Diagnosticul şi managementul neuroboreliozei Lyme europene

Ase Mygland,[1,2] Unn Ljøstad,[1] Volker Fingerle,[3] Tobias Rupprecht,[4] Erich Schmutzhard[5] şi Israel Steiner[6]

[1]Sørlandet Sykehus, Kristiansand, Norvegia;[2]Universitatea din Bergen, Bergen, Norvegia; [3]Autoritatea bavareză de siguranţă a sănătăţii si alimentaţiei, Oberschleißheim, Germania; [4]Universitatea Ludwig-Maximilians, Munchen, Germania; [5] Universitatea medicală Innsbruck, Innsbruck, Austria; [6]Spitalul Universitar Hadassah, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

Introducere

Neuroborelioza Lyme (NBL) este o boală infecţioasă a sistemului nervos determinată de spirochete din complexul Borrelia Burgdorferi sensu lato, transmise de capuşă. Trăsăturile clinice caracteristice ale NBL sunt diverse şi diferă la pacienţii din Europa faţă de cei din America – cel mai probabil datorită diferitelor specii bacteriene.

Confirmarea de laborator a NBL este îngreunată de randamentul scăzut al culturilor şi al examinării prin reacţie de polimerizare în lanţ (PCR) din lichidul cefalorahidian [1,2]. Prezenţa anticorpilor specifici anti-*Bb* în LCR cu dovada producţiei intratecale reprezintă standardul de aur tradiţional pentru diagnostic, dar este limitată de sensibilitatea scazută în faza incipientă a bolii [3,4,5] şi de persistenţa acestora pentru mai mulţi ani după eradicarea infecţiei [6,7]. Alte teste de laborator mai mult sau mai puţin validate au fost dezvoltate pentru a îmbunătăţi diagnosticul.

Neuroborelioza Lyme trebuie tratată cu antibiotice pentru a obţine remisiunea rapidă a simptomelor şi, teoretic, pentru a evita răspandirea şi persistenţa infecţiei. Alegerea celui mai bun antibiotic, a modului de administrare şi a duratei tratamentului reprezintă o problemă încă în dezbatere. Scopul acestui ghid este de a prezenta recomandările bazate pe dovezi pentru evaluarea diagnostică şi managementul NBL europene.

Procesul analitic

Datele au fost colectate prin cercetarea MEDLINE, EMBASE, a bazelor de date COCHRANE şi a altor ghiduri şi revizuiri bazate pe dovezi, incluzând parametrii practici propuşi de Academia Americană de Neurologie [8] şi ghidurile Societatii Americane de Boli Infecţioase (IDSA)[9]. La termenii de cautare „boală Lyme” şi „neuroborelioza Lyme” s-au adaugat, pentru căutare încrucişată, termenii „encefalopatie”, „meningită”, „boală a sistemului nervos periferic” (SNP), „pareză facială periferică”, „teste de laborator”, „diagnostic” şi „tratament”. Pentru a determina nivelul de evidenţă s-au folosit ghidurile EFNS [10]. Articolele de tip revizuire şi capitolele de carte au fost de asemenea incluse în cazul în care s-a considerat că oferă o viziune cuprinzatoare asupra subiectului.

Alegerea finală a literaturii şi a bibliografiei incluse a fost bazată pe judecata noastră şi pe relevanţa lor asupra acestui subiect. Doi autori au evaluat independent calitatea studiilor referitoare la tratament. Recomandările au fost elaborate în urma consensului tuturor participanţilor Grupului de Lucru printr-o metodă Delphi modificată, bazându-ne de asemenea pe cunoştinţele proprii şi experienţa noastră clinică. Acolo unde nu au existat dovezi dar consensul a fost clar, ne-am exprimat opinia sub formă de Recomandări de Bună Practică Medicală *(GPP)*.

Evaluarea diagnostică

Trăsăturile clinice ale NBL

Simptomele neurologice apar de obicei la 1-12 săptămâni (cel mai frecvent 4-6) după înţepătura de capusă şi mai ales în perioada iulie-decembrie. Doar 40-50% dintre pacienţi îşi amintesc să fi fost muşcaţi de o capusă şi 20-30% raportează infecţie locală la nivel cutanat (eritem migrator) (stadiul I) [11,12]. Mai mult de 95% dintre pacienţi pot fi clasificaţi ca având NBL precoce (stadiul II), definită ca semne şi simptome cu durată sub 6 luni. Mai puţin de 5% dintre pacienţi au NBL tardivă (stadiul III) cu durată între 6 luni şi câţiva ani [12]. Evoluţia naturală a NBL precoce este adesea autolimitată [13], în timp ce NBL tardivă are o evoluţie cronică ce reflectă probabil supravieţuirea persistentă a bacteriei în ţesutul nervos.

Tabel 12.1. Clasificarea neuroboreliozei Lyme (NBL)

NBL precoce
Simptome neurologice pentru < 6 luni
• cu manifestări limitate la SNP (nervi cranieni, rădăcini spinale şi nervi periferici) (sindromul Bannwarth)
• cu manifestări de SNC
NBL tardivă
Simptome neurologice pentru >6 luni
• cu manifestări de SNP
• cu manifestări de SNC

Neuroborelioza precoce

Sistemul nervos periferic (SNP)

Cea mai frecventă manifestare a NBL precoce (tabel 12.1) în Europa este meningoradiculita dureroasă (Sindrom Bannwarth). Trăsăturile clinice caracteristice ale sindromului Bannwarth sunt durerea radiculară (la 86% din pacienţi) şi pareza (la 61%) [3]. Durerea este în general descrisă ca fiind de un tip nemaiîntâlnit anterior. Intensitatea şi localizarea durerii poate varia de la o zi la alta şi se exacerbează tipic pe parcursul

nopţii. Pareza poate afecta muşchii inervaţi de nervii cranieni (în special nervul facial, mai rar abducens şi oculomotor), muşchii peretelui abdominal şi muşchii membrelor. Cefaleea apare în aproximativ 43% din cazuri, însă la adulţi este rară cefaleea proeminentă fără durere radiculară sau pareză. În afară de sindromul Bannwarth şi meningita limfocitară, alte manifestări neurologice ce interesează SNP sunt nevrita de plex şi mononevrita multiplex (la 5-10% din pacienţi).

Sistemul nervos central (SNC)

Afectarea SNC este rară dar pacienţii pot prezenta mielită sau encefalită. Manifestări clinice precum confuzie, ataxie cerebeloasă, opsoclonus-mioclonus, flutter ocular, apraxie, hemipareză sau simptome parkinsoniene au fost asociate cu infecţia cu *Bb* [14]. Sindroamele poliomielitice [15] şi simptomele ce mimează accidentul vascular cerebral acut, determinate de vasculita cerebrală [16], sunt rare şi au fost documentate doar in raportări de cazuri singulare.

Neuroborelioza tardivă (Tabelul 12.1)

Manifestările neurologice tardive sunt denumite şi neuroborelioză cronică.

Manifestările SNP

Manifestările pot consta în mononeuropatie, radiculopatie, polineuropatie [17,18]. În Europa, polineuropatia tardivă a fost observată doar în asociere cu acrodermatita cronică atrofică (ACA) [19] – manifestarea dermatologică tipică pe parcursul stadiului III tardiv al infecţiei cu Borrelia – în timp ce cazuri izolate de polineuropatie simetrică distală, apărută ca rezultat al infecţiei cu Borrelia, au fost raportate la pacienţii din America [20]. Este de remarcat că o relaţie de cauzalitate între polineuropatie şi infecţia cu Borrelia nu poate fi bazată pe o singură detecţie de anticorpi specifici anti-*Bb* la pacienţii cu polineuropatie, deoarece aceşti anticorpi pot fi prezenţi la 5-25% dintre persoanele sănătoase [21].

Manifestările SNC

Includ vasculita cerebrală şi encefalita Lyme cronică progresivă sau encefalomielita cu sindrom tetraspastic, tulburare de mers spastic-ataxic şi tulburări de micţiune [18].

Diferenţe între forma europeană şi cea americană de NBL

Spre deosebire de forma europeană a bolii Lyme, forma nord-americană este caracterizată de eritem migrator, artrită şi meningită. De obicei lipsesc simptomele radiculare dureroase, afectarea altor nervi cranieni, cu excepţia nervului facial şi ACA.

NBL pediatrică

Cele mai frecvente manifestări ale NBL la copiii din Europa sunt: pareza acută a nervului facial (55% dintre cazuri), alte pareze de nervi cranieni şi meningita limfocitară (la 27% dintre pacienţi) [22,23]. Copiii mici pot prezenta simptome nespecifice precum pierderea apetitului şi fatigabilitate. Simptomele SNC sunt rare, dar copiii cu NBL precoce pot prezenta mielită acută [24], hemipareză acută [25], opsoclonus-mioclonus [26] sau ataxie [27]. S-au raportat şi cazuri de NBL tardivă cu hemipareză cronică [25].

Teste de laborator

LCR – semne de inflamaţie

Forma europeană a NBL este asociată cu celularitate crescută la nivelul LCR, tipic 10-1000 leucocite/mm^3 [12], majoritatea celulelor fiind limfocite şi plasmocite. Un numar substanţial de pacienţi prezintă proteinorahie crescută şi benzi oligoclonale IgG [12]. Pacienţii cu polineuropatie asociată ACA au adesea LCR normal. De altfel, o celularitate normală este rară, dar uneori se poate intâlni [5], în special în stadiile incipiente, la pacienţii imunocompromişi şi posibil în cazurile rare de NBL determinată de speciile *Borrelia afzelii* [5,28]. În aceste cazuri, agentul bacterian patogen trebuie identificat prin culturi sau PCR pentru a dovedi diagnosticul clinic.

Teste bazate pe microscopie

Bb poate fi evidentiată direct în probele biologice lichide ale pacienţilor, precum LCR, prin folosirea microscopiei în câmp întunecat sau după coloraţia secţiunilor histologice [29-31] (clasă IV), dar sensibilitatea şi specificitatea sunt scăzute [31]. Microscopia focală de imersie a fost recent descrisă ca fiind o metodă sensibilă pentru detectarea *Bb* în biopsiile cutanate [32] (clasă IV).

Recomandări

Nu există dovezi suficiente pentru a recomanda vreunul dintre aceste teste bazate pe microscopie ca metodă de rutină pentru diagnosticul NBL.

PCR

Există numeroase protocoale de efectuare a PCR pentru detecţia ADN-ului *Bb* din diferite probe clinice [1,33,34]. Din cauza lipsei unei metode standard de aur şi studiilor comparative mari, în prezent este imposibil a se recomanda un protocol specific pentru PCR. Sensibilitatea diagnostică a PCR din lichidul cefalorahidian pentru NBL precoce este 10-30% (mediana). În sange este chiar mai scazută [35] iar testele PCR din urină

sunt contradictorii [1,33,36-38]. În NBL tardivă, sensibilitatea PCR este extrem de scazută.

Specificitatea analitică a PCR (capacitatea de a identifica exclusiv ADN-ul *Bb* şi nu ADN-uri similare) este 98-100% presupunând că au fost luate precauţiile necesare pentru a evita contaminarea şi că produşii amplificaţi sunt specificaţi printr-o metodă corespunzătoare, de exemplu secvenţierea [1,33,35,39]. Nu există studii despre specificitatea diagnostică (capacitatea de identificare corectă a unei persoane fără infecţie activă cu un test negativ).

Recomandări

PCR din mostrele LCR are o sensibilitate scazută dar poate fi folositoare în NBL incipientă, cu index al anticorpilor (AI) negativ, sau la pacienţii imunodeprimati (GPP). Din cauza sensibilităţii scăzute şi a specificităţii necunoscute, PCR nu poate fi recomandată ca metodă de diagnostic la pacienţii cu simptomatologie cronică sau ca metodă de monitorizare a tratamentului.

Cultivarea

Bb poate fi recoltată din LCR, piele şi sânge folosind mediul Kelly modificat la 30-34˚ [40,41,42,43]. Culturile trebuie monitorizate pană la 12 săptamâni datorită creşterii lente a spirochetelor in vitro. Deoarece detecţia microscopică a *Bb* poate duce la rezultate fals-pozitive, structurile asemănătoare spirochetelor necesită confirmare ca fiind *Bb* prin PCR sau marcare cu anticorpi monoclonali specifici [39,44]. Sensibilitatea este 10-30% pentru LCR în cazul NBL precoce, 50-70% pentru biopsiile cutanate şi <10% în sânge (eritem migrator).

Recomandări

Din cauza sensibilităţii scăzute, creşterii lente şi disponibilităţii restrictive în numai câteva laboratoare specializate, cultivarea *Bb* este limitată la indicaţii speciale precum prezentarea clinică atipică sau pacienţi cu imunodeficienţe *(GPP).*

Anticorpi specifici anti-*Bb* în ser şi LCR

Anticorpii specifici anti-*Bb* în ser pot fi identificaţi printr-o metodă ELISA de diferenţiere a IgG şi IgM folosind sonicarea întregii bacterii, antigene recombinate sau antigene singulare (ex: VlsE sau peptidul C6) [45-49]. Multe laboratoare utilizează o abordare în doi timpi în care serurile pozitive la testul de screening ELISA sunt supuse tehnicii imunoblot (IB) pentru confirmare [39, 50,51,52]. Ca test de confirmare, IB ar trebui sa aibă o specificitate analitică de cel puţin 95%. Sensibilitatea diagnostică a testului de screening ELISA în NBL precoce este de 70-90% şi pentru NBL tardivă (doar IgG,

deoarece IgM nu se foloseşte pentru diagnosticul bolii tardive) este de >90-100% [45-49] (clasă III şi o evidenţă de clasă II).

Specificitatea diagnostică a testelor pentru anticorpii serici este scazută, deoarece seropozitivitatea în populaţia normală variază de la 5% pană la >20% [21,47]. IgM poate fi fals pozitiv ca rezultat al stimulării oligoclonale, iar anticorpii IgG şi IgM pot persista ani de zile după un tratament eficient [6,7]. Specificitatea diagnostică a C6 ELISA a fost 61% într-un studiu de clasă II [47]. Multe laboratoare au raportat că IB folosit singur sau după un test ELISA negativ are o specificitate foarte scazută. Conform unui studiu de clasă III, o abordare în doi timpi folosind Western Blot ca metodă de confirmare doar în cazurile cu rezultate serologice pozitive la ELISA, creşte specificitatea diagnostică [52].

Pentru a dovedi producţia intratecală de anticorpi specifici anti-*Bb* sunt folosite metode de calcul ce iau în considerare disfuncţia barierei hematoencefalice (indexul anticorpilor - IA) plecând de la un test ELISA cantitativ. Anticorpii IgM produşi intratecal prezintă o sensibilitate crescută în NBL de scurtă durată, mai ales la copii [5,53,54]. Totuşi, s-a observat o reactivitate fals-pozitivă IgM în meningita cu virusul Ebstein Barr [53]. În unele cazuri anticorpii sunt detectabili în LCR, în timp ce în ser sunt negativi [53]. Un IA pozitiv poate persista ani după un tratament eficient [6,7].

Sensibilitatea diagnostică a IA este de aproximativ 80% în NBL de scurtă durată (<6 săptămâni) [3,4] şi de aproximativ 100% în NBL de lungă durată [4,5,39] (clasă III). Specificitatea diagnostică a fost de 63% într-un studiu de clasă II [55].

Recomandări

Testele pentru anticorpi serici [ELISA sau ELISA urmată de IB dacă ELISA este pozitiv *(GPP)*] şi pentru anticorpi din LCR (IA) sunt folositoare în diagnosticul NBL (nivel B), dar utilizarea lor este restricţionată de o sensibilitate scazută la pacienţii cu o durată a simptomelor <6 săptămâni precum şi de o specificitate scazută, judecând fără alte criterii. Din cauza specificităţii scăzute rezultatele pot fi interpretate numai împreună cu datele clinice şi cu prezenţa semnelor de inflamaţie la nivelul LCR. Aşadar, testarea pentru anticorpi trebuie facută doar la pacienţii cu simptome sugestive pentru NBL.

Chemokina CXCL13

Studii recente au sugerat că chemokina CXCL13 ce atrage celulele B este crescută în lichidul cefalorahidian al pacienţilor cu NBL precoce bine definită [38, 55-57]. Într-un studiu de clasă II sensibilitatea diagnostică a CXCL13 ELISA în LCR a fost de 100% în NBL precoce, specificitatea a fost de 63%, şi s-a normalizat la 82% din pacienţi la 4 luni după tratament [55]. Testul poate fi folositor la pacienţii seronegativi în timpul fazei precoce a bolii şi pentru controlul tratamentului.

Recomandări
Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda testul CXCL13 ca metodă de diagnostic de rutină sau pentru urmărirea pacienţilor după tratament.

Detecţia de antigene

Testele pentru detecţia de antigene au fost folosite pentru a detecta antigenele *Bb* în LCR şi în mostrele de urină [58,59,60]. Acestea sunt limitate de o sensibilitate scăzută şi de specificitate şi reproductibilitate slabe [61,62].

Recomandări
Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda testele de detecţie a antigenelor ca metodă de diagnostic de rutină sau pentru urmărirea pacienţilor după tratament.

Detecţia anticorpilor care se leagă în complexe imune circulante

S-a sugerat că sechestrarea anticorpilor în complexe imune circulante reprezintă un factor important pentru seronegativitate în borelioza Lyme precoce [63-66]. Rezultatele studiilor ce au măsurat anticorpii din complexele imune disociate sunt contradictorii [63,67]. Detecţia complexelor imune poate fi utilă în cazul pacienţilor seronegativi în perioada precoce a bolii.

Recomandări
Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda testele pentru complexe imune ca metodă de diagnostic de rutină sau pentru urmărirea pacienţilor după tratament.

Testul de transformare limfocitară (TTL)

Scopul TTL este de a determina infecţia activă cu *Bb* prin testarea răspunsului imun celular. Activarea limfocitelor derivate de la pacienţi este masurată după incubare cu antigene de Borrelia. Rezultatele studiilor sunt contradictorii; mai mult decât atât, nu există un studiu relevant care să permită evaluarea sensibilităţii diagnostice şi a specificităţii acestor teste pentru diagnosticul boreliozei Lyme [68-72].

Recomandări
Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda TTL ca metodă de diagnostic de rutină sau pentru urmărirea pacienţilor după tratament.

Formarea chistului

Aşa-numitele chiste, sferoplaşti, sau forme L ale *Bb* pot fi induse in vitro prin folosirea agenţilor de stress precum temperatura înaltă sau modificări ale pH-ului [73,74,75,76]. Dacă, şi în ce măsură aceste forme pot avea semnificaţie în patogeneza sau în diagnosticul NBL este neclar.

Recomandări

Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda examinarea pentru formarea chistului ca metodă de diagnostic.

Subpopulaţia limfocitară CD57+/CD3-

Există un studiu ce a raportat un nivel scăzut al unei subpopulaţii limfocitare CD57+/CD3- la pacienţii cu simptome nespecifice ce suferă de boală Lyme cronică [77]. Însă, grupul în cauză a fost defectuos definit şi cazurile control nu au fost alese corespunzător. Un alt studiu nu a evidenţiat nici o asociere între CD57+ şi simptomele post boală Lyme [78].

Recomandări

Nu există dovezi suficiente pentru a recomanda examinarea pentru subpopulaţii limfocitare ca metodă de diagnostic.

Recomandări

Alegerea metodelor de laborator

1. Analiza LCR/ser pentru anticorpi specifici anti-*Bb*, a producţiei intratecale de anticorpi şi a semnelor de inflamaţie la nivelul LCR este obligatorie pentru diagnosticul de laborator al NBL (nivel B).

2. Culturile şi PCR pot fi de ajutor în confirmarea bolii în NBL incipientă (indicaţie de bună practică medicală).

3. În prezent, alte metode nu sunt recomandate.

Criterii de diagnostic

Neuroborelioza Lyme ridică probleme în ceea ce priveşte diagnosticul clinic. Având în vedere manifestările atât de variate, sunt necesare criterii de diagnsotic bazate pe asocieri între manifestările clinice şi rezultatele de laborator. Din păcate, nu există astfel de criterii, bazate pe un consens internaţional. În Europa, detecţia sintezei intratecale de anticorpi specifici anti-*Bb* – un index al anticorpilor anti-*Bb* pozitiv – este considerată necesară pentru diagnostic [79], dar sensibilitatea acesteia poate fi scazută chiar până la

55% [4,5,80-84]. În cazul criteriilor americane nu este necesară prezenţa unui IA anti-*Bb* pozitiv [85].

Recomandăm (*GPP*) urmatoarele criterii pentru NBL certă şi posibilă (Tabelul 12.2):

NBL definită. Necesită îndeplinirea urmatoarelor trei criterii: (I) simptome neurologice sugestive pentru NBL (cu excluderea altor cauze); (II) pleiocitoză LCR; (III) anticorpi specifici anti-*Bb* în LCR (produşi intratecal).

Tabelul 12.2 Definiţiile propuse pentru neuroborelioza Lyme (NBL)

Neuroborelioza definită[a] **Îndeplinirea tuturor celor trei criterii**	**Neuroborelioza posibilă**[b] **Îndeplinirea a două criterii**
Simptome neurologice sugestive pentru NBL, fără alte cauze evidente	
Pleiocitoză LCR	
Producţie intratecală de anticorpi *Bb*	

[a]Aceste criterii se aplică tuturor subclaselor de NBL cu excepţia NBL tardivă cu polineuropatie, unde pentru diagnosticul cert ar trebui îndeplinite următoarele: (a) neuropatie periferică; (b) acrodermatită cronică atrofică; (c) anticorpi serici specifici anti-*Bb*.

[b]Dacă criteriul III lipseşte; după o perioadă de 6 săptămâni este necesară detecţia de anticorpi IgG specifici anti-*Bb* în ser

NBL posibilă. Sunt îndeplinite două dintre cele trei criterii menţionate. Dacă criteriul III lipseşte; după o perioadă de 6 săptamani este necesară detecţia de anticorpi IgG specifici anti-*Bb* în ser.

Aceste criterii se aplică tuturor subclaselor de NBL cu excepţia NBL tardivă cu polineuropatie, unde pentru diagnosticul cert ar trebui îndeplinite urmatoarele:
(1) neuropatie periferică; (2) diagnostic clinic de ACA; (III) anticorpi serici specifici anti-*Bb*.

Tratament

NBL precoce cu manifestări limitate la nivelul SNP şi meningelor

Agenţi eficienţi

În 1983 două serii mici de cazuri, de clasă IV, au evidenţiat efectul dozelor crescute de penicilină administrată intravenos (iv) [86,87]. Câteva studii de clasă III şi IV au raportat răspuns la administrarea timp de 10 până la 28 zile a penicilinei iv (20 milioane U/zi), a ceftriaxonei iv (2 sau 4 g/zi), a cefotaximei (3g x 2g sau 2g x 3g/zi) şi a doxiciclinei administrată oral (200 mg/zi timp de 2 zile şi 100 mg/zi timp de 8 zile) [14, 88-91] (Tabelul 12.3). Administrarea iv a ceftriaxonei, cefotaximei şi penicilinei par să aibă eficienţă asemantoare [88,90,91] (clasă III). Într-un studiu american, cefalosporinele de

primă generaţie au fost ineficiente in vitro împotriva *Bb* [92]. Nu există date suficiente pentru a susţine folosirea următoarelor: metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol, fluconazol, izoniazidă, combinaţii de antibiotice şi steroizi.

Administrarea orală versus administrarea intravenoasă a antibioticelor

Doxiciclina administrată oral are o penetrare bună la nivelul LCR şi o concentraţie în LCR peste concentraţia minimă inhibitorie [93]. Câteva studii de clasă III au arătat că doxiciclina administrată oral are eficacitate similară cu diferite regimuri parenterale, atât pe termen scurt cât şi lung [89,94-98]. Un studiu recent, norvegian, de clasă I cu 102 pacienţi cu NBL, a arătat că doxiciclina administrată oral (200 mg/zi timp de 14 zile) nu a fost inferioară ceftriaxonei i.v. (2g zilnic timp de 14 zile) [11].

Durata tratamentului

Apariţia simptomelor reziduale, persistente după tratamentul antibiotic standard, a dus la speculaţii legate de supravieţuirea bacteriei şi necesitatea unui tratament cu durată mai lungă. Nu există comparaţii de clasă I referitoare la durata diferitelor tratamente. În majoritatea studiilor europene, în ceea ce priveşte tratamentul, durata acestuia a variat de la 10 până la 14 zile (Tabelul 3), şi doar în câteva studii până la 28 zile. O serie de cazuri a raportat un răspuns bun sau excelent la 90% dintre pacienţii cu boală Lyme diseminată (inclusiv neuroboreliozã) după tratament cu cefiximă administrată per os sau cu ceftriaxonă iv pentru 14 zile, urmate de amoxicilină per os timp de 100 zile [99] (clasă IV). Însă un studiu finlandez de clasă II nu a evidenţiat nici un beneficiu al tratamentului extins [100]. În acest studiu au fost incluşi 152 de pacienţi cu boală Lyme diseminată (inclusiv 62 de pacienţi cu neuroboreliozã) care au urmat tratament cu ceftriaxonă i.v. 3 săptămâni urmată de administrarea fie a amoxicilinei per os (oral) (2 g de două ori pe zi) sau placebo, pentru 100 de zile. La vizita de urmărire la un an, grupurile au fost similare, aproximativ 90% având un răspuns bun sau excelent.

Tabelul 12.3 Criterii de includere şi rezultatele clinice ale studiilor pentru tratamentul neuroboreliozei Lyme a adultului

Primul autor, anul	Criteriul de includere	Criteriul de răspuns	Durata bolii[a]	Tratament	Rata de răspuns	Comentarii
Dattwyler, 1988 [88]	Medicii au observat EM sau ELISA şi manifestări ce afectează două organe	Absența artritei, modificărilor neurofiziologice şi encefalopatiei	35 luni 28 luni 29 luni 39 luni	Penicilină i.v. 10 zile vs Ceftriaxonă i.v. 2g, 14z, şi Ceftriaxonă i.v. 2g vs. Ceftriaxonă i.v. 4g	5/10 12/13 13/14 14/17	Jumătate dintre pacienți au primit antibiotice per os. Clasă III
Kohlhepp, 1989 [14]	ELISA şi trei dintre: MC/EM, durere radiculară, artrită/cardită/ manifestări neurologice, meningită, nevrită craniană	Recuperare completă la 12 luni	4 luni 5 luni	Doxiciclină i.v. 10 zile (n=39) vs. Penicilină i.v. 10 z (n=36)	2/3 în ambele grupuri	10 pacienți au fost retratați. Clasă III
Pfister, 1989 [90]	Sindrom Bannwarth sau meningită cu MC sau EM şi ELISA	Teste neurologice normale la 7,7 luni	29 zile 24 zile	Penicilină i.v. 10 zile vs. Cefotaxima i.v. 10 zile	8/10 9/11	Clasă III
Hassler, 1990 [89]	ELISA şi artrită, neuropatie sau ACA cu durată de cel puțin 6 luni	Absența simptomelor în 6 luni şi persistența remisiunii în 24 luni	>6 luni	Cefotaximă i.v. 8-10 zile vs Penicilină i.v. 8-10 zile	44/69 25/66 P=0.002	Clasă III
Logigian, 1990 [17]	Semne anerioare de BL, simptome neurologice >= 3 luni şi imunitate pentru *Bb*	Ameliorare neurologică la 6 luni	12 luni	Ceftriaxonă i.v. 14 zile	17/27	Jumătate dintre pacienți au primit antibiotice per os (oral) sau i.v. Clasă IV
Pfister, 1991 [91]	Sindrom Bannwarth sau meningită cu ELISA	Teste neurologice normale la o medie de 8,1 luni după tratament	33 zile 32 zile (mediană)	Ceftriaxonă i.v. 10 zile vs. Cefotaximă i.v. 10 zile	8/12 9/15	Clasă III
Karlsson, 1994 [97]	Meningoradiculită, encefalomielită sau meningită cronică şi pleiocitoză LCR şi ELISA sau culturi pozitive	Recuperare completă la 12 luni	3,5 săpt. 4 săpt. (mediană)	Penicilină i.v. 14 zile vs Doxiciclină p.o. 14 zile	18/21 27/30	Doi pacienți au fost retratați. Clasă III
Dotevall, 1999 [95]	Pareză facială, pleiocitoză LCR şi ELISA sau EM	Recuperare completă la 6 luni	23 zile	Doxiciclină p.o. 9-17 zile	26//29	Clasă IV

Tabelul 12.3 Criterii de includere şi rezultatele clinice ale studiilor pentru tratamentul neuroboreliozei Lyme a adultului (continuare)

Primul autor, anul	Criteriul de includere	Criteriul de răspuns	Durata bolii[a]	Tratament	Rata de răspuns	Comentarii
Borg, 2005 [94]	Neuroborelioză clinică, pleiocitoză LCR şi una dintre EM, producţie intratecală de anticorpi, izolarea Borreliei sau seroconversie	Recuperare completă la 6 luni	21 zile 28 zile (mediană)	Ceftriaxonă i.v. 10-14 zile vs. Doxiciclină p.o. 10-14 zile	23/29 26/36	Clasă III
Ogrinc, 2005 [88]	Simptome neurologice, fără pleiocitoză LCR, ELISA sau EM	Ameliorare clinică la 12 luni	18 luni (mediană)	Doxiciclină p.o. 28 z (n=23) vs. Ceftriaxonă i.v. 14 zile + Doxiciclină p.o. 14 z (n=23)	74% 70%	Clasă III
Dattwyler, 2005 [88]	Manifestări obiective de organ cu durată de cel putin 3 luni, EM sau expunere într-o arie endemică şi ELISA sau WB	Recuperare completă/eşecul tratamentului	>3 luni	Ceftriaxonă i.v. 14 z (n=65) vs. Ceftriaxonă i.v. 28 z (n=43)	76%/6% 70%/0%	Multe abandonuri Jumătate dintre pacienți primiseră antibiotice per os. Clasă III
Oksi, 2007 [99]	Boreliază Lyme diseminată, clinică (dintre aceştia 62 cu neuroborelioză) confirmată prin ELISA, PCR sau culturi	VAS<30	?	Ceftriaxonă i.v. 21 zile urmată de Amoxicilină p.o. 100 zile vs placebo în 100 zile	49/52 47/54	Clasă II
Ljostad, 2008 [11]	Simptome neurologice şi unul dintre următoarele: pleiocitoză LCR, producţie intratecală de anticorpi sau ACA	Ameliorare pe un scor clinic compus la 4 luni	10 săpt 8 săpt	Doxiciclină p.o. 14 z (n=54) vs. Ceftriaxonă i.v. (n=48)	4,5 unităţi 4,4 unităţi P=0,84	Clasă I

z=zile; săpt=săptamani; ACA=acrodermatită cronică atrofică; LCR= lichid cefalorahidian; ELISA= anticorpi anti-*Bb* detectaţi prin metoda ELISA; EM= eritem migrator; i.v.= intravenos, BL= boală Lyme; p.o.= oral; MC= muşcătură de căpuşă; VAS=scala analogică vizuală; WB= anticorpi anti-*Bb* detectaţi prin metoda WB.
[a]Durata bolii pre-treatment

Recomandări

Pacienții adulți cu NBL precoce, definită sau posibilă, cu simptome limitate la meninge, nervi cranieni, rădăcini nervoase sau nervi periferici (Sindromul Bannwarth) ar trebui tratați cu o singură cură de antibiotice cu durata de 14 zile:

- Doxiciclina administrată oral, ceftriaxona i.v., penicilina i.v. sau cefotaxima i.v. reprezintă modalitați de tratament sigure şi eficiente (nivel B).
- Doxiciclina administrată oral (200 mg zilnic) şi ceftriaxona i.v. (2 g zilnic) timp de 14 zile sunt la fel de eficiente (nivel A). Avantajele doxiciclinei sunt calea orală de administrare şi costurile mai mici. Doxiciclina este relativ contraindicată pe parcursul sarcinii şi alăptării.

NBL precoce cu simptome la nivelul SNC

Nu este clar dacă NBL precoce cu manifestari SNC (encefalită, mielită sau vasculită) trebuie tratată diferit fată de sindromul Bannwarth. Studiile de caz au arătat o recuperare bună după tratamentul cu ceftriaxonă i.v. cu durată de 2-3 săptămâni [15,101,102,103,104] (clasă IV). Într-un studiu comparativ suedezo-sloven cu ceftriaxonă i.v. şi doxiciclină per os, 2 din 29 de pacienți din grupul tratat cu ceftriaxonă şi 3 din 36 de pacienți din grupul tratat cu doxiciclină au avut encefalită. Conform raportărilor toți aceşti pacienți au prezentat ameliorare după tratament [95] (clasă III).

Recomandări

Pacienții adulti cu NBL precoce certă sau posibilă cu manifestări SNC (mielită, encefaliată, vasculită) trebuie tratați cu ceftriaxonă i.v. (2 g zilnic) 14 zile (nu există dovezi suficiente: *GPP*)

NBL tardivă

Agenți eficienți

Nu există studii randomizate pentru tratamentul NBL tardive din Europa. Analiza unor subgrupuri restrânse şi prezentările de cazuri sugerează eficiența tratamentului cu ceftriaxonă administrată i.v. (2g zilnic) timp de 2-4 săptămâni, sau penicilină i.v. (20 milioane U zilnic 10 zile) sau doxiciclină (200 mg zilnic) [16,91,101,105] (clasă IV). Un studiu american a arătat un efect mai bun al ceftriaxonei față de penicilină [88] (clasă III). Nu există date suficiente care să susțină folosirea steroizilor în monoterapie sau în combinație cu antibiotice.

Administrarea per os versus intravenoasă a antibioticelor

Într-un studiu norvegian, comparativ de clasă I, analiza pe subgrupuri a zece pacienți cu NBL tardivă a evidențiat ameliorarea egală atât după tratamentul per os cu doxiciclină cu durată de 14 zile cât şi în cazul tratamentului cu ceftriaxonă i.v. 14 zile [11] (clasă III). Într-un studiu suedez la pacienții cu NBL tardivă cu neuropatie periferică şi ACA, ameliorarea simptomelor neurologice a fost similară la cei 26 de pacienți care au primit doxiciclină per os 3 săptămâni, cu cea a celor 21 de pacienți care au primit penicilină i.v. timp de două săptămâni urmată de doxiciclină per os două săptămâni [19] (clasă III).

Un studiu deschis european pentru neuroborelioza Lyme tardivă (definită că simptome SNC nespecifice, dar fără pleiocitoză LCR sau alte determinări neurologice, aşadar NBL neconcludentă) a evidențiat, la 6 luni după tratament, rate de îmbunătățire similare pentru doxiciclină per os timp de 4 săptămâni versus ceftriaxonă i.v. 2 săptămâni urmată de doxiciclină per os timp de două săptămâni (59% vs. 67%) [96] (clasă III).

Durata tratamentului

Nu există studii comparative controlate referitoare la durata tratamentului în NBL tardivă formă europeană. Un studiu american, deschis, randomizat, recent efectuat, a comparat tratamentul cu ceftriaxonă (2g/zi) timp de 14 zile versus 28 de zile în borelioza Lyme tardivă (143 de pacienți dintre care o treime cu simptome neurologice) şi a evidențiat rate de vindecare similare (76% şi respectiv 70%) la un an, iar în grupul pacienților care au urmat tratamentul 28 de zile au existat mai mulți pacienți care au întrerupt tratamentul ca urmare a efectelor adverse [106]. Altă serie de cazuri (clasă IV) cu NBL tardivă a evidențiat dispariția simptomatologiei la 69 din 79 cazuri (87%) după regimurile de tratament cu durată de 100 zile cu diverse antibiotice, în timp ce tratamentul cu ceftriaxonă 14 zile a dus la vindecarea a patru pacienți din 13 (31%) [107].

Recomandări

- Pacienții adulti cu NBL tardivă definită sau posibilă cu neuropatie periferică şi ACA trebuie tratați cu doxiciclină administrată per os (200 mg zilnic) sau ceftriaxonă i.v. (2g zilnic) timp de trei săptămâni (fără dovezi suficiente, *GPP*).
- Pacienții adulți cu NBL tardivă definită sau posibilă cu manifestari SNC (mielită, encefalită, vasculită) trebuie tratați cu ceftriaxonă i.v. (2g zilnic) timp de trei săptămâni (fără dovezi suficiente, *GPP*).

Evoluția clinică după tratament

Cele mai multe studii raportează o îmbunătățire marcată a tulburărilor neurologice demonstrabile obiectiv în săptămâni până la câteva luni după tratament antibiotic cu durată de 10-14 zile. Însă, unele simptome şi o uşoară pleiocitoză pot persista câteva luni.

Recăderile sau eşecul tratamentului (definite ca absența unei îmbunătățiri semnificative) sunt foarte rare.

Sechele neurologice invalidante au fost prezente la un an la 12% dintre pacienți [108], şi la 5% după 33 de luni [3]. Acestea au fost mai frecvente la pacienții cu manifestări SNC sau cu durată lungă a simptomatologiei până la tratament [8,10,24,41,43,52] (clasă III). Persistența sau apariția unor noi simptome subiective (tulburări de concentrare, tulburări de memorie, cefalee, fatigabilitate, mialgii, parestezii) pot fi mai frecvente [109,110] (clasă IV). Dacă sunt luate în considerare atât simptomele obiective cât şi cele subiective, recuperarea completă a fost obținută la 41% dintre pacienți după 4 luni [11], la 61-72% după 6-9 luni [94,108], la 50-70% după 12 luni [14,108,110] si la 50-90% după 5 ani [97,108-110]. Însă studiile sunt îngreunate de obiective definite greşit şi de lipsa grupurilor control. Un studiu suedez a evidențiat prezența simptomelor persistente 2,5 ani după tratament la 50% dintre pacienții care au avut neuroboreliozã comparativ cu 16% dintre pacienții control care au prezentat eritem migrator [111].

Sindromul post boală Lyme (SPBL)

Dacă acuzele sau simptomele subiective (precum fatigabilitatea, paresteziile, tulburările de somn, tulburarea cognitivă, cefaleea, artralgiile şi mialgiile) persistă mai mult de 6 luni după tratamentul standard al NBL sau sunt prezente alte manifestări bine definite ale bolii Lyme, în acest caz această simptomatologie este adesea denumită SPBL [112].

Studiile americane au demonstrat că tratamentul suplimentar antimicrobian prelungit este ineficient în SBPL [113-116]. Tratamentul cu ceftriaxonă i.v. 30 de zile urmat de 60 de zile de doxiciclină administrată per os nu a fost mai benefic decât placebo din punct de vedere al calității vieții legate de sănătate măsurate prin chestionarul SF-36 [115] (clasă I) sau al funcției cognitive [114] (clasă II) la 78 de pacienţi seropozitivi şi 51 de pacienţi seronegativi cu SPBL. De remarcat este că pacienții placebo-tratați au avut o îmbunătățire a scorurilor SF-36 de 36%. Un alt studiu de clasă I [116] cu 55 de pacienți aleşi aleator să primească tratament cu durata de 28 de zile fie cu ceftriaxonă i.v., fie cu placebo i.v. a arătat o reducere mai mare a scorului fatigabilității la 6 luni în grupul tratat cu ceftriaxonă, dar grupurile nu au diferit în ceea ce priveşte celălalt obiectiv primar (viteza mentală) sau obiectivele secundare (precum scala pentru fatigabilitate şi durere, SF-36, depresia raportată de pacient şi diferite funcții cognitive). Au apărut patru evenimente adverse severe, un caz de anafilaxie (în grupul tratat cu ceftriaxonă) şi trei cazuri de sepsis (în grupul placebo). Efectul pe fatigabilitate poate fi un rezultat al efectului placebo deoarece mai multi pacienți din grupul celor tratați cu ceftriaxonă au intuit atribuirea corectă a medicației. În cel mai recent studiu [113] (clasă I), o mică parte a pacienților cu SPBL cu tulburări obiective de memorie (encefalopatie) a fost tratată 10 săptămâni, aleator fie cu ceftriaxonă i.v. (23 de pacienți) sau cu placebo (14 pacienți) şi

comparată cu 18 pacienți-control sănătoşi. În săptămâna 12 a existat o îmbunătățire moderată evidențiată printr-o baterie de teste neuropsihologice, în favoarea pacienților tratați cu ceftriaxonă, dar efectul nu a fost susținut şi în săptămâna 24.

Recomandări
Tratamentul antibiotic nu are efect asupra SPBL (nivel A).

Neuroborelioza pediatrică

Un studiu australian de clasă II a arătat efecte asemănătoare ale tratamentului cu penicilină i.v. 14 zile comparativ cu ceftriaxonă i.v. 14 zile în NBL acută pediatrică [117]. Câteva studii europene de clasă III şi IV au evidențiat un răspuns bun al tratamentului cu penicilină i.v., ceftriaxonă i.v., cefotaximă i.v. sau doxiciclină administrată per os pe o perioadă de 10-14 zile [3,53,118,119]. Nu există date care să sugereze un răspuns mai bun la tratamentul i.v. față de cel administrat oral. Însă în majoritatea țărilor, doxiciclina nu este recomandată copiilor sub 8 ani (9 în unele țări) deoarece poate determina colorarea dinților. Cu toate acestea, date recente sugerează că acest efect advers poate fi mai puțin frecvent decât se credea anterior şi că poate fi prevenit prin evitarea expunerii la soare [120,121]. Nu există date conform cărora să fie recomandate tratamente cu durata mai mare de 14 zile la pacienții pediatrici cu NBL cu manifestari SNC sau cu NBL tardivă.

Ca şi la adulți, 11-22% dintre pacienții cu NBL pediatrică prezintă sechele neurologice (cel mai frecvent pareză facială) după tratament [23,119]. Un studiu recent prospectiv de urmărire cu 177 de copii suedezi a demonstrat că simptomele nespecifice persistente legate de NBL (în principal cefalee şi fatigabilitate) nu au fost mai frecvente la pacienți față de cazurile-control după o perioadă de şase luni. O altă serie de cazuri cu 203 de copii suedezi cu NBL tratată 10 zile cu penicilină i.v. (53), ceftriaxonă i.v. (109), cefotaximă i.v. (19) sau doxiciclină per os (22) a arătat remisiunea simptomelor şi semnelor în 58% din cazuri până la sfarşitul tratamentului, în 92% la 2 luni şi în 100% la 6 luni [119] (clasă IV).

Într-un studiu american cu 43 de copii cu pareză facială atribuită bolii Lyme şi tratați cu ceftriaxonă i.v. (16%) sau doxiciclină sau amoxicilină administrate per os (84%), 79% din pacienți s-au vindecat după o durată medie de urmărire de 49 săptămâni. Frecvența problemelor raportate de pacienți, apărute în legatură cu activitățile zilnice normale, a fost similară la pacienți şi la cazurile control pereche de vârstă [122].

Recomandări

Pacienții de vârstă pediatrică cu NBL precoce, certă sau posibilă cu simptome limitate la meninge, nervi cranieni, rădăcini nervoase sau nervi periferici (sindromul Bannwarth) trebuie tratați cu o singură cură de 14 zile de antibioterapie.

- Doxiciclina administrată per os, penicilina i.v., ceftriaxona i.v. sau cefotaxima i.v. reprezintă tratamente eficiente şi sigure (nivel B).
- Doxiciclina administrată per os (200 mg zilnic) şi ceftriaxona i.v. (2g zilnic) timp de 14 zile sunt la fel de eficiente (nivel B). Avantajele doxiciclinei sunt calea orală de administrare şi costurile mai mici. Doxiciclina este contraindicată la copiii sub 8 ani (în unele țări 9 ani).
- Pacienții de vârstă pediatrică cu manifestări SNC (mielită, encefalită, vasculită) trebuie tratați cu ceftriaxonă (2g zilnic) timp de 14 zile (fără dovezi suficiente: *Recomandare de Bună Practică Medicală*).

Conflicte de interese

Ase Mygland, Unn Ljøstad, Tobias Rupprecht, Volker Fingerle si Israel Steiner nu au conflicte de interese. Erich Schmutzhard a primit onorarii şi burse de la Novo Nordisk, Bayer, Actelion, KCI şi ALSIUS.

Mulțumiri

Autorii acordă calde mulțumiri profesorului Peter Kennedy, fostul preşedinte al Grupului EFNS de Boli Infecțioase, pentru implicarea sa în conceperea şi înființarea Grupului de Lucru pentru Neuroboreliozã.

Bibliografie

1. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 484–509.

2. Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O,Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. Mol Diagn 2000; 5: 139–150.

3. 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.

4. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007; 14: 873–876.

5. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007; 69: 953–958.

6. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. Neurology 1993; 43: 169–175.

7. Kruger H, Reuss K, Pulz M, et al. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to Borrelia burgdorferi: a follow- up study of 72 patients over 27 years. J Neurol 1989; 236: 322–328.
8. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007; 69: 91–102.
9. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43: 1089–1134.
10. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
11. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 690–695.
12. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol 1998; 245: 262–272.
13. Kruger H, Kohlhepp W, Konig S. Follow-up of antibiotically treated and untreated neuroborreliosis. Acta Neurol Scand 1990; 82: 59–67.
14. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neurol 1989; 236: 464–469.
15. Charles V, Duprez TP, Kabamba B, Ivanoiu A, Sindic CJ. Poliomyelitis-like syndrome with matching magnetic resonance features in a case of Lyme neuroborreliosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1160–1161.
16. Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. Cerebrovasc Dis 2008; 26: 455–461.
17. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med 1990; 323: 1438–1444.
18. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. Int J Med Microbiol 2006; 296(Suppl 40): 11–16.
19. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late Borrelia manifestation. Acta Neurol Scand 1997; 95: 338–345.
20. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. Brain 1990; 113: 1207–1221.
21. Mygland A, Skarpaas T, Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. Eur J Neurol 2006; 13: 1213–1215.
22. Christen HJ. Lyme neuroborreliosis in children. Ann Med 1996; 28: 235–240.
23. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 1089–1094.
24. Huisman TA, Wohlrab G, Nadal D, Boltshauser E, Martin E. Unusual presentations of neuroborreliosis (Lyme disease) in childhood. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 39–42.
25. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. Arch Dis Child 2000; 83: 67–71.
26. Vukelic D, Bozinovic D, Morovic M, et al. Opsoclonus–myoclonus syndrome in a child with neuroborreliosis. J Infect 2000; 40: 189–191.
27. Ylitalo V, Hagberg BA. Progressive ataxia in Swedish children: a re-evaluation study. Acta Neurol Scand 1994; 89: 299–302.

28. Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with Borrelia garinii and Borrelia afzelii isolated from cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 2006; 43: 704–710.
29. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. Demonstration of spirochetes in the myocardium. Ann Intern Med 1985; 103: 374–376.
30. Reimers CD, de KJ, Neubert U, et al. Borrelia burgdorferi myositis: report of eight patients. J Neurol 1993; 240:278–283.
31. Aberer E, Duray PH. Morphology of Borrelia burgdorferi: structural patterns of cultured borreliae in relation to staining methods. J Clin Microbiol 1991; 29: 764–772.
32. Zelger B, Eisendle K, Mensing C, Zelger B. Detection of spirochetal micro-organisms by focus-floating microscopy in necrobiotic xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 1026–1030.
33. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. Mol Diagn 2001; 6: 1–11.
34. Schmidt BL. PCR in laboratory diagnosis of human Borrelia burgdorferi infections. Clin Microbiol Rev 1997;10: 185–201.
35. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljic E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. J Clin Microbiol 2008; 46: 3375–3379.
36. Rauter C, Mueller M, Diterich I, et al. Critical evaluation of urine-based PCR assay for diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12: 910–917.
37. Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. J Clin Microbiol 1998; 36: 2658–2665.
38. Goodman JL, Jurkovich P, Kramber JM, Johnson RC. Molecular detection of persistent Borrelia burgdorferi in the urine of patients with active Lyme disease. Infect Immun 1991; 59: 269–278.
39. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 49: 13–21.
40. Arnez M, Ruzic-Sabljic E, Ahcan J, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Strle F. Isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from blood of children with solitary erythema migrans. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 251–255.
41. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. Yale J Biol Med 1984; 57: 521–525.
42. Preac MV, Wilske B, Schierz G, Pfister HW, Einhaupl K. Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth. Eur J Clin Microbiol 1984; 3: 564–565.
43. Zore A, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, et al. Sensitivity of culture and polymerase chain reaction for the etiologic diagnosis of erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 606–609.
44. Greene RT, Walker RL, Greene CE. Pseudospirochetes in animal blood being cultured for Borrelia burgdorferi. J Vet Diagn Invest 1991; 3: 350–352.
45. Panelius J, Lahdenne P, Saxen H, et al. Diagnosis of Lyme neuroborreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpA, BBK32, and OspC, and VlsE IR6 peptide. J Neurol 2003; 250: 1318–1327.
46. Riesbeck K, Hammas B. Comparison of an automated Borrelia indirect chemiluminescent immunoassay (CLIA) with a VlsE/C6 ELISA and Immunoblot. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 517–519.
47. Skarpaas T, Ljostad U, Sobye M, Mygland A. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 675–677.
48. Tjernberg I, Schon T, Ernerudh J, Wistedt AC, Forsberg P, Eliasson I. C6-peptide serology as diagnostic tool in neuroborreliosis. APMIS 2008; 116: 393–399.
49. Vermeersch P, Resseler S, Nackers E, Lagrou K. The C6 Lyme antibody test has low sensitivity for antibody detection in cerebrospinal fluid. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 64: 347–349.

50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 590–591.
51. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1108–1132.
52. Johnson BJ, Robbins KE, Bailey RE, et al. Serodiagnosis of Lyme disease: accuracy of a two-step approach using a flagella-based ELISA and immunoblotting. J Infect Dis 1996; 174: 346–353.
53. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. Acta Paediatr Suppl 1993; 386: 1–75.
54. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi – specific immunoglobulin G, A, and M. Ann Neurol 1991; 30: 197–205.
55. Ljostad U, Mygland A. CSF B – lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. J Neurol 2008; 255: 732–737.
56. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. Neurology 2005; 65: 448–450.
57. Rupprecht TA, Kirschning CJ, Popp B, et al. Borrelia garinii induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2. Infect Immun 2007; 75: 4351–4356.
58. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, et al. Detection of Borrelia burgdorferi-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. Neurology 1995; 45: 2010–2015.
59. Dorward DW, Schwan TG, Garon CF. Immune capture and detection of Borrelia burgdorferi antigens in urine, blood, or tissues from infected ticks, mice, dogs, and humans. J Clin Microbiol 1991; 29: 1162–1170.
60. Hyde FW, Johnson RC, White TJ, Shelburne CE. Detection of antigens in urine of mice and humans infected with Borrelia burgdorferi, etiologic agent of Lyme disease. J Clin Microbiol 1989; 27: 58–61.
61. Klempner MS, Schmid CH, Hu L, et al. Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for Lyme disease. Am J Med 2001; 110: 217–219.
62. Burkot TR, Patrican L, Piesman J. Field trial of an outer surface protein A (OspA) antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect Borrelia burgdorferi in Ixodes scapularis. Am J Trop Med Hyg 1994; 50: 354–358.
63. Brunner M, Sigal LH. Use of serum immune complexes in a new test that accurately confirms early Lyme disease and active infection with Borrelia burgdorferi. J Clin Microbiol 2001; 39: 3213–3221.
64. Coyle PK, Schutzer SE, Belman AL, Krupp LB, Golightly MG. Cerebrospinal fluid immune complexes in patients exposed to Borrelia burgdorferi: detection of Borrelia-specific and -nonspecific complexes. Ann Neurol 1990; 28: 739–744.
65. Hardin JA, Steere AC, Malawista SE. Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis. Dissemination and localization of abnormal C1q binding activity. N Engl J Med 1979; 301: 1358–1363.
66. Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J. Sequestration of antibody to Borrelia burgdorferi in immune complexes in seronegative Lyme disease. Lancet 1990; 335: 312–315.
67. Marques AR, Hornung RL, Dally L, Philipp MT. Detection of immune complexes is not independent of detection of antibodies in Lyme disease patients and does not confirm active infection with Borrelia burgdorferi.Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12: 1036–1040.
68. Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 1991; 115: 533–539.
69. Huppertz HI, Mosbauer S, Busch DH, Karch H. Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. Eur J Pediatr 1996; 155: 297–302.
70. Krause A, Rensing A, Kalden JR, Burmester GR. Cellular immune response to Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis. Behring Inst Mitt 1991; 88: 52–58.

71. Kruger H, Pulz M, Martin R, Sticht-Groh V. Long-term persistence of specific T- and B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi following untreated neuroborreliosis. Infection 1990; 18: 263–267.
72. Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 27–34.
73. Alban PS, Johnson PW, Nelson DR. Serum-starvationinduced changes in protein synthesis and morphology of Borrelia burgdorferi. Microbiology 2000; 146(Pt 1): 119–127.
74. Brorson O, Brorson SH. Transformation of cystic forms of Borrelia burgdorferi to normal, mobile spirochetes. Infection 1997; 25: 240–246.
75. Gruntar I, Malovrh T, Murgia R, Cinco M. Conversion of Borrelia garinii cystic forms to motile spirochetes in vivo. APMIS 2001; 109: 383–388.
76. Murgia R, Cinco M. Induction of cystic forms by different stress conditions in Borrelia burgdorferi. APMIS 2004; 112: 57–62.
77. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunol Lett 2001; 76: 43–48.
78. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. Clin Vaccine Immunol 2009; 16: 1249–1250.
79. Stanek G, O_Connell S, Cimmino M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 1996; 108: 741–747.
80. Hansen K, Cruz M, Link H. Oligoclonal Borrelia burgdorferi-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis 1990; 161: 1194–1202.
81. Picha D, Moravcova L, Zdarsky E, Benes J. Clinical comparison of immunoblot and antibody index for detection of intrathecal synthesis of specific antibodies in Lyme neuroborreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 805–806.
82. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to Borrelia burgdorferi as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis 1990; 161: 1203–1209.
83. Stiernstedt GT, Granstrom M, Hederstedt B, Skoldenberg B. Diagnosis of spirochetal meningitis by enzymelinked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 1985; 21: 819–825.
84. Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. Neurology 1995; 45: 1663–1670.
85. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1–55.
86. Skoldenberg B, Stiernstedt G, Garde A, Kolmodin G, Carlstrom A, Nord CE. Chronic meningitis caused by a penicillin-sensitive microorganism? Lancet 1983; 2: 75–78.
87. Steere AC, Pachner AR, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease: successful treatment with high-dose intravenous penicillin. Ann Intern Med 1983; 99: 767–772.
88. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis – randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988; 1: 1191–1194.
89. Hassler D, Zoller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease – prospective, randomized therapeutic study. Infection 1990; 18: 16–20.
90. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. Arch Neurol 1989; 46: 1190–1194.
91. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis 1991; 163: 311–318.
92. Agger WA, Callister SM, Jobe DA. In vitro susceptibilities of Borrelia burgdorferi to five oral cephalosporins and ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1788–1790.

93. Karlsson M, Hammers S, Nilsson-Ehle I, Malmborg AS, Wretlind B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for
neuroborreliosis. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1104–1107.
94. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005; 37: 449–454.
95. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 569–574.
96. Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2001; 33: 259–262.
97. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994; 44: 1203–1207.
98. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic- Sabljic E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 696–701.
99. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 715–719.
100. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26:571–581.
101. May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. Stroke 1990; 21: 1232–1235.
102. Peter L, Jung J, Tilikete C, Ryvlin P, Mauguiere F. Opsoclonus-myoclonus as a manifestation of Lyme disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1090–1091.
103. Skeie GO, Eldoen G, Skeie BS, Midgard R, Kristoffersen EK, Bindoff LA. Opsoclonus myoclonus syndrome in two cases with neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007; 14:e1–e2.
104. Gyllenborg J, Milea D. Ocular flutter as the first manifestation of Lyme disease. Neurology 2009; 72: 291.
105. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002; 106: 253–257.
106. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 393–397.
107. Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect 1994; 29: 255–261.
108. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosisa. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421–425.
109. Ljostad U, Mygland A, Skarpaas T. [Neuroborreliosis in Vest-Agder]. Tidsskr Nor Laegeforen 2003; 123: 610–613.
110. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. Neurology 1998; 51: 1489–1491.
111. Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, et al. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis– a questionnaire follow-up study. Acta Neurol Scand2002; 106: 205–208.
112. Feder HM Jr, Johnson BJ, O_Connell S, Shapiro ED,Steere AC, Wormser GP. A critical appraisal of ‘‘chronicLyme disease’’. N Engl J Med 2007; 357: 1422–1430.
113. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapyfor Lyme encephalopathy. Neurology 2008; 70: 992–
1003.
114. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neurology 2003; 60: 1916–1922.

115. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 85–92.
116. 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: 1923–1930.
117. Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children – a prospective study. Infection 1991; 19: 279–283.
118. Krbkova L, Stanek G. Therapy of Lyme borreliosis in children. Infection 1996; 24: 170–173.
119. Thorstrand C, Belfrage E, Bennet R, Malmborg P, ErikssonM. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1142–1145.
120. Ayaslioglu E, Erkek E, Oba AA, Cebecioglu E. Doxycycline- induced staining of permanent adult dentition. Aust Dent J 2005; 50: 273–275.
121. Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46: 121–126.
122. Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologicand health outcomes of children with facialnerve palsy attributable to Lyme disease. Pediatrics 2003;112: e93–e97.