

Anna Moniuszko-Malinowska¹, Sławomir Pancewicz¹, Piotr Czupryna¹, Aleksander Garlicki², Jerzy Jaroszewicz³, Magdalena Marczyńska⁴, Małgorzata Pawłowska⁵, Anna Piekarska⁶, Katarzyna Sikorska⁷, Krzysztof Simon⁸, Krzysztof Tomaszewicz⁹, Joanna Zajkowska¹, Dorota Zarębska-Michaluk¹⁰, Robert Flisiak¹¹

RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LYME BORRELIOSIS OF THE POLISH SOCIETY OF EPIDEMIOLOGISTS AND INFECTIOUS DISEASE PHYSICIANS

ZALECENIA POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW I LEKARZY CHORÓB ZAKAŻNYCH DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I LECZENIA BORELIOZY Z LYME

¹Department of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University of Białystok
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Jagiellonian University Collegium Medicum in Krakow, Department of Infectious Diseases, Krakow
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Katedra Chorób Zakaźnych, Kraków

³Department and Clinical Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Silesia in Katowice

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Department of Infectious Diseases of Children, Medical University of Warsaw
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Department of Infectious Diseases and Hepatology, Collegium Medicum. Ludwik Rydygier Medical
Collegium in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz

⁶Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Lodz
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷Department of Tropical and Parasitic Diseases, Department of Tropical Medicine and Parasitology – National
Center for Tropical Medicine, Medical University of Gdańsk

Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Katedra Medycyny Tropikalnej i Parazytologii – Krajowy
Ośrodek Medycyny Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁸Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw Silesian Piasts in Wrocław
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁹Department and Clinic of Infectious Diseases, Medical University of Lublin
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹⁰Department of Infectious Diseases and Allergology, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce
Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

¹¹Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Białystok
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

INTRODUCTION

Lyme borreliosis is a multisystemic zoonotic disease caused by spirochetes of the *Borrelia* genus, which is transmitted to humans via *Ixodes* ticks. The name of the disease comes from the towns of New Lyme and Old Lyme in Connecticut in the United States, where the first cases were described in 1977, linking numerous arthritis among young people with tick bites. The causative factor of Lyme borreliosis was

WSTĘP

Borelioza z Lyme jest wieloukładową chorobą odzwierzęcą, wywoływaną przez krętki z rodzaju *Borrelia*, która przenosi się na człowieka za pośrednictwem kleszczy z rodzaju *Ixodes*. Nazwa choroby pochodzi od miejscowości New Lyme i Old Lyme w stanie Connecticut w Stanach Zjednoczonych, gdzie w 1977 roku opisano jej pierwsze przypadki, wiążąc liczne zapalenia stawów wśród młodzieży z pokłu-

discovered by Willie Burgdorfer in 1982, who isolated the bacterium *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*).

The occurrence of the disease depends on the range of occurrence of *Ixodes* ticks. The disease is present in Europe, North America and Asia. In Poland, 17,367 new cases were recorded in 2022, while the incidence of Lyme borreliosis was 45.9/100,000 inhabitants. In the years preceding the COVID-19 pandemic, over 20,000 new cases per year were recorded (1).

CLINICAL CASE DEFINITION

The case definition consists of clinical, laboratory, and supporting criteria (Table 1) (2).

ciami przez kleszcze. Poznanie przyczyny boreliozy z Lyme stało się możliwe po wyizolowaniu bakterii *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) przez Williego Burgdorfera w 1982 roku.

Występowanie choroby jest zależne od zasięgu występowania kleszczy z rodzaju *Ixodes* i obejmuje Europę, Amerykę Północną oraz Azję. W Polsce, w roku 2022 odnotowano 17 367 nowych zachorowań, natomiast zapadalność na boreliozę z Lyme wyniosła 45,9/100 000 osób. W latach poprzedzających pandemię COVID-19 notowano ponad 20 tys. nowych zachorowań rocznie (1).

KLINICZNA DEFINICJA PRZYPADKU

Na definicję przypadku składają się kryteria kliniczne, laboratoryjne i wspierające (Tabela 1) (2).

Table 1. Case definition

Tabela 1. Definicja przypadku

	Clinical criterion	Mandatory laboratory criteria	Supporting criteria
<i>Erythema migrans</i> (EM)	Ring-shaped skin lesion >5 cm in diameter, with a clear center, without signs of oedema. There may be homogeneous lesions, which are differentiated by their expansion.	No	Isolation of <i>B. burgdorferi</i> in the skin and/or detection of the presence of <i>B. burgdorferi</i> genetic material in a skin biopsy.
<i>Borreliolymphocytoma</i> (BL)	An inflammatory skin lesion, usually a purple nodule, that appears weeks to 2 months after infection, most often located on the auricles, scrotum, and nipples, occurring more often in children than adults.	- Presence of IgG and/or IgM antibodies or demonstration of seroconversion	- Histopathology - Isolation of <i>B. burgdorferi</i> from the skin and/or detection of the presence of <i>B. burgdorferi</i> genetic material in a skin biopsy - Preceding or concurrent EM.
<i>Acrodermatitis chronica atrophicans</i> (ACA)	Blue-red lesions, initially with signs of inflammatory oedema and later skin atrophy, located mainly on the distal parts of the limbs.	- Presence of IgG antibodies	- Histopathology - Isolation of <i>B. burgdorferi</i> in the skin and/or detection of the presence of <i>B. burgdorferi</i> genetic material in a skin biopsy.
<i>Neuroborreliosis</i> (NB)	In adults, mainly meningitis, paralysis of cranial nerves and/or spinal nerve roots; rarely encephalitis, myelitis; very rarely cerebral vasculitis. In children, mainly meningitis and facial nerve palsy.	- Lymphocytic pleocytosis in intraspinal fluid - Intrathecal antibody synthesis, CSF/serum index	- Isolation of <i>B. burgdorferi</i> from cerebrospinal fluid and/or determination of the presence of <i>B. burgdorferi</i> genetic material in the cerebrospinal fluid - Preceding or concurrent EM - Presence of IgG and/or IgM antibodies in the serum.
<i>Lyme arthritis</i> (LA)	Swelling of one or more large joints. Other causes of symptoms should be excluded.	- Presence of IgG and/or IgM antibodies	- Isolation of <i>B. burgdorferi</i> from synovial fluid and/or determination of the presence of <i>B. burgdorferi</i> genetic material in synovial fluid.
<i>Lyme carditis</i> (LC)	Acute onset of atrioventricular conduction disturbances (blocks I-III), arrhythmias, myocarditis or myocarditis. Other causes of symptoms should be excluded.	- Presence of IgG and/or IgM antibodies	- Isolation of <i>B. burgdorferi</i> and/or determination of the presence of <i>B. burgdorferi</i> genetic material in a heart muscle biopsy - Preceding or concurrent EM or NB

Ocular borreliosis	Conjunctivitis, uveitis, episcleritis, keratitis.	- Presence of IgG and/or IgM antibodies	- Isolation of <i>B. burgdorferi</i> from eyeball fluid and/or detection of <i>B. burgdorferi</i> genetic material in eyeball fluid - Preceding or concomitant other forms of Lyme disease
	Kryterium kliniczne	Kryteria laboratoryjne obligatoryjne	Kryteria wspierające
Rumień wędrujący (<i>Erythema migrans</i>, EM)	Pierścieniowata zmiana skórna o średnicy >5 cm, z przejaśnieniem w środku, bez cech obrzęku. Mogą występować zmiany homogenne, w których różnicowaniu pomaga ich rozszerzanie się.	Brak	Izolacja <i>B. burgdorferi</i> w skórze i/lub stwierdzenie obecności materiału genetycznego <i>B. burgdorferi</i> w biopsji skóry.
Pseudochłoniak boreliozowy skóry (<i>Borrelial lymphocytoma</i>, BL)	Zapalna zmiana skórna, zwykle purpurowy guzek, która pojawia się od tygodni do 2 miesięcy po zakażeniu, najczęściej zlokalizowana na małżowinach usznych, nosznie i brodawkach sutkowych, występująca częściej u dzieci niż dorosłych.	- Obecność przeciwciał w klasie IgG i/lub IgM lub wykazanie serokonwersji	- Badanie histopatologiczne - Izolacja <i>B. burgdorferi</i> ze skóry i/lub stwierdzenie obecności materiału genetycznego <i>B. burgdorferi</i> w biopsji skóry - Przebyty lub współistniejący EM
Zanikowe zapalenie skóry (<i>Acrodermatitis chronica atrophicans</i>, ACA)	Sino-czerwone zmiany, początkowo z cechami obrzęku zapalnego, a później zaniku skóry, zlokalizowane głównie na dystalnych częściach kończyn.	- Obecność przeciwciał w klasie IgG	- Badanie histopatologiczne - Izolacja <i>B. burgdorferi</i> w skórze i/lub stwierdzenie obecności materiału genetycznego <i>B. burgdorferi</i> w biopsji skóry.
Neuroborelioza (<i>Neuroborreliosis</i>, NB)	U dorosłych głównie zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych porażenie nerwów czaszkowych i/lub korzeni nerwów rdzeniowych; rzadko zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego; bardzo rzadko zapalenie naczyń mózgowych. U dzieci głównie zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i porażenie nerwu twarzewego.	- Limfocytarna pleocytoza w płynie m-r - Wewnątrzoponowa synteza przeciwciał, Indeks PMR/surowica	- Izolacja <i>B. burgdorferi</i> z płynu m-rdz i/lub stwierdzenie obecności materiału genetycznego <i>B. burgdorferi</i> w płynie m-rdz - Przebyty lub współistniejący EM - Obecność przeciwciał w klasie IgG i/lub IgM w surowicy.
Zapalenie stawów (<i>Lyme arthritis</i>, LA)	Obrzęk jednego lub kilku dużych stawów. Należy wykluczyć inne przyczyny dolegliwości.	- Obecność przeciwciał w klasie IgG i/lub IgM	- Izolacja <i>B. burgdorferi</i> z płynu stawowego i/lub stwierdzenie obecności materiału genetycznego <i>B. burgdorferi</i> w płynie stawowym.
Zapalenie mięśnia sercowego (<i>Lyme carditis</i>, LC)	Ostry początek zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (bloki I-III), zaburzenia rytmu, zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie mięśnia sercowego. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów.	- Obecność przeciwciał w klasie IgG i/lub IgM	- Izolacja <i>B. burgdorferi</i> i/lub stwierdzenie obecności materiału genetycznego <i>B. burgdorferi</i> w biopsji mięśnia sercowego - Przebyty lub współistniejący EM lub NB.
Borelioza oczna	Zapalenie spojówek, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki, zapalenie rogówki.	- Obecność przeciwciał w klasie IgG i/lub IgM	- Izolacja <i>B. burgdorferi</i> z płynu gałki ocznej i/lub stwierdzenie obecności materiału genetycznego <i>B. burgdorferi</i> w płynie gałki ocznej - Przebyte lub współistniejące inne postaci boreliozy.

CLINICAL PICTURE

There are three stages of Lyme disease:

1. Early localized: most often occurs in the form of erythema migrans. General symptoms, e.g. malaise, joint pain, muscle pain, may occur from several days to weeks after infection with *B. burgdorferi* spirochetes (3, 4).
2. Early disseminated: disseminated infection may occur weeks to months after a tick bite and mainly affects the nervous system, osteoarticular system, heart and eyes (2).
3. Late: in rare cases, after months or years, a late or chronic manifestation may occur with involvement of the skin, nervous and osteoarticular systems (2).

1. Skin lesions:

Erythema migrans (EM) – the most common clinical manifestation of Lyme disease is an expanding, erythematous, often ring-shaped skin lesion – erythema migrans (EM) (4). A diameter of 5 cm is considered diagnostic, although the literature describes the so-called mini-erythema migrans. The incubation period of EM is from 3 to 30 days, so the appearance of skin lesions earlier or later argues against EM. Patients with erythema may report concomitant systemic symptoms (65% in the USA and 37% in Europe), such as fatigue, arthralgia, myalgia, and headaches (5, 6).

Erythema does not cause pain at the site of occurrence, but bacteria may spread to other anatomical sites in untreated patients, leading to multiple erythema and involvement of the nervous, osteoarticular, heart and eye systems. Redness that appears and disappears within 2 days of a tick bite, especially when it is warm, itchy or painful, is a non-specific reaction, not erythema migrans (7).

Borrelial lymphocytoma (BL) – is an inflammatory skin lesion, usually a purple lump, that appears up to 2 months after infection. The lesions are most often located on the auricles, scrotum and nipples. They occur more often in children (8).

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) – is an atrophic dermatitis occurring mainly on the distal parts of the limbs. It appears months or years after infection. It manifests itself as bluish-red lesions, initially with signs of inflammatory swelling and later skin atrophy. Patients complain of limb pain, which is the main symptom of peripheral neuropathy that often accompanies (6, 9).

2. Neuroborreliosis

Early and late neuroborreliosis can be differentiated (10).

OBRAZ KLINICZNY

Wyróżnia się 3 stadia boreliozy:

1. Wczesne zlokalizowane: najczęściej występuje pod postacią rumienia wędrującego. Objawy ogólne, np. złe samopoczucie, bóle stawów, bóle mięśni mogą wystąpić od kilku dni do tygodni po zakażeniu krętkami *B. burgdorferi* (3, 4).
2. Wczesne rozsiane: rozsiana infekcja może występować od tygodni do miesięcy po pokłuciu przez kleszcza i dotyczy głównie układu nerwowego, kostno-stawowego, serca i narządu wzroku (2).
3. Późne: w rzadkich przypadkach po miesiącach lub latach może pojawić się późna lub przewlekła manifestacja z zajęciem skóry, układu nerwowego i kostno-stawowego (2).

1. Zmiany skórne:

Rumień wędrujący (*Erythema migrans*, EM) – najczęstszą manifestacją kliniczną boreliozy jest rozszerzająca się, rumieniowa, często pierścieniowata zmiana skórna - rumień wędrujący (*Erythema migrans*, EM) (4). Za diagnostyczną uważa się średnicę 5 cm, choć w literaturze opisywane są tzw. mini-rumienie. Okres wylęgania EM wynosi od 3 do 30 dni, a więc pojawienie się zmian skórnych wcześniej lub później przemawia przeciwko EM. Pacjenci z rumieniem mogą zgłaszać współistniejące objawy ogólnoustrojowe (65% w USA i 37% w Europie), takie jak zmęczenie, bóle stawów, bóle mięśni i głowy (5, 6).

Rumień nie powoduje dolegliwości bólowych w miejscu wystąpienia, ale bakterie mogą rozprzestrzeniać się u nieleczonych pacjentów do innych miejsc anatomicznych, prowadząc do rumienia mnogiego, zajęcia układu nerwowego, kostno-stawowego, serca czy oka. Zaczerwienienie pojawiające się i ustępujące w ciągu 2 dni od ukłucia przez kleszcza, zwłaszcza gdy jest ucieplone, swędzące lub bolesne, jest niespecyficznym odczynem, a nie rumieniem wędrującym (7).

Pseudochłoniak boreliozowy skóry (*Borrelial lymphocytoma*, BL) - to zapalna zmiana skórna, zwykle purpurowy guzek, która pojawia się do 2 miesięcy po zakażeniu. Zmiany najczęściej lokalizują się na małżowinach usznych, mosznie i brodawkach sutkowych. Częściej występują u dzieci (8).

Zanikowe zapalenie skóry (*Acrodermatitis chronica atrophicans*, ACA) - to zanikowe zapalenie skóry występujące głównie na dystalnych częściach kończyn. Pojawia się miesiące lub lata po zakażeniu. Objawia się jako sino-czerwone zmiany, początkowo z cechami obrzęku zapalnego, a później zaniku skóry. Chorzy skarżą się na ból kończyn będący głównym objawem często towarzyszącej neuropatii obwodowej (6, 9).

Early neuroborreliosis (11):

- More than 98% of cases of neuroborreliosis occur in early Lyme disease,
- Neurological symptoms appear several weeks to several months after a tick bite,
- Typical symptoms: meningitis, paralysis of cranial nerves (most often unilateral or bilateral facial nerve paralysis) and/or spinal nerve roots,
- Common: radicular pain.

Late neuroborreliosis:

- Less than 2% of cases,
- Typical symptoms: encephalomyelitis with spastic symptoms, gait disturbances, bladder dysfunction,
- Isolated meningitis is very rare,
- Rare: pain with variable localization.

Erythema migrans is reported in 34-46% of patients with neuroborreliosis (10).

3. Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome:

Characterized by the co-occurrence of meningitis, cranial nerve palsy and radicular syndrome, is the most common acute symptom of Lyme borreliosis in adults in Europe, after erythema migrans. In Europe, isolated meningitis (without radicular symptoms) is observed mainly in children (12). Symptoms of radiculitis appear on average 4-6 weeks (maximum 18) after a tick bite. First, segmental pain appears, which intensifies at night and the location of which may change. The pain is often localized to the limb where a tick bite or erythema migrans has been observed. The pain does not go away with standard painkillers. 75% of patients report neurological deficits after 1-4 weeks, and paresis occurs more often than sensory disorders. In some patients, incomplete Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome may be observed, without cranial nerve palsy (6, 11).

In the course of neuroborreliosis, all cranial nerves except the olfactory nerve may be affected. The facial nerve is involved in more than 80% of cases of nerve palsy. Bilateral manifestations are often observed (approximately 1/3 of cases) (13). Unilateral paralysis may be difficult to differentiate from idiopathic facial nerve paresis. Data from the medical history are important (e.g. erythema migrans, radicular pain), which may help establish the diagnosis of neuroborreliosis. In most cases, complete regression of symptoms is observed within 1-2 months. Complications in the form of persistent nerve palsy are observed in approximately 5-10% of patients (14). Very rarely (individual case reports) there is paresis of the oculomotor nerve and trochlear nerves, optic neuritis, damage to the vestibulocochlear nerve, paresis of the hypoglossal nerve.

Patients with meningitis, which is more common in children than in adults in the course of neuroborreliosis,

2. Neuroborelioza:

Neuroboreliozę można podzielić na wczesną i późną (10).

Wczesna neuroborelioza (11):

- Ponad 98% przypadków neuroboreliozy występuje w boreliozie wczesnej,
- Objawy neurologiczne pojawiają się od kilku tygodni do kilku miesięcy po pokłuciu przez kleszcza,
- Typowe objawy: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, porażenie nerwów czaszkowych (najczęściej jednostronnym lub obustronnym porażeniem nerwu twarzowego) i/lub korzeni nerwów rdzeniowych,
- Często: ból korzeniowy.

Późna neuroborelioza:

- Mniej niż 2% przypadków,
- Typowe objawy: zapalenie mózgu i rdzenia z objawami spastycznymi, zaburzeniami chodu, dysfunkcją pęcherza moczowego,
- Izolowane zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występuje bardzo rzadko,
- Rzadko: ból o zmiennej lokalizacji.

Rumień wędrujący jest raportowany u 34-46% pacjentów z neuroboreliozą (10).

3. Zespół Garina-Bujadoux-Bannwartha:

Charakteryzujący się współwystępowaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, porażenia nerwów czaszkowych oraz zespołu korzeniowego jest najczęstszym, po rumieniu wędrującym, objawem ostrym boreliozy z Lyme u dorosłych w Europie. W Europie izolowane zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (bez objawów korzeniowych) obserwuje się głównie u dzieci (12). Objawy zapalenia korzeni nerwowych pojawiają się średnio po 4-6 tygodniach (maksymalnie 18) po pokłuciu przez kleszcza. Najpierw pojawia się ból segmentarny, który nasila się w nocy i którego lokalizacja może ulec zmianie. Często ból jest zlokalizowany w kończynie, gdzie zaobserwowano pokłucie przez kleszcza lub rumień wędrujący. Ból nie ustępuje po standardowych lekach przeciwbólowych. 75% pacjentów zgłasza deficyty neurologiczne po 1-4 tygodniach, a niedowład występuje częściej niż zaburzenia czucia. U części chorych może być obserwowany niepełny zespół Garina-Bujadoux-Bannwartha, bez porażenia nerwów czaszkowych (6, 11).

W przebiegu neuroboreliozy zajęte mogą być wszystkie nerwy czaszkowe z wyjątkiem nerwu węchowego. Nerw twarzowy jest zajęty w ponad 80% przypadków porażenia nerwów. Często dochodzi do manifestacji obustronnej (ok. 1/3 przypadków) (13). Jednostronne porażenie może być trudne do różnicowania z idiopatycznym niedowładem nerwu twarzowego. Ważne są dane z wywiadu (np. rumień wędrujący, ból korzeniowy), które mogą pomóc w ustaleniu roz-

complain of headache, photophobia, nausea, vomiting and fatigue.

Central nervous system involvement is rare and occurs in only approximately 4% of cases of neuroborreliosis. Its onset is gradual and often chronic (15).

Polyneuropathy/polyneuritis occurs in Europe only in association with ACA (affects 48-64% of these patients) (16).

In the case of myelitis, which occurs rarely, impaired movement, bladder dysfunction, and tetra- or paraparesis occur (17). Symptoms may develop over days or several months. Approximately 60% of patients with myelitis have additional symptoms of encephalitis, and approximately 40% have involvement of the cranial nerves. Encephalitis can lead to organic changes in the brain. Rare cases of acute psychosis (18) or Tourette's syndrome (19) have been reported.

In very rare cases, cerebral symptoms (e.g. stroke) may be caused by vasculitis caused by *B. burgdorferi* (20).

Symptoms typical of amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Parkinson's disease, dementia, cognitive decline or epileptic seizures are not characteristic of Lyme borreliosis, and diagnosis should be implemented based on epidemiological premises or the occurrence of other symptoms typical of Lyme disease. There is no cause-and-effect relationship between *B. burgdorferi* infection and the above-mentioned diseases, but an independent occurrence of Lyme borreliosis in these patients is possible.

4. Lyme arthritis (LA):

Arthritis usually presents with painful swelling of one or more large joints, most often the knee (6, 21). If left untreated, LA may present with periodic exacerbations or spontaneous resolution after several weeks or months. Due to swelling of the knee joint, a popliteal cyst may develop. Most often, Lyme disease affects from 1 to 5 joints. Inflammation of the small joints of the hands and feet is very unusual and should prompt consideration of other causes of the condition (22).

Predictive factors of LA include: history of tick bite, isolated involvement of large joints and absence of fever (23).

However, the lack of a history of tick bites should not preclude consideration of LA in patients who live or frequently stay in endemic areas.

Persistent antibiotic-resistant arthritis is defined as persistent inflammation of the synovium of the joint that persists for more than 2 months after the end of intravenous antibiotic therapy. This problem most

often occurs in neuroborreliosis. In most cases, complete regression of symptoms is observed within 1-2 months. Complications in the form of persistent damage to the nerve are observed in about 5-10% of patients (14). Very rarely (descriptions of individual cases) occurs peripheral neuropathy of the peripheral nerves and peripheral neuropathy, inflammation of the optic nerve, damage to the peripheral nervous system, peripheral neuropathy, inflammation of the peripheral nervous system, peripheral neuropathy of the peripheral nerves.

Patients with inflammation of the meninges, which in the course of neuroborreliosis in children is more frequent than in adults, complain of headache, photophobia, vomiting, dizziness, nausea, fatigue.

Involvement of the central nervous system is rare and occurs in only about 4% of cases of neuroborreliosis. Its onset is gradual and often chronic (15).

Polyneuropathy/polyneuritis occurs in Europe only in association with ACA (affects 48-64% of these patients) (16).

In the case of myelitis, which occurs rarely, impaired movement, bladder dysfunction, and tetra- or paraparesis occur (17). Symptoms may develop over days or several months. Approximately 60% of patients with myelitis have additional symptoms of encephalitis, and approximately 40% have involvement of the cranial nerves. Encephalitis can lead to organic changes in the brain. Rare cases of acute psychosis (18) or Tourette's syndrome (19) have been reported.

In very rare cases, cerebral symptoms (e.g. stroke) may be caused by vasculitis caused by *B. burgdorferi* (20).

Symptoms typical of amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Parkinson's disease, dementia, cognitive decline or epileptic seizures are not characteristic of Lyme borreliosis, and diagnosis should be implemented based on epidemiological premises or the occurrence of other symptoms typical of Lyme disease. There is no cause-and-effect relationship between *B. burgdorferi* infection and the above-mentioned diseases, but an independent occurrence of Lyme borreliosis in these patients is possible.

4. Zapalenie stawów (Lyme arthritis, LA):

Arthritis usually presents with painful swelling of one or more large joints, most often the knee (6, 21). If left untreated, LA may present with periodic exacerbations or spontaneous resolution after several weeks or months. Due to swelling of the knee joint, a popliteal cyst may develop. Most often, Lyme disease affects from 1 to 5 joints. Inflammation of the small joints of the hands and feet is very unusual and should prompt consideration of other causes of the condition (22).

often occurs in people with a genetic predisposition to arthritis (HLA DR4 haplotype) (21).

5. Ocular borreliosis:

The ocular form of Lyme disease is extremely rare. The most common ocular lesions in Lyme disease are conjunctivitis, episcleritis, keratitis, uveitis, optic neuritis and retinitis, and cranial nerve palsy (6). In the early stage of Lyme disease, the most common symptoms are conjunctivitis, episcleritis, and periorbital oedema (24). Scleritis may occur (25). Other lesions include uveitis, intermediate uveitis, optic neuritis, retinal vasculitis, macular oedema, and oculomotor nerve palsy. An important aspect is the involvement of the cranial nerves responsible for eye functions in the course of neuroborreliosis. In the course of Lyme disease, retinal arteries or veins may be affected (26). Due to the rarity of ocular Lyme disease, a careful differential diagnosis should always be performed.

6. Lyme carditis (LC):

The cardiac form of Lyme disease is a manifestation of early disseminated *B. burgdorferi* infection and usually occurs within a few days to several months (average 21 days) after infection. Previous studies have suggested an incidence of 4-10% (27), although more recent data suggest the number may be much lower (28).

Only approximately 40% of patients with LC report a history of EM. LC is most commonly observed in young adults and middle-aged men (29). Most often, it results in first- and second-degree atrioventricular block, often quickly turning into complete heart block (30). Atrial and ventricular arrhythmias may occur (31). *B. burgdorferi* infection may also manifest as pericarditis and acute myocarditis with associated ventricular dysfunction (32). Infection with *B. burgdorferi* can lead to chronic cardiomyopathy (33).

DIAGNOSTICS

The condition for the diagnosis and treatment of Lyme disease is the detection of characteristic clinical symptoms confirmed by serological tests. The exception is erythema migrans, which does not require any tests.

Serological tests should not be used as screening tests for Lyme disease, but only as part of the diagnostic procedure. It is emphasized that there is no justification for carrying out screening activities in the general population, but they may be considered in populations occupationally exposed to tick bites.

The diagnosis is based on the history of a tick bite or potential exposure, clinical picture and the results

i powinno skłonić do rozważenia innych przyczyn dolegliwości (22).

Czynnikami predykcijnymi LA są m.in. wywiad pokłucia przez kleszcza, izolowane zajęcie dużych stawów i brak gorączki (23).

Brak informacji o pokłuciu przez kleszcza w wywiadzie nie powinien jednak wykluczać rozważenia LA u pacjentów, którzy zamieszkują lub często przebywają na obszarach endemicznych.

Przetrwale zapalenie stawów odporne na antybiotykoterapię jest definiowane jako przetrwale zapalenie błony maziowej stawu, utrzymujące się powyżej 2 miesięcy od zakończenia dożylniej terapii antybiotykiem. Problem ten występuje najczęściej u osób z genetycznymi predyspozycjami do zapalenia stawów (haplotyp HLA DR4) (21).

5. Borelioza oczna:

Postać oczna boreliozy występuje niezwykle rzadko. Zmiany oczne w boreliozie to najczęściej zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego i siatkówki oraz porażenie nerwów czaszkowych (6). We wczesnym stadium boreliozy najczęściej obserwuje się zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki, obrzęk okołoczołowy (24).

Może wystąpić zapalenie twardówki (25). Inne zmiany to: zapalenie błony naczyniowej, zapalenie części pośredniej błony naczyniowej, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie naczyń siatkówki, obrzęk płamki i porażenie nerwów okoruchowych. Ważnym aspektem jest zajęcie nerwów czaszkowych odpowiedzialnych za funkcje oka w przebiegu neuroboreliozy. W przebiegu boreliozy może dojść do zajęcia tętnic lub żył siatkówki (26). Ze względu na rzadkość występowania boreliozy ocznej zawsze należy wykonać dogłębną diagnostykę różnicową.

6. Zapalenie mięśnia sercowego (*Lyme carditis*, LC):

Postać sercowa boreliozy jest manifestacją wczesnej infekcji rozsianej *B. burgdorferi* i zwykle występuje w ciągu kilku dni do kilku miesięcy (średnio 21 dni) po zakażeniu. Wcześniejsze badania sugerowały częstość na poziomie 4-10% (27), chociaż nowsze dane wskazują na to, że liczba może być znacznie niższa (28).

Tylko około 40% pacjentów z LC zgłasza EM w wywiadzie. Najczęściej LC jest obserwowana u młodych dorosłych i mężczyzn w średnim wieku (29). Najczęściej przebiega z blokiem przedsionkowo-komorowym I i II stopnia, często z szybko zmieniającym się w całkowity blok serca (30). Mogą pojawić się przedsionkowe i komorowe zaburzenia rytmu serca (31). Zakażenie *B. burgdorferi* może również objawiać się zapaleniem osierdzia i ostrym zapaleniem mięśnia sercowego z towarzyszącą dysfunkcją komór (32). Nie jest jasne, czy

of additional tests. As is the case in most European countries and the USA, we recommend a two-step diagnostics, additionally illustrated in Figure 1:

- a. First step: Quantitative screening test to detect specific antibodies against *B. burgdorferi* in blood serum. These tests are currently performed using Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA), CLIA (Chemiluminescence ImmunoAssay) and multiplexed MMIA (Multiplexed Microbead ImmunoAssay) tests. A negative result of the first test indicates that Lyme disease is unlikely and does not require further diagnosis.
- b. Second step: A positive or doubtful result should be confirmed by Western Blotting (WB). In Europe, due to the diversity of genospecies (compared to the USA), almost all available diagnostic kits contain combinations of recombinant antigens from strains belonging to various European species: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi ss*, sometimes also *B. bavariensis* and *B. spielmanii*.

The ELISA, CLIA and MMIA methods are characterized by high sensitivity, and the Western Blot method is characterized by high specificity (34). Test results should always be interpreted in accordance with the test manufacturer's recommendations.

Serum antibody determinations should be performed using clinically validated tests in a two-step design in which ELISA, CLIA and MMIA are followed by Western Blot (WB). Serological tests are intended to be used in a two-step algorithm rather than as stand-alone tests because this improves the specificity of the test. The predictive value of scores increases when they are correlated with clinical features. If ELISA, CLIA and MMIA tests are negative, WB should not be performed.

Improvements in serodiagnostics include tests that contain the preferably in vivo expressed VlsE protein

zakażenie *B. burgdorferi* może prowadzić do przewlekłej kardiomiopatii (33).

DIAGNOSTYKA

Warunkiem rozpoznania i leczenia boreliozy jest stwierdzenie charakterystycznych objawów klinicznych potwierdzone badaniami serologicznymi. Wyjątek stanowi rumień wędrujący, który nie wymaga wykonywania żadnych badań.

Badania serologiczne nie powinny być stosowane jako badania przesiewowe w kierunku boreliozy, ale tylko jako element postępowania diagnostycznego. Podkreśla się brak zasadności prowadzenia akcji przesiewowych w populacji ogólnej, z możliwością ich ewentualnego rozważenia w populacjach zawodowo narażonych na pokłucia przez kleszcze.

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie pokłucia przez kleszcza lub potencjalnej ekspozycji, obrazie klinicznym oraz wynikach testów dodatkowych. Podobnie jak ma to miejsce w większości krajów europejskich i w USA zalecamy diagnostykę dwuetapową zilustrowaną dodatkowo na Rycinie 1:

- a. Pierwszy etap: Ilościowy test przesiewowy w celu wykrycia swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w surowicy krwi. Badania te obecnie wykonywane są za pomocą testów immunoenzymatycznych ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), testów chemiluminescencyjnych CLIA (*Chemiluminescence ImmunoAssay*) i testów multipleksowanych MMIA (*Multiplexed Microbead ImmunoAssay*). Ujemny wynik pierwszego testu wskazuje, że borelioza jest nieprawdopodobna i nie wymaga dalszej diagnostyki.
- b. Drugi etap: Wynik dodatni lub wątpliwy należy potwierdzić metodą Western blot (WB). W Europie, ze względu na różnorodność genogatunków

(w porównaniu z USA), prawie wszystkie dostępne zestawy diagnostyczne zawierają kombinacje rekombinowanych antygenów ze szczepów należących do różnych europejskich gatunków: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi ss*, niekiedy także *B. bavariensis* i *B. spielmanii*.

Badania metodą ELISA, CLIA, MMIA cechują się wysoką czułością, zaś metodą Western blot wysoką swoistością (34). Wyniki testów zawsze należy interpretować zgodnie z zaleceniami producenta testów.

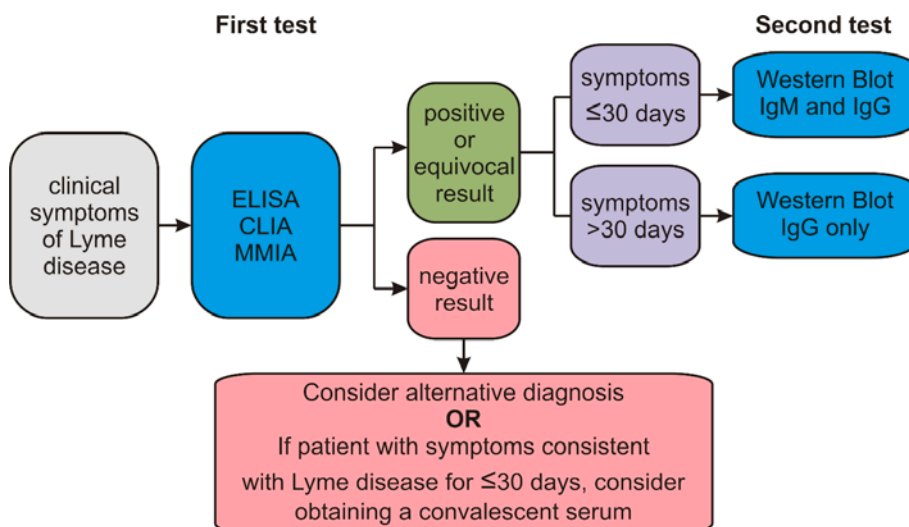


Fig. 1. Diagnostic algorithm for Lyme borreliosis
Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny boreliozy z Lyme

or the conserved immunodominant C6 region of this protein. Recombinant immunoblot tests have been shown to have significantly higher sensitivity than conventional immunoblot combined with equally high specificity (95%) (34, 36).

It is important to pay attention to the persistence of IgM antibodies (without seroconversion to IgG), the so-called persistent IgM antibodies. If a positive result persists for more than a month, it is very likely to be a false positive result, because Lyme disease patients should develop specific IgG antibodies within a few weeks.

Also, the result of the Western Blot test only in the IgM class persisting for 2 months without the formation of IgG antibodies has no diagnostic significance. Non-specific cross-reactions in the IgM class may be observed, among others: in EBV infection, CMV infection, *Mycoplasma pneumoniae* infection, autoimmune diseases and diseases caused by other spirochetes.

There is no point in performing a Western Blot test as the only test. It is a mistake to omit the ELISA/CLIA/MMIA test and use only the Western Blot test to confirm the diagnosis, as well as to use the IgM Western Blot test to diagnose late Lyme borreliosis and to use the IgM Western Blot test to monitor the effectiveness of Lyme disease treatment.

Despite effective treatment of Lyme disease, IgG antibodies may persist in some people for years. Monitoring the concentration of specific antibodies after completion of treatment, as well as their subsequent periodic checking, is not justified. For the same reason, serological tests for Lyme disease should not be performed in healthy people without any symptoms, because a positive test result in a person without symptoms of Lyme disease only proves contact with spirochetes in the past, which is a common phenomenon in the Polish population and is not a sufficient indication for treatment. Determining a high level of antibodies against *B. burgdorferi* after proper treatment is not an indication for treatment with other antibiotics.

In the diagnosis of neuroborreliosis, apart from general examination of the cerebrospinal fluid, which shows lymphocytic pleocytosis and increased protein and/or albumin concentration, an important role is played by the assessment of intrathecal anti-*B. burgdorferi* antibodies synthesis, which allows to determine whether there is an infection of the central nervous system (10).

All the latest guidelines for the diagnosis of neuroborreliosis recommend simultaneous collection of blood and cerebrospinal fluid (CSF), performing a test assessing the presence of antibodies in both serum and cerebrospinal fluid, and determining the

Oznaczenia obecności przeciwciał w surowicy należy przeprowadzać przy użyciu klinicznie zwalidowanych testów w schemacie dwustopniowym, w którym po teście ELISA, CLIA i MMIA wykonuje się test Western Blot (WB). Testy serologiczne są przeznaczone do stosowania w dwupoziomowym algorytmie, a nie jako samodzielne testy, ponieważ poprawia to swoistość badania. Wartość predycyjna wyników wzrasta, gdy są one skorelowane z cechami klinicznymi. Przy ujemnych testach ELISA, CLIA i MMIA nie należy wykonywać WB.

Ulepszenia w serodiagnostyce obejmują testy, które zawierają korzystnie ulegające ekspresji *in vivo* białko VIsE lub konserwatywny immunodominujący region C6 tego białka. Wykazano, że testy rekombinowane metodą immunoblot mają znacząco wyższą czułość niż konwencjonalny immunoblot w połączeniu z równie wysoką swoistością (95%) (34, 36).

Ważne jest zwrócenie uwagi na utrzymywanie się przeciwciał w klasie IgM (bez serokonwersji do IgG), tzw. przetrwałe przeciwciała w klasie IgM. Jeśli dodatni wynik utrzymuje się przez ponad miesiąc, z bardzo dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że jest wynikiem fałszywie dodatnim, gdyż chorzy na boreliozę powinni w ciągu kilku tygodni wytworzyć swoiste przeciwciała w klasie IgG.

Także wynik testu Western Blot jedynie w klasie IgM utrzymujący się przez 2 miesiące bez wytworzenia przeciwciał w klasie IgG nie ma znaczenia diagnostycznego. Niespecyficzne reakcje krzyżowe w klasie IgM można stwierdzać m.in. w zakażeniu wirusem EBV, w zakażeniu wirusem CMV, w zakażeniu *Mycoplasma pneumoniae*, w chorobach autoimmunologicznych oraz chorobach wywołanych przez inne krętki.

Bezczelowe jest wykonywanie jako jedyne testu Western Blot. Błędem jest pomijanie testu ELISA/CLIA/MMIA i stosowanie jedynie testu Western Blot w celu potwierdzenia rozpoznania, jak również wykorzystywanie testu Western Blot IgM do rozpoznania późnej boreliozy z Lyme i wykorzystywanie testu Western Blot IgM do monitorowania skuteczności leczenia boreliozy z Lyme.

Przeciwciała w klasie IgG pomimo skutecznego leczenia boreliozy mogą utrzymywać się u części osób przez lata. Monitorowanie stężenia swoistych przeciwciał po zakończeniu leczenia, jak też ich późniejsze okresowe sprawdzanie, nie ma uzasadnienia. Z tego samego powodu testów serologicznych w kierunku boreliozy nie należy wykonywać u osób zdrowych, bez żadnych objawów, gdyż dodatni wynik testu u osoby bez objawów boreliozy dowodzi jedynie kontaktu z krętkami w przeszłości, co jest częstym zjawiskiem w polskiej populacji i nie jest wystarczającym wskazaniem do leczenia. Stwierdzanie wysokiego poziomu przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* po prawidłowym

specific antibody index for *B. burgdorferi* spirochetes in the cerebrospinal fluid, according to pattern:

$$\text{CSF/serum index} = \frac{\text{CSF U/r coefficient} \times \text{serum albumin concentration}}{\text{Sur U} \times \text{albumin concentration in CSF}}$$

CSF U: value determining the concentration of specific antibodies to *B. burgdorferi* by ELISA in the cerebrospinal fluid; r coefficient: dilution factor; Sur U: value determining the concentration of specific antibodies for *B. burgdorferi* by ELISA in blood serum.

Interpretation of results: CSF/serum index <1.4: antibodies are not produced in the central nervous system; 1.5 – 2.0: questionably positive result; >2.0: specific antibodies for *B. burgdorferi* are produced intrathecally - infection of the central nervous system.

The production of antibodies in the cerebrospinal fluid occurs within 2-6 weeks from the onset of the disease, and seroconversion in the cerebrospinal fluid may occur after treatment of neuroborreliosis. The specificity of the intrathecal synthesis test is very high, while the sensitivity ranges from 70 to 90%. It is lower at the beginning of neuroborreliosis.

Depending on the constellation of clinical symptoms and laboratory test results, the diagnosis of neuroborreliosis can be classified as possible, probable and certain (6, 37):

1. Possible neuroborreliosis:
 - typical clinical picture (damage to the cranial nerves, meningitis, inflammation of the meninges and spinal roots, focal neurological deficits, other neurological symptoms), and
 - presence of *B. burgdorferi*-specific IgG and/or IgM antibodies in the serum of a patient with unavailable/not performed cerebrospinal fluid examination, in whom other possible causes of neurological symptoms have been excluded.
2. Probable neuroborreliosis:
 - all criteria of “possible neuroborreliosis”, plus inflammatory changes in the cerebrospinal fluid (lymphocytic pleocytosis) and intrathecal synthesis of anti-*B. burgdorferi* antibodies.
3. Certain diagnosis of neuroborreliosis:
 - all criteria for “probable neuroborreliosis” and additionally
 - intrathecal synthesis of anti-*B. burgdorferi*-specific antibodies in the cerebrospinal fluid or
 - positive culture or PCR test result in cerebrospinal fluid.

A normal cerebrospinal fluid examination result indicates the diagnosis of neuroborreliosis, with the exception of isolated facial neuritis.

leczeniu nie jest wskazaniem do leczenia innymi antybiotykami.

W diagnostyce neuroboreliozy, poza badaniem ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stwierdza się limfocytarną pleocytozę oraz podwyższone stężenie białka i/lub albumin, ważną rolę odgrywa ocena wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał, która pozwala na stwierdzenie czy doszło do zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (10).

Wszystkie najnowsze wytyczne diagnostyki neuroboreliozy zalecają jednoczesne pobieranie krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), wykonanie testu oceniającego występowanie przeciwciał zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz określenie wskaźnika swoistych przeciwciał dla krętków *B. burgdorferi* w płynie mózgowo-rdzeniowym, wg wzoru:

$$\text{Indeks PMR/surowica} = \frac{\text{PMR U/wsp.r} \times \text{stężenie albuminy w surowicy}}{\text{Sur U} \times \text{stężenie albuminy w PMR}}$$

PMR U: wartość określająca stężenie swoistych przeciwciał dla *B. burgdorferi* metodą ELISA w płynie mózgowo-rdzeniowym; wsp.r: współczynnik rozcieńczenia; Sur U: wartość określająca stężenie swoistych przeciwciał dla *B. burgdorferi* metodą ELISA w surowicy krwi.

Interpretacja wyników: Indeks PMR/surowica <1,4: przeciwciała nie są wytwarzane w ośrodkowym układzie nerwowym; 1,5-2,0: wynik wątpliwie dodatni; >2,0: swoiste przeciwciała dla *B. burgdorferi* są wytwarzane śródooponowo – zakażenie ośrodkowego układu nerwowego.

Wytwarzanie przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym następuje w ciągu 2-6 tygodni od początku choroby, a serokonwersja w płynie mózgowo-rdzeniowym może nastąpić po leczeniu neuroboreliozy. Specyficzność testu syntezy wewnątrzoponowej jest bardzo wysoka, natomiast czułość waha się od 70 do 90%. Jest ona mniejsza na początku neuroboreliozy.

W zależności od konstelacji objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, rozpoznanie neuroboreliozy można sklasyfikować jako rozpoznanie możliwe, prawdopodobne i pewne (6, 37):

1. Możliwa neuroborelioza:
 - typowy obraz kliniczny (uszkodzenie nerwów czaszkowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i korzeni rdzeniowych, ogniskowe deficyty neurologiczne, inne objawy neurologiczne) oraz
 - obecność swoistych dla *B. burgdorferi* przeciwciał IgG i/lub IgM w surowicy chorego z niedostępnym/niewykonanym badaniem płynu mózgowo-

A positive *B. burgdorferi* culture result is a sure proof of *B. burgdorferi* infection, but it is rare to isolate spirochetes from lesions associated with Lyme disease, with the exception of erythema migrans. *B. burgdorferi* is a very demanding bacterium, slowly growing and requires a long culture lasting up to 12 weeks (obtaining a negative result). Cultivation of *B. burgdorferi* requires both specialized staff skills and specialized tools. Most microbiology laboratories do not have such capabilities. *B. burgdorferi* spirochetes can be grown on very rich liquid Barbour–Stonner–Kelly (BSK) medium and its modifications.

Direct detection of *B. burgdorferi* spirochetes in blood is very difficult due to the short period of spirochetemia and the low number of circulating spirochetes in blood (38).

Polymerase chain reaction (PCR):

Tests involving the detection of the genetic material of *B. burgdorferi* spirochetes: standard PCR (polymerase chain reaction) or real-time PCR and NGS (next generation sequencing) methods enable quick and early laboratory diagnosis before the production of antibodies, identification of the species/genospecies of *B. burgdorferi*. It should be emphasized, that a positive result does not mean active infection, and a negative result does not exclude infection. Attention should be paid to the limitations of this method resulting from the possibility of detecting the presence of residual DNA of dead bacteria (39). Detection of *B. burgdorferi* spirochetes in blood by PCR has low diagnostic utility due to transient spirochetemia and low number of spirochete DNA copies. The detection of spirochete DNA in synovial fluid, skin and cerebrospinal fluid has a much higher sensitivity.

Methods whose usefulness is under research:

In recent years, the “Lyme Detect” test has appeared for the diagnosis of early Lyme disease. The test is based on the detection of antibodies against *B. burgdorferi* in the IgM and IgG classes and the measurement of gamma interferon activity. The studies showed a sensitivity of 73.5% for Lyme disease developing up to 21 days after the tick bite and 81.82% for Lyme disease developing 21 days after the tick bite.

Unproven methods:

The LTT test (Lymphocyte Transformation Test) and other unproven methods are not recommended, such as: assessment of the number of CD57 lymphocyte subpopulations, ELISPOT test, rapid serological tests, search for spirochetes in ticks, search for “cysts”, search for L forms in tissues, VCS (Visual Contrast Sensitivity) tests, bioresonance, energy channels, “Ksenodiagnosis” (40-45). We do not recommend treating patients diagnosed with these methods, as the consequences may be dramatic for patients.

-rdzeniowego, u którego wykluczono inne możliwe przyczyny objawów neurologicznych.

2. Prawdopodobna neuroborelioza:

– wszystkie kryteria „możliwej neuroboreliozy”, oraz dodatkowo zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym (limfocytarna pleocytoza) i wewnątrzoponowa synteza przeciwciał p/*B. burgdorferi*.

3. Pewne rozpoznanie neuroboreliozy:

– wszystkie kryteria „prawdopodobnej neuroboreliozy” oraz dodatkowo

– wewnątrzoponowa synteza przeciwciał specyficznych dla *B. burgdorferi* w płynie mózgowo-rdzeniowym lub

– dodatni wynik hodowli lub badania PCR w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Prawidłowy wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego przemawia przeciwko neuroborelioze, za wyjątkiem izolowanego zapalenia nerwu twarzewego.

Dodatni wynik hodowli *B. burgdorferi* stanowi pewny dowód zakażenia krętkami *B. burgdorferi*, jednak rzadko udaje się wyizolować krętki ze zmian towarzyszących borelioze, z wyjątkiem rumienia wędrującego. *B. burgdorferi* jest bakterią bardzo wymagającą, wolno rosnącą i wymaga długiej hodowli trwającej do 12 tygodni (uzyskanie wyniku ujemnego). Hodowla *B. burgdorferi* wymaga zarówno specjalistycznych umiejętności personelu, jak i specjalistycznych narzędzi. Większość laboratoriów mikrobiologicznych takich możliwości nie posiada. Krętki *B. burgdorferi* można hodować na bardzo bogatym płynnym podłożu Barbour–Stonner–Kelly’ego (BSK) i jego modyfikacjach.

Bezpośrednie wykrycie krętków *B. burgdorferi* we krwi jest bardzo trudne ze względu na krótki okres spirochetemii oraz niską liczbę krążących krętków we krwi (38).

Reakcja łańcuchowa polimerazy (Polymerase Chain Reaction, PCR):

Testy polegające na wykrywaniu materiału genetycznego krętków *B. burgdorferi*: standardowe metody PCR lub real-time PCR oraz NGS (*Next generation Sequencing*) umożliwiają szybką i wczesną diagnostykę laboratoryjną przed wytworzeniem przeciwciał, identyfikację gatunku/genogatunku *B. burgdorferi*. Należy pamiętać, że dodatni wynik nie jest równoznaczny z aktywnym zakażeniem, a wynik ujemny nie wyklucza zakażenia. Należy zwracać uwagę na ograniczenia tej metody wynikające z możliwości wykrycia obecności resztkowego DNA nieżywych bakterii (39). Wykrywanie krętków *B. burgdorferi* we krwi metodą PCR ma małą przydatność diagnostyczną z powodu przejściowej spirochetemii i niskiej liczby kopii DNA krętków. Zdecydowanie wyższą czułość ma wykry-

TREATMENT

Treatment of Lyme disease involves the use of antibiotics that are active against *B. burgdorferi* (Tables 2 and 3). Antibiotics with uncertain effectiveness or too broad a spectrum should be avoided, such as first-generation cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides, vancomycin, tigecycline, metronidazole, tinidazole, rifampicin. The choice of antibiotic, the method of its administration and the duration of therapy depend on the clinical form, as well as the patient's age and other factors (e.g. pregnancy). Therapy longer than 28 days is not recommended. In special cases (e.g. recurrence of arthritis), repeated therapy is allowed, but it is advisable to carry out a wide differential diagnosis to exclude other causes of symptoms (e.g. rheumatoid arthritis, degenerative disease). It has been proven that in the case of erythema migrans, even 7 days of doxycycline therapy is effective, but this is only one report (46).

There is no justification for chronic antibiotic therapy or the administration of antiprotozoal drugs. Do not use unproven and harmful treatment methods, e.g. long-term therapy. In clinical trials and studies in clinical practice, there was no benefit from extending antibiotic therapy beyond the time shown in Table 2. Long-term use of antibiotics is harmful to the patient, his or her surroundings and the natural environment.

In patients treated for Lyme borreliosis who report non-specific symptoms, such as fatigue, pain, memory and concentration disorders (so-called Post Lyme syndrome), the administration of antibiotics is not recommended. Studies comparing a group of such patients treated with antibiotics with a placebo group did not show any benefits from antibiotic therapy (47-50).

In patients classified as group 3 according to Feder (patients with symptoms suggestive of Lyme borreliosis and positive serological test results, but without a clear diagnosis) (51), oral antibiotic therapy may be considered. Patients should be informed that in the face of non-specific symptoms, the predictive value of positive serological tests for Lyme disease is low, and any effects of therapy may be caused by the placebo effect (52) or the non-specific anti-inflammatory effect of antibiotics (53, 54).

It is recommended to consider post-exposure antibiotic prophylaxis in the form of a single dose of doxycycline administered orally – 200 mg only in adults. It is justified within 72 hours after high-risk exposure related to multiple tick bites in an endemic area of a person from outside this area (21).

wanie DNA krętków w płynie stawowym, skórze oraz płynie mózgowo-rdzeniowym.

Metody, których przydatność jest w trakcie badań:

W ostatnich latach pojawił się test „Lyme Detect” służący do diagnostyki boreliozy wczesnej. Test opiera się na wykrywaniu przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* w klasie IgM i IgG oraz pomiarze aktywności interferonu gamma. W badaniach wykazano czułość na poziomie 73,5% dla boreliozy rozwijającej się do 21 dni po pokłuciu oraz 81,82% dla boreliozy rozwijającej się 21 dni po pokłuciu przez kleszcza.

Niesprawdzone metody:

Nie jest zalecany test LTT (transformacji limfocytów, *Lymphocyte Transformation Test*) oraz inne niesprawdzone metody, takie jak: ocena liczebności subpopulacji limfocytów CD57, test ELISPOT, szybkie testy serologiczne, poszukiwanie krętków w kleszczach, poszukiwanie postaci „cyst”, poszukiwanie form L w tkankach, testy VCS (*Visual Contrast Sensitivity*), biorezonans, kanały energetyczne, „Ksenodiagnostyka” (40-45). Nie zalecamy leczenia chorych diagnozowanych tymi metodami, gdyż skutki tego mogą być dramatyczne dla pacjentów.

LECZENIE

Leczenie boreliozy polega na stosowaniu antybiotyków wykazujących aktywność względem *B. burgdorferi* (Tabela 2 i 3). Unikać należy antybiotyków o niepewnej skuteczności bądź o zbyt szerokim spektrum, takich jak np. cefalosporyny I generacji, fluorochinolony, aminoglikozydy, wankomycyna, tigecyklina, metronidazol, tynidazol, rifampicyna. Wybór antybiotyku, sposób jego podania i długość terapii zależy od postaci klinicznej, a także wieku pacjenta oraz innych czynników (np. ciąży). Nie zaleca się terapii dłuższych niż 28 dni. W szczególnych przypadkach (np. nawrót zapalenia stawów) dopuszcza się powtórzną terapię, przy czym wskazane jest przeprowadzenie szerokiej diagnostyki różnicowej celem wykluczenia innych przyczyn dolegliwości (np. RZS, choroba zwyrodnieniowa). Udowodniono, że w przypadku rumienia wędrującego nawet 7 dniowa terapia doksycyklina jest skuteczna, ale jest to jedno doniesienie (46).

Brak jest uzasadnienia dla przewlekłych antybiotykoterapii lub podawania leków przeciwprzewlekłych. Nie należy stosować niesprawdzonych i szkodliwych metod leczenia, np. wielomiesięcznej terapii. W badaniach klinicznych oraz badaniach w warunkach praktyki klinicznej nie odnotowano korzyści z przedłużania antybiotykoterapii ponad czas przedstawiony w Tabeli 2. Długotrwałe stosowanie antybiotyków jest niekorzystne dla chorego, jego otoczenia oraz środowiska naturalnego.

Table 2. Duration of antibiotic therapy in individual clinical forms of Lyme borreliosis in adults.

Tabela 2. Czas trwania antybiotykoterapii w poszczególnych postaciach klinicznych boreliozy z Lyme u dorosłych.

Clinical form / Postać kliniczna	Antybiotic	Duration of therapy (days)
Erythema migrans	I choice	
	Doxycycline	7-21
	Amoxicillin	14-21
	Cefuroxime axetil	14-21
	II choice	
	Azithromycin	5-10
Borreliolymphocytoma	Doxycycline	14-21
	Amoxicillin	14-21
	Cefuroxime axetil	14-21
Lyme arthritis	First episode	
	Doxycycline	28
	Amoxicillin	28
	Cefuroxime axetil	28
	Recurrence	
	Ceftriaxone	14-28
Neuroborreliosis - meningitis or radiculopathy	I choice	
	Doxycycline	14-21
	Ceftriaxone	14-21
	Cefotaxime	14-21
	II choice	
	Penicillin G	14-21
Neuroborreliosis - paralysis of the cranial nerves	Doxycycline	14-21
Lyme carditis	I choice	
	Doxycycline	14-21
	Amoxicillin	14-21
	Cefuroxime axetil	14-21
	Ceftriaxone	14-21
	II choice	
	Cefotaxime	14-21
	Penicillin G	14-21
Acrodermatitis chronica atrophicans	Doxycycline	21-28
	Amoxicillin	21-28
	Cefuroxime axetil	21-28

Table 3. Dosage of antibiotics recommended for the treatment of Lyme borreliosis.

Tabela 3. Dawkowanie antybiotyków zalecanych w leczeniu boreliozy z Lyme.

	Adults and children ≥ 12 years of age	Children < 12 years of age
Amoxicillin	500 mg 3 times a day orally	50 mg/kg in 3 divided doses (max 500 mg per dose) orally
Doxycycline *	100 mg twice daily or 200 mg once daily orally or intravenously	4.4 mg/kg in 2 divided doses (max 200 mg daily) orally or intravenously
Cefuroxime axetil**	500 mg 2 times a day orally	30 mg/kg in 2 divided doses (max 500 mg per dose) orally
Azithromycin **	500 mg once a day orally	10 mg/kg once daily (max 500 mg per dose) orally
Ceftriaxone	2 g once a day intravenously	50-75 mg/kg once a day (max 2g per dose) intravenously
Cefotaxime	2 g 3 times a day intravenously	150-200 mg/kg in 3-4 divided doses (max 6 g per day) intravenously
Penicillin G	18-24 mln j/day in 6 divided doses intravenously	200-400 thousand units/kg in 6 divided doses (max 18-24 million units per day) intravenously

* Doxycycline – from 8 years of age / Doksycyklina – od ukończenia 8 lat

** Alternative antibiotics, macrolides in case of allergy to semi-synthetic penicillins / Antybiotyki alternatywne, makrolidy w sytuacji alergii na półsyntetyczne penicyliny

NON-SPECIFIC PREVENTION

Non-specific actions that reduce the risk of *Borrelia burgdorferi* infection include:

- Avoiding exposure to ticks and staying in places where they occur, and if it is impossible, use light clothing that covers the body and has been sprayed with an insecticide (permethrin) and the uncovered body with a repellent (DEET, picardin or lemon eucalyptus oil).
- Checking the skin after returning from tick-infested places and removing them as quickly as possible.
- Removing ticks with thin tweezers, grasping them as close to the skin surface as possible and pulling upwards; tick should not be removed by burning, crushing, smearing with fat or other substances, as this increases the risk of infection; after removing the tick, place of tick bite should be disinfected the insertion site.

Examination of ticks for *B. burgdorferi* spirochete infection cannot be used as a diagnostic method for Lyme borreliosis. This procedure is not recommended by national and international scientific societies. It is completely unhelpful in diagnosing and making decisions about the treatment or prevention of Lyme borreliosis. Please remember that the risk of developing Lyme borreliosis after a single tick bite is low and ranges from $< 1\%$ to 2.6% ; the highest risk is 14.4% in the case of a bite from an infected tick remaining in the skin for more than 24 hours. Therefore, even a bite from an infected tick does not necessarily lead

U pacjentów leczonych z powodu boreliozy z Lyme, którzy zgłaszają niespecyficzne objawy, takie jak zmęczenie, ból, zaburzenia pamięci i koncentracji (tzw. zespół Post Lyme) nie rekomenduje się podawania antybiotyków. Badania porównujące grupę takich chorych leczonych antybiotykami z grupą placebo nie wykazały żadnych korzyści z antybiotykoterapii (47-50).

U chorych klasyfikowanych jako grupa 3 wg Federa (pacjenci z objawami sugerującymi boreliozę z Lyme oraz dodatnimi wynikami badań serologicznych, ale bez jednoznacznego rozpoznania) (51) można rozważyć terapię doustnym antybiotykiem. Pacjenci powinni być poinformowani, że w obliczu niespecyficznych objawów wartość predykcyjna dodatnich badań serologicznych w kierunku boreliozy jest niska, a ewentualne efekty terapii mogą być spowodowane efektem placebo (52) bądź nieswoistym przeciwzapalnym działaniem antybiotyków (53, 54).

Zaleca się rozważenie antybiotykowej profilaktyki poekspozycyjnej w formie jednorazowej dawki doksykliny podawanej doustnie – 200 mg tylko u dorosłych. Jest ona uzasadniona w ciągu 72 godzin po ekspozycji wysokiego ryzyka związanej z licznymi pokłuciami w rejonie endemicznym osoby pochodzącej spoza tego terenu (21).

PROFILAKTYKA NIESWOISTA

Do działań nieswoistych zmniejszających ryzyko zakażenia *Borrelia burgdorferi* należą:

- Unikanie ekspozycji na kleszcze i przebywania w miejscach ich występowania, a jeśli to niemoż-

to human infection (55, 56). We treat the sick person, not the tick.

LYME BORRELIOSIS AND PREGNENCY

There is no clear evidence of the impact of Lyme disease on the fetus and it has not been proven that spirochetes can cross the placenta. Breastfeeding is not contraindicated in mothers with Lyme disease.

DISTINCT FEATURES OF LYME BORRELIOSIS IN CHILDREN

Lyme borreliosis in children is a frequently diagnosed disease, and the variety of clinical symptoms often causes doctors to forget about the correct differential diagnosis. Serum antibodies against *B. burgdorferi* are found in approximately 5% of healthy children living in endemic areas (57). It should also be remembered that most tick bites do not cause Lyme disease, and quick and proper removal of the tick significantly reduces the risk of infection. Serological tests should only be ordered when the child's clinical symptoms suggest Lyme disease. Persistent non-specific and/or atypical symptoms after Lyme disease are largely research artifacts and result from imprecise case definitions (10). Treatment should last no longer than 28 days depending on the form of the disease and the antibiotic used.

Lyme disease in children and adults is the same disease, but differs in the frequency of clinical symptoms. In children, **erythema migrans** usually appears at the site of the prick. This is the only clinical form of Lyme disease that does not require laboratory tests. Rapid use of 14-day antibiotic therapy with amoxicillin, cefuroxime, 10-day doxycycline (in children ≥ 8 years of age) or azithromycin (5-10 days) prevents the development of late forms of Lyme disease. The treatment is carried out by a primary care physician. Doubtful cases should be diagnosed by an infectious disease specialist.

Neuroborreliosis in children occurs as meningitis or isolated facial nerve palsy. Diagnostics is based on the clinical picture, serological tests and analysis of cerebrospinal fluid. Treatment should be carried out in a hospital setting. The drug of choice is ceftriaxone. Children > 8 years of age without inflammatory changes in the cerebrospinal fluid may be treated with doxycycline. Therapy lasts 14-21 days.

The other forms of neuroborreliosis discussed earlier in relation to adults are very rare in children, and if they occur, they always require more extensive neurological, psychiatric and imaging diagnostics.

Arthritis in children mainly affects large joints, most often the knee joint. It usually presents with

liwe stosowanie jasnej odzieży zasłaniającej ciało spryskanej insektycydem (permetryną), a nieosłonięte ciało repelentem (DEET, pikardyna lub olejek z eukaliptusa cytrynowego).

- Sprawdzanie skóry po powrocie z miejsc występowania kleszczy i jak najszybsze ich usuwanie.
- Usuwanie kleszczy cienką pincetą, chwytając jak najbliżej powierzchni skóry i wyciągając ruchem ku górze; nie należy usuwać przez przypalenie, rozgniatanie, smarowanie tłuszczem i innymi substancjami, gdyż to zwiększa ryzyko zakażenia; po usunięciu kleszcza należy zdezynfekować miejsce jego wkłucia.

Badanie kleszczy w kierunku zakażenia krętkami *B. burgdorferi* nie może być wykorzystywane jako metoda diagnostyczna boreliozy z Lyme. Postępowanie takie nie jest zalecane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Jest ono całkowicie nieprzydatne w diagnozowaniu i podejmowaniu decyzji o leczeniu lub profilaktyce boreliozy z Lyme. Należy pamiętać, że ryzyko zachorowania na boreliozę z Lyme po pojedynczym pokłuciu przez kleszcze jest niskie i wynosi od $< 1\%$ do $2,6\%$; najwyższe ryzyko wynosi $14,4\%$ w przypadku pokłucia przez kleszcza zakażonego pozostającego w skórze przez ponad 24 godziny. Tak więc pokłucie nawet przez zakażonego kleszcza nie musi prowadzić do zakażenia człowieka (55, 56). Leczymy chorego, a nie kleszcza.

BORELIOZA A CIAŻA

Brak jest jednoznacznych dowodów na wpływ boreliozy na płód i nie udowodniono, by krętki mogły przedostawać się przez łożysko. Karmienie piersią nie jest przeciwwskazane u matek z boreliozą z Lyme.

ODRĘBNOŚCI BORELIOZY Z LYME U DZIECI

Borelioza z Lyme u dzieci jest często rozpoznawaną chorobą, a różnorodność objawów klinicznych często powoduje, że lekarze zapominają o prawidłowej diagnostyce różnicowej. Przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi* w surowicy stwierdza się u około 5% zdrowych dzieci żyjących na terenach endemicznych (57). Trzeba także pamiętać, że większość pokłuć przez kleszcza nie wywołuje boreliozy, a szybkie i prawidłowe usunięcie kleszcza istotnie zmniejsza ryzyko zakażenia. Badania serologiczne należy zlecać wyłącznie, gdy objawy kliniczne występujące u dziecka sugerują boreliozę. Utrzymujące się nieswoiste i/lub nietypowe objawy po boreliozie stanowią w dużej mierze artefakty badawcze i wynikają z nieprecyzyjnych definicji przypadku (10). Leczenie powinno trwać nie dłużej niż 28 dni w zależności od postaci choroby i stosowanego antybiotyku.

swelling, warmth, pain, and no fever. A 28-day course of amoxicillin, doxycycline or cefuroxime is recommended. Chronic inflammation lasting longer than 2 months requires consultation with a rheumatologist and orthopedist. After ruling out other causes, antibiotic therapy can be repeated (2 cycles in total). In repeated treatment, ceftriaxone is used for 14-28 days.

Myocarditis in the course of Lyme borreliosis is typically manifested by conduction disorders in the form of atrioventricular block (I and II degree), rarely with inflammation of the myocardium and pericardium. Treatment lasts 14-21 days, amoxicillin, ceftriaxone, cefuroxime, doxycycline may be used (from age ≥ 8 years).

A rare form of Lyme borreliosis in children is **borrelial lymphocytoma**. It usually affects the auricle and is treated with 14-21 days of amoxicillin, doxycycline (from age ≥ 8 years) or cefuroxime.

Ocular borreliosis is a very rare clinical manifestation of Lyme borreliosis, therefore, especially in children, it always requires ophthalmological diagnosis and exclusion of other causes. Treatment includes ceftriaxone, penicillin or, in children aged ≥ 8 years, doxycycline.

Antibiotic dosing in children is presented in Table 3.

REFERENCES

1. Informacje o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach w Polsce w 2022 roku http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/index_mp.html
2. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(1):69-79.
3. Wilking H, Stark K. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. *Ticks Tick Borne Dis* 2014;5(3):219-24.
4. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16090.
5. Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA* 2007;297:2617-27.
6. Pancewicz S. Borelioza z Lyme [In] Flisiak R. *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. 2020;2:376-386.
7. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: a review. *JAMA* 2016;315:1767-77.
8. Maraspin V, Ogrinc K, Ružić-Sabljić E, et al. Isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from blood of adult patients with borrelial lymphocytoma, Lyme neuroborreliosis, Lyme arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection* 2011;39:35-40.

Borelioza u dzieci i dorosłych jest tą samą chorobą, ale różni się częstością występowania objawów klinicznych. U dzieci **rumień wędrujący** zwykle pojawia się w miejscu ukłucia. Jest to jedyna postać kliniczna boreliozy niewymagająca badań laboratoryjnych. Szybkie zastosowanie 14-dniowej antybiotykoterapii amoksycyliną, cefuroksymem, 10-dniowej doksycyliną (u dzieci ≥ 8 lat) ewentualnie azytromycyną (5-10 dni) zapobiega rozwojowi późnych postaci boreliozy. Leczenie prowadzi lekarz POZ. Przypadki wątpliwe powinny być diagnozowane przez specjalistę chorób zakaźnych.

Neuroborelioza przebiega u dzieci jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub izolowane porażenie nerwu twarzewego. Diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym, testach serologicznych i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego. Leczenie powinno być prowadzone w warunkach szpitalnych. Lekiem z wyboru jest ceftriakson. Dzieci w wieku >8 lat bez zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą być leczone doksycyliną. Terapia trwa 14-21 dni.

Pozostałe postaci neuroboreliozy omówione wcześniej w odniesieniu do dorosłych są bardzo rzadko spotykane u dzieci, a w przypadku ich wystąpienia zawsze wymagają szerszej diagnostyki neurologicznej, psychiatrycznej i obrazowej.

Zapalenie stawów u dzieci dotyczy głównie dużych stawów, najczęściej stawu kolanowego. Przebiega zwykle z obrzękiem, uciepleniem, bólem, bez gorączki. Zaleca się 28-dniową terapię amoksycyliną, doksycyliną lub cefuroksymem. Przewlekłe zapalenie utrzymujące się powyżej 2 miesięcy wymaga konsultacji reumatologa i ortopedy. Po wykluczeniu innych przyczyn można powtórzyć antybiotykoterapię (w sumie 2 cykle). W ponownej kuracji stosuje się ceftriakson przez 14-28 dni.

Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu boreliozy z Lyme typowo manifestuje się zaburzeniami przewodzenia pod postacią bloku przedsionkowo-komorowego (I i II stopnia) rzadko z zapaleniem mięśnia sercowego, osierdza. Leczenie trwa 14-21 dni, mogą być stosowane amoksycylina, ceftriakson, cefuroksym, doksycyklina (od wieku ≥ 8 lat).

Rzadką postacią boreliozy z Lyme występującą u dzieci jest **pseudochłoniak boreliozowy skóry**. Zwykle dotyczy małżowiny usznej, a jego leczenie polega na 14-21 dniowym stosowaniu amoksycyliny, doksycyliny (od wieku ≥ 8 lat) lub cefuroksymu.

Borelioza oczna jest bardzo rzadką manifestacją kliniczną boreliozy z Lyme, dlatego zwłaszcza u dzieci zawsze wymaga diagnostyki okulistycznej i wykluczenia innych przyczyn. W leczeniu stosuje się ceftriakson, penicylinę lub u dzieci w wieku ≥ 8 lat doksycylinę.

Dawkowanie antybiotyków u dzieci zostało przedstawione w Tabeli 3.

9. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): a prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:685–92.
10. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci* 2020;18:1-29.
11. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115 (Pt 2):399-423.
12. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis – epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2015;11(8):446-56. DOI: 10.1038/nrneurol.2015;121
13. Moniuszko-Malinowska A, Guziejko K, Czarnowska A, et al. Assessment of anti-HSV antibodies in patients with facial palsy in the course of neuroborreliosis. *Int J Clin Pract* 2021;75(3):e13749.
14. Kowalski TJ, Berth WL, Mathiason MA, et al. Oral antibiotic treatment and long-term outcomes of Lyme facial nerve palsy. *Infection* 2011;39(3):239-45.
15. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245(5):262-72.
16. Kristoferitsch W, Sluga E, Graf M, et al. Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans. Clinical and morphological features. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:35-45.
17. Kaiser R. Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. *J Neurol* 1994;242(1):26-36.
18. Pasareanu AR, Mygland Å, Kristensen Ø. A woman in her 50s with manic psychosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012;132(5):537-9.
19. Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, et al. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet* 1998;351(9100):418-9.
20. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, et al. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis – a review. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(1):1-6.
21. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 2021;72(1):1-8.
22. Bockenstedt LK, Wormser GP. Review: unraveling Lyme disease. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2313-23.
23. Baldwin KD, Brusalis CM, Nduaguba AM, et al. Predictive factors for differentiating between septic arthritis and Lyme disease of the knee in children. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98:721-8.
24. Malinowski A, Czupryna P, Mrugacz M. Eye disorders in the course of tick-borne diseases. *Magazyn Lekarza Okulisty* 2018;12 (3):145-150.
25. Murillo G, Ramírez B, Romo LA, Muñoz-Sanz A, et al. Oculopalpebral borreliosis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Cornea* 2013;32(1): 87-90.
26. Leys AM, Schönherr U, Lang GE, et al. Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1995;259: 205-14.
27. Rubin DA, Sorbera C, Nikitin P, et al. Prospective evaluation of heart block complicating early Lyme disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:252-5.
28. Kwit NA, Nelson CA, Max R, et al. Risk factors for clinician-diagnosed Lyme arthritis, facial palsy, carditis, and meningitis in patients from high-incidence states. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofx254.
29. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: update on Lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:982-3.
30. Welsh EJ, Cohn KA, Nigrovic LE, et al. Electrocardiograph abnormalities in children with Lyme meningitis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1:293-8.
31. Oktay AA, Dibs SR, Friedman H. Sinus pause in association with Lyme carditis. *Tex Heart Inst J* 2015;42:248-50.
32. Kuchynka P, Palecek T, Havranek S, et al. Recent-onset dilated cardiomyopathy associated with *Borrelia burgdorferi* infection. *Herz* 2015;40:892-7.
33. N'Guyen Y, Lesaffre F, Metz D, et al. No serological evidence for *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in patients with dilated cardiomyopathy in Northern France. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:763-4.
34. Rekomendacje Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Diagnostyka laboratoryjna chorób odkleszczowych. Warszawa 2014;20-21.
35. Liu S, Cruz ID, Ramos CC, et al. Pilot Study of Immunoblots with Recombinant *Borrelia burgdorferi* Antigens for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease. *Healthcare (Basel)* 2018;6(3):99.
36. Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, et al. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot

- assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):3602-9.
37. Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245(5):247-55.
38. Schwartz AM, et al. Surveillance for Lyme Disease – United States, 2008-2015. *MMWR* 2017;66:22.
39. Lipowsky C, Altwegg M, Michel BA, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by species-specific and broad-range PCR of synovial fluid and synovial tissue of Lyme arthritis patients before and after antibiotic treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:271-2.
40. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):O786-7.
41. Nordberg M, Forsberg P, Nyman D, et al. Can ELISPOT be applied to a clinical setting as a diagnostic utility for neuroborreliosis? *Cells* 2012;1(2):153-67.
42. Marques A, Telford SR 3rd, Turk SP, et al. Xenodiagnosis to detect *Borrelia burgdorferi* infection: a first-in-human study. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):937-45.
43. Bockenstedt LK, Radolf JD. Xenodiagnosis for posttreatment Lyme disease syndrome: resolving the conundrum or adding to it? *Clin Infect Dis* 2014;58(7):946-8.
44. Smit PW, Kurkela S, Kuusi M, et al. Evaluation of two commercially available rapid diagnostic tests for Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(1):109-13.
45. Lantos PM, Auwaerter PG, Wormser GP. A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2014;58(5):663-71.
46. Stupica D, Collinet-Adler S, Blagus R, et al. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23(3):371-379.
47. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70(13):992-1003.
48. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003 Jun;60(12):1916-1922.
49. 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(2):85-92.
50. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60(12):1923-1930.
51. Feder HM, Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease" *N Engl J Med* 2007;357(14):1422-1430.
52. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron* 2014;84(3):623-637.
53. Tikka T, Usenius T, Tenhunen M, et al. Tetracycline derivatives and ceftriaxone, a cephalosporin antibiotic, protect neurons against apoptosis induced by ionizing radiation. *J Neurochem* 2001;78(6):1409-1414.
54. Leite LM, Carvalho AG, Ferreira PL, et al. Anti-inflammatory properties of doxycycline and minocycline in experimental models: an in vivo and in vitro comparative study. *Inflammopharmacology* 2011;19(2):99-110.
55. Tjisse-Klasen E, et al. Small risk of developing symptomatic tick-borne diseases following a tick bite in the Netherlands. *Parasites & Vectors* 2011;4:17.
56. Hofhuis A, et al. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *PLoS One* 2017;24:1.
57. Dehnert M, et al. Seropositivity of Lyme borreliosis and associated risk factors: a population-based study in Children and Adolescents in Germany *PLoS One* 2012;7(8):e41321.

Received: 25.10.2023

Accepted to publication: 3.11.2023

Address for correspondence:

Prof. Robert Flisiak
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Ul. Żurawia 14,
15-540 Białystok
e-mail: robert.flisiak1@gmail.com