

# Erythema migrans – diagnostic challenges, procedures, and treatment

## Rumień wędrujący – problemy diagnostyczne, postępowanie i leczenie

Aleksandra Kocbach-Przudzik<sup>1</sup>, Anna Botulińska<sup>1</sup>, Agnieszka Markiewicz<sup>2</sup>, Agnieszka B. Owczarczyk-Saczonek<sup>2</sup>, Piotr Kocbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Department of Infectious Diseases in Ostroda, Medical College, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, Medical College, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

<sup>1</sup>Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych w Ostródzie, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 625–633

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.92735>

### ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
lek. Agnieszka Markiewicz  
Klinika Dermatologii,  
Chorób Przenoszonych Drogą  
Płciową  
i Immunologii Klinicznej  
*Collegium Medicum*  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski  
ul. Wojska Polskiego 30  
10-229 Olsztyn, Polska  
tel.: +48 602 658 879  
e-mail: agaen@wp.pl

Lyme borreliosis is the most known and frequent disease caused by ticks. This disease may be limited to the skin, involve muscle and articular system, the heart, or the nervous system. Erythema migrans is a skin manifestation of an early Lyme borreliosis. Physicians specializing in infectious diseases, family doctors and dermatologists deal with treating the erythema. Its diagnosis is made on the basis of clinical presentation and patient's history. Seldom is it easy since skin lesions may resemble other diseases, and the patient often fails to associate the lesion with a tick bite. This article presents interesting examples of atypical manifestations of erythema migrans, and discusses differential diagnostics. Moreover, the work shows diagnostic possibilities and therapeutic recommendations regarding the disease.

### STRESZCZENIE

Borelioza z Lyme jest najbardziej znaną i najczęstszą chorobą odkleszczową, która może ograniczać się do zajęcia skóry, obejmować układ stawowo-mięśniowy, serce lub układ nerwowy. Rumień wędrujący jest skórą manifestacją wczesnej boreliozy. Jego leczeniem zajmują się lekarze specjaliści chorób zakaźnych, lekarze rodzinni, a także dermatolodzy. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wywiadu. Często nie jest to łatwe, bo zmiany na skórze mogą przypominać inne choroby, a pacjent może nie kojarzyć objawów z ukłuciem przez kleszcza. Przedstawiamy interesujące przykłady nietypowych obrazów klinicznych rumienia wędrującego z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej. Ponadto prezentujemy możliwości diagnostyczne oraz zalecenia terapeutyczne dotyczące tej choroby.

**Key words:** Lyme borreliosis, erythema migrans, Lyme disease, tick bite.

**Słowa kluczowe:** borelioza, rumień wędrujący, choroba z Lyme, ukłucie przez kleszcza.

## INTRODUCTION

Lyme borreliosis is the most known and frequent disease caused by ticks whose course may be limited to the skin, involve muscle and articular system, the heart, or the nervous system. The first cases of the disease were diagnosed and described in 1976 after arthritis and skin lesions were observed in children bitten by ticks nearby Lyme, Connecticut, USA [1].

Gram-negative bacteria, spirochetes from the genus *Borrelia*, whose natural reservoir includes over 300 mammal species and some bird species [2], are the etiological factor, whereas ticks of the genus *Ixodes* are the disease vectors. There is no confirmation of a possibility to transmit the infection to humans by insects or sexually; it is not a foodborne disease and cannot be transmitted via blood transfusion. *Borrelia* spirochetes mainly populate tick's intestines, and when the tick feeds they proliferate numerously and get to salivary glands by blood. Humans are most often infected through tick's saliva during the bite, but the contact of arachnid's intestinal contents with damaged skin may also lead to an infection [3]. It should be emphasized that not every bite by an infected tick leads to development of Lyme borreliosis – the likelihood increases with feeding time, and reaches almost 100% only on the third day [2]. Ticks are characterized by three life-cycle stadia, and they need host's blood to move from one stage of life to another, what falls in springtime and summertime. At that time, humans are most often accidentally infected, and the smallest developmental form, the nymph, is credited with the biggest contribution in that process.

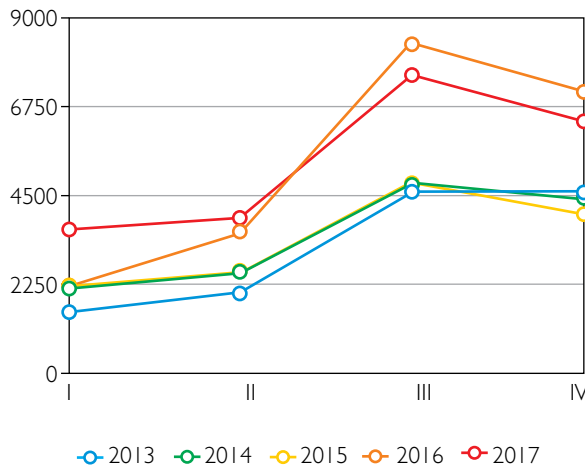
Lyme borreliosis appears in the entire northern hemisphere, and the highest incidence rate is observed in north-western states in the US, Central Europe, Scandinavia, and Russia. In Poland ticks live in the entire country. Most often they populate moist deciduous and mixed forests with a rich undergrowth layer. It is believed that none of the regions in Poland is free from infected ticks [4]. In 2017 the highest incidence rates were recorded in the following voivodeships: Lesser Poland, Silesia, and Mazovia. During the first year of registering the Lyme borreliosis incidence, i.e. 1996, the National Institute of Hygiene (NIH) recorded 751 cases, and the incidence rate was 1.9/100 000. Almost twenty years later, in 2017 in Poland the number of cases increased almost thirtyfold and reached 21,516, whereas the incidence rate was 56/100 000. The highest incidence was in north-eastern Poland, in Podlaskie Voivodeship – 130.1/100 000, and it is estimated that in this region even up to 30% of tick population is infected with spirochetes (NIH). Lyme borreliosis shows a clear seasonality. The largest number of cases is reported in

## WPROWADZENIE

Borelioza z Lyme jest najbardziej znaną i najczęstszą chorobą odkleszczową, która może ograniczać się do zajęcia skóry, obejmować układ stawowo-mięśniowy, serce lub układ nerwowy. Pierwsze przypadki rozpoznano i opisano w 1976 roku po obserwacji zapalenia stawów i zmian skórnych wśród dzieci ukłutych przez kleszcze w Stanach Zjednoczonych w okolicy miasta Lyme w stanie Connecticut [1].

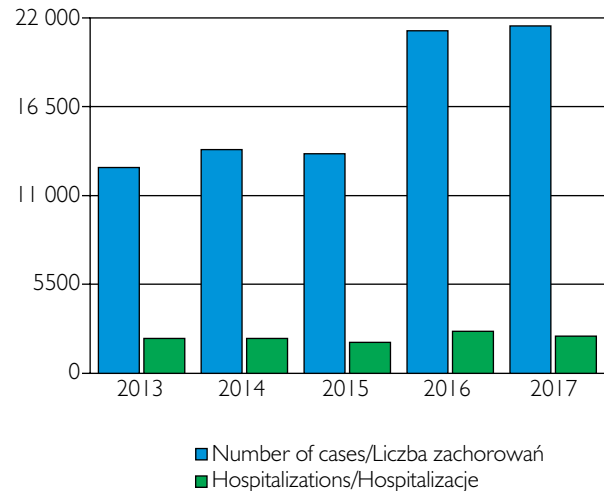
Czynnikiem etiologicznym są Gram-ujemne bakterie typu krętki z rodziny *Borrelia*, których rezerwuarem jest ponad 300 gatunków ssaków i niektóre gatunki ptaków [2], a wektorem kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Nie potwierdzono możliwości przeniesienia zakażenia na człowieka przez owady ani drogą płciową, pokarmową lub poprzez transfuzję krwi. Krętki *Borrelia* zasiedlają głównie jelita kleszcza, a w czasie żerowania licznie mnożą się i poprzez krew przedstawiają do gruczołów ślinowych. Do zakażenia człowieka najczęściej dochodzi poprzez ślinę kleszczy w trakcie ukąszenia, ale też przez kontakt treści jelitowej pajęczaka z uszkodzoną skórą [3]. Należy podkreślić, że nie każde ukłucie przez zakażonego kleszcza prowadzi do rozwoju boreliozy, a prawdopodobieństwo wzrasta z upływem czasu żerowania i wynosi blisko 100% dopiero w trzeciej dobie [2]. Kleszcze przechodzą trzy stadia cyklu życiowego, a przed każdym przeobrażeniem muszą napić się krwi żywiciela, co przypada na okres wiosenno-letni. Wtedy też najczęściej dochodzi do przypadkowego zakażenia, przy czym największy udział przypisuje się najmniejszej formie rozwojowej – nimfie.

Borelioza występuje na półkuli północnej, a najwięcej zachorowań obserwuje się w północno-wschodnich stanach USA, w Europie Środkowej, Skandynawii i Rosji. W Polsce kleszcze zamieszkują na całym obszarze kraju. Najczęściej są to wilgotne lasy liściaste i mieszane z bogatą warstwą podszycia. Uważa się, że w Polsce nie ma rejonu wolnego od zakażonych kleszczy [4]. W 2017 roku największą zachorowalność odnotowano w województwach: małopolskim, śląskim oraz mazowieckim. W pierwszym roku rejestracji zachorowań na boreliozę przez Państwowy Zakład Higieny (PZH), tj. w 1996 roku, odnotowano 751 przypadków, zapadalność wyniosła wówczas 1,9/100 000. Ponad 20 lat później, w 2017 roku, w Polsce roczna liczba zachorowań wzrosła niemal 30-krotnie i wyniosła 21 516, a zapadalność 56/100 000. Największa zapadalność wystąpiła w północno-wschodniej Polsce, w województwie podlaskim – 130,1/100 000. Jednocześnie szacuje się, że w tym regionie Polski nawet do 30% populacji kleszczy jest zakażonych krętkami (PZH). Borelioza cechuje się wyraźną sezonowością. Najwięcej zachorowań co roku odnotowuje się w III kwartale i jest



**Figure 1.** The number of Lyme borreliosis cases in Poland in 2013–2017

**Rycina 1.** Liczba zachorowań na boreliozę w Polsce w latach 2013–2017



**Figure 2.** The number of cases and hospitalizations in 2013–2017

**Rycina 2.** Liczba zachorowań i hospitalizacji w latach 2013–2017

the third quarter every year, and it is about 36% of all Lyme disease cases reported and recorded in the NIH. The seasonality was stable in 2013–2017 (fig. 1). Within the last 5 years, the number of hospitalizations decreased and it was required for about 12% of cases infected with *Borrelia spirochetes* (fig. 2).

to średnio 36% wszystkich przypadków choroby z Lyme zgłoszonych i zarejestrowanych w PZH. Sezonowość ta była stabilna w latach 2013–2017 (ryc. 1). W ostatnich 5 latach zmniejszyła się liczba hospitalizacji, wymagało jej średnio 12% pacjentów zakażonych krętkiem *Borrelia* (ryc. 2).

## ERYTHEMA MIGRANS

Erythema migrans (EM) is a skin lesion that usually appears after 3–30 days after a tick bite, although sometimes this time may be extended up to 3 months. A typical EM is well-separated from the healthy skin and has a characteristic clearing in the middle, and therefore, it is sometimes called a bull's eye erythema. Its diameter should exceed 5cm, its shape is irregular, however, it may depend on the site, and then, it may be oblong or oval (fig. 3). Erythema migrans disappears spontaneously after about 3–4 weeks and does not leave a trace. However, in some cases it was observed that EM left a scar or a hyperpigmentation. EM is rarely accompanied by inflammatory symptoms such as: increased body temperature (39%), headaches (42%), joint pain (44%), muscle pain (44%), and general feeling of being unwell (54%) [5]. Importantly, EM is a pathognomonic sign; in case of typical forms, anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies detection is not necessary, and after the diagnosis, treatment must be absolutely commenced. After proper therapy with antibiotics, EM should disappear within a couple of days; however, it is not equal with the elimination of the infection. In unclear cases, an immunoserological examination for *B. burgdorferi* should be performed, but not earlier than 2 weeks from the EM appearance. A skin lesion that appears 48 hours after the bite and

## RUMIEŃ WĘDRUJĄCY

Rumień wędrujący (*erythema migrans* – EM) to zmiana skórna pojawiająca się z reguły po 3–30 dniach od ukłucia przez kleszcza, choć czasem okres ten może wydłużyć się do 3 miesięcy. Typowy rumień wędrujący jest dobrze odgraniczony od skóry zdrowej i ma charakterystyczne przejaśnienie w środku, dlatego niekiedy nazywany jest okiem byka (*bull's eye*). Jego średnica powinna przekraczać 5 cm, a kształt jest regularny, jednak w zależności od miejsca wystąpienia może być podłużny lub owalny (ryc. 3). Rumień wędrujący zanika samoistnie po ok. 3–4 tygodniach, nie pozostawiając śladu. Obserwowano jednak przypadki, w których zejście rumienia pozostawiało bliznę lub przejaśnienie. Rumieniowi nierzadko towarzyszą objawy zapalenia, takie jak podwyższona temperatura (39%), bóle głowy (42%), bóle stawów (44%), bóle mięśni (44%) i ogólne złe samopoczucie (54%) [5]. Ważne jest, że EM to objaw patognomoniczny, w postaciach typowych wykrywanie przeciwciał anty-*Borrelia burgdorferi* nie jest konieczne i po jego rozpoznaniu należy bezwzględnie włączyć leczenie. Po prawidłowo zastosowanej antybiotykoterapii EM powinien ustąpić w ciągu kilku dni, jednak nie jest to równoznaczne z eliminacją zakażenia. W wątpliwych przypadkach można wykonać badania immunoserologiczne w kierunku *B. burgdorferi*, ale nie wcześniej niż po 2 tygodniach od pojawienia się EM. Zmiana skórna,



**Figure 3.** A well-defined erythematous lesion with a characteristic clearing

**Rycina 3.** Zmiana w postaci dobrze odgraniczonego rumienia z charakterystycznym przejaśnieniem w centrum



**Figure 4.** An extensive erythematous lesion with an oedema

**Rycina 4.** Rozległa zmiana o charakterze rumieniowo-obrzękowym

has a diameter below 5 cm speaks against the diagnosis. Yet, the patient is obliged to observe the skin for a month [6].

Referenced literature describes a form of early, diffused Lyme borreliosis, which is called erythema migrans multiplex, and caused by spirochete spread via blood vessels. Skin lesions are different in appearance from a typical EM since they lack a central clearing and they are smaller in size [7]. Moreover, they appear from a couple of days up to a couple of weeks after an erythema migrans occurs. It should be emphasized that they do not occur often, and involve about 4–8% of the infected; they are more common in children than adults. An untreated EMM disappears after a couple of weeks, whereas a treated one should subside after a couple of days [5, 8].

## DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

Erythema migrans does not always have a characteristic clinical picture. Despite the fact that it is diagnosed only on the basis of typical morphology, it sometimes causes major issues. In such cases, patient's history, in which the patient reports a tick bite, is of key importance. However, some patients fail to notice or remember such events.

In case of a suspected ECM lesion, differential diagnostics should be performed with regard to presented symptoms.

### Example 1

In case of erythematous lesions with oedema and a large infiltrative component, differential diagnostics should consider inflammation of subcutaneous tissue, including the most common one that is secondary to a streptococcus infection (fig. 4).

która pojawiła się do 48 godzin po ukąszeniu, o średnicy poniżej 5 cm świadczy przeciwko rozpoznaniu. Nie zwalnia to jednak pacjenta z miesięcznej obserwacji skóry [6].

W piśmiennictwie opisuje się postać wczesnej, rozsiaanej boreliozy, określanej mianem rumienia wędrującego mnogiego (*EM multiplex* – EMM), spowodowanej rozsiewem krętków poprzez naczynia krwionośne. Zmiany skórne różnią się wyglądem od typowego EM, ponieważ nie mają centralnego przejaśnienia oraz są mniejsze [7]. Ponadto pojawiają się od kilku dni do kilku tygodni po wystąpieniu rumienia wędrującego. Warto podkreślić, że występują one rzadko, u ok. 4–8% zakażonych, częściej u dzieci niż u dorosłych. Nieleczony EMM zanika po kilku tygodniach, natomiast leczony powinien ustąpić po kilku dniach [5, 8].

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Rumień wędrujący nie zawsze ma charakterystyczny obraz kliniczny. Mimo że jego rozpoznanie ustala się jedynie na podstawie typowej morfologii, czasem może to stanowić duży problem. W takim przypadku ważny jest wywiad, w którym pacjent podaje ukłucie kleszcza. Jednak część osób nie zauważa bądź nie pamięta tego zdarzenia.

W przypadku wystąpienia zmiany budzącej podejrzenie ECM należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w zależności od objawów.

### Przykład 1

W przypadku zmiany o charakterze rumieniowo-obrzękowym z dużym komponentem naciekowym w diagnostyce różnicowej powinno się uwzględnić zapalenie tkanki podskórnej, w tym najczęstsze – w przebiegu infekcji paciorkowcowej (ryc. 4).

	EM	Erysipelas/Róża
For/Za	Tick bite or a visit to the forest/garden within the last weeks in patient's history/Wywiad ukłucia przez kleszcza lub wizyta w lesie lub ogrodzie w ostatnich tygodniach No similar skin lesions in patient's history/Brak wcześniejszego wywiadu podobnych zmian skórnych	Short history and sudden appearance of the lesion/ Krótki wywiad, nagle pojawienie się zmiany No skin lesions in earlier history/Brak wcześniejszego wywiadu zmian skórnych Increased temperature, infiltration, pain/Ucieplenie, naciek, bolesność
Against/Przeciw	Lack of typical morphology (lesion > 5 cm; erythematous; expands circumferentially)/Brak typowej morfologii (zmiana > 5 cm, rumieniowa, szerząca się obwodowo)	Lack of significantly increased exponents of inflammation (CRP, ESR)/Brak istotnie podwyższonych wykładników stanu zapalnego (CRP, OB) Lack of high fever with a sudden beginning and shivers/Brak wysokiej temperatury o nagłym początku i dreszczy

### Example 2

In some cases, EM may be characterized by a large infiltration and small diameter (< 5 cm) (fig. 5). Differentiation should take into account the site of the inflammatory lesion – abscess/boil/condition post an insect bite (a reaction to bite *per se*, and not an inflammation associated with that). Differentiating from the latter might be especially difficult and often requires laboratory diagnostics.

### Przykład 2

W niektórych przypadkach EM może charakteryzować się dużym naciekiem, ale niewielką średnicą (< 5 cm) (ryc. 5). W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę zlokalizowaną zmianę zapalną – ropień lub czyrak, a także stan po ukąszeniu przez owada (*per se*, odczyn na ukąszenie, a nie zakażenie z nim związane). Odróżnienie EM od tej ostatniej zmiany może być wyjątkowo trudne i często wymaga diagnostyki laboratoryjnej.

	EM	Abscess/boil/reaction post a bite/ Ropień, czyrak lub odczyn po ukąszeniu
For/Za	Tick bite or a visit to the forest/garden within the last weeks in patient's history/Wywiad ukłucia przez kleszcza lub wizyta w lesie albo ogrodzie w ostatnich tygodniach No similar skin lesions in patient's history/Brak wcześniejszego wywiadu podobnych zmian skórnych Positive IgM/IgG of <i>Borrelia</i> (ELISA); confirmed IgM/IgG <i>Borrelia</i> (Western blot test)/Dodatnie IgM/IgG <i>Borrelia</i> (test Elisa) potwierdzone IgM/IgG <i>Borrelia</i> (test Western blot)	Sudden appearance of the lesion/Nagle pojawienie się zmiany Presence of a lesion resembling a spot, blister, erosion in the middle that could be a bite site or an opening of a hair follicle/Obecność zmiany w postaci krostki, pęcherzyka, nadżerki w centrum, odpowiadającej miejscu ukąszenia lub ujściu mieszka włosowego Negative IgM/IgG of <i>Borrelia</i> (ELISA)/Ujemne IgM/IgG <i>Borrelia</i> (test ELISA)
Against/Przeciw	Small diameter of the lesion/Mała średnica zmiany No annular system/Brak układu obrączkowatego	Lack of general symptoms/Brak objawów ogólnych Negative microbiological culture of the smear/aspirate from the lesion/Ujemny posiew mikrobiologiczny wymazu lub aspiratu ze zmiany



Figure 5. A small infiltrative lesion

Rycina 5. Mała zmiana naciekowa



Figure 6. A spot-like annular lesion with exfoliation

Rycina 6. Zmiana w postaci plamy o układzie obrączkowatym ze złuszczeniem

**Example 3**

If a lesion resembles textbook descriptions of EM, when an infiltration is rarely observed and the lesion is erythematous, there are still a couple of disease entities that should be remembered about. A spot-like with an annular system may resemble a focus of smooth skin mycosis (fig. 6).

**Przykład 3**

Kiedy mamy do czynienia ze zmianą nieco bardziej przypominającą książkowe opisy EM, w przypadku którego rzadko obserwuje się naciek, raczej o charakterze rumieniowym, nadal należy pamiętać o kilku jednostkach chorobowych. Zmiana mająca postać plamy o układzie obrączkowatym może przypominać ognisko grzybicy skóry gładkiej (ryc. 6).

	EM	Smooth skin mycosis/Grzybica skóry gładkiej
For/Za	An erythema that expands circumferentially/ Rumień szerzący się obwodowo	Marginal scaling at the rim and/or in the centre/Złuszczenie kolnierzykowane na obwodzie i/lub w centrum Possible pustules at the sites where the lesion expands circumferentially/Możliwe krostki w miejscach obwodowego szerzenia się zmiany Contact with pets in patient's history/Wywiad kontaktu ze zwierzętami domowymi Lesions are often multiple/Często zmiany mnogie
Against/Przeciw	Appearance of multiple lesions decreases the likelihood of ECM (however, it cannot exclude the diagnosis ECM multiplex)/Pojawienie się zmian mnogich zmniejsza prawdopodobieństwo ECM (choć wyklucza rozpoznania ECM multiplex)	Negative direct scrape test from the skin with KOH/Ujemne bezpośrednie badanie zeszkrobin ze skóry z KOH Negative mycological culture/Ujemny posiew mykologiczny

**Example 4**

Erythema migrans may take a form of an infiltrative lesion covered in numerous blisters that expand circumferentially (fig. 7). It is a completely atypical morphology, and it usually brings to mind other skin diseases, such as localized phototoxic contact reaction after e.g. ketoprofen, or less often – annular pustular psoriasis.

**Przykład 4**

Rumień wędrujący może mieć postać zmiany naciekowej pokrytej licznymi, szerzącymi się obwodowo pęcherzykami (ryc. 7). Jest to morfologia zupełnie nietypowa i raczej kojarzy się z innymi chorobami skóry, np. zlokalizowanym kontaktowym odczynem fototoksycznym po ketoprofenu lub – rzadziej – łuszczycą typu *annular pustular psoriasis*.

	EM	Phototoxic reaction/ Odczyn fototoksyczny	Annular pustular psoriasis
For/Za	Vesicular lesions at the rim/ Zmiany pęcherzykowe na obwodzie Tick bite or a visit to the forest/garden within the last weeks in patient's history/Wywiad ukłucia przez kleszcza lub wizyta w lesie lub ogrodzie w ostatnich tygodniach No similar skin lesions in patient's history/Brak wcześniejszego wywiadu podobnych zmian skórnych	History of using photosensitizing preparations, e.g. ketoprofen, at a given site or sun exposure during the last weeks/Wywiad stosowania w ostatnich tygodniach w danej lokalizacji preparatów fotouczulających, np. ketoprofenu, oraz ekspozycji na słońce Large infiltrate, numerous blisters that may develop <i>de novo</i> in weeks after the stimulus' effect/Duży naciek, liczne pęcherzyki, które mogą powstawać <i>de novo</i> wiele tygodni po zadziałaniu bodźca Good results of treatment with topical or systemic glucocorticosteroids/Dobry efekt leczenia glikokortykosteroidami miejscowo lub ogólnoustrojowo	Erythematous annular lesion with pustules visible at the rim/ Zmiana rumieniowa o układzie obrączkowatym z widocznymi krostkami na obwodzie Skin lesions with a similar morphology or typical psoriatic morphology in patient's past medical history/Wywiad zmian skórnych o podobnej morfologii lub o typowej morfologii łuszczycowej w przeszłości
Against/Przeciw		Lesions at sites exposed to UV/Zmiany w miejscach ekspozycji na UV Irregular pattern/Układ nieregularny	More numerous, diffused lesions/ Zmiany bardziej liczne, rozsiane Concurrent epidermal exfoliation/ Towarzyszące złuszczenie naskórka



**Figure 7.** An infiltrative lesion with numerous blisters that expand circumferentially

**Rycina 7.** Zmiana naciekowa z licznymi szerzącymi się obwodowo pęcherzykami

## DIAGNOSTICS

As it has been mentioned before, diagnosing EM requires an antibiotic therapy to be commenced, and in such cases it is not necessary to perform serological diagnostics. Yet, polymerase chain reaction (PCR) method being a molecular biology technique may be used in case of EM (a sample taken from the skin lesion), when serological identification is not possible due to the window period. Even though the method is characterized by high sensitivity, it is not recommended due to the lack of standards [9].

Laboratory diagnostics of other Lyme borreliosis form is always two-step. At first, ELISA is used to detect the presence of serum antibodies. Specific IgM antibodies appear in blood about 3–4 weeks from the infection and disappear within half a year, but in some individuals they may continue to be present even several years after the treatment. Specific IgG antibodies are detectable after 6–8 weeks after the infection, and they may be present for years despite a successful antibiotic therapy. If the enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, is negative, the patient does not have Lyme borreliosis. Because the assay is sensitive, but not specific, it often gives a false positive result in other infections, e.g. syphilis, retrovirus infection, Epstein-Barr virus, leptospirosis, multiple sclerosis, or connective tissue diseases [10]. Therefore, when the result is positive yet doubtful, the second stage is crucial, i.e. a conformational test based on Western blot analysis that is characterized by up to 100% specificity [11].

Other microbiological tests, both direct and indirect, are of no importance to diagnose the disease. The following are not recommended: determination of CXCL13 chemokines and B-lymphocytes concen-

## DIAGNOSTYKA

Jak wspomniano, rozpoznanie EM obliuguje do włączenia antybiotykoterapii i w takim przypadku nie jest konieczne wykonywanie diagnostyki serologicznej. Jednak technikę biologii molekularnej, jaką jest metoda łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), można zastosować właśnie w przypadku EM (wycinek pobrany ze zmiany skórnej), gdy identyfikacja serologiczna jest niemożliwa ze względu na okno serologiczne. Choć metoda ta charakteryzuje się wysoką czułością, nie jest zalecana ze względu na brak standaryzacji [9].

Diagnostyka laboratoryjna innych postaci boreliozy jest zawsze dwustopniowa. Rozpoczyna się od wykrywania obecności przeciwciał w surowicy metodą ELISA. Swoiste przeciwciała w klasie IgM pojawiają się we krwi średnio 3–4 tygodnie od zakażenia i zanikają w ciągu pół roku, ale u niektórych osób mogą utrzymywać się po leczeniu nawet kilka lat. Swoiste przeciwciała w klasie IgG są wykrywalne po 6–8 tygodniach od zakażenia, ale mogą utrzymywać się latami, nawet pomimo skutecznej antybiotykoterapii. Jeśli przesiewowy test immunoenzymatyczny ELISA jest negatywny, pacjent nie choruje na boreliozę. Ponieważ badanie jest czułe, ale nieswoiste, często daje wynik fałszywie dodatni w przypadku innych zakażeń, takich jak kiła, infekcja retrowirusowa, wirusem Epsteina-Barr, leptospiroza, stwardnienie rozsiane, kolagenoza [10]. Dlatego w razie uzyskania wyniku dodatniego lub wątpliwego rozstrzygający jest kolejny etap, czyli tzw. test potwierdzający, oparty na analizie Western blot, który charakteryzuje się swoistością nawet do 100% [11].

Inne badania mikrobiologiczne, bezpośrednio i pośrednio, nie mają znaczenia w rozpoznaniu cho-

tration; identification of *B. burgdorferi* antigens in CSF and urine (LUAT); search for cysts, spheroplasts, or L-forms of *B. burgdorferi*; assessment of CD57+/CD3 lymphocyte subpopulation; or lymphocyte transformation tests (LTTs). There is no scientific confirmation of their usefulness [9].

## TREATMENT

Lyme disease treatment is based on antibiotic therapy. Polish Society of Epidemiologists and Infectious Disease Specialists prepared guidelines in 2015. Therapeutic procedures for EM are presented in table 1.

While administering antibiotics to EM-patients it is worth to remember that doxycycline should not be used in summertime, because it may cause hypersensitivity to light and photodermatoses may appear. Furthermore, it is contraindicated in pregnant women, breastfeeding women, and children younger than 12. It should be emphasized that azithromycin and clarithromycin are second-line antibiotics and they may be used only in EM-patients that have suffered from hypersensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics in the past, or when there are clear contraindications to use first-line antibiotics.

Polish Society of Epidemiologists and Infectious Disease Specialists does not recommend the following antibiotics for treating Lyme borreliosis: first-generation cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems, vancomycins, metronidazole, tinidazole, trimethoprim/sulfamethoxazole, benzylpenicillin, or fluconazole. Moreover, it is not recommended to use antibiotic therapies that last several months, repeat the therapies for a number of times, and use a combination of several kinds of antibiotics at the same time.

A common problem in clinical practice is prophylaxis involving antibiotic therapy. Specialists explicitly state that it may be used only when the patient meets all of the listed criteria: the patient experienced multiple tick bite while being in the endemic region

roby. Nie są zalecane: oznaczanie stężenia chemokin CXCL13 i limfocytów B, identyfikacja antygenów *B. burgdorferi* w CSF i moczu (LUAT), poszukiwanie cyst, sferoplastów lub L-forms *B. burgdorferi*, ocena subpopulacji limfocytów CD57+/CD3 lub test transformacji limfocytów (LTT). Wynika to z braku naukowego potwierdzenia ich przydatności [9].

## LECZENIE

Leczenie choroby z Lyme opiera się na antybiotykoterapii. Zalecenia zostały przygotowane przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w 2015 roku. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z EM przedstawiono w tabeli 1.

Zalecając antybiotyki pacjentom z EM, warto pamiętać, że doksycykliny nie powinno się stosować w okresie letnim, ponieważ może wywoływać nadwrażliwość na światło i wystąpienie fotodermatoz. Ponadto jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz u dzieci poniżej 12. roku życia. Należy zaznaczyć, że azytromycyna i klarytromycyna są antybiotykami drugiego wyboru i można je zastosować wyłącznie u pacjentów z EM, u których wystąpiła nadwrażliwość na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe w przeszłości lub istnieją inne wyraźne przeciwwskazania do zastosowania antybiotyków pierwszego wyboru.

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych nie zaleca stosowania w leczeniu boreliozy takich antybiotyków, jak cefalosporyny pierwszej generacji, fluorochinolony, karbapenemy, wankomycyna, metronidazol, tinidazol, trimetoprim-sulfametoksazol, benzylopenicylina i flukonazol. Ponadto nie jest wskazane stosowanie wielomiesięcznych kuracji antybiotykowych, wielokrotne ich powtarzanie oraz przyjmowanie kilku rodzajów antybiotyków jednocześnie.

Częstym problemem w praktyce klinicznej jest profilaktyczna antybiotykoterapia. Ekspertki jednoznacznie uznają, że można ją zastosować wyłącznie wtedy, gdy spełnione są wszystkie wymienione kryteria: w przypad-

Table 1. Therapeutic procedures for erythema migrans

Tabela 1. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z rumieniem wędrującym

Drug/Lek	Daily dose/ Dawka dzienna	Route of administration/ Droga podania	Treatment duration [days]/ Czas leczenia [dni]
Amoxicillin/Amoksycylina	3 × 500 mg or/lub 2 × 1000 mg	Oral/Doustna	14–28
Doxycycline/Doksycyklina	2 × 100 mg	Oral/Doustna	14–28
Cefuroxime/ Cefuroksym	2 × 500 mg	Oral/Doustna	14–28
Azithromycin*/ Azytromycyna*	1 × 500 mg	Oral/Doustna	7–10
Clarithromycin*/ Klarytromycyna*	2 × 500 mg	Oral/Doustna	14–21



and he/she was not from the region. In such a case, 200 mg of doxycycline should be used once. However, it should be highlighted that such prophylaxis should be considered individually [9].

## CONCLUSIONS

Erythema migrans is a symptom that may cause a number of challenges, both diagnostic and therapeutic. The knowledge of diverse clinical presentations and guidelines regarding diagnostic and therapeutic procedures significantly facilitates clinical work of dermatologists.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ku mnogiego pogryzienia przez kleszcze podczas pobytu na obszarze endemicznym u osoby spoza tego rejonu. W takiej sytuacji należy zastosować 200 mg doksycykliny jednorazowo, jednak profilaktyka taka powinna być rozpatrywana indywidualnie [9].

## WNIOSKI

Rumień wędrujący to objaw, który może stwarzać wiele problemów zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych. Znajomość różnorodnych obrazów klinicznych, a także zaleceń dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego stanowi istotne ułatwienie w pracy klinicznej dermatologa.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## References

### Piśmiennictwo

1. **Streere A.C.:** Lyme borreliosis in 2005, 30 years after initial observations in Lyme Connecticut. *Wien Klin Wochenschr* 2006, 118, 625-633.
2. **Flisiak R.:** Borelioza z Lyme. [In]: *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. J. Cianciara, J. Juszczyk (eds.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, 473-485.
3. **Krzymczanik D., Sińczuk-Walczak H., Wittczak T., Cyran A., Pałczyński D., Walusiak-Skorupa J.:** Borelioza w praktyce lekarza medycyny pracy. *Med Pr* 2012, 63, 483-492.
4. **Dziubek Z.:** Krętkowice. In: *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Z. Dziubek (ed.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 208-215.
5. **Steere A.C.:** Lyme disease. *N Engl J Med* 2001, 345, 115-125.
6. **Flisiak R., Pancewicz S.:** Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przeł Epidemiol* 2008, 62, 193-199.
7. **Streere A.C., Broderick T.F., Malawista S.E.:** Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am J Epidemiol* 1978, 108, 312-321.
8. **Grzeszczuk A.:** Borelioza w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.
9. **Pancewicz S.A., Garlicki A.M., Moniuszko-Malinowska A., Zajkowska J., Kondrusik M., Grygorczuk S., et al.:** Diagnosis and treatment of tick-borne diseases. Recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przeł Epidemiol* 2015, 69, 309-316.
10. **Kmieciak W., Ciszewski M., Szewczyk E.:** Tick-borne diseases in Poland: prevalence and difficulties in diagnostics. *Med Pr* 2016, 67, 73-87.
11. **Engstrom S., Shoop E., Johnson R.:** Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1995, 33, 419-427.

Received: 7.12.2018

Accepted: 7.08.2019

Otrzymano: 7.12.2018 r.

Zaakceptowano: 7.08.2019 r.

## How to cite this article

Kochbach-Przudzik A., Botulińska A., Markiewicz A., Owczarczyk-Saczonek A.B., Kochbach P.: Erythema migrans - diagnostic challenges, procedures, and treatment. *Dermatol Rev/Przeł Dermatol* 2019, 106, 625-633. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.92735>.