

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Lymeská borrelióza v dětském věku

Lyme borreliosis in children

Dita Smíšková, Zuzana Blechová

Klinika infekčních nemocí
2. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice
Bulovka, Praha

SOUHRN

Smíšková D, Blechová Z. Lymeská borrelióza v dětském věku

Česká republika je významnou endemickou oblastí lymeské borreliózy. Borrelie jsou přenášeny klíšťaty a mají afinitu k řadě orgánů a tkání (kůže, nervový systém, klouby, myokard atd.). S tím souvisí rozmanité klinické projevy, u dětí se nejčastěji setkáváme s erythema migrans, neuroborreliózou a kloubním postižením. Základem laboratorní diagnostiky je v současné době průkaz specifických IgM a IgG protilátek, potvrzující kontakt s infekčním agens, nikoliv aktivitu infekce. Přímé metody mají omezené využití především pro nízkou senzitivitu (PCR) nebo nedostatek klinických dat (vyšetření specifické buněčné imunitní odpovědi). Základem stanovení diagnózy je pečlivé zhodnocení klinického obrazu podpořené výsledky laboratorních testů. V časných stádiích nemoci je efekt antibiotické léčby velmi dobrý. Nedostatečná klinická odpověď by měla vést k rozšíření diagnostického postupu o jiné, i neinfekční příčiny obtíží.

Klíčová slova: lymeská borrelióza, erythema migrans, neuroborrelióza

SUMMARY

Smíšková D, Blechová Z. Lyme borreliosis in children

The Czech Republic is an important endemic area of Lyme borreliosis. Borrelia are transmitted by ticks and have an affinity for many organs and tissues (skin, nervous system, joints, myocardium, etc.). This is associated with a variety of clinical manifestations, with erythema migrans, neuroborreliosis and joint involvement being the most common in children. The basis of laboratory diagnosis is the detection of specific IgM and IgG antibodies, confirming contact with the infectious agent, not the activity of infection. Direct methods are of limited use mainly due to low sensitivity (PCR) or lack of clinical data (investigation of specific cellular immune response). A careful evaluation of the clinical picture, supported by laboratory test results, is the basis for diagnosis. In the early stages of the disease, the effect of antibiotic treatment is very good. An insufficient clinical response should lead to an extension of the diagnostic procedure to other, even non-infectious causes of the symptoms.

Key words: Lyme borreliosis, erythema migrans, neuroborreliosis

Korespondenční adresa:

MUDr. Dita Smíšková, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí 2. LF UK
Fakultní nemocnice Bulovka
Budínova 2
180 00 Praha 8
dita.smiskova@bulovka.cz

Lymeská borrelióza je nejčastější klíštětem přenášená infekce v Evropě. V roce 2021 bylo v České republice hlášeno 2835 případů, přibližně třetinu tvoří děti, převážně v mladším školním věku.⁽¹⁾ Původcem je gramnegativní spirocheta z komplexu *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Nejvýznamnějšími patogenními borreliemi ve střední Evropě jsou *B. garinii*, která má větší afinitu k nervové tkáni, a *B. afzelii*, způsobující častěji postižení kůže, v menší míře se uplatňují

i další druhy borrelií (*B. bavariensis*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanni*). Rezervoárem borrelií jsou středně velcí a malí savci, plazi a ptáci. Vektorem je infikované klíště obecné *Ixodes ricinus*, ve vývojovém stadiu nymfy a dospělce, přenos jinými druhy hmyzu nebyl potvrzen. Česká republika patří k zemím s nejvyšším počtem infikovaných klíšťat, v průměru 12 %, v některých lokalitách však více než 20 %.

PATOGENEZE

Riziko přenosu stoupá po 24 hodinách přisátí klíštěte, do té doby je velmi nízké.⁽²⁾ Po přisátí infikovaného klíštěte borrelie migrují ze střeva do slinných žláz klíštěte a následně do hostitele. K překonání imunitních mechanismů využívají především schopnost měnit své povrchové antigeny (outer surface protein, Osp). Zatímco ve střevě klíštěte exprimují především OspA, ve slinných žlázách je to OspC a po přechodu do hostitele v diseminované fázi nemoci pak vysoce antigenně variabilní protein VlsE.⁽³⁾ Regulací exprese těchto a dalších povrchových antigenů borrelie aktivně omezují jak specifickou, tak nespecifickou imunitní odpověď hostitele.⁽⁴⁾ Některé z těchto antigenů jsou využívány pro diagnostiku onemocnění.

V kůži se spirochety šíří nejprve lokálně v místě přisátí klíštěte (časné lokalizované stadium). Nedojde-li k eliminaci bakterií imunitním systémem nebo antibiotickou léčbou, poměrně rychle dochází k diseminaci krevní i lymfatickou cestou, případně i podél periferních nervů (časné diseminované stadium). Imunitní odpověď je částečně odlišná u dětí a dospělých. Zatímco pro dospělé je charakteristická Th1 odpověď s výraznou produkcí interferonu γ (INF γ) a nízkou hladinou IL-4, u dětí je elevovaná sekrece jak INF γ , tak IL-4.⁽⁵⁾

KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA A LÉČBA ONEMOCNĚNÍ

Postižení kůže

Erythema migrans (EM), okrouhlé dobře ohraničené zarudnutí kůže v místě přisátí klíštěte, se objevuje obvykle za 3–30 dní, vzácně do 90 dní. Alespoň v jenom rozměru by mělo dosahovat 5 cm, nesvědčí ani nebolí, nepromínuje nad okolí. Postupně může dosahovat až desítek centimetrů. Typický centrální výbled se může objevit až u déle trvajících a rozsáhlejších lézí. U části pacientů se EM nevytvoří a neléčená infekce může progredovat do časné diseminované fáze. Projevem kožní diseminace mohou být **mnohočetná erytemata**, tj. dvě a více ložisek na jiných místech, než bylo přisáté klíště. Ne příliš často se spolu s těmito kožními projevy vyskytují i celkové symptomy (artralgie, myalgie, lymfadenopatie, lehká hepatopatie atd.). Diagnostika onemocnění je založena především na klinických příznacích, cenný je údaj o přisátí klíštěte. Vyšetření protilátek ve fázi primárního EM není indikováno, specifické IgM lze detekovat nejdříve 3–4 týdny po přisátí klíštěte, IgG o 2–4 týdny později. Lékem volby je p.o. doxycyklin (pro děti starší 8 let) nebo amoxicilin, popřípadě cefuroxim axetil nebo azitromycin. Dobu léčby a doporučené dávkování uvádí tabulka 1.

Borreliový lymfocytom, poměrně nápadné syté červené až fialové nebolestivé zduření, obvykle okolo 2 cm, je dalším z možných projevů kožní diseminace. V lymfocytárním infiltrátu kůže a podkoží převažují B lymfocyty. U dětí je obvykle lokalizován na ušním boltci, u dospělých i na prsní bradavce nebo skrotu. Diagnóza je stanovena na základě typického klinického obrazu, histologické ověření je doporučováno při netypické lokalizaci. Terapie je stejná jako u EM, bez terapie

může perzistovat i několik měsíců. Kožním projevem pozdní fáze onemocnění (až roky po přisátí klíštěte) je **acrodermatitis chronica atroficans** (ACA), pomalu progredující atrofie kůže především na akrálních extenzorových částech končetin. U dětí je zcela raritní.

Postižení nervového systému

Klinické symptomy časné neuroborreliózy se objevují obvykle 1–3 měsíce po přisátí infikovaného klíštěte. U dětí je nejčastějším projevem aseptická meningitida, s intermitentními bolestmi hlavy, subfeбриemi a relativně málo vyjádřenými meningeálními příznaky, často v kombinaci s parézou lícního nervu. Méně často je postižený n. oculomotorius, n. trochlearis a n. abducens.⁽⁶⁾ Bannwarthův syndrom (meningitida s bolestivou radikulopatií) je typický pro dospělé pacienty, u dětí je vzácný. Stejně tak jsou jen ojediněle popisovány další možné příznaky: ataxie, vertigo, encefalitida, myelitida nebo idiopatická intrakraniální hypertenze.⁽⁷⁾ Pozdní borreliová infekce nervového systému je zejména u dětí raritní. V rámci diferenciální diagnostiky neuroborreliózy je nutno zvažovat jiná neurotropní infekční agens nebo autoimunní záněty nervového systému.⁽⁸⁾ Pro diagnostiku je nutné vyšetření likvoru, kde je obvykle typický obraz serózního zánětu. Zároveň musí být stanovena hladina anti-borreliových protilátek v likvoru a séru, protože pro diagnózu neuroborreliózy je nezbytný průkaz intratekální syntézy specifických protilátek, tj. pozitivní protilátkový index (antibody index, AI). V případě negativy AI u pacientů s aseptickou meningitidou a klinicky suspektní neuroborreliózou je doporučováno vyšetření chemokinu CXCL13, chemoatraktantu B lymfocytů. Byl již řadou studií potvrzen jako vhodný diagnostický marker pro velmi časné stadium neuroborreliózy, které nelze konfirmovat doposud nenastartovanou syntézou specifických protilátek v likvoru.^(9–12) Tato metoda má však své limity, zejména nejednoznačně stanovený cut-off a zvýšené hodnoty u jiných zánětů CNS, včetně neinfekčních.⁽¹²⁾ Metoda detekce borreliové DNA (PCR) má v likvoru velmi variabilní senzitivitu – průměrně 40 %, v běžné praxi se využívá méně.⁽¹³⁾ Základní léčbou je podávání i.v. ceftriaxonu po dobu 2–3 týdnů, alternativně lze využít i cefotaxim nebo penicilin G (tab. 1). U izolované léze n. facialis bez zánětlivého nálezu v mozkomíšním moku a neprůkazné intratekální syntézy není intravenózní aplikace nutná a lze využít stejná p.o. antibiotika jako v léčbě EM.⁽¹⁴⁾

Postižení pohybového aparátu

Borrelie mohou atakovat muskuloskeletální systém v časné i pozdní diseminované fázi infekce. Pro časnou fázi jsou typické migrující polyartralgie až artritidy, polymyalgie a intermitentní otoky velkých kloubů. Projevy jsou málo specifické a diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit i jiné příčiny, například autoimunní onemocnění, parainfekční artritidy apod.⁽¹⁵⁾ V našich podmínkách méně častým projevem pozdní infekce je pak monoartritida některého z velkých kloubů, nejčastěji kolenního. Odpověď na ATB léčbu je u akutní artritidy dobrá, ale bolest v kloubu může ještě

Tab. 1: Doporučená antibiotická terapie jednotlivých forem lymeské borreliózy

Forma onemocnění	Antibiotická terapie
Erythema migrans (EM) • celková doba léčby 2 týdny, azitromycin 5 dnů	doxycyklin p.o. 200 mg/den v jedné nebo dvou dávkách, děti nad 8 let věku 4 mg/kg/den (max. 200 mg/den) amoxycilin p.o. 3× 500–1000 mg, děti 50 mg/kg/den cefuroxim axetil p.o. 2× 500 mg p.o., děti 30 mg/kg/den penicilin V p.o. 3× 1–1,5 MIU, děti 100 000 j./kg/den azitromycin 1× 500 mg p.o., děti 10 mg/kg/den, první den dvojnásobná dávka klaritromycin 2× 500 mg p.o., děti 7,5 mg/kg/den
Borreliový lymfocytom	ATB stejná jako u EM
Neuroborrelióza, lymeská kardiitida • celková doba léčby 14–21 dnů	ceftriaxon i.v., i.m., 1× 2 g, děti 50–75 mg/kg/den cefotaxim 3× 2 g i.v., děti 150–200 mg/kg/den penicilin G 4× 5 mil. j. i.v., děti 200 000–400 000 j./kg/den při alergii na betalaktamová ATB nebo u parézy n. VII bez likvorového nálezu: doxycyklin 200 mg/den p.o., děti nad 8 let 4–8 mg/kg/den
Časná migrující polyartralgie, mnohočetné migrující erytémy • celková doba léčby 2–3 týdny	ATB stejná jako u EM
Pozdní lymeská artritida • celková doba léčby 28 dní	doxycyklin 200 mg/den, děti 4 mg/kg/den amoxycilin p.o. 3× 500–1000 mg, děti 50 mg/kg/den cefuroxim axetil p.o. 2× 500 mg p.o., děti 30 mg/kg/den azitromycin 1× 500 mg p.o., děti 10 mg/kg/den, první den dvojnásobná dávka klaritromycin 2× 500 mg p.o., děti 7,5 mg/kg/den ceftriaxon i.v., i.m., 1× 2 g, děti 50–75 mg/kg/den
Pozdní neuroborrelióza • celková doba léčby 21–28 dní	ceftriaxon i.v., i.m., 1× 2 g, děti 50–75 mg/kg/den cefotaxim 3× 2 g i.v., děti 150–200 mg/kg/den penicilin G 4× 5 mil. j. i.v., děti 200 000–400 000 j./kg/den při alergii na betalaktamová ATB: doxycyklin 200–400 mg/den p.o., děti nad 8 let 4–8 mg/kg/den
Acrodermatitis chronica atrophicans • celková doba léčby 21–28 dní	ceftriaxon i.v., i.m., 1× 2 g, děti 50–75 mg/kg/den

Pozn.: Maximální dětské dávky se rovnají běžným dávkám doporučeným pro dospělé. Makrolidová antibiotika jsou indikována pouze u pacientů, kteří nemohou užívat doxycyklin, amoxycilin, cefuroxim axetil či penicilin.

Dávkování antibiotik je nutné upravit dle obecných pravidel a platných SPC s ohledem na hmotnost pacienta a funkci ledvin a jater.

několik týdnů po léčbě perzistovat.⁽¹⁴⁾ Opakované ataky mohou vést k chronickému zánětu. Příčina je v tomto případě spíše imunopatologická a efekt antibiotické terapie je pak minimální. Vliv na rozvoj této refrakterní formy má i genetická predispozice pacientů (rizikový se jeví např. fenotyp HLA-DRB1*0401).⁽¹⁶⁾ Chronické polyartritidy drobných kloubů svědčí spíše proti diagnóze borreliové infekce. Pro diagnostiku onemocnění je kromě standardního vyšetření hladiny protilátek v séru významným materiálem synoviální tekutina, kde lze využít také přímý průkaz, senzitivita PCR metody zde dosahuje až 78 %.⁽¹³⁾ V léčbě je u dětí nejčastěji využíván i.v. ceftriaxon po dobu 4 týdnů. U chronické formy kloubního zánětu (LA refrakterní na antibiotickou terapii) jsou antibiotika neúčinná a další léčba je imunologická.⁽¹⁷⁾

Postižení dalších systémů a tkání

Incidence lymeské kardiitidy u dětí zatím nebyla přesně definována. U dospělých pacientů je prevalence v Evropě odhadována na 0,3–4 % všech neléčených dospělých pacientů s LB. Příznaky nemoci se objevují několik týdnů po EM, hlavní symptomy jsou bolesti na hrudi, typické jsou poruchy rytmu, AV blok II.–III. stupně, ev. AV blok I. stupně s intervalem PQ nad 300 ms.⁽¹⁸⁾ Lékem volby je cefalosporin III. generace

podávaný po dobu 14–21 dnů. Na adekvátní ATB terapii většinou dochází k rychlému vymizení AV bloku a obnovení sinusového rytmu, trvalá kardiostimulace obvykle není nutná.

Oční manifestace jsou u dětí raritní. V časně fázi jde obvykle o konjunktivitidu, v pozdějších stadiích nemoci je přítomna i uveitida, keratitida a episkleritida. Diplopie může být příznakem léze okohybných nervů při neuroborrelióze. Ojedinele je popisován zánět n. optici, avšak borreliová etiologie není v publikovaných případech jednoznačně prokázána.⁽¹⁹⁾

DIAGNOSTIKA LYMESKÉ BORRELIÓZY – DOPORUČENÍ A ÚSKALÍ

Základem diagnostiky je klinická symptomatologie podpořená laboratorními nálezy. U řady pacientů chybí údaj o přísátí klíštěte, což však diagnózu borreliózy nevylučuje, vektorem mohla být jeho hůře viditelná forma – nymfa. Ani nepřítomnost erythema migrans nevylučuje další fáze této nemoci. Základní laboratorní metodou je vyšetření specifických protilátek, jejichž detekce je však možná až 3 a více týdnů po přísátí klíštěte. Laboratorním standardem je dvoustupňové testování, kdy se nejprve provádí enzymová

imunoanalýza (ELISA) a v případě pozitivního či hraničního výsledku je doplněna konfirmace metodou Western blotting (WB) ve třídách IgM i IgG. Není doporučováno provádět WB jako první a jediné vyšetření.

Při interpretaci výsledků serologických vyšetření je třeba vzít na vědomí:

- IgG protilátky přetrvávají řadu let, perzistence pozitivní protilátek bez klinických projevů, kompatibilních s borreliovou infekcí, ale není důvodem k opakování ATB terapie. IgM protilátky přetrvávají v séru řadu měsíců po léčbě a neznamenal selhání léčby.
- Někteří pacienti mají řadu měsíců až let pouze izolovanou pozitivitu IgM protilátek. Jsou-li tyto protilátky potvrzené i metodou WB (nejde tedy o falešnou pozitivitu), jedná se s největší pravděpodobností o nespecifickou polyklonální aktivaci imunitního systému. Tu může vyvolat jiné akutní infekční onemocnění (např. infekce virem Epstein-Barr – EBV, parvovirem B19, virem horečky dengue) nebo některá autoimunitní onemocnění – systémový lupus, revmatoidní artritida aj.⁽²⁰⁾
- Hodnota titru protilátek ani protilátkového indexu nekorreluje s aktivitou ani závažností onemocnění.
- Anamnestické protilátky (IgG) jsou v našich podmínkách pozitivní u 10–15 % populace.
- V současnosti používané testy nejsou optimálně standardizovány a výsledky různých laboratoří mohou být obtížně navzájem porovnatelné.

Další diagnostickou možností, která by mohla zpřesnit diagnostiku zejména v časných fázích onemocnění, přinést informace o aktivitě infekce a případně i o úspěšnosti ATB terapie, je průkaz antigen specifických aktivovaných T lymfocytů. Je založen na průkazu interferonu γ , který je produkován aktivovanými T lymfocyty po stimulaci borreliovými antigeny. Aktivace specifických T lymfocytů začíná na rozdíl od produkce specifických protilátek již krátce po přisátí klíštěte a naopak po skončení aktivní fáze infekce poměrně rychle klesá. V současné době jsou však výsledky dosud provedených studií sporné a není dostatek dat o senzitivitě a specifitě vyšetření. Metoda proto není rutinně využívána.⁽²¹⁾

THERAPIE LYMESKÉ BORRELIÓZY – DOPORUČENÍ A ÚSKALÍ

Časná stadia nemoci jsou dobře léčitelná, doporučená antibiotika a jejich dávkování uvádí tabulka 1. Kombinace antibiotik ani prodlužování terapie obecně není doporučováno, v klinických studiích nebyl prokázán signifikantní rozdíl v ovlivnění příznaků spojených s borreliózou u dlouhodobě léčených pacientů a u pacientů léčených standardními režimy.⁽²²⁾ Dlouhodobá léčba antibiotiky může mít řadu nežádoucích účinků, včetně výrazné střevní dysmikrobie a postantibiotické kolitidy.⁽²³⁾ U pozdního stadia, zejména u kloubní formy, se na patogenetice zánětu spolupodílí imunopatologické mechanismy, u kterých je efekt antibiotik minimální, a další léčba by měla být vedena ve spolupráci s revmatologem. Nedostatečná nebo žádná klinická odpověď na ATB terapii by však měla vést hlavně k přehodnocení a rozšíření diagnostického spektra. Málo specifické příznaky (zvýšená únava, artralgie, myalgie, bolesti hlavy, noční pocení apod.) mohou být projevem jiného onemocnění, nejen infekčního, ale také onkologického, revmatického nebo psychiatrického. Nesprávně indikované opakované nebo prodlužované kúry antibiotik oddálí nejen stanovení správné diagnózy, ale hlavně zahájení adekvátní terapie.

SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S LYMESKOU BORRELIÓZOU

Po léčbě pacientů s EM není nutné dlouhodobé sledování ani opakované kontroly hladin protilátek. Pacienti by měli být poučeni o možných projevech diseminace infekce, nicméně pravděpodobnost rozvoje těchto příznaků je po adekvátní ATB léčbě významně nižší než u neléčených. Ambulantní kontroly jsou naopak doporučovány u pacientů s neuroborreliózou, zejména byl-li přítomen jakýkoliv neurologický deficit. Při kontrolách v 1–3měsíčních intervalech je sledován průběh rehabilitace a ústup neurologických projevů (paréz, parestezií, radikulárních bolestí apod.). Celkový efekt léčby je hodnocen v závislosti na klinické formě infekce 2 měsíce a déle po jejím ukončení. Antibiotika eliminují infekční agens, rychlost rekonvalescence a celková prognóza pak závisí na rozsahu postižení, funkční rezervě organismu a dalších faktorech. Jak již bylo zmíněno, pozitivita protilátek v séru bude patrná několik měsíců až let a dle hladin protilátek nelze hodnotit účinnost terapie ani aktivitu infekce. |

LITERATURA

1. <http://szu.cz/publikace/data/2021>
2. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). *Ticks Tick Borne Dis* 2016; 7(1): 712–79.
3. Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nature Rev Microbiol* 2012; 10(2): 87–99.
4. Krupka M, Raška M, Beláková J, et al. Biological aspects of Lyme disease spirochetes: unique bacteria of the *Borrelia burgdorferi* species group. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151(2): 175–186.
5. Skogman BH, Hellberg S, Ekerfelt C, et al. Adaptive and innate immune responsiveness to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in exposed asymptomatic children and children with previous clinical Lyme borreliosis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 294587.

6. **Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG, Skarphedinsson S.** Characteristics and clinical outcome of Lyme neuroborreliosis in a high endemic area, 1995–2014: a retrospective cohort study in Denmark. *Clin Infect Dis* 2017; 65(9): 1489–1495.
7. **Esposito S, Bosis S, Sabatini C, et al.** *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *Int J Infect Dis* 2013; 17(3): e153–158.
8. **Liptáková A, David J, Jonáš J, et al.** Závažný průběh autoimunitní encefalitidy u sedmnáctiletého chlapce. *Ces slov Pediatr* 2020; 75(8): 474–478.
9. **Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, et al.** Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(12): 1234–1240.
10. **Pícha D, Moravcová L, Smíšková D.** Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. *J Neurol Sci* 2016; 368: 214–220.
11. **Pietikainen A, Oksi J, Hytonen J.** Point-of-care testing for CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 91(3): 226–228.
12. **Wagner JN, Weis S, Kubasta C, et al.** CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis and other neuroinflammatory disorders in an unselected group of patients. *J Neurol* 2018; 265(1): 74–81.
13. **Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, et al.** Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46(10): 3375–3379.
14. **Krbková L, Kybicová K, Pícha D, et al.** Doporučený postup diagnostiky a léčby lymeské borreliózy. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2018; 24(3): 88–99.
15. **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.
16. **Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, et al.** Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17(8): 449–461.
17. **Steere AC, Klitz W, Drouin EE, et al.** Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med* 2006; 203(4): 961–971.
18. **Forrester JD, Mead P.** Third-degree heart block associated with lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis* 2014; 59(7): 996–1000.
19. **Burakgazi AZ, Henderson CS.** Unusual presentation of unilateral isolated probable Lyme optic neuritis. *Case Rep Neurol Med* 2016; 2016: 7471842.
20. **Tuuminen T, Hedman K, Söderlund-Venermo M, Seppälä I.** Acute Parvovirus B19 infection causes nonspecificity frequently in *Borrelia* and less often in *Salmonella* and *Campylobacter* serology, posing a problem in diagnosis of infectious arthropathy. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(1): 167–172.
21. **Van Gorkom T, Sankatsing SUC, Voet W, et al.** An enzyme-linked immunosorbent spot assay measuring *Borrelia burgdorferi* B31-specific interferon gamma-secreting T cells cannot discriminate active Lyme neuroborreliosis from past Lyme borreliosis: a prospective study in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2018; 56(4): e01695–172018.
22. **Delong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE.** Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2012; 33(6): 1132–1142.
23. **Holzbauer SM, Kemperman MM, Lynfield R.** Death due to community-associated *Clostridium difficile* in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected lyme disease. *Clin Infect Dis* 2010; 51(3): 369–370.