

OČNE MANIFESTACIJE LAJMSKE BORELIOZE U SJEVEROZAPADNOJ HRVATSKOJ

OCULAR MANIFESTATIONS OF LYME BORRELIOSIS IN NORTHWEST CROATIA

DRAGUTIN GOLUBIĆ, TOMISLAV VINKOVIĆ, DRAGUTIN TURK,
JADRANKA HRANILOVIĆ, IVAN SLUGAN*

Deskriptori: Bakterijske očne infekcije – dijagnostika, farmakoterapija; Lyme borelioza – dijagnostika, komplikacije

Sažetak. Retrospektivno su analizirane očne manifestacije lajmske borelioze (LB) u sjeverozapadnoj Hrvatskoj u razdoblju od 1992. do 2001. godine. Dijagnoza lajmske borelioze temeljila se na anamnezi, kliničkim manifestacijama, epidemiološkim podacima o kontaktu s krpeljima, nalazima seroloških pretraga, imunoblot testu, rezultatu liječenja te isključivanju drugih mogućih uzroka infekcije oka. Od 11 bolesnika s kliničkim manifestacijama očne lajmske borelioze 6 je imalo korioretinitis, 2 iridociklitis, 1 papilitis, 1 okluziju arterije centralis retine, 1 retrobulbarni neuritis i 1 neuroretinitis. Dijagnostička potvrda LB u većine bolesnika učinjena je serološkim i/ili imunoblot testom. Posljednjih godina također je rađena izolacija kulturom i molekularna dijagnostika lančanom reakcijom polimerazom (PCR) u serumu i likvoru bolesnika s LB. Bolesnici su bili liječeni ceftriaksonom intravenski 2 g na dan 14–21 dan i/ili doksiciklinom 2×100 mg peroralno 2–4 tjedna. Uspješnost liječenja praćena je regresijom kliničkih simptoma (poboljšanjem vida zahvaćenog oka) i praćenjem promjene titra specifičnih protutijela u serološkim testovima. Autori preporučuju primjenu detaljnijih dijagnostičkih postupaka u dijagnostici bolesnika suspektnih na očnu boreliozu, dijagnostički algoritam (postupnik), u kojem, uz ostalo, važno mjesto ima podatak o boravku u endemskom području za LB, pozitivan kontakt s krpeljima i/ili podatak iz anamneze o preboljenom migrirajućem eritemu ili dugim simptomima koji upućuju na LB. U dijagnostičke svrhe potrebno je primijeniti imunoenzimatski test, odnosno potvrdni imunoblot test u serumu, likvoru, očnoj vodi, a kao definitivna potvrda etiologije bolesti može se učiniti izolacija kultivacijom te PCR iz istih dijagnostičkih uzoraka. Očna LB je nedovoljno dijagnosticirana bolest oka, i to vjerojatno zato što je oftalmolozi slabo poznaju i zbog slabe seropozitivnosti i seronegativnosti u kasnijoj fazi očne LB. To je posebno važno za visokoendemska područja za LB kao to je sjeverozapadna Hrvatska, koja je rubno područje šireg, srednjoeuropskog endemskog područja za LB.

Descriptors: Eye infections, bacterial – diagnosis, drug therapy; Lyme disease – diagnosis complications

Summary. Ocular manifestations in patients with Lyme borreliosis in northwest Croatia that occurred during the period between 1992 and 2001 were retrospectively analysed. The diagnosis of Lyme borreliosis was based on medical history, clinical manifestations, epidemiological data about tick contact, determinations of antibodies to *Borrelia burgdorferi* by serological assays, immunoblot analysis, therapeutic results and exclusion of other infectious agents of ocular disease. Of the eleven patients reported here with clinical manifestations of ocular Lyme borreliosis, 6 had chorioretinitis, 1 papillitis, 2 iridocyclitis, 1 occlusion of the arteriae centralis retinae, 1 neuritis retrobulbaris and 1 neuroretinitis. Diagnostic confirmation of LB was in most patients done by serological tests and/or by immunoblot method in serum. In the last few years we have also done culture and molecular diagnostic methods polymerase chain reaction (PCR) in serum and cerebrospinal fluid. The patients were treated with 2 g of ceftriaxon IV per day for 14–21 days and/or with doxycycline orally in a daily dose of 2×100 mg for 2–4 weeks. The therapeutic effect was followed up by regression of clinical symptoms (better visual acuity of the infected eye) and in changing of the specific antibody titer in serological tests. The authors emphasise the more detailed diagnostic proceedings of ocular Lyme borreliosis in patients with suspected Lyme borreliosis, an algorithm which contains data about residence in endemic area for LB, positive contact with ticks and/or the history of erythema migrans or any other Lyme borreliosis-like symptoms. For diagnostic confirmation it is necessary to use enzymeimmunoassay and immunoblot methods in serum, cerebrospinal fluid and aqueous humor, and isolation by culture or PCR can be used in the same diagnostic samples. Ocular Lyme borreliosis is an underdiagnosed disorder, because it is often unrecognised by ophthalmologists and due to weak seropositivity and seronegativity in the late ocular Lyme borreliosis. This is especially important in a highly endemic area for Lyme borreliosis like northwest Croatia, a border area of the central European endemic area of Lyme borreliosis.

Liječ Vjesn 2004;126:124–128

Lajmska borelioza (LB) najčešća je krpeljima prenosiva zoonoza, a javlja se diljem svijeta. To je multisistemska bolest koju uzrokuje spiroheta *Borrelia burgdorferi* (B.b.).¹ Uzročnik je najprije izoliran u krpelja, potom izoliran i kultiviran iz uzoraka kože, krvi i likvora u oboljelih od lajmske borelioze.^{1,2} Glavni prijenosnik uzročnika *B. burgdorferi* u širem europskom prostoru su krpelji *Ixodes spp.* pa je i pojavljivanje lajmske borelioze povezano s rasprostranjenošću tog krpelja.³ Osnovni rezervoar uzročnika su sisavci, a širenju ove bolesti pridonose i ptice. Inficiranost krpelja borelijama kreće se od 0 do 55% u srednjoj Europi, dok je u sjeverozapadnoj Hrvatskoj taj postotak 45%.¹ O inficiranosti humane populacije govori nam postotak pozitivnosti seroprevalencije u općoj populaciji, a koja se u europskim zemljama kreće od 3 do 17%,⁵ dok je u sjeverozapadnoj Hrvatskoj nađena 9% ELISA-testom,⁶ a u visokorizičnoj populaciji šumskih radnika čak više od 40% ELISA-testom.⁷

Klinički se lajmska borelioza manifestira nizom znakova i simptoma koje možemo prema vremenskom pojavljivanju podijeliti na 3 stadija – I. stadij s lokalnim manifestacijama, II. stadij s afekcijom pojedinih organskih sustava te III. kronični ili perzistentni stadij s kroničnim promjenama pojedinih organa ili organskih sustava.⁸ Najtipičniji i najčešći klinički simptom LB je eritem migrans koji se javlja dosta rano nakon uboda inficiranog krpelja (3 do 32 dana). Uz migrirajući eritem mogu se javiti gripozni simptomi kao što su vrućica, glavobolja, sla-

* Županijska bolnica Čakovec, Djelatnost za infektologiju (prim. dr. sc. Dragutin Golubić, dr. med.; Tomislav Vinković, dr. med.), Djelatnost za oftalmologiju (Dragutin Turk, dr. med.; Jadranka Hranilović, dr. med.; mr. sc. Ivan Slugan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. D. Golubić, Djelatnost za infektologiju, Županijska bolnica Čakovec, I. G. Kovačića 1e, 40000 Čakovec
Primljeno 12. veljače 2003., prihvaćeno 9. prosinca 2003.

bost, mialgije i artralgije. Ekstrakutane manifestacije u različitim stadijima bolesti uključuju migratorni i poliartikularni artritis, srčane manifestacije kao što su aritmije i miokarditis te različite neurološke manifestacije koje uključuju simptome afekcije kranijalnih i perifernih živaca, radikulopatiju a zahvaćenost središnjega živčanog sustava može se manifestirati kao meningitis, mijelitis, encefalitis ili pak kronična encefalopatija.^{8,9}

Očne manifestacije LB objavljuju se dosta rijetko, ali pojavom ove bolesti u drugim krajevima i poboljšanom i pristupačnijom dijagnostikom može se očekivati i povećan broj dijagnosticiranih očnih boreliozna. U nekim zemljama postotak očnih manifestacija lajmske boreliozne iznosi do 11%,¹⁰ a u sjeverozapadnoj Hrvatskoj iznosi 5%.⁶ Mogu biti zahvaćeni svi dijelovi oka, a ovisno o afekciji pojedinog dijela oka javit će se i određeni simptomi očne boreliozne. Ako je zahvaćen prednji očni segment, bolest će se manifestirati upalnim promjenama kao što su folikularni konjunktivitis,¹¹ skleritis,^{12,13} keratitis,¹⁴ iritis,¹⁵ a ako je zahvaćen stražnji segment oka, tada se bolest manifestira kao koroiditis,¹⁰ retinitis,¹⁶ retinalni vaskulitis,¹⁷ neuroretinitis.¹⁸ Kao neurooftalmička manifestacija može se javiti neuropatija optikusa te nervusa okulomotorijusa i abducensa.^{19,20} Također mogu u isto vrijeme biti zahvaćeni svi dijelovi oka, a tada se radi o panoftalmitisu.²¹

U ovom smo radu analizirali slučajeve s očnim manifestacijama LB u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, s posebnim osvrtom na kliničke manifestacije, dijagnostičke postupke i terapijski pristup u ovih bolesnika. Također je predložen postupnik za dijagnostički pristup u bolesnika sa suspektom očnom boreliozom.

Bolesnici i metode

Retrospektivno je analizirano 11 bolesnika s očnim manifestacijama lajmske boreliozne koji su liječeni u djelatnosti za infektologiju Županijske bolnice Čakovec u desetogodišnjem razdoblju (od 1992. do 2001. godine). Analizirani su spol i dob bolesnika, kontakt s krpeljem te prisutnost kutanih i/ili

ekstrakutanih kliničkih manifestacija lajmske boreliozne (erythema migrans, acrodermatitis chronica atroficans, neurološke ili zglobne manifestacije bolesti te sindrom kroničnog umora). U svakog bolesnika rađen je kompletni oftalmološki pregled: inspekcija vanjskog segmenta oka, visus, očni tlak, očna pozadina, perimetrija po Goldmanu, biomikroskopija prednjeg segmenta oka. Funkcionalna kvaliteta vida bilježena je kvantitativno, i to 1,00 kao 100%-tni vid, a za svako smanjenje vida bilježena je vrijednost ispod 1,00. U jednog bolesnika s koroiditisom i retinitisom rađena je fluorescentna angiografija oka. (Metoda prikaza krvnih žila očne pozadine u bolesnika kojemu je prethodno intravenski injiciran fluorescein kao kontrastno sredstvo. Na taj se način prikazuju promjene na očnoj pozadini u obliku hipo i hiperfluorescencije, što je posebno pogodno za bolesti koje se manifestiraju kao vaskulitisi).²² Kontrolni očni pregledi rađeni su svaka dva tjedna u prva 2 mjeseca bolesti, a potom svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine. U bolesnika s neuroretinitisom rađena je analiza likvora uz određivanje prisutnosti intratekalne produkcije specifičnih protutijela na antigene *B. burgdorferi*.

Od dijagnostičkih testova lajmske boreliozne rađen je indirektni imunofluorescentni test tvrtke Bio Merieux Lyme spot (granični titrovi za IgM \geq 80, odnosno za IgG \geq 160). Zatim Enzyme immunoassay (IgM i IgG) Sorin Biomedica Diagnostics (jednokratni visok titar ili četverostruki porast titra). Potvrđni imunoblot (Westernblot) test (IgM i IgG) DAKO A/S. Također je određivana prisutnost specifičnih protutijela na antigene *B. burgdorferi* u likvoru. Bolesnici su praćeni u duljem razdoblju, jednu i više godina, uz oftalmološku kontrolu kliničkog stanja oka te kontrolu funkcionalne kvalitete vida. Serološko testiranje na prisutnost specifičnih protutijela na *B. burgdorferi* rađeno je svaka 2–4 mjeseca, ukupno do 2 godine od početka bolesti.

Osim opetovano pozitivnih rezultata seroloških testova na prisutnost specifičnih protutijela na *B. burgdorferii*, dijagnozu bolesti smo bazirali na epidemiološkim podacima, kliničkoj

Tablica 1. Klinički i laboratorijski podaci bolesnika s očnom boreliozom
Table 1. Clinical and laboratory data of patients with ocular Lyme borreliosis

No.	Dob Age (god./yrs)	Spol Gender	Kontakt s krpeljem Tick contact	Očne manifestacije Ocular manifestations	Serologija			
					IFT	ELISA EIA	Imunoblot Immunoblot	Likvor CSF
1.	29	M	–	Chorioretinitis oc. dex.	Tot. 160 80/160		N.U. N.D.	N.U. N.D.
2.	12	Ž/F	–	Chorioretinitis oc. dex.	Tot. 80 –/80		+ N.D.	N.U. N.D.
3.	41	Ž/F	+/-	Chorioretinitis oc. dex.	Tot. 2560 –/640		N.U. N.D.	N.U. N.D.
4.	20	Ž/F	+	Occlusio arteriae centralis retinae oc. dex.	Tot. 320 –/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
5.	17	Ž/F	–	Neuritis retrobulbaris oc. sin.	Tot. 1280 160/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
6.	29	M	–	Iridocyclitis oc. sin.	Tot. 160 80/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
7.	24	M	–	Iridocyclitis oc. sin.	Tot. 320 160/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
8.	32	M	+	Chorioretinitis centralis oc. dex.	Tot. 1260 –/640	ELISA 110/150	N.U. N.D.	N.U. N.D.
9.	57	Ž/F	+	Chorioretinitis centralis oc. dex.	Tot. 320 160/160		N.U. N.D.	N.U. N.D.
10.	18	Ž/F	+	Chorioretinitis oc. sin.		ELISA 110/150	N.U. N.D.	N.U. N.D.
11.	30	Ž/F	+	Neuroretinitis oc. sin.		EIA 18/47	++	IgM 0 IgG 18

IFT – imunofluorescentni test/Immunofluorescent test; EIA – imunoenzimski test/enzyme immunoassay; N.U./N.D. – nije učinjeno/not done

Tablica 2. Antibiotička terapija nakon dijagnosticiranja lajmske borelioze i odgovor na terapiju
 Table 2. Antibiotic therapy after diagnosis of ocular borreliosis and therapeutic response

No.	Antibiotička terapija Antibiotic therapy	Odgovor na terapiju Response to therapy	Kontrola vida/Visual acuity	
			Prva/First	Zadnja/Latest
1.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,20 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,90 L.O./L.E. 1,00
2.	Doxycyclin 2×100 mg 3×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,10 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,90 L.O./L.E. 1,00
3.	Doxycyclin 2×100 mg 3×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,10 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 1,00
4.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,05 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,80 L.O./L.E. 1,00
5.	Ceftriaxon 2 g.i.v., 2×14 dana/days Doxycyclin 2×10 mg, 1×14 dana/days	Brzo poboljšanje Fast improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,01	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 1,00
6.	Ceftriaxon 2 g.i.v. 2×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,20	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 1,00
7.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,10	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,90
8.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 0,80 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 1,00
9.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,50	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,90
10.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,20 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,90 L.O./L.E. 1,00
11.	Ceftriaxon 2 g.i.v. 1×21 dan/days Doxycyclin 2×100 mg, 1×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,20	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 1,00

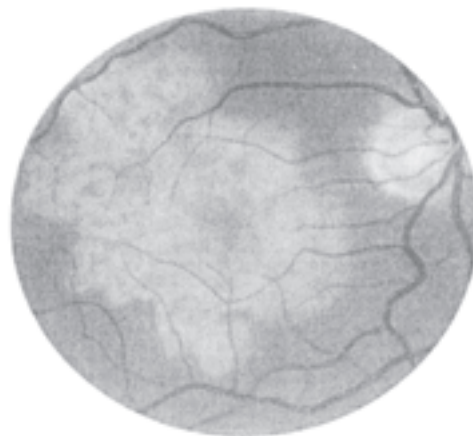
D.O./R.E. – desno oko/right eye; L.O./L.E. – lijevo oko/left eye

slici te na povoljnome terapijskom odgovoru na specifičnu antibiotičku terapiju. Serološkim pretragama isključili smo druge moguće uzročnike bolesti oka kao što su: treponema palidum, toksoplazma, toksokara, citomegalovirus, (CMV), Epstein-Barrov virus (EBV), herpes simplex virus (HSV). Nažalost, molekularne metode dijagnostike, kao što je PCR (lančana reakcija polimerazom) u većine bolesnika nismo mogli učiniti, jer nam tada ova dijagnostička metoda nije bila dostupna. Tek u dijagnostičkoj obradi zadnjeg bolesnika učinjena je PCR likvora, a rezultat je bio negativan.

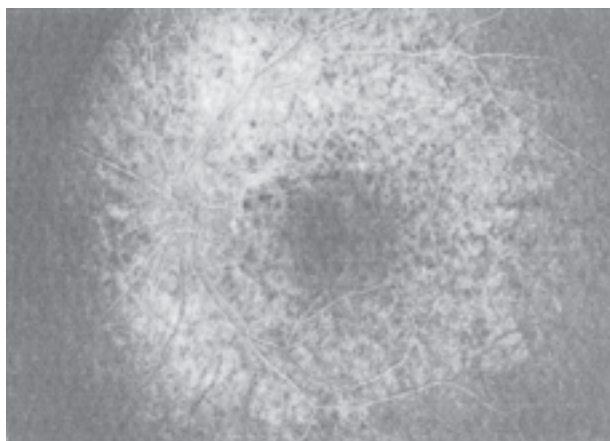
Rezultati

U desetogodišnjem razdoblju praćenja bolesnika s lajmskom boreliozom nađeno je 11 bolesnika s očnim manifestacijama ove bolesti. Bila je jednaka zastupljenost obaju spolova, točnije 6 ženskog i 5 muškog spola. Prosječna dob bolesnika bila je 34,5 godina, a dobni raspon od 12 do 57 godina.

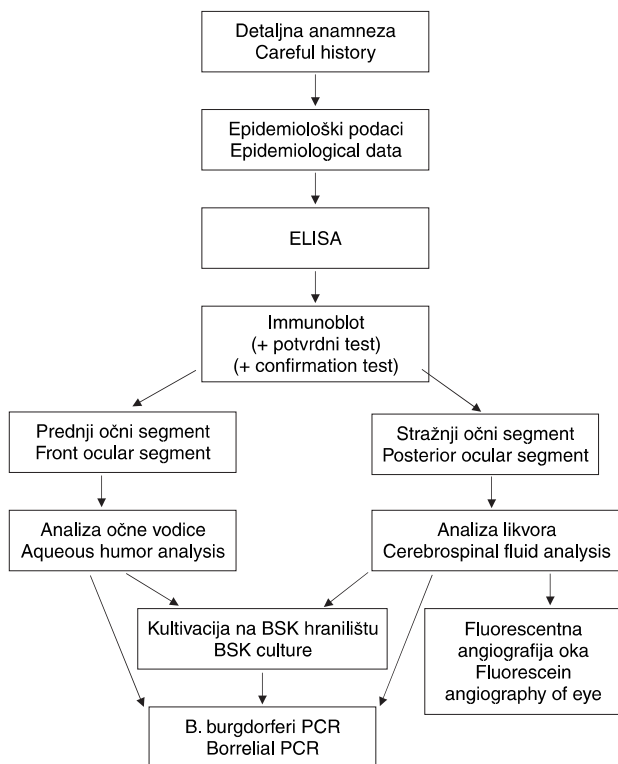
Jasno pozitivan podatak o ubodu krpelja dalo je 6 bolesnika, negativan odgovor 3 bolesnika i 2 nesiguran podatak o ubodu krpelja. Svi su bolesnici iz sjeverozapadne Hrvatske, endemskog žarišta za lajmsku boreliozu. Od kliničkih manifestacija očne borelioze najčešće je dijagnosticiran korioretinitis (7 bolesnika), zatim iridociklitis u dva bolesnika, a po jedan bolesnik imao je okluziju arteriae centralis retinae te neuroretinitis oka. Funkcionalni gubitak vida u naših bolesnika prije terapije utvrđen je numerički u vrijednosti od 0,01 do 0,80. U svih bolesnika nađena su specifična protutijela na *B. burgdorferi*, u nekih graničnog titra, u nekih povišenog, a u nekih obje frakcije (IgM i IgG) u visokom titru. Sumarno su podaci iznijeti na tablici 1. U bolesnika s graničnim i nižim titrovima specifičnih protutijela rađen je imunoblot test, kojim smo u tih bolesnika potvrdili etiologiju bolesti (bolesnici br. 2 i 11). Kontrolna serologija rađena je 4–8 tjedana nakon prvog testiranja. Dominantni simptomi u naših bolesnika bili su znakovi upale stražnjeg segmenta oka, kao što su korioretinitis, neuroretinitis, vaskulitis, a jedna od tipičnih promjena na očnoj pozadini kod korioretinitisa (bolesnik br. 3) vidi se na slici 1. Od preboljelih ekstraokularnih manifestacija LB u naših bolesnika nađen je



Slika 1. Chorioretinitis u očnoj boreliozii (bol. br. 3)
 Figure 1. Chorioretinitis as ocular Lyme borreliosis (Pat. 3.)



Slika 2. Nalaz fluorescentne angiografije očne pozadine (bol. br. 3)
 Figure 2. Fluorescein fundus angiography (Pat. 3.)



Slika 3. Algoritam dijagnostičkih postupaka očne lajmske boreliozne
Figure 3. Diagnostic proceedings algorithm of ocular Lyme borreliosis

periferni neuritis, neuralgije, artralgijske, mialgije, glavobolja i sindrom kroničnog umora. Fluorescentnom angiografijom potvrđena je dijagnoza korioretinitisa u dva naša bolesnika, uz nalaz hipo i hiperfluorescentne mrlje, a koje upućuju na oštećenje pigmentnog epitelnog sloja i epitelnu fibrozu (slika 2).

Nakon serološke potvrde dijagnoze bolesnici su liječeni antibioticima prema tablici 2. Prije ove antibiotske terapije bolesnici su primali lokalnu kortikosteroidnu terapiju na oftalmologiji (deksametazon kapi, odnosno retrobulbarno injekcije deksametazona od 0,4%). Bolesnici br. 5 i 11 liječeni su ceftriaksonom 2 g intravenski u 1 ili 2 terapijska ciklusa po 14 dana, a zatim peroralnom primjenom doksiciklina, također u jednom ili više ciklusa po 14 dana u dozi 2×100 mg na dan. U svih bolesnika došlo je do poboljšanja vida, a u pet bolesnika do potpunog oporavka funkcije oka, što je potvrđeno kontrolom visusa i perimetrijom po Goldmanu, uz funkcionalnu kvalitetu vida 0,90–1,00 (90–100%). U petero bolesnika došlo je do brzog, odnosno postupnog poboljšanja vida od 0,05 do 0,80 na 0,90–1,00 u tijeku 2–4 tjedna od početka terapije. U ostalih šest bolesnika oporavak vida registriran je sporije, a što se utvrdilo 2–6 mjeseci nakon početka terapije.

Rasprava

Svi bolesnici su iz sjeverozapadne Hrvatske, endemskog područja za lajmsku boreliozu, premda nisu svi potvrdili pozitivan kontakt s krpeljima niti su svi imali prethodno znakove bolesti koji bi upućivali na boreliozu. To su u ovom području eritema migrans, neuritis perifernih ili kranijalnih živaca, neuralgije, mialgije, artralgijske, sindrom kroničnog umora.⁶ Posebno to vrijedi za Hrvatsku sjeverno od rijeke Save.²³ Interesantan je slučaj 17-godišnje bolesnice (br. 5 na tablici 1) s retrobulbarnim neuritisom koja je dvije godine ranije liječena u jednoj pedijatrijskoj klinici u Zagrebu s otpusnom dijagnozom idiopatskoga perifernog neuritisa i neadekvatno liječena, a radilo

se boreliozom. Nakon determinacije povišenih vrijednosti titrova specifičnih protutijela na *B. burgdorferi* i parenteralne primjene ceftriaksona u dva ciklusa od 14 dana, dolazi do brzog oporavka vida zahvaćenog oka, a i do izlječenja perifernog neuritisa.

Također treba diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir i druge bolesti koje mogu imitirati očnu LB, a to su: multipla skleroza, sarkoidoza, vaskulitis, limfom, Guillain-Barreov sindrom, Bechetova bolest. Od infektivnih agensa koji uzrokuju bolesti oka, uz *B. burgdorferi*, u našem području dolazi u obzir niz drugih uzročnika, kao što su: treponema palidum, toksoplazma, toksokara, HIV, CMV, EBV, HSV.

Zbog kameleonske prirode ove bolesti dijagnostika lajmske boreliozne ne može se bazirati samo na prisutnim kliničkim manifestacijama bolesti, što nerijetko dovodi do pogrešne dijagnoze i pogrešne terapije.^{24,25} Da bi se što prije došlo do ispravne dijagnoze lajmske boreliozne i time provela ciljana etiološka terapija, na temelju vlastitih iskustava i podataka iz dostupne literature, predlažemo algoritam dijagnostičkih postupaka za očnu boreliozu, a što je prikazano na tablici 3.

Kod sumnje na LB potrebno je u prvom redu u bolesnika pomno uzeti anamnezu, posebno o prethodno preboljenim bolestima koje upućuju na moguću LB, a to su u sjevernoj Hrvatskoj najčešće migrirajući eritem, neuroboreliozna, i to neuritis perifernih ili kranijalnih živaca.⁶ Posebno su važni epidemiološki podaci, tj. podaci o kretanju u endemskom području za LB i kontaktu s krpeljima. Ovi su podaci posebno važni za dijagnostiku rane faze lajmske boreliozne.

Serološkim testovima utvrđuje se prisutnost specifičnih protutijela (IgM i IgG-frakcije) na pojedine antigene *B. burgdorferi*, a koja se javljaju od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon infekcije. Testovi za detekciju ovih protutijela koji su najčešće u rutinskoj primjeni su indirektni imunofluorescentni test (IFT), imunoenzimatski testovi (EIA i ELISA), a kao potvrdni test rabi se imunoblot test, točnije westernblot.^{26,27} Interpretacija ovih seroloških nalaza nije uvijek jednostavna, jer su česti negativni nalazi, a mogući su i lažno pozitivni serološki nalazi.²⁸

U bolesnika s očnom neuroboreliozom potrebno je učiniti analizu likvora u kojem se mogu naći promjene koje upućuju na upalnu reakciju u likvorskom prostoru, a dodatna mikrobiološka analiza likvora, kultivacija na specijalnom hranilištu, daje siguran dokaz borelijske infekcije.²⁹ Pri sumnji na rani oblik očne boreliozne prednjeg segmenta oka pravi dokaz borelijske infekcije je izolacija *B. burgdorferi* iz očne vodice, a Steere je 1985. opisao izolaciju *B. burgdorferi* iz staklovine u bolesnika s panofalmitisom.²¹

U naših bolesnika, kao i u drugih autora,¹⁸ očni oblik bolesti javlja se češće u kasnijoj fazi lajmske boreliozne, kada je i serološka dijagnoza nesigurna,^{17,30} a što je rezultat imunološke »privilegiranosti« pojedinih lokalizacija u organizmu kao što su središnji živčani sustav i oko. Štoviše, Preac-Muršić i suradnici dokazali su kultivacijom bioptata šarenice perzistenciju *B. burgdorferi* u intraokularnom tkivu u bolesnika s panuveitisom, unatoč prethodnom liječenju antibioticima.¹⁵

Metodama molekularne biologije također se može dokazati infekcija s *B. burgdorferi* i to određivanjem borelijske DNK amplifikacijskim metodama u pojedinim uzorcima kao što su likvor, očna vodica, staklovina, bioptati pojedinih dijelova oka, a isto tako i iz uzoraka tjelesnih tekućina: krv, serum, zglobna tekućina, urin.³¹ Ovom se metodom određuju dijelovi DNK borelija u ispitivanim uzorcima, pa se može rabiti i za testiranje liječenih bolesnika. No nedostatak ove metode je nedovoljna standardizacija te mogući lažno pozitivni i lažno negativni rezultati.^{32,33} U Hrvatskoj također postoji mogućnost primjene molekularnih metoda u dijagnostici lajmske boreliozne, i to u Hrvatskom zavodu za transfuziju u Zagrebu fluorescentnom

angiografijom mogu se utvrditi promjene kod korioretinitisa,¹⁸ točnije nađu se oštećenja očne pozadine, odnosno hipo i hiperfluorescentne mrlje na očnoj pozadini, kao što se vidi na slici 2.

Pomnom evaluacijom kliničkih simptoma bolesti i ispravnom interpretacijom dijagnostičkih metoda obrade bolesnika, i to timskim radom oftalmologa i infektologa, može se doći do ispravne dijagnoze, očne lajmske boreliozne.

Na terapijski uspjeh u liječenju lajmske boreliozne utječe niz čimbenika kao što su: osjetljivost *B. burgdorferi* na primjenjeni antibiotik, klinički stadij bolesti, virulencija uzročnika, veličina inokuluma, lokalizacija borelija u organizmu te, ne na kraju, vlastita obrana makroorganizma.³⁴ Antibiotička terapija ponekad rezultira neuspjehom, uglavnom zbog nedovoljnog trajanja terapije ili neadekvatne doze lijeka, a na što vjerojatno djeluju i intracelularno smještene borelije.³⁵ Pragmatična terapija očne boreliozne bazira se na rezultatima dosadašnjih istraživanja, stadiju bolesti i prisutnome kliničkom sindromu.³⁶ U ranoj fazi LB i upalnim promjenama prednjeg segmenta oka može se primijeniti peroralna terapija doksiciklinom 2×100 mg u ciklusu od 14 dana ili amoksisiclinom 3×500–1000 mg 14 dana, odnosno azitromicinom 10 mg/kg 5 dana, poglavito u djece u dobi do 12 godina. Očne manifestacije lajmske boreliozne ipak se češće javljaju u kasnijim stadijima bolesti. U drugom i trećem stadiju bolesti, posebno kad je zahvaćen stražnji segment oka te ako se radi o oftalmoneuroboreliozu sa zahvaćenošću kranijalnih živaca, terapiju treba provesti parenteralnim putem i to ceftriaksonom 1×2 na dan 14–21 dan ili cefotaksimom u dozi od 3×2 g ili penicilinom G 18–24 milijuna jedinica na dan, intravenski podijeljeno u 4 doze. Eventualno se mogu dodati kortikosteroidi, i to lokalno u obliku 0,1%-tne otopine deksametazona ili 0,5%-tne odnosno 1%-tne otopine hidrokortizona za kapi pri upali prednjeg segmenta oka. Pri upalnim promjenama stražnjeg segmenta oka daju se retrobulbarno injekcije deksametazona 0,4% odnosno 0,5 ml hidrokortizona, a također se mogu kortikosteroidi dati sistemski, u prosjeku 60–120 mg 1–3 puta na dan tijekom 1–2 dana.^{36,37} Prevenirna očne boreloze, kao i ostalih kliničkih manifestacija bazira se u prvom redu na prevenciji uboda krpelja u endemskom području za lajmsku boreliozu, dakle, području Republike Hrvatske sjeverno od 45. paralele, kao što je već ranije detaljno opisano.^{6,38} Zaključno je potrebno naglasiti da je očna boreliozna nedovoljno dijagnosticirana bolest u Republici Hrvatskoj, a među razlozima tomu su, između ostalog, i to što oftalmolozi nedovoljno poznaju ovu bolest te slaba seropozitivnost i seronegativnost u kasnoj fazi ove bolesti. Kod dugotrajne upalne bolesti oka, posebno stražnjeg segmenta oka, kao što je posteriorni uveitis, retinitis ili neuritis, u endemskom području za lajmsku boreliozu, kao što je to sjeverna Hrvatska, potrebno je misliti i na očnu boreliozu. Temeljem skromnog vlastitog iskustva te koristeći se iskustvom pojedinih autora iz literature, koji rabe moderne dijagnostičke metode, predlažemo primjenu algoritma u dijagnosticiranju ove bolesti. Adekvatnom primjenom preporučene antibiotičke terapije u kombinaciji s lokalnom kortikosteroidnom terapijom može se u mnogih bolesnika definitivno izliječiti očna boreliozna i na taj način spasiti vid mnogim bolesnicima.

LITERATURA

1. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586–96.
2. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. Yale J Biol Med 1984;57:521–5.
3. Stanek G, Satz N, Strle F, Wilske B. Epidemiology of Lyme borreliosis. U: Weber K, Burgdorfer WQ, ur. Aspects of Lyme borreliosis, Berlin: Springer Verlag, 1993:358–70.
4. Rijpkema S, Golubić D, Molkenboer M, Verbeek-De Kruijff, Schellekens. Identification of four genomic groups of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* collected in a Lyme borreliosis endemic region in north-west Croatia. Exp Appl Acarol 1996;20:23–30.
5. Strle F, Stantić-Pavlinić M. Lyme disease in Europe. N Engl J Med 1996;334:803.
6. Golubić D, Rijpkema S, Tkalec-Makovec N, Ružić E. Epidemiologic, ecological and clinical characteristics of Lyme borreliosis in northwest Croatia. Acta med Croat 1998;52:7–13.
7. Burek V, Mišić-Majerus Lj, Maretić T. Antibodies to *B. burgdorferi* in various population groups in Croatia. Scand J Infect Dis 1992;24(5):683–4.
8. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321(9):586–96.
9. Pavia CS. Overview of pathogenic spirochetes. J Spiroch Tick-Borne Dis 1994;1:3–11.
10. Wil CM, Bialasiewicz AA, Ruprecht KW, Naumann GOH. Bilaterale akute konfluierende Chorioiditis disseminata bei *Borrelia burgdorferi*-Infektion. Klin Mbl Augenheilk 1989;194:88–96.
11. Mombaerts IM, Mautgal PC, Konckaert DC. Bilateral follicular conjunctivitis as a manifestation of Lyme disease. Am J Ophthalmol 1991;112(1):96–7.
12. Flach AJ, Lavoie PE. Episcleritis, conjunctivitis, and keratitis as ocular manifestations of Lyme disease. Ophthalmology 1990;97:973–5.
13. Krist D, Wenkel H. Posterior scleritis associated with *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease) infection. Ophthalmology 2002;109:143–5.
14. Baum J, Bartsch M, Weinstein P, Groden J, Asward M. Bilateral keratitis as manifestation of Lyme-disease. Am J Ophthalmol 1988;105:75–7.
15. Preac-Muršić V, Pfister HL, Spiegel HL, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bohmer R. First Isolation of *Borrelia burgdorferi* from an Iris Biopsy. J Clin Neuro-ophthalmol 1993;13(3):155–61.
16. Schonherr U, Land GE, Meythaler FH. Bilaterale Lebersche Neuroretinitis stellata bei *Borrelia burgdorferi*-Serokonversion. Klin Mbl Augenheilk 1991;198:44–7.
17. Smith JL, Winward KE, Nicholson DF, Albert DW. Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. J Clin Neuro-ophthalmol. 1991;11(1):7–15.
18. Karma A, Seppala I, Mikkila H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalmol 1995;119(2):127–35.
19. Bialasiewicz AA, Huk AA, Druschky KF, Nauman GOH. Borelia burgdorferi-Infektion mit beidseitiger Neuritis nervi optici und intrazerebralen Demyelinisierungsherden. Klin Mbl Augenheilk. 1989;195:91–4.
20. Tothmel H, Hedges TR III, Steere AC. Optic neuropathy in children with Lyme disease. Pediatrics 2001;108(2):477–91.
21. Steere AC, Duray PH, Kaufman DJH, Wormser GP. Unilateral blindness caused by infection with the Lyme spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Ann. Intern. Med. 1985;103:382–5.
22. Čupak K, ur. Oftalmologija, Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1994, str. 195–208.
23. Borčić B, Kaić B, Kralj V. Some epidemiological data on TBE and Lyme borreliosis in Croatia. Zentralbl. Bakteriol. 1999;289:540–7.
24. Peuckert W. Lyme borreliose: unterdiagnostiziert? – urtherapiert. Monatschr Kinderheilkd. 1990;138:190–5.
25. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian E. The overdiagnosis of Lyme disease. JAMA 1993;269:1812–6.
26. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, W i sur. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease Ann Inter Med 1997;127:1109–23.
27. Mikkila H, Karma A, Viljanen M, Seppala I. The laboratory diagnosis of ocular Lyme borreliosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237(3):225–30.
28. Sigal LH. Pitfalls in the diagnosis and management of Lyme disease. Arthritis rheum 1998;41:195–204.
29. Preac-Muršić V, Wilske B, Schierz G. European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks: culture condition and antibiotic susceptibility. Zentralbl Bakt Hyg 1986;A263:112–8.
30. Walberg P, Grandlund H, Nyman D, Panelius N, Seppala I. Late Lyme borreliosis: epidemiology, diagnosis and clinical features. Ann Med 1993;25:349–52.
31. Schmidt BL. PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. Cl Microbiol Rev 1997;10:185–201.
32. Rosa PA, Schwan TG. A specific and sensitive assay for the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* using the polymerase chain reaction. J Infect Dis 1989;160:1018–29.
33. Zore A, Ružić-Sabljić E, Maraspin V i sur. Sensitivity of culture and polymerase chain reaction for the etiologic diagnosis of erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13–14):606–9.
34. Preac-Muršić V. Therapie der Lyme-Borreliose und Empfindlichkeit von *Borrelia burgdorferi* gegen Antibiotika in vitro. U: Suss J, ur. Durch Zecken übertragbare Erkrankungen. 2. Potsdamer Symposium 1993. Weller Verlag, Schriesheim, 1994;137–153.
35. Ma Y, Sturrock A, Weis JJ. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. Infect. Immunol 1991;59:671–8.
36. Oschman, Kraiczky P, Halperin J, Brade V. Lyme borreliosis and Tick-Borne Encephalitis. Bremen: UNI-MED, 1999:112–8.
37. Wormser GP, Nadelman RB, Datwyler RJ i sur. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 1):S1–4.
38. Golubić D, Hegedus-Jungvirth M, Golubić R. Lajmska boreliozna u djece u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Pediatr Croat 2000;44:1251–155.