Sławomir Pancewicz, Anna Moniuszko-Malinowska, Aleksander Garlicki, Sambor Grygorczuk, Piotr Czupryna, Justyna Dunaj

Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Borelioza z Lyme jest wielonarządową chorobą wywołaną przez krętki *Borrelia burgdorferi*, przenoszone przez kleszcze *Ixodes*, której obraz kliniczny wiąże się z zajęciem skóry, stawów, układu nerwowego i serca.

Obecnie opisano 18 genogatunków krętków tworzących kompleks *Borrelia burgdorferi sensu lato*, występujących u zwierząt dziko żyjących i przenoszonych przez kleszcze. W Ameryce Północnej występują m.in.: *B. burgdorferi sensu stricto* i *B. bissettii*, w Europie *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana* i *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis* a w Azji: *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana* i *B. yangtze*. Spośród nich trzy na pewno są patogenne dla człowieka: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* i *B. afzelii*. Obecnie uważa się za chorobotwórczą dla człowieka również *B. bavariensis* wykrytą w 2009 r. Potencjalnie patogenne dla ludzi są też *B. bissettii*, *B. valaisiana* (izolowane od chorych z boreliozą), *B. lusitaniae* (rola niejasna ponieważ opisane manifestacje kliniczne manifestacje nie pasują do znanych cech boreliozy), *B. spielmanii* (izolowana ze skóry w *Erythema migrans*). (1,2,3,4)

Od wielu lat obserwuje się w Europie wzrost częstości występowania chorób przenoszonych przez kleszcze, przede wszystkim: boreliozy, kleszczowego zapalenia mózgu, ludzkiej anaplazmozy i ludzkiej babeszjozy. Rozprzestrzenienie i liczebność kleszczy *Ixodes ricinus*, występujących w Europie, ulega zmianie. Badania Rauter i Hartunga wskazują, że zakażenie krętkami *B. burgdorferi* postaci dorosłych kleszczy *I. ricinus* w Europie jest dwa razy wyższe niż zakażenie nimf. Za wysoki wskaźnik zakażenia kleszczy krętkami *B. burgdorferi* uważają zakażenie ponad 20% postaci dorosłych i ponad 11% nimf *I. ricinus*.

(5) Badania Estrady-Peňa i wsp. wskazują, że Polska należy do krajów o średnim i wysokim wskaźniku zakażenia kleszczy *I. ricinus* krętkami *B. burgdorferi*. (6)

Ryzyko zakażenia ludzi patogenami przenoszonymi przez kleszcze zależy od regionu geograficznego oraz częstości występowania patogenów w rezerwuarze zwierzęcym i w kleszczach. Tijsse-Klasen i wsp. oceniają, że ryzyko wystąpienie objawów miejscowych po pokłuciu przez kleszcza wynosi 11,4%. Ryzyko zachorowania na boreliozę po jednorazowym pokłuciu przez kleszcza szacują na poniżej 1%, natomiast ryzyko zachorowania na riketsjozy, erlichiozy czy babeszjozę jest jeszcze niższe i wynosi poniżej 0,5%. (6) Hofhuis A. i wsp. stwierdzają, że ryzyko zachorowania na boreliozę po pokłuciu przez kleszcza wynosi 2,6% i wzrasta do 5,2%, gdy kleszcz przebywa w skórze 4 dni, a do 5,5% gdy znaleziony w skórze kleszcz jest napity. Ryzyko zachorowania wzrasta do 6,7% gdy w kleszczu znajduje się DNA *B. burgdorferi*. (7)

W przebiegu klinicznym boreliozy z Lyme wyróżnia się stadia: (1,4,8,9,10,13,16,17,18)

Stadium 1 – borelioza wczesna

- wczesna (ostra) zlokalizowana infekcja:
  - rumień wędrujący - Erythema migrans (EM)
  - Borrelial lymphoma (dawniej chłoniak limfatyczny skóry - Lymphadenosis benigna cutis (LBC))
- wczesna rozsiana infekcja:
  - rumień wędrujący mnogi
  - neuroborelioza przebiegająca najczęściej pod postacią: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu, rdzenia, korzeni nerwowych, zapalenia nerwów obwodowych
  - boreliozowe ostre zapalenie stawów - Lyme arthritis (LA)
  - ostre zapalenie mięśnia sercowego - Lyme carditis (LC)
  - inne zmiany narządowe

Stadium 2 – borelioza późna:

- neuroborelioza manifestująca się jako zapalenie mózgu i rdzenia (Encephalomyelitis), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (Meningoencephalitis), neuropatie obwodowe i inne
- boreliozowe ostre zapalenie stawów - Lyme arthritis (LA)
- przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn Acrodermatis chronica actrophicans

ERYTHEMA MIGRANS (EM)

Jest charakterystycznym objawem wczesnego zlokalizowanego zakażenia i występuje najczęściej w ciągu miesiąca od pokłucia przez kleszcze (3 do 30 dni) u około 80% zakażonych. Jest klinicznym dowodem boreliozy z Lyme. U dorosłych najczęściej lokalizuje się na kończynach i tułowiu, a u dzieci - na głowie i szyi. Nie obserwuje się natomiast EM na skórze dłoni, podeszwach stóp i błonach śluzowych. Rozpoczyna się jako plamka lub grudka, szybko powiększa się obwodowo, często ma przejaśnienie w środku i wytwarzaniem obrączki rumieniowatej odgraniczającej zmianę od zdrowej skóry. Może osiągać różną wielkość niekiedy nawet ponad 80 cm średnicy. Nietypowe postaci rumienia mają kształt nieregularny, niekiedy z obecnością wybroczyn lub pęcherzyków. U osób nieleczonych antybiotykami rumień spontanicznie cofa się w ciągu do 8 tygodni (średnio w ciągu 4 tygodni). Po tym czasie w wycinku skórnym pobranym ze zmiany nie stwierdza się krętków *B. burgdorferi*.

W tym stadium chorzy mogą nie mieć żadnych innych objawów. Świąd, ból, parestezje w miejscu zmiany skórnej występują rzadko. Niekiedy jednak (10 - 30% chorych) występują: gorączka, bóle mięśni, stawów, bóle głowy, powiększenie węzłów chłonnych, sztywność karku.

Leczenie EM u kobiet w ciąży i matek karmiących piersią amoksycyliną doustnie jest skuteczne i nie obarczone ryzykiem wystąpienia powikłań ani u matek, czy noworodków. Alternatywną kuracją jest leczenie dożylnie penicyliną G lub ceftriaksonem, albo wyjątkowo azytromycyną przy uczuleniu na penicylinę.

EM jest często mylony z niespecyficznymi zmianami po pokłuciu przez owady. Odczyny te pojawiają się natychmiast po pokłuciu, cechują się dużym nasileniem i ustępują szybko bez antybiotykoterapii. Natomiast EM pojawia się później po ataku kleszcza i nie ustępuje tak szybko.

Diagnostyka serologiczna nie ma istotnego znaczenia w typowych przypadkach rumienia wędrującego, gdyż do rozpoznania wystarczająca jest obecność charakterystycznej

zmiany skórnej w połączeniu z wywiadem pokłucia przez kleszcza. Znaczenie diagnostyczne ma rumień o średnicy większej niż 5 cm.

Konieczna jest jednak wczesna antybiotykoterapia, gdyż wyleczenie zapobiega również rozwojowi późnych manifestacji boreliozy z Lyme.

W diagnostyce różnicowej powinno się uwzględniać pokrzywkę, wysypki polekowe, rumień obrączkowaty, rumień zakaźny, kontaktowe zapalenie skóry, czy zmiany grzybicze. (4, 9,10,11,12)

Rumień mnogi jest dowodem spirochetemii, a nie licznych pokłuć przez kleszcze. Rozpoznaje się go częściej w USA (25-48%), niż w Europie (< 8%). Åsbrink i wsp. stwierdzili, że u chorych z rumieniem mnogim częściej występują nasilone objawy ogólnoustrojowe oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych. U 2/3 pacjentów dorosłych, zdecydowanie częściej niż u dzieci, obserwuje się objawy ze strony innych układów i narządów. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów z mnogim rumieniem w 31% przypadków wykazuje cechy świadczące o zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, a wewnątrzoponowa synteza przeciwciał p/ *B. burgdorferi* jest obserwowana w 4% pacjentów. Zaleca się leczenie chorych z rumieniem mnogim, bez zajęcia układu nerwowego, czy innych narządów, takimi samymi antybiotykami jak w przypadkach rumienia pojedynczego.

Leczenie doksycykliną (2×100 mg) lub amoksycyliną (1,5–2,0 g/24 h) albo cefuroxime axetyl 2×500 mg trwa od 14 -28 dni, azytromycyną 2 x 250 mg przez 5-10 dni. Uważa się, że leczenie klarytromycyną, roksytromycyną nie jest wystarczająco skuteczne. (2, 8,9,10,11, 12)

Rekomendacje (4,7,8,9,10,11,13,15):

1. Wystąpienie typowego rumienia wędrującego po pokłuciu przez kleszcza nie wymaga diagnostyki laboratoryjnej (wykonywania badań serologicznych).
2. Wystąpienie typowego rumienia wędrującego jest wskazaniem do natychmiastowej antybiotykoterapii.
3. Jeśli rumień jest nietypowy konieczna jest diagnostyka serologiczna, a w wypadku wyników negatywnych ewentualna diagnostyka molekularna wycinka skórnego.

BORRELIAL LYMPHOMA

Jest rzadką postacią boreliozy z Lyme występującą głównie w Europie. Ujawnia się jako pojedynczy, niebolesny guzek barwy sinoczerwonej zlokalizowany na płatku ucha, małżowinie usznej, brodawce sutkowej lub mosznie. Zmiana pojawia się w ciągu 2 miesięcy od zakażenia i występuje u około 2% chorych, częściej u dzieci niż u dorosłych. Może ustępować samoistnie, ale nieleczona antybiotykami może utrzymywać się lub nawracać, prowadząc do trwałych następstw. W badaniu histologicznym wykazuję się gęste nacieczenie skóry komórkami plazmatycznymi, makrofagami i niekiedy komórkami kwasochłonnymi.

Ta postać kliniczna boreliozy wymaga potwierdzenia badaniami serologicznymi. Najczęściej można stwierdzić obecność przeciwciał IgM i narastanie miana przeciwciał w klasie IgG. Gdy obraz kliniczny i wyniki badań serologicznych są niejednoznaczne powinno się wykonać badanie wycinka skórnego. Należy pobrać ze zmiany skórnej jedną próbkę w celu wykonania badania histopatologicznego, a drugą próbkę na badanie metodą PCR w celu stwierdzenia DNA krętków *B. burgdorferi*. DNA *B. burgdorferi* można wykryć u 70% chorych.

Antybiotykoterapię należy rozpocząć natychmiast jeśli obraz kliniczny jest jednoznaczny. Zmiana ustępuje najczęściej w ciągu 28 dni antybiotykoterapii.

Leczenie: doksycyklina (2×100 mg) lub amoksycyliną (1,5–2,0 g/24 h) albo cefuroxime axetyl 2×500 mg trwa od 14 -28 dni. (2, 8, 9,10,11, 13,14)

Rekomendacje (4,7,8,9,10,11,13,15)

1. Borrelial lymphoma wymaga potwierdzenia badaniami serologicznymi
2. Borrelial lymphoma o typowym obrazie klinicznym potwierdzony badaniami serologicznymi wymaga rozpoczęcia natychmiast antybiotykoterapii.
3. Borrelial lymphoma o typowym obrazie klinicznym potwierdzony badaniami serologicznymi nie wymaga diagnostyki molekularnej.

PRZEWLEKŁE ZANIKOWE ZAPALENIE SKÓRY

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) jest czerwoną lub sinoczerwoną zmianą występującą najczęściej na skórze dystalnych części kończyn, pojawiającą się kilka lub kilkanaście lat po zakażeniu (średnio po 10 latach). Jest to przewlekła, długotrwała, zwykle postępująca postać choroby z Lyme, opisywana częściej w Europie niż w USA, u pacjentów w starszym wieku, częściej u kobiet. Zmiany skórne mogą pojawiać się również na twarzy

i tułowiu. Niekiedy ACA towarzyszy polineuropatia i wtedy chorzy skarżą się na bóle, świąd i parestezje. Najczęściej przyczyną ACA jest zakażenie *B. afzelii*, rzadziej zakażenie *B. burgdorferi sensu stricto* i *B. garinii*. Przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn zostało po raz pierwszy opisane przez Buchwalda w 1883 r.

Badaniami serologicznymi w ACA należy potwierdzić obecność przeciwciał w klasie IgG. W diagnostyce należy wykorzystać badania wycinka ze zmiany skórnej: badanie histopatologiczne oraz badanie metodą PCR w celu stwierdzenia DNA *B. burgdorferi*. (1,4,7,8,9,10,11,13,15)

Antybiotykoterapia trwa od 14 do 21 dni. Skuteczne jest leczenie doksycykliną 2× 100 mg p.o, lub ceftriaksonem 2.0 g/dobę i.v, albo amoksycyliną 1,5–2,0 g/24 h p.o, czy też *cefuroxime axetil 2 × 500 mg p.o.*

Rekomendacje (1,4,7,8,9,10,11,13,15)

1. Kliniczne rozpoznanie ACA musi być potwierdzone wynikami badań serologicznych
2. W surowicy krwi należy wykazać obecność przeciwciał w klasie IgG. Brak przeciwciał IgG wyklucza ACA.
3. W diagnostyce należy wykorzystać badania wycinka ze zmiany skórnej: badanie histopatologiczne oraz badanie metodą PCR w celu stwierdzenia DNA *B. burgdorferi*.

LYME CARDITIS

Zmiany w mięśniu sercowym w przebiegu boreliozy występują we wczesnej fazie choroby, średnio około 21 dnia od początku zakażenia, przy czym okres ten może wahać się od 1 tygodnia do 7 miesięcy. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety.

Dolegliwości ze strony układu krążenia mogą wystąpić zarówno jako jedyne w przebiegu zakażenia *B. burgdorferi* lub w połączeniu z innymi postaciami choroby: rumieniem wędrującym, objawami ze strony układu ruchu czy układu nerwowego. Charakterystycznymi cechami zajęcia serca w przebiegu zakażenia krętkiem *B. burgdorferi* są ostry początek choroby oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego w postaci: bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia, II stopnia i bloku całkowitego, jak również bloku odnóg pęczka Hisa lub bloków wiązek układu bodźco-przewodzącego. Rzadziej może również dochodzić do zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia, łagodnej niewydolności mięśnia sercowego, przewlekłej zastoinowej kardiomiopatii.

Chorzy z blokiem przedsionkowo-komorowym albo z objawami takimi jak: duszność, bóle w klatce piersiowej, czy epizodami zasłabnięcia powinni być hospitalizowani i podlegać ciągłemu monitorowaniu. U chorych leczonych antybiotykami blok przedsionkowo-komorowy cofa się najczęściej w ciągu tygodnia, a inne zaburzenia przewodnictwa w ciągu 6 tygodni.

W przebiegu choroby może dochodzić do zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia, łagodnej niewydolności mięśnia sercowego, przewlekłej zastoinowej kardiomiopatii. Zazwyczaj jednak uszkodzenie serca jest łagodne, rzadkością jest ciężka niewydolność krążenia. Ocenia się, że niewydolność mięśnia sercowego występuje u 4% do 8% chorych z nieleczoną boreliozą.

Przyczyną zmian zapalnych mięśnia sercowego jest obecność żywych krętków *B. burgdorferi.*

W badaniach serologicznych najczęściej można stwierdzić obecność przeciwciał IgM i narastanie miana przeciwciał w klasie IgG przeciwko *B. burgdorferi.*

Leczenie doksycykliną (2×100 mg) lub amoksycyliną (1,5–2,0 g/24 h) albo ceftriaksonem (2,0/24 h) trwa od 28-30 dni. Rokowanie jest dobre, u ponad 90% chorych zaburzenia ustępują po leczeniu. (1, 4, 8, 10, 13)

Rekomendacje (10,11,13,15)

1. Lyme carditis wymaga potwierdzenia badaniami serologicznymi.
2. Chorzy z blokiem przedsionkowo-komorowym albo z objawami (duszność, bóle w klatce piersiowej, epizody zasłabnięcia) wymagają hospitalizacji i ciągłego monitorowania.
3. Leczenie antybiotykami jest skuteczne, u ponad 90% chorych zaburzenia rytmu serca cofają się.

ZAPALENIE STAWÓW

Lyme arthritis (LA) jest częstą manifestacją zakażenia *B. burgdorferi.* Występuje zarówno we **wczesnym rozsianym stadium** boreliozy, jak i w **stadium zakażenia** późnego.

W Europie, gdzie czynnikiem wywołującym boreliozę częściej jest *B. garinii* i *B. afzelii*, zapalenie stawów obserwuje się tylko u 3–25% chorych.

Około 10% -20% chorych wykazuje przetrwałe, antybiotykooporne zapalenie stawów, z objawami utrzymującymi się mimo standardowej, a nawet wielokrotnie powtarzanej antybiotykoterapii. Rozróżnienie pomiędzy tymi sytuacjami umożliwia ocena obecności DNA *B. burgdorferi* w płynie stawowym lub synowium.

Dolegliwości ze strony narządu ruchu najczęściej dotyczą dużych stawów, zwłaszcza kolanowych, rzadziej stawów ramienno–barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, biodrowych i skokowych. Bardzo rzadko proces chorobowy zajmuje stawy skroniowo-żuchwowe i drobne stawy rąk i stóp. Epizody ostrego zapalenia stawów z towarzyszącym bolesnym obrzękiem, rzadziej ze wzmożonym ociepleniem i zaczerwienieniem, najczęściej dotyczące asymetrycznych, pojedynczych, dużych stawów, mogą utrzymywać się kilka tygodni. Rzadko obserwuje się symetryczne zapalenie wielostawowe. Choroba ma najczęściej charakter samoograniczający się, ale może przechodzić w postać przewlekłą prowadzącą do trwałej destrukcji stawów. Dolegliwości ze strony narządu ruchu mogą także objawiać się przewlekłymi, wędrującymi bólami mięśni, przyczepów i pochewek ścięgnistych.

Boreliozowe zapalenie stawów przebiega najczęściej bez nadżerek, natomiast przewlekłe antybiotykooporne zapalenie stawów – z nadżerkami i zniszczeniem chrząstki stawowej.

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

Badaniami serologicznymi w zapaleniu stawów w boreliozie wczesnej rozsianej, najczęściej można stwierdzić obecność przeciwciał IgM i narastanie miana przeciwciał w klasie IgG. Natomiast jeśli zapalenie stawów występuje w przebiegu boreliozy późnej stwierdza się obecność przeciwciał w klasie IgG, a obecność przeciwciał IgM nie ma znaczenia diagnostycznego.

Leczenie doksycykliną (2×100 mg) albo ceftriaksonem (2,0/24 h) trwa od 28-30 dni. (1,4,10, 11, 13, 15, 16)

Rekomendacje (4,10,11,13,15,16)

1. Lyme arthritis wymaga potwierdzenia badaniami serologicznymi (obecność przeciwciał IgM i/lub IgG w boreliozie wczesnej i IgG w boreliozie późnej).
2. Wynik badania metodą PCR w płynie stawowym może potwierdzać rozpoznanie.
3. Chorych z nawracającym zapaleniem stawów zaleca się ponowne leczenie antybiotykami doustnymi (doksycyklina) albo dożylnie ceftriaksonem.
4. Jeśli mimo leczenia antybiotykami objawy zapalenia stwów utrzymują się, a wynik badania metodą PCR w płynie stawowym lub maziówce stawów jest negatywny, należy rozpocząć leczenie objawowe (NLPZ, kortyskosterydy) lub wykonanie senowektomii.

NEUROBORRELIOSIS (NB)

Neuroborreliosis (NB) jest najczęstszą postacią rozsianego zakażenia *B. burgdorferi* w Europie; u chorych w USA jest rejestrowana rzadziej. Obejmuje zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy. Wszystkie trzy gatunki *B. burgdorferi* mogą być przyczyną neuroboreliozy, jednak w Europie najczęściej z płynu mózgowo-rdzeniowego chorych izoluje się *B. garinii,* a następnie w kolejności *B. afzelii* i *B. burgdorferi sensu stricto. B. bissettii* odizolowano tylko raz, a przypadku *B. valaisiana* potwierdzone są trzy przypadki.

W stadium **wczesnym rozsianym** neuroborelioza może przebiegać jako: porażenie nerwów czaszkowych, najczęściej nerwu twarzowego, którym mogą towarzyszyć zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Porażenie nerwu VII trwa kilka tygodni. Ocenia się, że jest to 2–25% przypadków neuroboreliozy u chorych z terenów endemicznych. Porażenie innych nerwów czaszkowych, w tym nerwu odwodzącego i nerwów węchowych, występuje rzadko. Każde porażenie nerwu VII musi być leczone antybiotykami w celu zapobieżenia dalszemu rozwojowi boreliozy. Leczenie doustne antybiotykiem jest efektywne, a stosowanie sterydów nie przyśpiesza cofania się porażenia. Innymi postaciami neuroboreliozy są porażenie korzeni nerwowych lub pojedynczych nerwów obwodowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*), zapalenie mózgu (*encephalitis*) lub zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*encephalomyelitis*). Natomiast w stadium późnym neuroborelioza może przebiegać jako zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego

(*encephalomyelitis*) o powolnym, postępującym przebiegu z zajęciem istoty białej. Choroba może przypominać stwardnienie rozsiane, które należy wykluczyć poprzez badanie PMR i obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi.* Przewlekły postępujący *meningoencephalitis* obserwuje się u około 5% chorych z neuroboreliozą. Rzadką postacią neuroboreliozy, bardzo trudną do rozpoznania, jest *cerebral borrelial vasculitis*, które w konsekwencji może doprowadzić do wystąpienia zawału mózgu lub udaru mózgu w przebiegu neuroboreliozy.

W okresie **boreliozy późnej** neuroborelioza może także przebiegać pod postacią obwodowej neuropatii charakteryzującej się zaburzeniami czucia, parestezjami, bólami korzeniowymi, a niekiedy również niedowładami.

Objawy neuroboreliozy są zbyt niespecyficzne i dlatego jej rozpoznanie musi być potwierdzone obecnością pleocytozy w PMR i wewnątrzoponową produkcją przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* zarówno w klasie IgM, jak i IgG. Jednak indeks produkcji przeciwciał we wczesnym stadium choroby może być negatywny i wtedy kryterium obecność procesu zapalnego stanowi obecność pleocytozy w PMR. Należy jednak pamiętać, iż wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał może utrzymywać się jeszcze przez nawet kilka miesięcy po ustąpieniu stanu zapalnego.

Zgodnie z rekomendacjami European Federation of Neurological Societies (EFNS) pewne rozpoznanie neuroboreliozy może być ustalone, jeśli spełnione są następujące kryteria: chory ma objawy neurologiczne przemawiające za neuroboreliozą, w PMR stwierdza się pleocytozę i wewnątrzoponową produkcję przeciwciał p. *B. burgdorferi.* Natomiast możliwe rozpoznanie neuroboreliozy można ustalić, jeśli spełnione są przynajmniej dwa z trzech poniższych kryteriów: występuje neuropatia obwodowa, jest rozpoznane przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn (ACA) i są obecne we krwi przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi.* Neuropatia obwodowa występuje u około polowy chorych z ACA.

Jednak niemożność wykrycia specyficznych, wewnątrzoponowych, przeciwciał nie wyklucza neuroboreliozy. Ich brak, mimo zakażenia *B. burgdorferi* może być wynikiem, wykonywania badania we wczesnym okresie zapalenia, przejściowej immunosupresji spowodowanej koinfekcjami innymi patogenami przenoszonymi przez kleszcze, jak również leczeniem sterydami. Wtedy rozstrzygającym o etiologii choroby może być stwierdzenie DNA krętków *Borrelia burgdorferi* w płynie mózgowo-rdzeniowym. (4, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 20)

Leczenie:

- Porażenie nerwów czaszkowych – doksycyklina 2 x 100 mg przez 14 – 28 dni.

- *Merningitis, radiculopathia, vasculitis* : doksycyklina 2×100 mg lub ceftriakson 2,0 g/dobę i.v. przez 14 – 28 dni.
- *Encephalomyelitis, Radiculoneuritis, Meningitis, Oclusive vasculitis, Cerebral infarct* - ceftriakson 2,0g/dobę przez 21 – 28 dni.

Rekomendacje (4, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 20)

1. Pewne rozpoznanie neuroboreliozy można ustalić jeśli chory ma objawy neurologiczne odpowiadające neuroboreliozie, a w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się cechy zapalne i wewnątrzoponową syntezę przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi.*
2. Nie wykrycie specyficznych, syntetyzowanych wewnątrzoponowo, przeciwciał nie wyklucza neuroboreliozy.
3. Każde porażenie nerwu twarzowego w przebiegu boreliozy musi być leczone antybiotykami, m. in w celu zapobieżenia rozwojowi innych manifestacji choroby.
4. Badanie metodą PCR w płynie mózgowo-rdzeniowym ma niską czułość, ale może być przydatne w bardzo wczesnym stadium neuroboreliozy, gdy wyniki badań serologicznych są jeszcze negatywne albo u chorych z niedoborami odporności.
5. Hodowla krętków z płynu mózgowo-rdzeniowego z powodu niskiej czułości, długiego czasu badania nie jest zalecana w rutynowej diagnostyce neuroboreliozy. Może natomiast być wykorzystywana w diagnostyce tylko w wybranych sytuacjach klinicznych (np. nietypowy przebieg choroby, u chorych z zaburzeniami odporności).

REINFEKCJA

Zakażenie *B. burgdorferi sensu lato* nie powoduje trwałej odporności. Opisano dobrze udokumentowane przypadki ponownego zachorowania na boreliozę, zwłaszcza u pacjentów pochodzących z obszarów endemicznych. Do rozpoznania reinfekcji konieczne jest rozpoznanie rumienia wędrującego albo wykazanie badaniami serologicznymi serokonwersji między ostrą fazą choroby, a fazą rekonwalescencji. (1,4, 10, 11, 13, 15, 21)

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie boreliozy z Lyme musi opierać się na kryteriach klinicznych, z których najważniejsze są historia pokłucia przez kleszcze i objawy kliniczne. Diagnostyka

laboratoryjna opiera się na „dwuetapowym protokole diagnostycznym" polegającym na wykrywaniu swoistych przeciwciał metodą immunoenzymatyczną oraz techniką Western blot, najlepiej z antygenami rekombinowanymi (p100, p58, p41i, VlsE, OspC, DbpA), zamiast antygenów z lizatu komórkowego. Metody ELISA i Western blot mają podobną czułość w badaniu przeciwciał, ale swoistość metody Western blot jest wyższa, ponieważ interpretacja oparta jest na stwierdzeniu obecności specyficznych immunoreaktywnych pasków. (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22, 23)

Wyniki fałszywie dodatnie w teście ELISA dotyczą przede wszystkim przeciwciał w klasie IgM i są spowodowane obecnością słabo reaktywnych przeciwciał przeciwko antygenom 41-kDA i OspC w surowicy osób chorujących na inne zakaźne i niezakaźne choroby. Takie wyniki mogą występować m.in. u chorych z kiłą i innymi krętkowicami, bakteryjnym zapaleniem wsierdzia, reumatoidalnym zapaleniem stawów, mononukleozą zakaźną, chorobami autoimmunologicznymi, zakażeniem *Helicobacter pylori.* (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22, 23)

Produkcja przeciwciał IgM rozpoczyna się w 3–4. tygodniu od zakażenia, ze szczytem w 6–8 tygodniu. Niestety przetrwałe przeciwciała IgM mogą utrzymywać się nawet 10 lat po skutecznym leczeniu. Natomiast produkcja przeciwciał IgG rozpoczyna się w 4–6 tygodniu od zakażenia osiągając maksymalne stężenie w 4–6 miesiącu. Wysokie miano tych przeciwciał utrzymuje się przez wiele lat.

Swoiste przeciwciała w klasie IgM mogą utrzymywać się przez kilka lat, nawet po leczeniu antybiotykami. Ich obecność w późnej boreliozie nie ma znaczenia diagnostycznego i nie rozstrzyga o czynnym procesie chorobowym, ani nie jest dodatkowym wskazaniem do leczenia. Przeciwciała w klasie IgG utrzymują się najczęściej przez wiele lat po przebytej infekcji, choć ich miano w badaniu metodą ELISA lub ilość prążków w badaniu metodą Western blot wykazuje tendencję do powolnego spadku. Większość chorych z wczesną rozsianą boreliozą jest seropozytywna (silna reaktywność IgM dla OspC w metodzie Western blot). Serokonwersja następuje zwykle po 2 tygodniach od początku choroby, niezależnie od tego czy stosowano antybiotykoterapię, czy też nie. Badania wskazują, że pacjenci z wczesną rozsianą boreliozą mają wyższe miana przeciwciał niż chorzy z boreliozą zlokalizowaną. Pacjenci z boreliozą późną są seropozytywni i mają wysokie miana przeciwciał IgG, a w metodzie Western blot wiele pasków w klasie IgG. Pacjenci wytwarzający wysokie miana przeciwciał są seropozytywni długo po leczeniu antybiotykami. (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22, 23)

Metody serologiczne nie pozwalają na jednoznaczne odróżnienie czynnej infekcji od stanu po przebytej boreliozie.

Przeciwciała nie powinny być wykrywane w czasie, gdy chory ma objawy wczesnej infekcji zlokalizowanej (rumień wędrujący). U chorych tych rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych, jeśli zmiana skórna jest charakterystyczna. W sytuacji, kiedy zmiany skórne są nietypowe albo ich nie ma badania serologiczne mogą być konieczne do potwierdzenia rozpoznania, ale należy się liczyć z mniejszą czułością tych metod w pierwszym miesiącu od wystąpienia objawów zakażenia. Obecność przeciwciał w surowicy krwi należy korelować w z czasem trwania choroby, jak również z obecnością objawów świadczących o wczesnej rozsianej infekcji (rumień mnogi, porażenie nerwów czaszkowych). Jeśli u chorych z podejrzeniem wczesnej fazy boreliozy z Lyme nie wykrywa się swoistych przeciwciał albo wyniki są niediagnostyczne, surowica powinna być ponownie pobrana po 2-4 tygodniach w celu powtórnego wykonania badania i stwierdzenia ewentualnej serokonwersji. U chorych leczonych antybiotykami badanie w celu wykazania serokonwersji powinno być wykonane w okresie rekonwalescencji, co najmniej po miesiącu od wystąpienia objawów. (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22, 23)

Nieobecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* u chorych z podejrzeniem późnej boreliozy z Lyme praktycznie wyklucza rozpoznanie.

Duże nadzieje w diagnostyce boreliozy z Lyme wiąże się z wykorzystaniem metody PCR. Obecnie zaleca się wykorzystanie wykrywania DNA krętków *B. burgdorferi* metodą PCR w wycinku skórnym pobranym z rumienia wędrującego albo przewlekłego zanikowego zapalenia skóry kończyn, płynu stawowego i PMR. Nie zaleca się wykonywania badania metodą PCR z krwi. Zalecenia EFNS dopuszczają wykonywanie badania metodą PCR z PMR do 6 tygodni od zakażenia, w okresie, gdy badania immunoserologiczne są jeszcze negatywne. Znacznym ograniczeniem metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme jest brak standaryzacji. (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22,23)

W diagnostyce boreliozy z Lyme nie należy wykorzystywać metod polegających na oznaczaniu chemokiny CXCL13 limfocytów B, poszukiwaniu antygenów *B. burgdorferi* w PMR i moczu, poszukiwaniu cyst, sferoplastów albo form L *B. burgdorferi*, oceny subpopulacji limfocytów CD57+/CD3 oraz testu transformacji limfocytów (LTT), gdyż nie mają one potwierdzonego znaczenia diagnostycznego.

Rekomendacje (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22,23)

1. Rozpoznanie boreliozy z Lyme musi opierać się na kryteriach klinicznych, z których najważniejsze są historia pokłucia przez kleszcze i objawy kliniczne.
2. Diagnostykę serologiczną rozpoczyna się tylko w wypadku podejrzenia klinicznego. Samo wykrycie przeciwciał nie jest dowodem choroby.
3. Diagnostyka laboratoryjna opiera się na „dwuetapowym protokole diagnostycznym" polegającym na wykrywaniu swoistych przeciwciał metodą immunoenzymatyczną oraz techniką Western blot (z antygenami rekombinowanymi (p100, p58, p41i, VlsE, OspC, DbpA) albo antygenami z lizatu komórkowego).
4. Metody serologiczne nie pozwalają na jednoznaczne odróżnienie czynnej infekcji od stanu po przebytej boreliozie.
5. Nieobecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* u chorych z podejrzeniem późnej boreliozy z Lyme praktycznie wyklucza rozpoznanie.
6. Zaleca się wykorzystanie w diagnostyce wykrywanie DNA krętków *B. burgdorferi* metodą PCR w wycinku skórnym pobranym z rumienia wędrującego albo przewlekłego zanikowego zapalenia skóry kończyn, płynu stawowego i płynu mózgowo-rdzeniowego.
7. Nie zaleca się wykonywania w rutynowej diagnostyce badania metodą PCR z krwi.
8. Zalecenia European Federation of Neurological Societies (EFNS) dopuszczają wykonywanie badania metodą PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego we wczesnym okresie choroby, gdy badania immunoserologiczne są jeszcze negatywne.
9. Znacznym ograniczeniem metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme jest brak standaryzacji.
10. W diagnostyce boreliozy z Lyme nie należy wykorzystywać metod polegających na oznaczaniu chemokiny CXCL13 limfocytów B, poszukiwaniu antygenów *B. burgdorferi* w PMR i moczu, poszukiwaniu cyst, sferoplastów albo form L *B. burgdorferi*, oceny subpopulacji limfocytów CD57+/CD3 oraz testu transformacji limfocytów (LTT) gdyż nie mają one potwierdzonego znaczenia diagnostycznego.

LECZENIE

Leczenie boreliozy z Lyme trwa przynajmniej od 14 do 28 dni i opiera się na antybiotykoterapii, która w zależności od postaci klinicznej choroby i tolerancji przez pacjenta obejmuje przede wszystkim: doksycyklinę, amoksycylinę, cefuroksym, ceftriakson lub cefotaksym. Antybiotykami drugiego rzutu są klarytromycyna, azytromycyna i erytromycyna. Antybiotyki makrolidowe mają mniejszą skuteczność niż tetracykliny, nie są zalecane jako antybiotyki pierwszego rzutu i mogą być stosowane, gdy występuje nietolerancja lub istnieją przeciwwskazania do leczenia antybiotykami pierwszego rzutu.

Leczenie pacjentów dorosłych z neuroboreliozą wczesną (do 6 miesięcy od zakażenia), zależnie od postaci klinicznej, polega na stosowaniu ceftriaksonu w dawce 2,0 g na dobę dożylnie lub doksycykliny w dawce 200 mg na dobę doustnie przez 14 – 28 dni, a z neuroboreliozą późną (powyżej 6 miesięcy od zakażenia) ceftriaksonu dożylnie w dawce 2,0 g na dobę przez 28 dni. W leczeniu dzieci postępuje się tak samo z uwzględnieniem przeciwwskazań do stosowania doksycykliny. Możliwe jest alternatywne leczenie amoksycyliną i cefuroksymem.

Nie zaleca się leczenia boreliozy z Lyme: cefalosporynami I generacji, fluorochinolonami, karbapenemami, wankomycyną, metronidazolem, tinidazolem, trimetoprimem-sulfametoksazolem, penicyliną benzatynową lub flukonazolem. (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22)

Brak jest podstaw do stosowania wielomiesięcznej antybiotykoterapii lub jej wielokrotnego powtarzania jak również skojarzonego leczenia kilkoma antybiotykami. (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22)

Profilaktyczne leczenie antybiotykami po pokłuciu przez kleszcze nie jest zalecane w rutynowym postępowaniu. Rozważać je należy w indywidualnych, wyjątkowych przypadkach wielokrotnych pokłuć przez kleszcze podczas pobytu w terenie endemicznego występowania choroby. (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22)

Rekomendacje (1,4,8,9,10,11,13,15,17,21,22)

1. Leczenie boreliozy z opiera się na antybiotykoterapii, która w zależności od postaci klinicznej choroby i tolerancji przez pacjenta obejmuje przede

wszystkim: doksycyklinę, amoksycylinę, cefuroksym, ceftriakson lub cefotaksym. Antybiotykami drugiego rzutu są klarytromycyna, azytromycyna.

2. Nie zaleca się leczenia boreliozy z Lyme: cefalosporynami I generacji, fluorochinolonami, karbapenemami, wankomycyną, metronidazolem, tinidazolem, trimetoprimem-sulfametoksazolem, penicyliną benzatynową lub flukonazolem.
3. Nie zaleca się stosowania wielomiesięcznej antybiotykoterapii lub jej wielokrotnego powtarzania lub skojarzonego leczenia kilkoma antybiotykami.
4. Profilaktyczne leczenie antybiotykami po pokłuciu przez kleszcze nie jest zalecane w rutynowym postępowaniu. Rozważać je należy w indywidualnych, wyjątkowych przypadkach wielokrotnych pokłuć przez kleszcze podczas pobytu w terenie endemicznego występowania choroby.

Piśmiennictwo

1. Aquero-Rosenfeld ME., Wang G., Schwarz I. *et al.*: Diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 484–509.
2. Casjens SR., Fraser-Liggett CM., Mongodin EF. *et al.*: Whole genome sequence of an unusual *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolate. J Bacteriol 2011; 193: 1489–1490.
3. Mongodin E., Casjens SR., Bruno JF. *et al.*: Inter- and intra-specific pan-genomes of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: genome stability and adaptive radiation. BMC Genomics 2013; 14: 693.
4. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2012; 379: 461-473
5. Rauter C., Hartung T.: Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. Appl Environ Microbiol 2005; 71: 7203–7216.
6. Tijsse-Klasen E., Jacobs JJ., Swart A. *et al.*: Small risk of developing symptomatic tick-borne diseases following a tick bite in The Netherlands. Parasit Vectors 2011; 4: 17.
7. Hofhuis A. *et al.* Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model PLOS ONE 2017; 24, 1

8. Potok O.V., Brassard A. Lyme Borreliosis: an update for Canadian Dermatologists. J. Cutaneous Med. Surg 2013; 17: 13-21
9. Hofmann H., Fingerle V., Hunfeld K.P. *et al.* Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. GMS German Medical Science 2017; 15: 1-31
10. Nau R, Christen HJ, Eiffert H: Lyme disease – current state of knowledge. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 72–82.
11. Flisiak R., Pancewicz S.: Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Przegl Epidemiol 2008; 62: 193–199.
12. Moniuszko A., Pancewicz S., Czupryna P. *et al.*: *Erythema migrans* jako patognomoniczny objaw choroby z Lyme. Pol Merkur Lekarski 2013; 35: 230–232
13. 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.
14. Moniuszko A., Czupryna P., Pancewicz S. *et al.*: *Borrelia lymphocytoma* – a case report of a pregnant woman. Ticks Tick Borne Dis 2012; 3: 257–258.
15. Huppertz H.I. , Bartmann P., U. Heininger U., *et al.* Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. Eur J Pediatr (2012) 171:1619–1624
16. Priem S., Munkelt K., Franz JK *et al.* Epidemiology and therapy of Lyme arthritis and other manifestations of Lyme borreliosis in Germany: result of a nation-wide survey. Z Rheumatol 2003; 62: 450–458.
17. Mygland A., Ljøstad U., Fingerle V., *et al*: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010; 17: 8–16.
18. Mygland A., Skarpaas T., Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. Eur J Neurol 2006; 13: 1213–1215.
19. Zajkowska J., Czupryna P., Kuśmierczyk J., *et al.* Analiza postaci klinicznych neuroboreliozy wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 2000–2005. Przegl Epidemiol 2007; 61: 59–65.

20. Bremell D., Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). BMC Infect Dis 2011; 11: 215.
21. Brouqui P., Bacellar F., Baranton G *et al* ESCMID STUDY GROUP REPORT Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1108–1132
22. Canadian Public Health Laboratory Network: The laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Guidelines from the Canadian Public Health Laboratory Network. Can J Infect Dis Med Microbiol 2007; 18: 145–148.
23. Leeflang MM., Ang CW., Berkhout J *et al.* The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis BMC Infectious Diseases 2016; 16:140

Tabela 1. Podsumowanie postępowania w boreliozie wczesnej.

Postać kliniczna		Objawy	Badania diagnostyczne	Badanie metodą PCR	Zalecana antybiotykoterapia	Dawka	Czas leczenia
BORELIOZA WCZESNA	*Erythema migrans*	Rumień występujący w miejscu pokłucia w okresie do miesiąca od pokłucia, niekiedy rumień mnogi.	Nie wykonywać badań serologicznych.	Wycinek skórny z obrzeża rumienia	Doksycyklina Amoksycilina Cefuroxime axetyl	2 × 100 mg p.o 1,5–2,0 g/24 h p.o 2 × 500 mg p.o	14–21 dni 14–21 dni 14–21 dni
	Borrelial lymphoma	Sinoczerwony guzek na płatku ucha, mosznie, brodawce sutkowej. Przebyty lub obecny EM	Test ELISA. Obecne IgM i ewentualnie IgG.		Doksycyklina Amoksycilina Cefuroxime axetyl	2 × 100 mg p.o 1,5–2,0 g/24 h p.o 2 × 500 mg p.o	14–28 dni 14–28 dni 14–28 dni
	Wczesna neuroborelioza	*Meningoradiculitis*, *Meningitis*, *Oclusive vasculitis*, *Cerebral infarct.* Porażenie nerwu VII i ewentualnie innych nerwów czaszkowych,	Test ELISA we krwi IgM i/lub narastanie miana IgG w surowicy. W płynie mózgowo-rdzeniowym pleocytoza limfocytarna. Wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi.*	Płyn mózgowo-rdzeniowy	*Ceftriakson* *Doksycyklina*	*2,0 g/dobę i.v* *2 × 100 mg p.o*	*14–28 dni* *14–28 dni*
	Lyme carditis	EM przebyty lub obecny, Blok przedsionkowo-komorowy, Zaburzenie rytmu serca, *Myocarditis* lub *pancarditis.*	Test ELISA. Przeciwciała IgM i IgG (narastanie miana IgG).		*Doksycyklina* *Amoksycylina* *Ceftriakson*	*2 × 100 mg p.o* *1,5–2,0 g/24 h p.o/i.v* *2,0 g/dobę i.v*	*14–30 dni* *14–30 dni* *14–30 dni*
	Lyme arthritis	Obrzęk, ograniczenie ruchomości stawów. *Monoarthritis*, *oligoarthritis*,	Test ELISA we krwi. Przeciwciała IgM i narastanie miana IgG.	Płyn stawowy	*Doksycyklina* *Ceftriakson*	*2 × 100 mg p.o/i.v* *2,0 g/dobę i.v*	*14–28 dni* *14–28 dni*

Tabela 2. Podsumowanie postępowania w boreliozie późnej.

Postać kliniczna		Objawy	Badania diagnostyczne	Badanie metodą PCR	Zalecana antybiotykoterapia	Dawka	Czas leczenia
BORELIOZA PÓŹNA	Neuroborelioza	*Meningoencephalomyelitis Encephalomyelitis, Radiculoneuritis, Meningitis, Occlusive vasculitis, Cerebral infarct.*	Test ELISA p-ciała IgG w surowicy. W płynie mózgowo-rdzeniowym pleocytoza limfocytarna. Wewnątrzoponowa produkcja przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi.*	Płyn mózgowo-rdzeniowy	Ceftriakson	2,0 g/dobę i.v	21 – 28 dni
	Lyme arthritis	Obrzęk, ograniczenie ruchomości stawów, *Monoarthritis, oligoarthritis, poliarthritis.*	Test ELISA we krwi. Przeciwciała IgG (IgM nie mają znaczenia diagnostycznego).	Płyn stawowy	Doksycyklina Ceftriakson	2 × 100 mg p.o/i.v 2,0 g/dobę i.v	28 dni 28 dni
	Acrodermatitis chronica atrophicans	Skóra sinoczerwona, stopniowy zanik skóry.	Test ELISA. Przeciwciała IgG w surowicy(p-ciała IgM nie mają znaczenia diagnostycznego). Badanie histopatologiczne wycinka skórnego.	Wycinek ze zmiany skórnej	Doksycyklina Amoksycylina Cefuroxime axetil Ceftriakson	2 × 100 mg p.o 1,5–2,0 g/24 h p.o/i.v 2 × 500 mg 2,0 g/dobę i.v	14–21 dni 14–21 dni 14–21 dni 14–21 dni

A. Leczenie dzieci takie jak dorosłych z uwzględnieniem przeciwwskazań do stosowania doksycykliny.
B. W tabeli nie uwzględniono penicyliny ze względu na jej ograniczoną dostępność.