg	25-50 mg/kg	14 dana (10-21 dan)
Cefuroxim axetil	Oralno	2×500 mg	30-40 mg/kg	14 dana (10-21 dan)
Penicilin V	Oralno	3×1,0-1,5 Mio	0,1-0,5 Mio/kg	14 dana (10-21 dan)
Azitromicin [*]	Oralno	2×500 mg 1×500 mg	20 mg/kg 10 mg/kg	Prvi dan Sljedeća 4 dana
Neuroborelioza				
Ceftriakson [§]	iv	2 g	50-100 mg/kg	14 dana (10-30 dana)
Penicilin G	iv	20 Mio	0,25-0,5 Mio/kg	14 dana (10-30 dana)
Doksiciklin [#]	Oralno	2×100 mg ili 200 mg	Ovisno o dobi [#]	21 dan (14-30 dana)
Artritis (intermitentni ili kronični) i kardioborelioza [§]				
Doksiciklin [#]	Oralno	2×100 mg	Ovisno o dobi [#]	21 dan (14-30 dana)
Amoksicilin	Oralno	3×500-1000 mg	25-50 mg/kg	21 dan (14-30 dana)
Ceftriakson [§]	iv	2 g	50-100 mg/kg	21 dan (14-30 dana)
Acerodermatitis chronica atrophicans				
Ceftriakson [§]	iv	2 g	50-100 mg/kg	21 dan (14-30 dana)
Doksiciklin [#]	Oralno	2×100 mg	Ovisno o dobi [#]	21 dan (14-30 dana)
Amoksicilin	Oralno	3×500-1000 mg	25-50 mg/kg	21 dan (14-30 dana)

Penicilin V = fenoksimetilpenicilin, Mio = milijun jedinica, iv = intravenski

*terapija multiplih erythema migrans (sekundarna, relaps EM) isto kao za neuroboreliozu

^{*}azitromicin se primarno smatra alternativnom terapijom za djecu trudnice ili dojilje alergične na penicilin

[#]doksicikline ne davati djeci mlađoj od 8 godina (12 u nekim zemljama), trudnicama ili dojiljama

[§]učinkoviti su i drugi cefalosporini treće generacije npr. cefotaksim

čna humoralna imunoreakcija. Smatra se zlatnim standardom specifičnosti laboratorijske dijagnostike (22, 51, 74-77). Međutim, kultivacija je tehnički zahtjevna i dugotrajna metoda te se primjenjuje samo u posebno opremljenim laboratorijima (12, 22, 51).

Osjetljivost metode kultivacije varira od manje od 1% kod artritisa do 70% u kožnim promjenama EM (12). Negativni rezultat ne može stoga isključiti aktivnu LB. Kultivacija kao ni PCR se ne koriste kao prvi dijagnostički izbor već se primjenjuju kao potvrda u nejasnim teškim kliničkim slučajevima ili kod nejasnog serološkog nalaza.

Metode molekularne dijagnostike umnožavanjem nukleinskih kiselina pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) mogu biti značajne za detekciju i identifikaciju borelija obzirom na dugotrajnost i kompliciranost standardne kultivacije, a mogu detektirati mali broj Bb s.l. (12, 14, 77-79).

Dijagnostička osjetljivost PCR je približno jednaka kao za kultivaciju. Pri odabiru početnica za PCR treba razmotriti problem heterogenosti patogenih sojeva, ali i mogućnost istovremene infekcije različitim vrstama borelija (10, 67, 80-82). Metoda PCR nije standardizirana što otežava njezino izvođenje i interpretaciju rezultata, iako u dobro organi-

ziranim laboratorijima s iskustvom predstavlja dobar laboratorijski napredak za definiranje kompliciranih nejasnih slučajeva. PCR metoda ne može razlikovati radi li se o aktivnoj infekciji ili ne.

Dodatni problem europskih borelija je prolazna spirohetemija i problem u oduzimanju uzoraka tkiva za dijagnostiku. PCR može detektirati borelije u 50% uzoraka sinovijalne tekućine neliječenih bolesnika; 50-70% biopata kože kod EM i ACA; 15-30% likvora kod akutne NB. Određivanje PCR iz urina se ne preporuča budući da su rezultati kontradiktorni (12, 25, 79).

Liječenje

Većina LB prolazi asimptomatski i imaju protutijela, a nemaju kliničke simptome ne treba liječiti. Bolesnici s izraženim kliničkim simptomima koji su laboratorijski potvrđeni trebaju se liječiti kako bi se spriječila progresija bolesti (2, 18, 20, 21, 74, 83-88). EM se u pravilu spontano izliječi u nekoliko tjedana iako žive borelije mogu ostati u koži i drugim organima i kasnije uzrokovati neurološka, zglobna, srčana i kožna oštećenja. Nakon antibiotske terapije kožne promjene brzo nestanu, no važnije od toga je uvođenje ranog liječenja radi sprječavanja napredovanja bolesti.

Liječenje se načelno provodi peroralnim antibioticima. Kod diseminiranih oblika preporuča se intravensko davanje antibiotske terapije. Prema Europskom društvu za Lyme boreliozu (EUCALB) u Tablici 3 su navedene preporuke liječenja LB u djece i odraslih (21, 89). Kontrolirane studije ukazuju da je kraće trajanje liječenja učinkovitije od produženog (90, 91). Nakon završenog liječenja, neki bolesnici mogu imati nespecifične simptome kao što su umor, bolovi u zglobovima i mišićima, blage glavobolje i slično i nekoliko mjeseci kasnije. Ako su osnovni simptomi LB nestali, opisani simptomi nisu razlog za produžavanje ili ponavljanje liječenja. U bolesnika s kasnom LB uspjeh liječenja je slabiji zbog ireverzibilnih oštećenja tkiva koja se ne mogu oporaviti antibioticima. Profilaktično liječenje antibioticima nakon uboda krpelja se ne preporuča (18).

Mjere sprječavanja Lyme borelioze

Najučinkovitija zaštitna mjera je osobna zaštita kože od uboda krpelja budući da cjepiva nema. Nositi treba svjetlu odjeću kako bi se krpelj prije uočio dok traži mjesto na koje će se prihvatiti i što prije uklonio. Odjeća treba pokrivati što veću površinu kože, a u djece treba prekriti i vlasište. Preporuča se majica s dugim rukavima, duge hlače s nogavicama umetnutim u čarape ili cipele, zatvorene cipele i kapa posebno za djecu. Repelente u djece treba nanositi na odjeću zbog sprječavanja mogućih alergijskih i

toksičnih učinaka. Najznačajnija je mjera detaljni pregled nakon boravka u prirodi i što ranije uklanjanje krpelja. Odjeću obavezno treba odmah oprati. U vrijeme najveće aktivnosti krpelja u svibnju, lipnju, rujnu i listopadu osim ljudi pregledavati i uklanjati treba i krpelje s kućnih ljubimaca posebno pasa i mačaka. Krpelja treba odstraniti u cijelosti pincetom, tako da ga se prihvati što bliže usnom dijelu tik uz kožu i izvuče sporim upornim povlačenjem. Ranicu dezinficirati i oprati ruke. Prije zahvata pincetom, krpelja se ni sa čim ne premazuje niti utrljava. Tijekom sljedećih mjesec dana savjetuje se pratiti moguće promjene kože. Ako se pojavi kožna promjena slična EM ili se osoba počinje loše osjećati uz višednevni umor i glavobolju preporuča se pregled liječnika.

LB je multisistemna bolest koja se u djece kao i u odraslih manifestira različitim kliničkim simptomima. Uzrokuju je spirohete Bb s.l. koje na čovjeka prenose krpelji, a rezervoar predstavljaju brojne šumske i domaće životinje. Najčešća klinička manifestacija je tipična kožna promjena EM čije prepoznavanje je klinički dijagnostičko tako da dodatne pretrage nisu potrebne. Rana LB može se izliječiti spontano, no može napredovati u diseminirane oblike i uzrokovati bolesti živčanog sustava, zglobova, srca i kože simptomi kojih nisu patognomonični. Za postavljanje dijagnoze ovih oblika bolesti potrebne su dodatne pretrage, najčešće specifični serološki testovi. Rezultate seroloških testova treba interpretirati prema kliničkoj slici, anamnestičkim i epidemiološkim podacima budući da pozitivan nalaz ne znači nužno akutnu LB. Dijagnozu akutne LB treba postaviti što ranije da se započne učinkovito liječenje antibioticima i spriječi moguća progresija bolesti.

LITERATURA

1. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 69-79.
2. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2003; 362: 1639-47.
3. Burgdorfer W. Arthropod-borne spirochetoses: a historical perspective. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 1-5.
4. Stanek G, Strle F, Gray J, Wormser GP. History and characteristics of Lyme borreliosis. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, ed. Lyme borreliosis - Biology, epidemiology and control: CAB International, 2002: 1-28.
5. Matuschka FR, Ohlenbusch A, Eiffert H, Richter D, Spielman A. Characteristics of Lyme disease spirochetes in archived European ticks. J Infect Dis 1996; 174: 424-6.
6. Porcella SF, Schwan TG. Borrelia burgdorferi and Treponema pallidum: a comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms. J Clin Invest 2001; 107: 651-6.
7. Wilske B, Schriefer M. Borrelia. In: Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, ed. Manual of Clinical Microbiology. Vol. 1. Washington DC: ASM Press 2003: 937-54.
8. Gern L, Humair PF. Ecology of Borrelia burgdorferi sensu lato in Europe. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, ed. Lyme borreliosis - Biology, Epidemiology and Control: CABI International, 2002; 149-74.
9. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia. Ann Intern Med 1999; 130: 32-6.
10. Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997; 13: 951-7.
11. Merljak Skocir L, Ruzic-Sabljić E, Maraspin-Carman V, Lotric-Furlan S, Logar M, Strle F. Comparison of different Borrelia burgdorferi sensu lato strains for detection of immune response in patients with erythema migrans. Int J Med Microbiol 2008; 298: 493-504.
12. Wilske B. Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. Int J Med Microbiol 2002; 291 (33): 114-9.
13. Panelius J, Lahdenne P, Saxen H, Heikkilä T, Seppälä I. Recombinant flagellin A proteins from Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. afzelii, and B. garinii in serodiagnosis of Lyme borreliosis. J Clin Microbiol 2001; 39: 4013-9.
14. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 49: 13-21.
15. Fitzner J, Ammon A, Baumann I et al. Risk factors in Lyme borreliosis: a German case-control study. Int J Med Microbiol 2002; 291 (33): 220.
16. Eisen L, Lane RS. Vectors of Borrelia burgdorferi sensu lato. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, ed. Lyme borreliosis - Biology, Epidemiology and Control: CABI International, 2002: 91-115.

17. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 741-7.
18. Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 911-5.
19. Weber K. Aspects of Lyme borreliosis in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 6-13.
20. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8-16.
21. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 450-4.
22. Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljić E et al. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 61-5.
23. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998; 352: 557-65.
24. Bennet R, Lindgren V, Zweyberg Wirgart B. Borrelia antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. *Infection* 2008; 36: 463-6.
25. Wilske B. Diagnosis of Lyme borreliosis in Europe. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003; 3: 215-27.
26. Himbele M. Lyme borelioza u dječjoj infektološkoj ambulatnoj praksi. *Infektološki glasnik* 2002; 22: 51-6.
27. Maretić T, Ružić Sabljic E, Đaković Rode O. Prva izolacija Borreliae garinii u Hrvatskoj. *Infektološki glasnik* 2002; 22: 65-9.
28. Đaković Rode O, Židovec Lepej S, Maretić T. Poteškoće u dijagnostici neuroborelioze. *Infektološki glasnik* 2006; 26: 55-60.
29. Zekan Š, Himbele M. Neuroborelioza - prikaz bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu od 1996-2001. *Infektološki glasnik* 2002; 22: 57-64.
30. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. *Infection* 2003; 31: 404-9.
31. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Children with multiple erythema migrans: are there any pre-treatment symptoms and/or signs suggestive for central nervous system involvement? *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 524-9.
32. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Ahean J, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Demographic features, clinical characteristics and laboratory findings in children with multiple erythema migrans in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 98-101.
33. Lenormand C, Jaulhac B, De Martino S, Barthel C, Lipsker D. Species of Borrelia burgdorferi complex that cause borrelial lymphocytoma in France. *Br J Dermatol* 2009; 161: 174-6.
34. Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992; 20: 201-6.
35. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol* 2006; 296 (40): 11-6.
36. Arnez M, Ruzic-Sabljić E. Lyme borreliosis and acute peripheral facial palsy in Slovenian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 182-4.
37. Albisetti M, Schaer G, Good M, Boltshauser E, Nadal D. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. *Neurology* 1997; 49: 817-24.
38. Broekhuijsen-van Henten DM, Braun KP, Wolfs TF. Clinical presentation of childhood neuroborreliosis; neurological examination may be normal. *Arch Dis Child* 2010; 95: 910-4.
39. Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Laboratory data in children with Lyme neuroborreliosis, relation to clinical presentation and duration of symptoms. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 355-62.
40. Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 961-3.
41. Lotric-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V et al. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 970-5.
42. Ljostad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. *Eur J Neurol* 2010; 17: 118-23.
43. Oymar K, Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 88-94.
44. Eiffert H, Karsten A, Thomssen R, Christen HJ. Characterization of Borrelia burgdorferi strains in Lyme arthritis. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 265-8.
45. Irha E, Vrdoljak J, Ficnar B, Huzjak N. Lajmski artritis u dječjoj dobi. *Pediatr Croat* 1996; 40: 77-82.
46. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. *J Rheumatol* 2010; 37: 1049-55.
47. Brzonova I, Wollenberg A, Prinz JC. Acrodermatitis chronica atrophicans affecting all four limbs in an 11-year-old girl. *Br J Dermatol* 2002; 147: 375-8.
48. Andres C, Ziai M, Bruckbauer H, Ring J, Hofmann H. Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. *Int J Dermatol* 2010; 49: 180-3.
49. Ohlenbusch A, Matuschka FR, Richter D et al. Etiology of the acrodermatitis chronica atrophicans lesion in Lyme disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 421-3.
50. Picken RN, Strle F, Picken MM et al. Identification of three species of Borrelia burgdorferi sensu lato (B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 211-4.
51. Ruzic-Sabljić E, Strle F, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D. Characterisation of Borrelia burgdorferi sensu lato strains isolated from patients with skin manifestations of Lyme borreliosis residing in Slovenia. *J Med Microbiol* 2000; 49: 47-53.
52. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to Borrelia burgdorferi 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 780-5.
53. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 933-40.
54. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 788-93.
55. Eiffert H, Hanefeld F, Thomssen R, Christen HJ. Reinfection in Lyme borreliosis. *Infection* 1996; 24: 437-9.
56. Đaković Rode O, Ružić Sabljic E. Lyme borelioza - diferencijalno dijagnostičke poteškoće u interpretaciji seroloških rezultata. *Infektološki glasnik* 2002; 22: 45-9.
57. Weinstein A. Editorial commentary: laboratory testing for Lyme disease: time for a change? *Clin Infect Dis* 2008; 47: 196-7.
58. Sigal LH. Pitfalls in the diagnosis and management of Lyme disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 195-204.
59. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol* 2000; 49: 911-5.
60. Callister SM, Jobe DA, Agger WA et al. Ability of the borrelial antibody test to confirm Lyme disease in clinical practice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 908-12.
61. Dressler F, Ackermann R, Steere AC. Antibody responses to the three genomic groups of Borrelia burgdorferi in European Lyme borreliosis. *J Infect Dis* 1994; 169: 313-8.
62. Hofmann H. Lyme borreliosis-problems of serological diagnosis. *Infection* 1996; 24: 470-2.
63. Smismans A, Goossens VJ, Nulens E, Bruggeman CA. Comparison of five different immunoassays for the detection of Borrelia burgdorferi IgM and IgG antibodies. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 648-55.
64. Branda JA, Aguero-Rosenfeld ME, Ferraro MJ, Johnson BJ, Wormser GP, Steere AC. 2-tiered antibody testing for early and late Lyme disease using only an immunoglobulin G blot with the addition of a VlsE band as the second-tier test. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 20-6.
65. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 392-400.
66. Wilske B, Habermann C, Fingerle V et al. An improved recombinant IgG immunoblot for serodiagnosis of Lyme borreliosis. *Med Microbiol Immunol* 1999; 188: 139-44.
67. Wilske B, Hauser U, Lehnert G, Jauris-Heipke S. Genospecies and their influence on immunoblot results. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 882-5.
68. Hauser U, Lehnert G, Lobentanz R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of Borrelia burgdorferi sensu lato. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1433-44.
69. Mogilyansky E, Loa CC, Adelson ME, Mordechai E, Tilton RC. Comparison of Western immunoblotting and the C6 Lyme antibody test for laboratory detection of Lyme disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 924-9.
70. Tjernberg I, Sillanpaa H, Seppala I, Eliasson I, Forsberg P, Lahdenne P. Antibody responses to borrelia IR(6) peptide variants and the C6 peptide in Swedish patients with erythema migrans. *Int J Med Microbiol* 2009; 299: 439-46.
71. Kaiser R, Rauer S. Serodiagnosis of neuroborreliosis: comparison of reliability of three confirmatory assays. *Infection* 1999; 27: 177-82.
72. Cerar T, Ogrinc K, Strle F, Ruzic-Sabljić E. Humoral immune responses in patients with Lyme neuroborreliosis. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 645-50.
73. Strle F, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with Borrelia garinii and Borrelia afzelii isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 704-10.
74. Ruzic-Sabljić E, Podreka T, Maraspin V, Strle F. Susceptibility of Borrelia afzelii strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 474-8.
75. Logar M, Lotric-Furlan S, Maraspin V et al. Has the presence or absence of Borrelia burgdorferi sensu lato as detected by skin culture any influence on the course of erythema migrans? *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 945-50.
76. Coulter P, Lema C, Flayhart D et al. Two-year evaluation of Borrelia burgdorferi culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5080-4.
77. Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Glinsek U, Zore A, Strle F. Comparison of PCR methods and culture for the detection of Borrelia spp. in patients with erythema migrans. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 653-8.
78. Gooskens J, Templeton KE, Claas EC, van Dam AP. Evaluation of an internally controlled real-time PCR targeting the ospA gene for detection of Borrelia burgdorferi sensu lato DNA in cerebrospinal fluid. *Clin Microbiol Infect* 2006; 2: 894-900.
79. Zore A, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V et al. Sensitivity of culture and polymerase chain reaction for the etiologic diagnosis of erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 606-9.
80. Hauser U, Krahl H, Peters H, Fingerle V, Wilske B. Impact of strain heterogeneity on Lyme disease serology in Europe: comparison of enzyme-linked immunosorbent assays using different species of Borrelia burgdorferi sensu lato. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 427-36.
81. Roessler D, Hauser U, Wilske B. Heterogeneity of BmpA (P39) among European isolates of Borrelia burgdorferi sensu lato and influence of interspecies variability on serodiagnosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2752-8.
82. Ružić-Sabljić E. Osobitosti uzročnika Lyme borelioze. *Infektološki glasnik* 2002; 22: 41-3.
83. Girschick HJ, Morbach H, Tappe D. Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 258.
84. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 69: 91-102.
85. Krbkova L, Stanek G. Therapy of Lyme borreliosis in children. *Infection* 1996; 24: 170-3.
86. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 696-701.
87. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; 21: 83-8.
88. Stricker RB, Lautin A, Burrascano JJ. Lyme disease: the quest for magic bullets. *Chemotherapy* 2006; 52: 53-9.
89. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis E. Treatment of Lyme Borreliosis in Europe: http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=44&Itemid=74, 2010.
90. Klemmner MS, Hu LT, Evans J et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85-92.
91. Wormser GP, Nowakowski J, Nadelman RB. Duration of treatment for Lyme borreliosis: time for a critical reappraisal. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 613-5.

Summary

LYME BORRELIOSIS - DIAGNOSTICS

O. Đaković Rode

Lyme borreliosis (LB) is a complex multisystem disease caused by spirochetes Borrelia burgdorferi sensu lato - mainly B. afzelii, B. garinii and B. burgdorferi sensu stricto. The infection is transmitted by ticks Ixodes ricinus, and reservoirs are many wild and domestic animals. LB in children as in adults is manifested in different clinical pictures and has the same epidemiological characteristics as in adults. The most common clinical manifestation is pathognomonic skin lesion erythema migrans (EM). Advanced disease usually manifests as facial nerve paresis with asymptomatic meningitis. To confirm the diagnosis of LB other than EM, it is necessary to determine the specific IgM and IgG antibodies in serum with at least second generation enzyme immunoassay (EIA). The serological diagnosis should follow the principle of a two-step approach: the first step a sensitive EIA, followed by immunoblot for positive or equivocal results. When neuroborreliosis is suspected, CSF diagnostics with detection of specific intrathecal antibodies to assess CSF / serum antibody index (AI) is required. Serological results should be interpreted according to clinical symptoms, medical history and epidemiological data and in accordance with the positive and negative predictive value of the test. Proper diagnosis is the basis for treatment initiation and prevention of disease progression.

Descriptors: LYME BORRELIOSIS, BORRELIA, DIAGNOSTICS, CHILDREN, CLINICAL SYMPTOMS, TREATMENT