

Enfermedad de Lyme y su espectro expandido

Carlos Torres, Michael Levin

La enfermedad de Lyme se puede manifestar por compromiso de diferentes órganos incluyendo la piel, el sistema nervioso central y el sistema musculoesquelético. Reportamos los casos de seis niños entre los seis y los 15 años de edad, vistos en una única institución, quienes ilustran las variadas manifestaciones de la enfermedad en sus fases aguda y crónica y las dificultades en su diagnóstico diferencial. En cuatro casos, la entidad fue adquirida en el Reino Unido, y en dos en países diferentes. El diagnóstico y tratamiento de los pacientes con una forma de presentación aguda y sintomatología típica es relativamente fácil, pero la presencia de manifestaciones atípicas y curso crónico de la enfermedad en niños puede presentar retos considerables al clínico.

INTRODUCCION

El término enfermedad de Lyme fue acuñado en la literatura médica, con la descripción de un grupo de pacientes con compromiso articular que simulaban artritis reumatoide en los años setenta, en la ciudad de Oíd Lyme, Connecticut (1). Desde entonces, se ha convertido en un importante problema en poblaciones adulta y pediátrica en muchas áreas del mundo (2).

El organismo causante, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* se identificó en 1982 (3). Desde entonces se ha aislado de la -sangre, piel, líquido cefalorraquídeo (LCF), líquido sinovial, corazón y tejido muscular de los pacientes infectados. Con el desarrollo de pruebas para detectar anticuerpos contra el organismo, se ha demostrado que diferentes síndromes clínicos son causados por el mismo

patógeno. Estos incluyen el eritema crónico migrans (ECM), conocido en Europa desde principios de siglo, la meningitis crónica linfocítica o síndrome de Banwarth y la artritis y carditis de Lyme.

La infección se transmite por la mordedura del *Ixodes dammini*, y otros tipos de garrapatas, y los huéspedes naturales son el venado y otros mamíferos pequeños. En los casos típicos, se han descrito tres estadios de enfermedad (4): en el primero, luego de la mordedura de la garrapata aparecen las lesiones típicas del ECM acompañadas de síntomas sistémicos leves; en el segundo, las manifestaciones neurológicas centrales y periféricas, articulares, cardíacas y musculoesqueléticas son prominentes; y finalmente el tercer estadio se caracteriza por una presentación crónica con tendencia a las recaídas que generalmente afecta al sistema nervioso central y las articulaciones. Esta diversidad de signos y síntomas ha llevado a denominar a esta enfermedad como el "último gran imitador" (5).

Mientras que el diagnóstico es relativamente fácil en los casos clásicos, puede ser extremadamente difícil en los pacientes que se presentan sin una clara historia de mordedura de garrapata o ECM. El diagnóstico serológico es difícil con las pruebas disponibles actualmente, por su baja sensibilidad en las fases iniciales de la enfermedad, su relativa incapacidad para distinguir enfermedad activa de la infección antigua y su especificidad variable (4-7).

Con el fin de ilustrar la extensión del espectro clínico de la enfermedad en niños y las dificultades diagnósticas informamos seis pacientes referidos a un solo centro desde febrero de 1988, en quienes la enfermedad de Lyme fue el diagnóstico definitivo o altamente presuntivo.

CASOS ILUSTRATIVOS

Caso 1

Un niño de 11 años, desarrolló dos lesiones maculares eritematosas en las mejillas que se ex-

Dres. Carlos Torres Martínez, Michael Levin: Unidad de Enfermedades Infecciosas, Departamento Académico de Pediatría, St Mary's Hospital Medical School, Londres.

Solicitud de separatas al Dr. Torres.

tendieron hasta afectar el pabellón auricular derecho y la región maxilar inferior ipsilateral, tomando una apariencia anular con palidez central y márgenes redondas pigmentadas. El paciente había estado en el sudeste asiático seis meses atrás y visitado un área forestal en el Reino Unido dos semanas antes de la admisión. No refería picadura de insectos. Las lesiones habían progresado a pesar de la administración de penicilina oral y se asociaban a síntomas de coriza leve. Su aspecto clínico era característico del ECM, por lo que fue tratado con tetraciclina oral. El cuadro hemático, velocidad de sedimentación y química sanguínea fueron normales y la serología para parvovirus, virus de Epstein-Barr, toxoplasma, enterovirus, sarampión y *Borrelia burgdorferi* fueron negativas. El esquema con tetraciclina se continuó por dos semanas con mejoría completa.

Caso 2

Un niño de nueve años consultó en septiembre de 1989 por fiebre, letargía y dolor lumbar de dos semanas de evolución. Había estado de vacaciones un mes antes en área forestal. Tres días antes de su ingreso presentó diplopía y vértigo.

Al examen se encontraron adenopatías cervicales, rigidez de cuello y compromiso del sexto par craneano derecho sin alteración de la conciencia. No presentaba evidencia de brote. El líquido cefalorraquídeo presentó 157 células mononucleares/mm³, con hiperproteinorraquia (0,56 g/L), y glucosa normal. El Gram, cultivo y antígenos rápidos para la detección de patógenos bacterianos fueron negativos. Se iniciaron cefuroxime y aciclovir, siendo este último discontinuado luego de 24 horas, en vista de la rápida mejoría de su condición. La asociación de parálisis de pares craneales con pleocitosis hicieron que se prolongara el manejo con cefuroxime por 10 días. Las pruebas serológicas y virológicas para gérmenes causantes de meningitis aséptica fueron negativas, con la excepción de una serología (ELISA) débilmente positiva para *Borrelia burgdorferi*. El Western blot para antígenos de *Borrelia* en la muestra de suero inicial resultó francamente positivo. En vista de los resultados el paciente recibió 10 días adicionales de tratamiento

con cefotaxime. Una nueva serología por ELISA un mes después del inicio del cuadro, confirmó niveles elevados de IgG contra la *B. burgdorferi*. Una muestra del control dos meses después fue negativa coincidiendo con desaparición de la sintomatología.

Caso 3

Un niño de nueve años desarrolló fiebre y cefalea durante el viaje de regreso luego de permanecer tres semanas en un área rural de Nueva Jersey en agosto de 1989. Dos semanas después aparecieron lesiones maculares múltiples en cara, cuello y extremidades, de color rojizo, anulares con centro pálido. Las lesiones fluctuaron en intensidad con recurrencias durante más de tres semanas y se acompañaron de síntomas sistémicos, incluyendo fiebre. Una semana después desarrolló descamación de la piel en las zonas distales de manos y pies. Durante el curso de la enfermedad recibió manejo sintomático. Ocho semanas luego del inicio de los síntomas, se administró amoxicilina oral al plantearse la posibilidad de enfermedad de Lyme.

A pesar de ello, el paciente continuó febril y desarrolló letargia, severas mialgias y artralgias y parestesias en brazos y piernas. El brote recurrió sobre la cara y el tronco con distribución en heliotropo. La serología (ELISA) IgG para *Borrelia burgdorferi* fue fuertemente positiva (más de 100 U/mL) con un Western blot negativo. En este momento fue remitido. Al momento del ingreso se encontraba deprimido y presentaba descamación intensa de las porciones distales de las cuatro extremidades (Figura 1). El único hallazgo neurológico positivo fue la ausencia de reflejos tendinosos en los miembros inferiores. Por la evolución, se administró un curso de ceftriaxone endovenoso. Una serología posterior persiste positiva, al igual que el Western blot.

Durante los 18 meses siguientes, el paciente persistió severamente deprimido e hipoactivo y sus reflejos tendinosos ausentes. La tomografía axial computarizada de cráneo y el electroencefalograma fueron normales, aunque los estudios de conducción nerviosa mostraron compromiso en

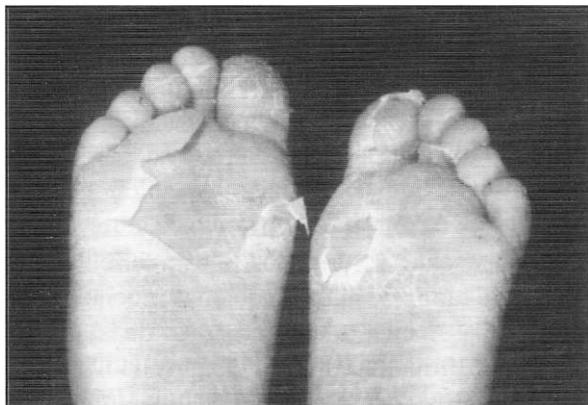


Figura 1. Paciente N° 3: descamación distal intensa de pies, característica descrita infrecuentemente en la enfermedad de Lyme.

parches de fibras motoras y sensitivas. Siquiatría inició tratamiento antidepresivo con el cual mejoró parcialmente.

Caso 4

Una niña de 15 años de edad consultó por debilidad progresiva y mialgias de tres años de evolución, que se iniciaron en 1985, luego de un estado gripal. Inicialmente se diagnosticó miastenia gravis y recibió tratamiento con piridostigmine, sin respuesta. Como síntomas asociados había presentado artralgiyas en rodillas y tobillos y cefalea severa. Investigaciones repetidas para entidades infecciosas, metabólicas, neurológicas, del tejido conectivo y siquiátricas, no fueron conclusivas.

En el momento de la remisión se encontraron debilidad muscular y artralgiyas difusas particularmente en caderas y rodillas. El factor reumatoideo fue positivo, con C3 y C4 bajos y detección de complejos inmunes circulantes. La IgG (ELISA) para *B. burgdorferi* fue débilmente positiva (28 U/mL) con IgM negativa. Ante la progresión, se consideró el diagnóstico de neuroborreliosis crónica y se administró un curso de dos semanas de ceftriaxone. Un mes más tarde los títulos de IgG habían disminuido a 18 U/mL (positivo mayor de 20 U/mL) y tres meses después se habían negativizado. Durante los siguientes 12 meses, hubo una mejoría progresiva en su condición, con aumento de la fuerza muscular, y del nivel de acti-

vidad. Persistían, sin embargo, síntomas articulares intermitentes, pero el factor reumatoideo y los complejos inmunes se negativizaron.

Caso 5

Un niño de 10 años nacido en Nueva Guinea, desarrolló artritis bilateral en rodillas y tobillos, dos semanas después de un cuadro febril con linfadenopatía y dolor faríngeo. Diversos exámenes para condiciones reumatológicas e infecciosas, revelaron solamente una prueba de Paul Bunnell positiva. Recibió cursos cortos de flucloxacilina, cefuroxime y agentes antiinflamatorios no esteroideos, sin aparente respuesta por lo que fue referido para estudio adicional.

Al examen se encontró inflamación importante de rodillas y tobillos, con hidrartrosis, dolor y limitación de movimientos. Los músculos de las extremidades inferiores presentaban atrofia importante (Figura 2). Presentaba además anemia leve (Hb 9,6 g/L) con VSG de 60 mm/hora y proteína C reactiva de 9.2 mg/dL. El factor reumatoideo y los autoanticuerpos fueron negativos, con niveles de complemento normales. Los títulos de antiestreptolisina O (ASTO) estaban en 80 u/mL, y la antiDNAsa B en 200 U/mL, con un Mantoux (1:10000) no reactivo y serologías para parvovirus, yersinia, brucella, toxoplasma, filarí, salmonella y sífilis, negativas. Un aspirado articular de la rodilla mostró abundantes células. El HLA B-27 fue positivo. Radiológicamente se en-



Figura 2. Paciente N° 5: es notable el compromiso articular bilateral en rodillas y la atrofia muscular generalizada.

contró osteoporosis y periartrosis. Los Rx de columna y pelvis fueron normales. El examen oftalmológico fue normal.

Se hizo un diagnóstico presuntivo de artritis reumatoidea juvenil seronegativa pauciartricular, manejándose con fisioterapia y naproxen. La serología IgG (ELISA) para *B. burgdorferi* se reportó fuertemente positiva (más de 100 U) con Western blot positivo. El estudio del LCR fue normal incluyendo la serología contra *B. burgdorferi*. Se decidió dar un curso de ceftriaxone IV de 10 días. Desde entonces mejoró consistentemente, aunque los signos de artritis persistieron y continuó requiriendo tratamiento con agentes antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia. Dos serologías posteriores se han ido negativizando.

Caso 6

Una niña de seis años procedente de una base militar en Alemania, consultó por una historia de dos meses de evolución de artralgiyas y artritis que afectaban predominantemente tobillos, rodillas y caderas. Era incapaz de ascender escaleras y los músculos de la cintura escapular se encontraban muy debilitados.

Adicionalmente desarrolló eritema leve en los pliegues ungueales y en los párpados. Había recibido un curso de seis semanas de naproxén e ibuprofén sin mejoría.

Inicialmente se hizo diagnóstico clínico de dermatomiositis, encontrándose en electromiografía un proceso miopático. La biopsia muscular era compatible con el diagnóstico. La creatinfosfoquinasa (CPK) mostró inicialmente niveles de 1411 U/L (normal 14-96 U/L). La IgM para *Coxsackie B* fue positiva, y las ASTO estaban elevadas (800 U/L). Se le inició prednisolona consiguiéndose alguna mejoría clínica y normalización en los valores de la CPK. Posteriormente se adicionó azatioprina. La Ig-5. *burgdorferi* fue francamente positiva en 57 U con Western blot "dudoso". Recibió un curso de dos semanas de ceftriaxone, en adición a la terapia inmunosupresora, presentando mejoría progresiva. Los valores de PCR y VSG disminuyeron hasta la normalidad. Una IgG por ELISA para *B. burgdorferi*, un mes

más tarde, fue positivo en 33.25 U. En el seguimiento la niña ha mejorado considerablemente pero no es claro si esto se atribuiría al tratamiento antibiótico o a la administración continua de esteroides y azatioprina.

DISCUSION

Los pacientes informados en esta serie ilustran el amplio rango de manifestaciones asociadas con o que se asemejan a la enfermedad de Lyme así como las dificultades en el diagnóstico y tratamiento de los casos atípicos.

El caso 1 se presentó con un brote característico de ECM. Aunque no se documentó picadura por garrapata, estuvo en un área forestal dos semanas antes del inicio de la enfermedad. El ECM usualmente se inicia cuatro a 20 días después de la exposición y sólo un tercio a la mitad de los pacientes recuerdan la picadura (5, 8). De 17% a 50% de los pacientes presentan lesiones múltiples (8, 9) asociadas a síntomas sistémicos como fiebre, lumbalgia, mialgias, trastornos gastrointestinales y odinofagia (9). La presencia de ECM clásico es diagnóstica de Lyme. Sin embargo, las pruebas serológicas son positivas sólo en un tercio de los pacientes con ECM en la fase aguda y pueden permanecer negativas en pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano (4,6). El establecimiento temprano de la terapia antimicrobiana apropiada en el curso de la enfermedad es muy efectiva y puede prevenir la progresión hacia estados más avanzados. Los estudios iniciales en Norteamérica mostraron que en adultos la tetraciclina oral era más efectiva que la penicilina (10). Informes posteriores de Alemania no encontraron diferencia significativa entre los dos antibióticos. Sin embargo, los pacientes tratados con tetraciclina desarrollan menos complicaciones a largo plazo (11). En niños menores de ocho años, la amoxicilina o la penicilina V son las drogas de elección.

El caso 2 que se presentó con meningitis aséptica y parálisis de pares craneales es un ejemplo de las complicaciones neurológicas agudas vistas en la segunda etapa de la enfermedad. La enfermedad de Lyme, ha emergido como una causa importante y tratable de meningitis aséptica. En 10 a 15% de los

pacientes la cefalea y la rigidez de nuca aparecen cuatro semanas después de la picadura de la garrapata. Setenta por ciento de los pacientes presenta manifestaciones encefalíticas como somnolencia, memoria pobre y cambios en el estado de ánimo (5, 12). El dolor radicular típico del síndrome de Bannwarth, comúnmente descrito en Europa, es visto raramente en niños (13). La parálisis de pares craneales puede ser la única manifestación de la enfermedad de Lyme o puede ocurrir en asociación con meningoencefalitis siendo el VII par (unilateral o bilateral) el más frecuentemente afectado, seguido de III, VI, V y el VIII (14). Christen en Suecia evidenció compromiso encefalítico en 16 de 27 niños consecutivos con parálisis facial periférica aguda y enfermedad de Lyme (13). Describieron además una relación entre el lado de la cara afectado y la picadura de la garrapata.

El tratamiento en los estados tempranos del compromiso neurológico es seguido frecuentemente por mejoría completa consistiendo en antibióticos intravenosos en todos los casos excepto en aquellos con parálisis facial aislada y LCR normal(4). Inicialmente se pensó que altas dosis de penicilina G eran muy efectivas (15); sin embargo, informes de aislamiento de la *Borrelia* del LCR después de la terapia acompañados de progresión de la enfermedad han puesto este concepto en duda. El ceftriaxone logra concentraciones tres a cuatro veces mayores que la concentración inhibitoria mínima para el organismo (16) y es preferible a la penicilina G en fases tardías o refractarias (17, 18). Dos estudios recientes han mostrado que el cefotaxime puede ser tan efectivo como el ceftriaxone (19, 20). En consecuencia una cefalosporina de tercera generación por dos semanas, es el tratamiento recomendado para la neuroborreliosis.

Los pacientes 3 y 4 son representativos de la fase neurológica crónica de la enfermedad. Actualmente existen varias series reportadas de pacientes que continúan refiriendo debilidad severa, fatiga, dolores musculares, cefalea y anomalidades neurosicológicas durante meses y aun años después del inicio de la enfermedad. Debido al carácter insidioso y variable de los síntomas y a la

falta frecuente de signos neurológicos definidos, el diagnóstico es difícil, y los pacientes pueden ser catalogados como si presentaran el síndrome de fatiga crónica postviral o alteraciones psicológicas primarias. Logigian (21) informó que de 27 pacientes con enfermedad de Lyme neurológica crónica y síntomas similares a los de los pacientes 3 y 4, 89% tenían encefalopatía, 70% polineuropatía y 4% leucoencefalitis detectada por resonancia magnética nuclear. Estas anomalías crónicas ocurrieron un mes a 14 años después del inicio de la enfermedad. El 37% de estos pacientes no mejoró, o recayó después de la mejoría inicial al terminar el curso de dos semanas de ceftriaxone parenteral. Estos hallazgos hacen recordar a la neurosífilis en la cual la infección latente o lentamente progresiva puede persistir por muchos años. En vista de la severidad de la enfermedad de Lyme neurológica crónica, el tratamiento vigoroso de la infección en sus fases iniciales está claramente justificado.

El compromiso articular crónico fue la manifestación que llevó a la descripción inicial de la enfermedad. Aunque más del 80% de los pacientes tienen dolor articular migratorio crónico en las fases iniciales, sólo el 10% desarrollan artritis crónica que simula la artritis reumatoidea juvenil. Este tipo de progresión ha sido asociada con los alelos HLA-DR2 y DR4 (22-24). El niño descrito como caso 5 tenía una progresión clínica indistinguible de la vista en la artritis reumatoidea juvenil pauciarticular seronegativa pero las pruebas de anticuerpos contra *B. burgdorferi* reportaron fuerte positividad. Puede ser difícil en estos casos saber si la enfermedad es causada por Lyme o si se trata de una serología falsamente positiva debido a las alteraciones inmunorregulatorias vistas en las artritis reumatoidea juvenil.

Se han encontrado anticuerpos contra *B. burgdorferi* en un número significativo de pacientes con artritis reactiva, particularmente aquellos con HLA B-27 (25). Es por lo tanto de interés que nuestro paciente 5 fuera positivo para este haplotipo. La respuesta al tratamiento en la artritis crónica es pobre. Sólo 22 de 60 pacientes en la serie reportada por Steere (23) mejoró durante el

tratamiento. La presencia de HLA DR4 fue asociada a la falta de respuesta a los antimicrobianos.

Como en los casos de artritis crónica, el hallazgo de una serología positiva en los pacientes con otros desórdenes inflamatorios incluyendo la dermatomiositis (caso 6), uveítis (26) o lupus sistémico es difícil de interpretar. Hay informes de pacientes con dermatomiositis clásica en los cuales se han encontrado espiroquetas en biopsias musculares (27, 28). En el caso 6 el significado de la serología positiva para Lyme no es claro, pues la mejoría clínica podría estar asociada con la administración de corticoides más que con los antibióticos.

El amplio espectro de síntomas ilustrado en estos casos y las dificultades en el diagnóstico presentan un reto para pediatras e internistas. Puesto que las pruebas diagnósticas están lejos de ser perfectas, un criterio clínico sólido y un alto índice de sospecha son necesarios para detectar los casos. Si bien en nuestro medio, no parecen existir los vectores conocidos como transmisores de la enfermedad, es conveniente el conocer las manifestaciones de la misma debido a las frecuentes migraciones y la facilidad de movilización entre diferentes regiones del mundo observadas actualmente.

SUMMARY

Lyme disease can manifest in variety of ways involving different organs including the skin, central nervous system and the musculoskeletal system. We describe the cases of six children between six and fifteen years of age seen in one institution. They illustrate the various presentations of this disease in the acute and chronic form and the difficulty in the differential diagnosis. In four cases, the disease was acquired in the United Kingdom and in two, in two different countries. The diagnosis and treatment in relatively easy when the presentation is acute and typical, but its diagnosis can be very challenging when the disease has consisted of atypical symptoms and has had a protracted course.

REFERENCIAS

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele PM. Lyme arthritis: an epidemic of pligoarticular arthritis in children and adults in 3 Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 7-17.
2. Schmid GP. The global distribution of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1985; **71**: 41-50.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwald E, Davies JP. Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; **216**: 1317-1319.
4. Steere AC. Lyme disease. *N Eng J Med* 1989; **321**: 586-596.
5. Stechenberg BW. Lyme disease: the latest great imitator. *Pediatr Infect Dis J* 1988; **7**: 402-409.
6. Shrestha M, Grodzicki RL, Steere AC. Diagnosing early Lyme disease. *Am J Med* 1985; **78**: 235-240.
7. Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G, Kuhbeck R, Barbour R, Kramer M. Antigenic variability of *Borrelia burgdorferi*. *Ann N Y Acad Sci* 1988; **539**: 126-143.
8. Williams CL, Strobino B, Lee A, Curran AS, Benach JL, Inamder S, Cristofaro R. Lyme disease in childhood: clinical and epidemiological features of 90 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; **9**: 10-14.
9. Berger BN. Dermatologic manifestations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; **11**, Suppl 6: S1474-S1481.
10. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal IH, Craft JE, De Sanna ET, Malawista SE. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; **99**: 22-26.
11. Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Ann N Y Acad Sci* 1988; **539**: 324-345.
12. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology* 1985; **35**: 47-53.
13. Christen HJ, Bartlau N, Hanefeld F, Eifert H, Thomssen R. Peripheral facial palsy in childhood Lyme borreliosis to be suspected unless proven otherwise. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**: 1219-1224.
14. Reik L, Steere AC, Bartenhogen NH, et al. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine* (Baltimore) 1979; **59**: 281-284.
15. Steere AC, Pachner AR, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease: successful treatment with high-dose intravenous penicillin. *Ann Intern Med* 1983; **99**: 767-772.
16. Cryan B, Wright DJM. Antimicrobial agents in Lyme disease. *J Antimicrob Chemother* 1990; **25**: 187-190.
17. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, et al. Ceftriaxone as effective treatment in refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987; **155**: 1322-1325.
18. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis: a randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; **i**: 1191-1194.
19. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sürgeel F, Einhäupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991; **163**: 311-318.
20. Pal GS, Baker JT, Wright DJM. Penicillin-resistant borrelia encephalitis responding on cefotaxime. *Lancet* 1988; **i**: 50-51.
21. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Eng J Med* 1990; **323**: 1438-1444.
22. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; **107**: 725-731.
23. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Eng J Med* 1990; **323**: 219-223.
24. Steere AC, Gibotsky A, Patarroyo ME, Winchester RJ, Jardin JA, Malawista SE. Chronic Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1979; **90**: 896-901.
25. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 1057-1064.
26. Winward KE, Smith JL, Culbertson WW, Paris-Hamelin A. Ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1989; **108**: 651-657.
27. Atlas E, Novak S, Duray PH, Steere AC. Lyme myositis: muscle invasion by *B. burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1988; **109**: 245-246.
28. Duray H. Clinical and pathologic correlations of Lyme disease. *Rev Infect Dis* 1989; **11** Suppl 6: 1487-1493.