

Lyme carditis – one face of Lyme borreliosis

Lymská karditída – jedna z tvárí lymskej boreliózy

Dúbrava M¹, Koščálová A², Jánošiová J¹

¹I. klinika geriatric LF UK a UN, Bratislava, Slovenská republika

Dubrava M, Koscalova A, Janosiova J. **Lyme carditis – one face of Lyme borreliosis**. Cardiology Lett. 2023;32(2):92–102

Abstract. Lyme borreliosis (LB) belongs to clinically significant anthroponoses. It is caused by spirochetes of the genus *Borrelia*, which is transmitted to humans by a tick. Due to climate change, we must expect that LB will occur even more often than before in our country as well. The leading clinical manifestation of LB is self-limiting erythema migrans. However, after dissemination of the pathogen from the skin to various tissues, LB becomes a systemic disease and can manifest as a target organ disease that has the potential to significantly reduce the quality of life. Such organ localizations also include the heart, although rarely. Lyme carditis (LC) can not be isolated from LB. In this text we summarize general information about LB and offer an overview of existing knowledge about LC. Fig. 2, Ref. 110, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: Lyme borreliosis – Lyme carditis

Dúbrava M, Koščálová A, Jánošiová J. **Lymská karditída – jedna z tvárí lymskej boreliózy**. Cardiology Lett. 2023;32(2):92–102

Abstrakt. Lymská borelióza (LB) patrí medzi klinicky významné antropozoonózy. Spôsobujú ju spirochéty rodu *Borrelia*, ktoré na človeka prenáša kliešť. V súvislosti s klimatickými zmenami musíme očakávať, že sa LB bude aj u nás vyskytovať ešte častejšie ako doteraz. Dominantnou klinickou manifestáciou LB je samolimitujúca sa erythema migrans. Po diseminácii borélií z kože do rôznych tkanív sa však LB stáva systémovým ochorením a môže sa prejavovať ako ochorenie cieľového orgánu, ktoré má potenciál výrazne redukovať kvalitu života. Medzi takéto orgánové lokalizácie patrí aj srdce, i keď zriedkavo. Lymskú karditídu (LK) nemožno izolovať od boreliózy ako takej. V tomto texte rekapitulujeme všeobecné informácie o LB a ponúkame prehľad existujúcich poznatkov o LK. Obr. 2, Lit. 110, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: lymská borelióza – lymská karditída

Lymská borelióza (LB) je zápalové ochorenie spôsobené spirochétou *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.). Manažment pacientov s (podozrením na) LB v Slovenskej

republike (SR) upravuje štandard Ministerstva zdravotníctva SR, vydaný roku 2021 (1). Z medzinárodnej scény sú z toho istého roku k dispozícii americké odporúča-

Z ¹I. kliniky geriatric LF UK a UN, Bratislava a ²Kliniky infektológie a geografickej medicíny LF SZU a UN, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 24. februára 2023; prijaté dňa 31. marca 2023

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Martin Dúbrava, CSc.,
I. klinika geriatric LFUK a UN, Limbová 5, 833 05 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: martin.dubrava@fmed.uniba.sk

nia [(2); explicitne na nich participovali infektologická, neurologická a reumatologická spoločnosť, nie však kardiologická, hoci sú určené aj kardiológom a vyjadrujú sa napríklad aj ku kardiostimulačnej liečbe], v Európe sú to z roku 2019 francúzske odporúčania (3) a z roku 2018 britské (4).

V akútnej fáze sa LB najčastejšie prejaví kožným zápalom známym ako erythema migrans (EM). Po primárnej infekcii kože môže LB postihovať aj iné orgány, najmä mozog a periférny nervový systém, menej často kĺby a zriedkavo oči alebo srdce. Diagnóza EM je klinická a nepredstavuje zásadnejší problém. Správna diagnóza ostatných foriem LB zostáva výzvou, pretože využiteľnosť priamych diagnostických metód je obmedzená a s použitím sérologických testov, ktoré v súčasnosti predstavujú zlatý diagnostický štandard, sú spojené viaceré limitácie. Ak LB neostane v prvom – včasnom lokalizovanom – „kožnom“ štádiu, stáva sa (multi)systémovým ochorením.

Postihnutie srdca pri LB označujeme termínom lymská karditída (LK). LK sa môže objaviť v druhom – včasnom diseminovanom štádiu LB. LK teda nie je možné od LB izolovať. Preto v tomto texte ponúkame nielen prehľad dostupných špecifických poznatkov o LK, ale aj celkovo rekapitulujeme informácie o LB, s ktorou sa kardiológovia zrejme stretávajú zriedkavo.

1. Lymská borelióza

1.1 Epidemiológia

Lymská borelióza patrí medzi antropozoonózy. Prirodzeným hostiteľom borélií v prírode sú najmä drobné hlodavce, ale môžu to byť aj vtáky a vysoká zver (5). Na človeka sa borelióza prenáša kliešťom rodu *Ixodes*, v Európe je to najmä *Ixodes ricinus*, ale aj *Ixodes persulcatus* (6). Prenos LB iným krv cicajúcim hmyzom (komáre, ovady) doteraz nebol dokázaný. Ochorenie môžu okrem vajička prenášať všetky vývojové štádiá kliešťa – larva, nymfa (prenášajú asi 80 % infekcií) aj dospelý jedinec. Človek je len hostiteľom LB, k jej šíreniu z človeka na človeka nedochádza.

Lymská borelióza má stúpajúcu incidenciu. Napríklad v Kanade bol zaznamenaný medzi rokmi 2004 a 2012 až osemnásobný nárast LB (7), stúpajúci trend bol zdokumentovaný aj v Európe a aktuálne odhady hovoria o viac ako 200 000 prípadoch LB ročne (6, 8, 9, 10).

Nárast incidencie LB sa pripisuje klimatickým zmenám, ktoré vedú k rozširovaniu teritórií, kde žijú kliešte rodu *Ixodes* a/alebo ich prenášajúce živočíchy (11, 12, 13).

Premorenosť kliešťov boréliami je geograficky výrazne rozdielna, vrátane Európy, čo určuje aj incidenciu LB v rôznych oblastiach (14). Slovensko už teraz patrí ku krajinám s vysokým výskytom LB: na východe Slovenska je zdokumentovaná prevalencia *Borrelia* (B.) *burgdorferi* s.l. v 2,1 – 23,3 % (15), odhadovaná prevalencia B. *burgdorferi* s.l. v kliešťoch je 6,8 % (16). V roku 2021 bolo na Slovensku hlásených 961 nových prípadov LB, t. j. asi 18 prípadov na 100 000 obyvateľov. Najvyššia chorobnosť bola v Banskobystrickom a Trenčianskom kraji a najnižšia v kraji Bratislavskom (17). U nás hlásené dáta však považujeme za výrazne podhodnotené.

Lymská borelióza postihuje všetky vekové skupiny, so zvýšeným výskytom u detí od 5 do 14 rokov a u dospelých vo veku od 50 do 64 rokov. Rizikové faktory infekcie súvisia najmä s pracovnými a voľnočasovými aktivitami v prírode. Ochorenie má sezónny charakter, jeho výskyt koreluje s aktivitou kliešťov – väčšina skorých štádií LB je diagnostikovaná od jari do jesene, vzhľadom na biologický cyklus nymfy kliešťa najmä v júni a júli (18).

1.2 Patogenéza

V roku 1975 sa Steere a Malawista na univerzite v Yale zaoberali reumatickými ochoreniami. Skúmali aj príčiny epidémie artritídy, ktorá vypukla v oblasti mesta Old Lyme v Spojených štátoch amerických (USA) (19). Štvrtina pacientov udávala, že niekoľko týždňov pred objavením sa artritídy sa im postupne rozvíjala červená škvrna na koži. Kožný nález zodpovedal popisu EM, lézie prvý raz opísanej v Európe už v roku 1883 Buchwaldom (20). Predpokladalo sa, že morfa je výsledkom infekčného agens, ale nebola spájaná s artritídou. Pacienti Steerea a Malawista bývali takmer výlučne v prímestských a zaľesnených častiach mesta, v centre mesta sa ochorenie takmer nevyskytlo. Súvislosť medzi kliešťom a lymskou artritídou (LA) sa potvrdila v roku 1978 (21). Avšak až v roku 1982 Willi Burgdorfer izoloval spirochétu – pôvodcu LB (22). Dnes je patogenéza LB opísaná podrobne až po molekulárnu úroveň (23).

Borélie sú gramnegatívne baktérie patriace medzi spirochéty. Majú typický špirálovitý tvar s flagelami na koncoch. To im jednak umožňuje pohyb, ktorým prekonávajú epitelálnu, endotelálnu a hematoencefalickú bariéru

(čo významne napomáha ich diseminácii v organizme) (24), jednak po zafarbení, napríklad „striebrom“ podľa Warthin-Starry, vedie k pomerne jednoduchšej mikroskopickej identifikácii borélií v tkanivách. Rozoznávame viac ako 40 druhov borélií, ktoré sa odlišujú svojou antigénovou výbavou a afinitou k rôznym tkanivám. B. burgdorferi s. l. aktuálne zahŕňa 23 druhov borélií, z nich 9 môže infikovať ľudí (18). V Európe spôsobuje LB najmä B. afzelii a B. garinii (vyvolávajú najmä kožné a neurologické lézie), v USA je to najmä B. burgdorferi sensu stricto (s. s.), ktorá postihuje najmä kĺby, a zriedkavo aj B. mayonii (6, 25).

Na prenos LB na človeka je potrebné dostatočne dlhé prisatie infikovaného kliešťa (aby sa borélia stihla dostať z čreva kliešťa do jeho slinných žliaz). Väčšinou sa uvádza minimálne 24 hodín, experimentálne dáta poukazujú na možnosť prenosu aj za kratší čas (26). Pravdepodobnosť infekcie jednoznačne stúpa s dĺžkou prisatia kliešťa (27). Borélia totiž používa rôznu expresiu génov na prežitie v telách rôznych hostiteľov: po prisatí kliešťa na človeka sa krvou dostávajú do črevného lúmenu kliešťa signály na transformáciu spirochéty zo štádia adaptovaného na kliešťa na štádium adaptované na cicavca (28). Inkubačná doba LB je 2 až 30 dní.

Borélia je invazívna baktéria, neprodukuje však žiadny toxín (29). Prejavy včasnej infekcie a poškodenie infikovaných tkanív, vrátane srdcových, sú teda spôsobené najmä priamym pôsobením borélií a následnou zápalovou reakciou organizmu. Kým pri LA sú tkanivá infiltrované dominantne neutrofilmi, pri LK ide najmä o lymfocyty a makrofágy (30).

V koži sa borélie rýchlo množia a vzniká lokálna zápalová reakcia. Najmä pre diskrepanciu medzi relatívne malým počtom borélií v infikovanom tkanive a k nemu neprimerane intenzívnym zápalovým infiltrátom, ako aj existenciu skrížených autoprotílátok sa predpokladá, že mnohé prejavy LB v neskorších štádiách vznikajú na autoimunitnom podklade, a to aj pri LK (31).

Po vniknutí borélií do organizmu sa aktivujú obranné mechanizmy hostiteľa (24). Tvorba protílátok proti boréliám je pomalšia ako pri iných infekciách. Pri diagnostikovaní včasnej lokalizovanej LB je séropozitívnych len 20 – 40 % pacientov (32). Produkcia IgM protílátok sa začína v 2. až 4. týždni infekcie a vrcholí medzi 3. a 6. týždňom (33, 34). Tvorba IgG protílátok nastupuje okolo 3. týždňa a vysoké hladiny pretrvávajú niekoľko

mesiacov až rokov. Napriek tomu prekonanie infekcie vyvoláva len čiastočnú imunitu a aj u pacienta bez deficitu imunity je možná infekcia iným antigénym typom borélie. Imunitnú odpoveď môže sprevádzať tvorba kryoglobulínov, reumatoidného faktora a vznik imunokomplexov (25).

Vo väčšine prípadov sú borélie prvotnou imunitnou reakciou eliminované. Na potlačenie imunitnej odpovede však borélie využívajú viaceré mechanizmy (25, 35, 36) a ich zneškodnenie môže zlyhať. Zároveň borélie dokážu adherovať k niektorým bunkám, ako sú erytrocyty alebo trombocyty, čo podporuje ich schopnosť rýchlo sa z kože šíriť do iných častí organizmu. Následne môže dôjsť k progresii LB do ďalších štádií – k vzniku diseminovanej infekcie.

1.3 Klinický obraz

Asymptomatický priebeh LB je pomerne vzácny, v jednej štúdií bol zdokumentovaný v 10 % pacientov (37).

Manifestná LB sa prezentuje heterogénnymi klinickými prejavmi v závislosti od druhu borélie (aj v Európe pozorujeme výrazné geografické rozdiely v manifestácii LB, napríklad v Nórsku 71 % prípadov prebieha ako neuroborélióza, v Nemecku sa 85 % prípadov manifestuje ako EM (38)), štádia ochorenia a orgánovej lokalizácie. LB má tri **štádiá**: včasné lokalizované, včasné diseminované a neskoré diseminované. Predpokladá sa, že do diseminovanej formy progreduje 10 – 20 % neliečených pacientov (39, 40).

Včasné lokalizované štádium. Charakteristickým znakom je **erythema migrans** (obrázky 1 a 2). Objavuje sa na mieste prisatia kliešťa o 3 – 32 dní po prisatí (41). Je to solitárna, červená, nebolestivá, minimálne svrbíaca, postupne sa zväčšujúca škvrna, typicky s centrálnym vyblednutím. Môže byť spojená so zväčšením regionálnych lymfatických uzlín. Ak infekciu vyvolá B. burgdorferi s. s., teda najmä v USA, je včasná fáza často sprevádzaná nešpecifickými celkovými príznakmi, ako sú bolesti svalov, kĺbov, hlavy, zvýšená teplota (42). EM vznikajúca po infekcii B. garinii je častejšie sprevádzaná svrbením a pálením kože a má tendenciu k rýchlejšiemu šíreniu (43, 44). EM sa ako prejav infekcie nemusí objaviť vždy – je prítomná len v 60 – 80 % prípadov (45, 46), s častejším výskytom pri B. burgdorferi s. s. (t. j. v USA) ako pri B. garinii alebo B. afzelii (t. j. v Európe). Za až



Obrázok 1 Erythema migrans



Obrázok 2 Erythema migrans

fascinujúce považujeme, že do diagnostiky EM sa už zapája aj umelá inteligencia (47). Vzácnou manifestáciou včasnej lokalizovanej LB je **boréliový lymfocytóm**.

Včasný diseminovaný štádium sa väčšinou vyskytuje u pacientov s neliečenou primoinfekciou. Je spôsobené hematogénnym, lymfogénnym alebo axonálnym rozševom borélií z pôvodného kožného ložiska do iných tkanív. Vzniká niekoľko týždňov až mesiacov po primoinfekcii. Vo včasnej fáze diseminácie nemusia mať pacienti žiadne príznaky (48). **Mnohopočetná EM** sa prejavuje viacerými anulárnymi léziami kože, v miestach neraz vzdialených od pôvodného EM. Časté sú aj celkové príznaky (horúčka, únava, bolesti hlavy, svalov a kĺbov, lymfadenopatia a stuhnutie šije), ktoré môžu byť kontinuálne alebo intermitentné. Včasná **lymská neuroborelióza** (LNB) predstavuje v Európe 10 – 15 % všetkých prípadov LB (49, 50). Vo viac než 90 % prebieha ako akútne ochorenie s príznakmi rozvíjajúcimi sa 2 až 10 týždňov po primoinfekcii. Najčastejšie sa prejavuje ako bolestivá meningo-radikulitída, často sprevádzaná unilaterálnou alebo bilaterálnou parézou tvárového nervu (tzv. Banwarthov syndróm). Pri radikulitíde je charakteristická segmentálna koreňová bolesť, typicky sa zintenzívňuje v noci, jej lokalizácia sa zvykne meniť, rýchlo ustupuje po antibiotickej (atb) liečbe. U troch

zo štyroch pacientov sa v priebehu jedného až štyroch týždňov vyvinie neurologický deficit – častejšie parézy ako poruchy citlivosti (51). Častým prejavom LNB je kraniálna neuritída – postihnuté môžu byť všetky hlavové nervy okrem n. olfactorius (vo viac ako 80 % ide o n. facialis). Vo väčšine prípadov včasnej LNB sa vyskytuje aseptická meningitída, jej symptómy sú často miernejšie ako pri meningitídach spôsobených inými patogénmi (52). Zriedkavo sa v tomto štádiu objavuje encefalomyelitída (53). Skorá **lymská artritída** je častá manifestácia LB v USA, v Európe je zriedkavá (5). Klasickú LA charakterizujú rekurentné krátkotrvajúce ataky mono- alebo oligoartritídy s opuchmi kĺbov, najčastejšie kolena. **Očná forma LB** je mimoriadne zriedkavá, prejavuje sa ako konjunktivitída, uveitída, papilitída, keratitída alebo episkleritída (54). Prejavom včasného diseminovaného štádia LB je aj **lymská karditída**.

Neskoré diseminované štádium sa objavuje niekoľko mesiacov až rokov po primárnej infekcii. Neskorá **lymská artritída**, v Európe zriedkavá, sa väčšinou vyskytuje ako asymetrická migrujúca oligoartritída, postihujúca veľké kĺby, najmä kolenná. Neskorá **neuroborelióza** je veľmi zriedkavá manifestácia LB s neurologickými príznakmi vyskytujúcimi sa viac ako šesť mesiacov po primoinfekcii (55). Prejavuje sa ako myelitída (s progredujú-

cou spastickou parézou končatín, poruchou citlivosti a sfinkterovými poruchami) a encefalomyelitída (aj pod obrazom organického psychosyndrómu až demencie, s poruchami pamäti a správania sa), menej často ako meningoencefalitída alebo radikulomyelitída, zriedkavo ako akútna psychóza alebo Tourettov syndróm, vzácne ako cerebrálna vaskulitída, ktorá môže viesť k cievnej ischemii (56, 57). Pri chronickej polyradikulitíde a polyneuritíde pacienti udávajú asymetrické parestázie, bolesti, parézy a poruchy citlivosti, väčšinou v distálnych častiach končatín. **Acrodermatitis chronica atrophicans** je progredujúca chronická infekcia kože, postihujúca predovšetkým extenzorové strany končatín. Prejavuje sa červeno-modrým sfarbením kože a cestovitým opuchom, neskôr výraznými (a)trofickými zmenami.

Syndróm po LB (Post-Lyme syndróm) / chronická borelióza. Napriek adekvátnej atb liečbe udáva 10 – 20 % pacientov ťažkosti (najčastejšie únavu, bolesti svalov a kĺbov, miernu poruchu kognitívnych funkcií) aj šesť mesiacov po liečbe. To sa označuje ako „post Lyme“ syndróm (58). Niektorí vnímajú tento stav ako chronickú LB, pričom sú presvedčení, že ťažkosti spôsobuje perzistujúca infekcia *B. burgdorferi* [a preto presadzujú dlhodobú atb liečbu (59)], čo však žiadne štúdie nepotvrdili.

1.4 Diagnostika

Diagnóza LB je založená na posúdení rizika **expozície infikovaným kliešťom**, na prítomnosti špecifického **klinického nálezu** a na laboratórnych vyšetreniach. U pacienta s typickým EM je diagnóza čisto klinická (expandujúca červená škvrna > 5 cm).

Laboratórna diagnostika má významnú úlohu u pacientov v neskorších štádiách LB. Priame diagnostické metódy ako **mikroskopia** (vrátane imunofluorescenčnej) a **kultivácia** borélie z postihnutého tkaniva/infikovanej tekutiny majú v klinickej praxi limitované využitie (pretože borélie sú pomaly rastúce baktérie, vyžadujúce dlhý inkubačný čas a zároveň aj špecifické kultivačné podmienky). Aj polymerázová reťazová reakcia (**PCR**) na dôkaz boréliovej DNA má slabú citlivosť, a to najmä pri vyšetrení z krvi (pretože borélie sú v nej prítomné len intermitentne) a z cerebrospinálneho moku (má však svoje miesto v diagnóze LA).

Preto hlavnú úlohu v diagnostike LB pomocnými vyšetreniami má dôkaz špecifických boréliových IgM a IgG **protilátok** (BAb). Komplexná antigénová výbava

borélií a časový rozptyl v produkcii protilátok proti jednotlivým antigénom borélií [BAb sú zvyčajne detekovateľné až potom, keď sa objaví EM (60)] však stále limitujú senzitivitu a špecifickosť stanovenia BAb, a to vo všetkých štádiách ochorenia. Štandardným postupom je dvojkrokové vyšetrenie s použitím skriningového testu ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“) a následným potvrdením pozitívnych alebo hraničných titrov pomocou špecifickejšieho WB („Western blot“) testu na boréliové antigény (61). Podrobnosti o úskaliach týchto testov presahujú rámec tejto práce. Ani interpretácia sérologických vyšetrení nie je jednoduchá: treba zvažovať riziko prisatia kliešťa, klinické príznaky a štádium ochorenia (v úvode ochorenia je senzitivita testov veľmi nízka, pri neskorom diseminovanom štádiu má dvojkroková diagnostika senzitivitu a špecifickosť až 100 %). Skorá atb liečba môže potlačiť tvorbu BAb (62), aj preto ich „negatívny výsledok“ automaticky nevylučuje diagnózu EM. Na druhej strane treba myslieť na možnosť falošnej pozitIVITY pre skríženú reakciu protilátok (častejšie triedy IgM), a to s herpetickými infekciami (najmä pri infekčnej mononukleóze), leptospirózami, syfilisom, ale aj s reumatoidnou artritídou atď. Titer protilátok je individuálny a nie je rozhodujúcim ukazovateľom priebehu ochorenia ani úspešnosti liečby. Neexistuje žiadna korelácia medzi pretrvávaním IgM ani IgG protilátok (aj po atb liečbe to môže byť až 20 rokov) s aktivitou ochorenia, zlyhaním terapie, perzistenciou borélií ani opakovanou infekciou (63, 64). V endemických oblastiach sa navyše často vyskytujú BAb u ľudí bez klinických príznakov (v 5 – 15 %). Izolovaný nález BAb nie je indikáciou na atb liečbu.

Diferenciálne diagnosticky treba na začiatku ochorenia od EM odlíšiť nešpecifickú lokálnu zápalovú reakciu po prisatí kliešťa, po poštípaní hmyzom, urtikáriu, kontaktný exantém, celulitídu, folikulitídu, erysipel, alergickú reakciu na lieky. Morfy prominujúce nad okolitú kožu nie sú typické pre EM, aj bolesť a výrazné svrbenie svedčia proti diagnóze EM. Ostatná diferenciálna diagnostika sa deje v závislosti od klinickej manifestácie LB.

1.5 Prevencia

V prevencii LB je najúčinnnejšie **predísť prisatiu kliešťa** (oblečením svetlej farby s dlhými rukávami a nohavicami, repelentmi). Prenosu infekcie môže zabrániť aj včasné a kompletne atraumatické **odstránenie prisatého kliešťa**. Ako účinné sa uvádza aj sprchovanie krátko po pobyte

v prírode, pretože kliešť sa ešte nemusel pevne zachytiť. Vyšetrenie odstráneného kliešťa na prítomnosť borélií sa neodporúča, pretože nemá prediktívnu hodnotu pre prenos borélií z kliešťa na človeka ani na rozvoj ochorenia (65). Hoci sa preukázala vysoká účinnosť profylaktického jednorazového podania 200 mg **doxycyklinu** po prisatí kliešťa (66, 67), rutinná atb profylaxia sa vzhľadom na nízke riziko neodporúča. **Očkovacia** látka proti LB v súčasnosti nie je dostupná (výroba jedinej doteraz komercializovanej vakcíny schválenej roku 1999 v USA bola ukončená roku 2002, údajne pre nedostatočný dopyt; išlo navyše o monovalentnú vakcínu namierenú výhradne proti *B. burgdorferi* s. s. a nie proti *B. afzelii* a *B. garinii*, ktoré sa častejšie vyskytujú v Európe). V súčasnosti prebieha klinické skúšanie polyvalentnej vakcíny namierenej proti vonkajšiemu povrchovému proteínu A (68). Vo fáze skúšania na zvieracích modeloch je vývoj mRNA vakcíny, ktorá je zameraná proti proteínom prítomným v slinách kliešťa, preto má potenciál zabrániť nielen infekcii *B. burgdorferi*, ale aj ochoreniam vyvolaným inými patogénmi, ktoré prenášajú kliešte (69).

1.6 Liečba

Liečba LB je antibiotická, voľba antibiotika (ATB) závisí od štádia a lokalizácie LB a od komorbidít pacienta.

EM je samolimitujúce ochorenie – aj bez liečby v priebehu niekoľkých týždňov vymizne. Skorá atb liečba však skracuje prítomnosť EM a výrazne znižuje riziko diseminácie, teda aj LK (70). Na liečbu EM sa odporúča podávať ATB 10 až 21 dní, vhodné sú **doxycyklin**, **amoxicilín**, **cefuroxím**, prípadne **makrolidy**. Indikátorom úspešnosti liečby je vymiznutie EM. Niekde sa namiesto amoxicilínu preferuje **V-penicilín**. Podľa nášho vedomia zatiaľ neboli izolované kmene borélií, ktoré by boli rezistentné na vyššie zmieňované ATB.

Liečba včasného diseminovaného štádia LB (teda aj LK) je podobná ako pri EM. Trvá 14 – 21 dní. Pri ťažších formách sa volí parenterálna medikácia, najčastejšie sa používajú **cefalosporíny tretej generácie**. U pacientov bez výrazného zlepšenia príznakov po atb liečbe sa odporúča pokračovať v terapii len pri symptomatickej artritíde.

Žiadne z aktuálnych európskych alebo amerických odporúčaní založených na medicíne dôkazov neodporúča prolongovanú atb liečbu údajnej perzistujúcej LB infekcie. International Lyme and Associated Diseases Society of

America je však v tomto prípade za kombinovanú atb liečbu trvajúcu niekoľko mesiacov až rokov (59).

2. Lymská karditída

Opodstatnená úvaha vzťahujúca sa k ochoreniu, ktoré dnes poznáme ako LK, bola opísaná už v úplne prvej práci týkajúcej sa LB (19). Formálne bola potom LK prvý raz opísaná o tri roky neskôr roku 1980 (71). Dnes sa termín „lymská karditída“ používa ako súhrnné označenie kardiologických manifestácií LB.

Epidemiológia. LK sa vyskytuje zriedkavo: v Európe len v 0,3 – 4,0 % neliečenej primoinfekcie LB, a to v závislosti od kritérií použitých na stanovenie diagnózy LK (72). To by v SR pri vyššie uvedenej frekvencii LB (minimálne 18 prípadov na 100 000 obyvateľov) dávalo minimálne 0,06 prípadov LK na 100 000 obyvateľov, išlo by teda aspoň o troch pacientov s LK v SR ročne. Na komparáciu použijeme definíciu zriedkavého ochorenia – v Európskej únii sa zaň považujú ochorenia s prevalenciou ≤ 50 na 100 000 obyvateľov (73). Aktuálne dáta z menšieho súboru pacientov však pripúšťajú možnosť, že pri LB je poškodenie myokardu, detekované vysokosenzitívnym troponínom T (elevovaný v 14,6 % pacientov s včasným štádiom LB), zreteľne častejšie, ako sa doteraz predpokladalo (74).

U mužov je LK zdokumentovaná tri razy častejšie ako u žien (75), aj átrioventrikulárna (AV) blokáda (AVB) III. stupňa ako klinicky najčastejšia forma LK sa u mužov vyskytuje zreteľne častejšie ako u žien – 84 % versus 16 % (76). V USA kulminovala vekovo špecifická incidencia diagnostikovanej LK u 50 až 59-ročných pacientov (77). Výskyt LK u detí je však zdokumentovaný ešte menej spoľahlivo ako u dospelých [v jednej štúdii 207 detí s včasnou diseminovanou LB bol výskyt LK až 16 % (78)].

Patofyziológia. Na to, aby po diseminácii z primárneho ložiska mohli borélie kolonizovať iné tkanivá, musia exprimovať špecifické povrchové väzobné bielkoviny. Pre myokard je to proteín P 66 a väzobný proteín na dekorín (41). Ako sme už vyššie zmienili, následne prebieha poškodenie tkanív srdca nielen lokálnym „infekčným“ zápalom, ale aj dysregulovanými imunitnými/autoimunitnými mechanizmami za možnej účasti mimikier antigénov borélií. Zreteľne častejšie postihnutie vodivého systému v porovnaní s kontraktilným myokardom pri LK je zrejme vysvetliteľné aj tým, že borélie získavajú

energiu len z glykolýzy, pričom bunky AV uzla majú početné glykogénové granuly, kým kontraktilný myokard má metabolizmus založený na oxidácii mastných kyselín (78). Postihnutie AV uzla môže byť difúzne alebo lokálne – ložiskové (75). Koronárne artérie pravdepodobne nebývajú pri LK zápalovo infiltrované (41). Z klinického hľadiska by bolo mimoriadne dôležité, ak by sa ďalšími prácami potvrdil predpoklad, že LK nevzniká pri včas a náležite atb liečenej LB (79).

Klinický obraz. LK je prejavom včasného diseminovaného štádia LB. Zvyčajne sa manifestuje súbežne s vyššie opísanou včasnou LNB, prípadne LA, môže však prebiehať aj izolovane ako prvý prejav LB (80). Charakteristická včasná kožná prezentácia LB však nemusí vždy predchádzať kardiálnu manifestáciu – EM nemusí byť prítomná v 50 – 60 % pacientov s LK (81, 82). Symptómy LK sa po infekcii objavujú v širokom časovom okne – medzi niekoľkými dňami a siedmimi mesiacmi od vzniku EM, typicky po troch týždňoch (71).

LK sa prezentuje širokospektrálne (71, 83, 84). Najčastejšie sa prejavuje ako AVB I. až III. stupňa – je prítomná v 90 % LK. Stupne AVB môžu „obojsmerne“ a opakovane fluktuovať, a to aj v priebehu minút (85). Markerom vyššieho rizika progresie AVB do kompletnej AVB je PR interval > 300 ms pri prvom vyšetrení (71). AVB III. stupňa je najčastejším zdokumentovaným stupňom AVB pri LK.

Oveľa menej často sa LK prejaví ako ramienková blokáda, syndróm chorého sínusu, fibrilácia predsiení, raritne ako junkčná alebo komorová tachykardia, fibrilácia komôr a náhla srdcová smrť (85, 86, 87, 88, 89). Opísané patológie prebiehajú buď relatívne samostatne, alebo v rámci málo frekventovanej „difúznej“ myokarditídy, relatívne častej perikarditídy (75), úplne raritnej endokarditídy s prípadným rozvojom chlopňovej chyby (90, 91, 92, 93, 94) či pankarditídy (tá sa zrejme frekventovane končí fatálne) (95).

V závislosti od konkrétneho postihnutia srdca sa LK môže prejavovať prakticky všetkými „tradičnými kardiovaskulárnymi“ symptómami: palpitáciami, bolesťou na hrudníku, závratmi, synkopou, dýchavicou atď. (96).

Prirodzený priebeh LK býva zvyčajne mierny a krátky, čo sa ďalej zvyrazňuje atb liečbou (80, 85, 97), väčšina pacientov sa zhojí ad integrum a smrtnosť je veľmi nízka (85). Zápalový infiltrát v srdci však môže spôsobiť aj nekrózu myocytov, ktorá môže vyústiť do fulminantnej

fatálnej pankarditídy (98), respektíve myokardiálnej fibrózy (81). Názor na to, aký tesný je vzťah medzi LK a rozvojom dilatačnej kardiomyopatie (DKMP), nie je ustálený (85, 99).

Diagnostika LK zameraná na potvrdenie príčiny karditídy vychádza zo všeobecných zásad diagnostiky LB: identifikácia expozície kliešťom a včasného štádia LB (typicky EM) v súbehu s vyšetrením BAb. Pre diagnostiku LK je iste dobré, že senzitivita BAb je pri nej vyššia (87 – 100 %) ako pri kutánnej forme LB (100). Väčšina pacientov s LK síce má pozitívne BAb, prvá negatívna sérológia však LK úplne nevylučuje, pretože BAb, ako sme už uviedli vo všeobecnej časti, sa tvoria s latenciou – v triede IgM aj IgG môžu byť „negatívne“ až šesť týždňov. Na druhej strane finálna diagnóza nemá byť stanovená len na základe positivity protilátok v triede IgM, pretože tie bývajú falošne pozitívne až v 15 % zdravej populácie. V prípade izolovanej positivity protilátok v triede IgM sa odporúča kontrolné sérologické vyšetrenie s trojtýždňovým odstupom.

Považujeme za potrebné, aby sa v prípade potenciálne s LB korešpondujúceho postihnutia srdca, pre ktoré sa nenájde iné vysvetlenie, myslelo aj na LB. Osobitne to platí od jari do jesene u ľudí, ktorí sa nedávno zdržiavali v prírode, a to aj v prípade, ak niet anamnestickéj informácie o predchádzajúcej EM. Včasná diagnostika LK a jej následná atb liečba môžu totiž znížiť riziko vývoja závažnejšej AVB.

Na **elektrokardiograme** môžu byť prítomné depresie segmentu ST a oploštenie/inverzia vln T (až v 60 % prípadov, po atb liečbe sa zvyknú normalizovať), elevácie segmentu ST sú zriedkavé (101). Na **RTG/echokardiografii** býva v úplnej väčšine pacientov fyziologický nález, zriedkavo sa zobrazuje kardiomegália, skôr difúzne ako lokalizované poruchy komorovej kinetiky (102), ejekčná frakcia ľavej komory môže byť znížená (ak sa LB manifestuje ako myokarditída (71); zníženie je zvyčajne ľahké/stredne ťažké, vyskytnúť sa však môžu aj extrémne ťažké poruchy (102, 103); po atb liečbe sa zvyčajne normalizujú, nie však vždy (102)). Pri myo/perikarditíde môže **MR** zobrazit hyperémiu, edém a oneskorené gadolíniové sýtenie (104, 105). Diagnostika môže byť extendovaná až na mikroskopiu, kultiváciu a PCR borélie z endomyokardiálne **bioptovaných** tkanív srdca, najmä u pacientov s DKMP nereagujúcou na atb liečbu po vylúčení iných možných príčin DKMP (41, 106). Žiadna z abnormalít popísaných v tomto odseku nie je špecifická pre LB

a ani pre novšie diagnostické metódy (napríklad speckle tracking, 3D/4D echokardiografia) nie sú v tomto smere publikované osobitné zistenia.

Formalizáciu diagnostického postupu pri podozrení, že AVB vyššieho stupňa spôsobila LK, ponúka „Suspicious Index in Lyme Carditis“ (SILC) (82). Riziko LB komplexne hodnotí na 12-bodovej škále (à 1 bod: vek < 50 rokov, mužské pohlavie, aktivity v prírode alebo bydlisko v endemickej oblasti, 2 body za symptómy od teploty po synkopu, 3 body pri poštipaní kliešťom, 4 body pri EM). Už od troch bodov kategorizuje riziko ako stredne veľké, pri ktorom sa odporúča sérologické vyšetrenie na LB. Podľa tohto indexu by teda pri AVB s nejasnou príčinou mal mať sérologické testy na LB vykonané každý mladší muž pohybujúci sa v prírode alebo každý po poštipaní kliešťom. V nám geograficky blízkom Poľsku po validovaní SILC testu navrhli o. i. kritérium veku (pod 50 rokov) modifikovať na vek < 75 rokov (107).

Liečba LK je, pochopiteľne, „dvojkomartmentová“: nevyhnutná je atb terapia a podľa potreby štandardná liečba špecifického ochorenia srdca. Vyššie zmienená možnosť rýchlej dynamiky AVB je imperatívom pre dôsledné elektrokardiografické monitorovanie pacienta s LK (najmä u nehospitalizovaných prichádza do úvahy telemetrické, v SR však zrejme veľmi obmedzené). Hospitalizácia sa odporúča pre pacientov s vysokým rizikom, napríklad s intervalom PQ > 300 ms, arytmiami, AV bloádou druhého a tretieho stupňa, klinicky manifestnou myoperikarditídou (2, 3).

Odporúča sa, aby sa **atb liečba** začala už pri podozrení na LK, nie až po získaní výsledkov sérologických vyšetrení. Používa sa ceftriaxon (1 x 2 g i.v., u detí 50 – 75 mg/kg/deň), cefotaxím (3 x 2 g i.v./i.m., u detí 150 – 200 mg/kg/deň), benzylpenicilín (18 – 24 MIU/deň i.v., u detí 0,25 – 0,5 MIU/kg/deň) alebo doxycyklín (200 – 400 mg/deň p. o., u detí nad 8 rokov 4 – 8 mg/kg/deň), použiť možno aj amoxicilín alebo cefuroxím (1, 108). ATB sa podávajú 14 – 21 (28) dní. Ak sa atb liečba vzhľadom na závažnosť stavu začala ako intravenózna, po ústupe najzávažnejšej situácie, typicky AVB vyššieho stupňa, sa môže prejsť na perorálnu medikáciu.

Dočasnú kardiostimuláciu potrebuje maximálne tretina pacientov s LK (109), aplikovať sa má dovtedy, kým sa neobnoví AV prevod v pomere jedna ku jednej (85). V takom prípade sa pred prepustením, avšak najskôr na 10. deň hospitalizácie, má otestovať stabilita AV prevodu

záťažovým testom: ak zostane AV prevod zachovaný do frekvencie 120/min, pacienta možno prepustiť na orálnej atb liečbe, ak AV prevod zlyhá už pri frekvencii < 90/min, je indikovaný trvalý elektroimpulzogenerátor (PM), ak je Wenckebachov bod medzi 90 a 120, odporúča sa záťažový test zopakovať o štyri až šesť týždňov.

Implantácia **trvalého PM** sa teda má pri LK s AVB vyššieho stupňa indikovať zdržanlivo. To je odôvodnené poznaním, že pre poruchy AV prevodu pri LK je typické ich vymiznutie po atb liečbe – pri blokádach vyššieho stupňa sa to zvyčajne stane počas prvých 10 (3 – 42) dní liečby a pri menej závažných do šiestich týždňov (85). Zdržanlivosť je potrebná aj preto, lebo často ide o mladších pacientov, ktorí by potom zrejme prežili zvyšok života s PM, jeho výmenami a s tým spojenými možnými komplikáciami. Implantácia trvalého PM sa odporúča, ak nie je obnovený AV prevod v pomere jedna ku jednej ani na 14. deň od hospitalizácie (85). Spomedzi 96 tisíc hospitalizovaných pacientov s LB v USA malo trvalý PM finálne implantované 1 % hospitalizovaných (110). O použití novších elektroimpulzoterapeutických modalít (napríklad bezelektrodová stimulácia, stimulácia ramienka) nie sú špecificky pre LB publikované osobitné zistenia.

3. Záver

Niektoré ochorenia sa vyskytujú frekventovane, a preto sa do ich výskumu a manažmentu dlhodobo investuje veľké úsilie. Na druhej strane dnes v ére individualizácie medicíny získavajú čoraz väčšiu pozornosť aj choroby, ktorých frekvencia by ich zaraďovala medzi zriedkavé choroby („orphan/rare diseases“, typicky ide o vrodené metabolické ochorenia prejavujúce sa od narodenia). Do tejto druhej skupiny svojím spôsobom patrí aj LK. Tak ako to je pri zriedkavých ochoreniach pravidlom, ani o LK neexistuje veľké množstvo publikácií a neexistujú ani žiadne randomizované kontrolované prospektívne štúdie, ktoré sú dnes základom medicíny založenej na dôkazoch. Poznatky o LK v zásade pochádzajú z kazuistik alebo menších súborov pacientov. Avšak aj pri tejto situácii sme povinní pacientom, ktorí na LK mohli ochoreť, respektíve ochoreli, poskytnúť na základe dostupných znalostí, generovaných jednak z poznania primárneho ochorenia – LB, jednak z režimu „per analogiam“ pri jednotlivých ochoreniach srdca, čo najlepšiu starostlivosť.

Autori nemajú žiadny konflikt záujmov. Práca nebola podporená žiadnym finančným grantom.

Literatúra

- Holečková K, Koščálová A, Schréter I. Štandardné postupy: Lymská borelióza. <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>, 2021.
- Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology, and American College of Rheumatology: 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Neurology* 2021;96:262–273.
- Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect* 2019;49:318–334.
- National Guideline Centre (UK). Evidence review for the management of Lyme carditis: Lyme disease: diagnosis and management: Evidence review I. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Apr. PMID: 35201690.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461–473.
- Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis* 2021;27:2017–2024.
- Bouchard C, Leonard E, Koffi JK, et al. The increasing risk of Lyme disease in Canada. *Can Vet J* 2015;56:693–699.
- Kříž B, Fialová A, Šebestová H, Daniel M, Malý M. Comparison of the epidemiological patterns of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in the Czech Republic in 2007–2016. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2018;67:134–140.
- Petrulionienė A, Radzišauskienė D, Ambrozaitis A, et al. Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:115.
- Sajanti E, Virtanen M, Helve O, et al. Lyme Borreliosis in Finland, 1995–2014. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1282–1288.
- Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease--United States, 1992–2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57:1–9.
- Dantas-Torres F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. *Int J Parasitol Parasites Wildl* 2015;: 452–461.
- Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009;593232.
- Strnad M, Hönig V, Růžek D, Grubhoffer L, Rego ROM. Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Prevalence in Questing Ixodes ricinus Ticks. *Appl Environ Microbiol* 2017;83:e00609–17.
- Stepánová-Tresová G, Pet'ko B, Stefancíková A, Nadzamová D. Occurrence of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* in the Ixodes ricinus ticks from Eastern Slovakia. *Eur J Epidemiol* 2000;16:105–109.
- Chvostáč M, Špitalská E, Václav R, Vaculová T, Minichová L, Derdáková M. Seasonal Patterns in the Prevalence and Diversity of Tick-Borne *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato, *Anaplasma phagocytophilum* and *Rickettsia* spp. in an Urban Temperate Forest in South Western Slovakia. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:994.
- EPIS. 2022. Epidemiologický informačný systém. Výročné správy. <http://www.epis.sk/InformacnaCast/Publikacie/Vyroczne-Spravy.aspx>.
- Trevisan G, Cinco M, Trevisini Sn, et al. *Borreliae* Part 1: *Borrelia* Lyme Group and *Echidna-Reptile* Group. *Biology (Basel)* 2021;10:1036.
- Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7–17.
- Dammin GJ. Erythema migrans: a chronicle. *Rev Infect Dis* 1989;11:142–151.
- Steere AC, Broderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am J Epidemiol* 1978;108:312–321.
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317–1319.
- Coburn J, Garcia B, Hu LT et al. Lyme Disease Pathogenesis. *Curr Issues Mol Biol* 2021; 42: 473 – 518.
- Hyde JA. *Borrelia burgdorferi* Keeps Moving and Carries on: A Review of Borrelial Dissemination and Invasion. *Front Immunol* 2017;8:114.
- Beneš J (Ed.). *Infekční lékařství*. Praha: Galen; 2009:651 s.
- Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med* 2014;8:1–8.
- Aberer E. What should one do in case of a tick bite? *Curr Probl Dermatol* 2009; 37: 155 – 166.
- Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16090.
- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001;345:115–125.
- Cadavid D, Bai Y, Hodzic E, Narayan K, Barthold SW, Pachner AR. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Lab Invest* 2004;84:1439–1450.
- Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, et al. Evidence of *Borrelia* autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. *J Clin Microbiol* 2005;43:850–856.
- Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2008;47:188–195.
- Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schrieffer ME, et al. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis* 2003;187:1187–1199.
- Nowalk AJ, Gilmore RD Jr, Carroll JA. Serologic proteome analysis of *Borrelia burgdorferi* membrane-associated proteins. *Infect Immun* 2006;74:3864–3873.
- Kurtenbach K, De Michelis S, Etti S, et al. Host association of *Borrelia burgdorferi* sensu lato - the key role of host complement. *Trends Microbiol* 2002; 10:74–79.
- Iyer R, Caimano MJ, Luthra A, et al. Stage-specific global alterations in the transcriptomes of Lyme disease spirochetes during tick feeding and following mammalian host adaptation. *Mol Microbiol* 2015;95:509–538.

37. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. Clin Infect Dis 2003;37:528-532.
38. Vorou RM, Papavassiliou VG, Tsiodras S. Emerging zoonoses and vector-borne infections affecting humans in Europe. Epidemiol Infect 2007;135:1231-1247.
39. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-1327.
40. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:697-703.
41. Radesich C, Del Mestre E, Medo K, et al. Lyme Carditis: From Pathophysiology to Clinical Management. Pathogens. 2022;11:582.
42. Wormser GP. Clinical practice. Early Lyme disease. N Engl J Med 2006; 354:2794-2801.
43. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. Ann Intern Med 1999;130:32-36.
44. Strle F, Ružić-Sabljic E, Logar M, et al. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia garinii*. Vector Borne Zoonotic Dis 2011;11:1253,1258.
45. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med 1996;100:502-508.
46. Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. N Engl J Med 2003;348:2472-2474.
47. Burlina PM, Joshi NJ, Mathew PA, Paul W, Rebman AW, Aucott JN. AI-based detection of erythema migrans and disambiguation against other skin lesions. Comput Biol Med 2020;125:103977.
48. Oksi J, Marttila H, Soini H, Aho H, Uksila J, Viljanen MK. Early dissemination of *Borrelia burgdorferi* without generalized symptoms in patients with erythema migrans. APMIS 2001;109:581-588.
49. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. Nat Rev Neurol. 2015;11:446-456.
50. Marques AR. Lyme Neuroborreliosis. Continuum (Minneapolis) 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1729-1744.
51. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Dersch R. Lyme Neuroborreliosis. Dtsch Arztebl Int 2018;115:751-756.
52. Dersch R, Rauer S. Neuroborreliose – Diagnostik, Therapie und Verlauf. Nervenarzt 2017;88:419-431.
53. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease, chronic Lyme disease, and none of the above. Acta Neurol Belg 2016;116:1-6.
54. Balcer LJ, Winterkorn JM, Galetta SL. Neuro-ophthalmic manifestations of Lyme disease. J Neuroophthalmol 1997;17:108-121.
55. Kaminsky AL, Maisonneuve T, Lenglet T, Psimaras D, Debs R, Viala K. Confirmed cases of Neuroborreliosis with involvement of peripheral nervous system: Description of a cohort. Medicine (Baltimore). 2020;99:e21986.
56. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol 1998;245:262-272.
57. Back T, Grünig S, Winter Y, et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. J Neurol 2013;260:1569-1575.
58. Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, et al. for The Swiss Society For Infectious Diseases And The Swiss Society For Neurology. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. Swiss Med Wkly 2016;146:w14353.
59. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2014;12:1103-1135.
60. Shapiro ED, Wormser GP. Lyme Disease in 2018: What Is New (and What Is Not). JAMA 2018;320:635-636.
61. Wilske B. Diagnosis of Lyme borreliosis in Europe. Vector Borne Zoonotic Dis 2003;3:215-227.
62. Glatz M, Golestani M, Kerl H, Mülleger RR. Clinical relevance of different IgG and IgM serum antibody responses to *Borrelia burgdorferi* after antibiotic therapy for erythema migrans: long-term follow-up study of 113 patients. Arch Dermatol 2006;142:862-868.
63. Markowicz M, Reiter M, Gamper J, Stanek G, Stockinger H. Persistent Anti-*Borrelia* IgM Antibodies without Lyme Borreliosis in the Clinical and Immunological Context. Microbiol Spectr 2021;9:e0102021.
64. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. Clin Infect Dis 2001;33:780-785.
65. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. Ger Med Sci 2020;18: Doc03.
66. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, et al. A single dose of doxycycline after an ixodes ricinus tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. J Infect 2021;82:98-104.
67. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001;345:79-84.
68. Dattwyler RJ, Gomes-Solecki M. The year that shaped the outcome of the OspA vaccine for human Lyme disease. NPJ Vaccines 2022;7:10.
69. Sajid A, Matias J, Arora G et al. mRNA vaccination induces tick resistance and prevents transmission of the Lyme disease agent. Sci Transl Med 2021;13:eabj9827.
70. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011;17:69-79.
71. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med 1980;93:8-16.
72. Fish AE, Pride YB, Pinto DS. Lyme carditis. Infect Dis Clin North Am 2008; 22:275-288.
73. European Union. Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:EN:PDF>.
74. Lewandrowski EL, Lewandrowski K. Measurement of High Sensitivity Troponin T in Patients with Early Stage Lyme Disease:

- Preliminary Evidence for Possible Subclinical Cardiac Involvement. *Ann Clin Lab Sci* 2022;52:179–184.
75. Van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis* 1991;77(Suppl):81–84.
76. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with Lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis* 2014;59:996–1000.
77. Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease - United States, 2008–2015. *MMWR Surveill Summ* 2017;66:1–12.
78. Sharma AK, Almaddah N, Chaudhry K, Ganatra S, Chaudhry GM, Silver J. Without Further Delay: Lyme Carditis. *Am J Med* 2018;131:384–386.
79. Robinson ML, Kobayashi T, Higgins Y, Calkins H, Melia MT. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:255–268.
80. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:285–296.
81. Krause PJ, Bockenstedt LK. Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart. *Circulation* 2013;127:e451–e454.
82. Besant G, Wan D, Yeung C, et al. Suspicious index in Lyme carditis: Systematic review and proposed new risk score. *Clin Cardiol* 2018;41:1611–1616.
83. Patel KP, Farjo PD, Juskowich JJ, Hama Amin A, Mills JD. Early-onset Lyme carditis with concurrent disseminated erythema migrans. *Am J Cardiovasc Dis* 2017;7:53–56.
84. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:717–726.
85. Cunha BA, Elyasi M, Singh P, Jimada I. Lyme carditis with isolated left bundle branch block and myocarditis successfully treated with oral doxycycline. *IDCases* 2017;11:48–50.
86. Cheung B, Lutwick L, Cheung M. Possible Lyme Carditis with Sick Sinus Syndrome. *IDCases*. 2020;20 e00761.
87. Szymanska A, Platek AE, Dlużniewski M, Szymanski FM. History of Lyme Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;125:1651–1654.
88. Luli J, Saccob I, Johnson E, Fu E, Nelson S, Amin A. Lyme disease: A cause of polymorphic ventricular tachycardia. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:930–932.
89. Beach CM, Stewart E, Marcuccio E, Beerman L, Arora G. Lyme carditis presenting as paroxysmal junctional tachycardia and complete atrioventricular block in an adolescent. *J Electrocardiol* 2023;76:14–16.
90. Rudenko N, Golovchenko M, Mokracek A, et al. Detection of *Borrelia bisettii* in cardiac valve tissue of a patient with endocarditis and aortic valve stenosis in the Czech republic. *J Clin Microbiol* 2008;46:3540–3543.
91. Fatima B, Sohail MR, Schaff HV. Lyme Disease - An Unusual Cause of a Mitral Valve Endocarditis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018;2:398–401.
92. Canver CC, Chanda J, DeBellis D, et al. Possible relationship between degenerative cardiac valvular pathology and Lyme disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:283–285.
93. Nikolić A, Boljević D, Bojić M, et al. Lyme Endocarditis as an Emerging Infectious Disease: A Review of the Literature. *Front Microbiol* 2020;11:278.
94. Malik MB, Baluch A, Adhikari S, Quraeshi S, Rao S. Early Onset Lyme Myopericarditis With Left Ventricular Dysfunction and Mitral Regurgitation. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021;9:23247096211045267.
95. Muehlenbachs A, Bollweg BC, Schulz TJ, et al. Cardiac Troponin of *Borrelia burgdorferi*: An Autopsy Study of Sudden Cardiac Death Associated with Lyme Carditis. *Am J Pathol* 2016;186:1195–1205.
96. Eckenrode K. Early identification of Lyme disease complications. *JAAPA* 2023;36:19–23.
97. Wang CN, Yeung C, Enriquez A, et al. Long-term Outcomes in Treated Lyme Carditis. *Curr Probl Cardiol* 2022;47:100939.
98. Yoon EC, Vail E, Kleinman G, et al. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc Pathol* 2015;24:317–321.
99. Motamed M, Liblik K, Miranda-Arboleda AF, et al. Lyme disease and dilated cardiomyopathy: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* 2022; S10501738(22:00077–9.
100. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P, Schrieffer M. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1169–1177.
101. Michalski B, Umpierrez De Reguero A. Lyme Carditis Buried Beneath ST-Segment Elevations. *Case Rep Cardiol* 2017;2017:9157625.
102. Horowitz HW, Belkin RN. Acute myopericarditis resulting from Lyme disease. *Am Heart J* 1995;130:176–178.
103. Župan Ž, Mijatović D, Medved I et al. Successful treatment of fulminant Lyme myocarditis with mechanical circulatory support in a young male adult: a case report. *Croat Med J* 2017;58:185–193.
104. Maher B, Murday D, Harden SP. Cardiac MRI of Lyme disease myocarditis. *Heart* 2012;98:264.
105. Avitabile CM, Harris MA, Chowdhury D. Cardiac Magnetic Resonance Characterizes Myocarditis in a 16-Year-Old Female With Lyme Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2016;7:394–396.
106. Kubánek M, Šramko M, Berenová D, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:588–596.
107. Kaczmarek KA, Szwabe K, Urbanek I, et al. Prevalence of Lyme Carditis in Patients with Atrioventricular Blocks. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19: 14893.
108. Lyme carditis. <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/lymecarditis.html>
109. Wan D, Blakely C, Branscombe P, Suarez-Fuster L, Glover B, Baranchuk A. Lyme Carditis and High-Degree Atrioventricular Block. *Am J Cardiol* 2018;121:1102–1104.
110. Uzomah UA, Rozen G, Mohammadreza Hosseini S, et al. Incidence of carditis and predictors of pacemaker implantation in patients hospitalized with Lyme disease. *PLoS One* 2021;16:e0259123.