

ЗНАЧАЈ ДИЈАГНОСТИКЕ НЕУРОБОРЕЛИОЗЕ У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

Ивана Келић

Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Центар за микробиологију, Београд, Србија

THE IMPORTANCE OF NEUROBORRELIOSIS DIAGNOSTIC IN THE REPUBLIC OF SERBIA

Ivana Kelić

Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanovic Batut”, Center for Microbiology, Belgrade, Serbia

Сажетак

Лајмска неуроборелиоза (ЛНБ) је најчешћи облик дисеминоване ЛБ у Европи. Реч је о болести коју преносе крпељи, а коју изазива комплекс *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bb). На тржишту су доступни бројни тестови за дијагностику неуроборелиозе, али ниједан није довољно поуздан да сам потврди дијагнозу ЛНБ. Мерење индекса антитела (AI), иако представља златни стандард, није у стању да разликује тренутну инфекцију од прележане. Подршка за дијагнозу се делимично може наћи у контроли концентрације CXCL-13, која се смањује након успешне терапије. Микробиолошко испитивање представља само додатну подршку при постављању дијагнозе ЛНБ, те се мора посматрати заједно са историјом излагања, клиничком презентацијом и другим лабораторијским резултатима.

Кључне речи: лајмска неуроборелиоза, интратекално лучење антитела, CXCL-13

Abstract

Lyme neuroborreliosis (LNB) is the most common disseminated form of LB in Europe. It is a tick transmitted disease, caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex (Bb). There are numerous tests on the market for neuroborreliosis diagnostics, but none is reliable enough to confirm the diagnosis of LNB alone. Measuring antibody index (AI), although a gold standard test, is unable to distinguish current infection from a resolved one. Support can partially be found in CXCL-13 concentration follow up, which will decrease after successful therapy. Microbiology testing is just a support in establishing LNB diagnosis, and must be considered in conjunction with exposure history, clinical presentation, and other laboratory findings.

Keywords: Lyme neuroborreliosis, intratecal antibody production, CXCL-13

Увод

Лајмска неуроборелиоза (ЛНБ) је системска инфекција нервног система коју преносе крпељи, а коју изазива комплекс *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bb). Она је најчешћа манифестација дисеминоване (раширене) борелиозе у Европи [1–3], а може да се развије као примарна или да уследи након *erythema migrans* (EM) код око 10% пацијената са ЛБ [4], са типичним симптомима и синдромима. Тестови који су златни стандард [5] за лабораторијску потврду ЛНБ детектују интратекално лучење антитела. Ипак, детекција антитела и даље је ограничена, посебно у раној фази, због тога што антитела нису имала довољно времена да се развију, а и због тога што могу да заостану годинама након што је сама инфекција излечена. Добро познат проблем лажно позитивних резултата и у серуму и у цереброспиналној течности (ЦСТ) може да омета дијагностификовање ЛНБ, што значи да су клинички резултати од кључног значаја.

Република Србија не заостаје са дијагностиком неуроборелиозе, напротив, неопходна дијагностика се спроводи а AI се рачуна за све случајеве у којима по-

Introduction

Lyme neuroborreliosis (LNB) is a tick transmitted nervous system infection, caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex (Bb). It is the most common manifestation of disseminated borreliosis in Europe [1-3], which can be developed primarily or can follow erythema migrans (EM) in about 10% of LB patients [4], with typical symptoms and syndromes. Gold standard tests [5] for laboratory confirmation of LNB detect intrathecal antibody production. Still, detection of antibodies remains limited especially in the early phase, due to antibodies not having enough time to be developed or they may persist for years after the infection is cured. Well known problem of false-positivity both in serum or cerebrospinal fluid (CSF) might hamper the diagnosis of LNB, meaning that clinical findings are essential.

The Republic of Serbia is not lagging behind with the diagnostic of neuroborreliosis, on the contrary, necessary diagnostics is performed and AI is calculated for suspected cases. Lyme neuroborreliosis is not notifiable disease by Serbian Law on Protection of Population against Communicable Diseases and is not covered by epidemiological surveillance. Hopefully, this will change in the process of

стоји сумња. Лајмска неуроборелиоза, према Закону о заштити становништва од заразних болести Републике Србије, није болест која подлеже пријављивању, и није покривена епидемиолошким надзором. Постоји нада да ће се ово променити у процесу хармонизације закона и прописа Републике Србије са стандардима Европске уније. Дистрибуцију ЛНБ би требало пратити у Србији, због тога што је број случајева пао у поређењу са годинама када је болест била под надзором. ЛНБ се сада пријављује мање него што је обољење реално заступљено.

Циљ овог рада јесте да представи стање технике у микробиолошкој дијагностици ЛНБ и поузданост дијагностичких тестова.

Клинички симптоми ЛНБ

Клинички симптоми и ток болести разликују се од пацијента до пацијента, делимично зависећи и од геноврсте *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii* (или *B. bavariensi* [6]), неуротропна геноврста, најчешћи је узрочник ЛНБ у Европи, а након ње следи *B. afzelii* [7], која доводи до највећег броја кожных манифестација болести [8].

Неуролошки симптоми се јављају и у раној и у касној фази ЛНБ, при чему се болест манифестује и у периферном нервном систему (ПНС) и у централном нервном систему (ЦНС). Природни ток ране ЛНБ често је самоограничен [9], али касна фаза има хронични ток болести [10].

У раној дисеминованој инфекцији, лајмска неуроборелиоза се код одраслих углавном јавља као менинго-радикулитис (Банвартов синдром), менингитис, ретко енцефалитис или мијелитис, веома ретко церебрални васкулитис, код деце углавном слабији менингитис и фацијална парализа [11].

Тестирање се не препоручује

Увек је постојала интензивна дилема о томе које неуролошке презентације треба тестирати, с обзиром да су симптоми ЛНБ део многих различитих дијагноза.

Не препоручује се тестирање следећих пацијената са неуролошким презентацијама: типична амиотрофична латерална склероза, релапсна-ремитентна мултипла склероза, Паркинсонова болест, деменција или когнитивно опадање, или нова појава напада, као ни пацијената са абнормалним налазима беле масе ограниченим на мозак, који се сматрају неспецифичним налазом на магнетној резонанци (MRI) и без сумње на

harmonization of Serbian laws and regulations according to EU standards. LNB distribution should be monitored in Serbia, because the number of cases dropped, comparing with the years when the disease used to be under surveillance. LNB is now under reported.

The aim of the paper is to present state of the art of microbiology diagnostic of LNB and reliability of diagnostic tests.

LNB clinical symptoms

The clinical symptoms and the disease course differ between patients, partially depending on the genospecies of *Borrelia burgdorferi*. *Borrelia garinii* (or *B. bavariensi* [6]), neurotropic genospecies is the most common cause of LNB in Europe, followed by *B. afzelii* [7], which is causing mostly skin manifestations [8].

Neurological symptoms appear in both early and late phase of LNB showing peripheral nervous system (PNS) or central nervous system (CNS) manifestations. The natural course of early LNB is often self limiting [9], but late phase has chronic course [10].

In early disseminated infection Lyme neuroborreliosis is presented in adults mainly as meningo-radiculitis (Bannwart syndrome), meningitis, rarely encephalitis or myelitis, very rarely cerebral vasculitis, in children mainly poor meningitis and facial palsy [11].

Testing not recommended

There has always been a huge dilemma about which neurological presentations should be tested, meaning that LNB symptoms are part of many differential diagnoses.

It is not recommended to test the following patients with neurological presentations: typical amyotrophic lateral sclerosis, relapsing-remitting multiple sclerosis, Parkinson's disease, dementia or cognitive decline, or new-onset seizures, also patients with white matter abnormalities confined to the brain, considered nonspecific magnetic resonance imaging (MRI) and without any suspicion for Lyme disease [12].

Diagnostic tests for LNB

Diagnostic tests in LNB are divided into two categories: direct and indirect detection methods [8].

Direct methods like culture or PCR are low yield tests, therefore not recommended in routine diagnostics [8]. Diagnostic sensitivity of PCR and culture in CSF for early LNB is 10-30% and in late LNB is extremely low [8]. This is the main reason why serology is strongly recommended

Лајмску болест [12].

Дијагностички тестови за ЛНБ

Дијагностички тестови за ЛНБ подељени су на две категорије: директне и индиректне методе детекције [8].

Директне методе као што су гајење у култури или PCR су тестови ниског приноса, па се не препоручују у рутинској дијагностици [8]. Дијагностичка осетљивост PCR методе и гајења у култури за детекцију ране ЛНБ из ЦСТ је 10–30%, а за касну ЛНБ је екстремно ниска [8]. Ово је главни разлог зашто се снажно препоручује серологија, на супрот PCR методи или гајењу у култури [12].

Индиректне методе укључују конвенционално двостепено серолошко тестирање (ензимски имунотест – EIA или индиректну имунофлуоресценцију – IFA, и имуноблот), и у серуму и у ЦСТ.

Како би се поставила дијагноза ЦСТ, потребно је почети од тестирања серума, могуће је у пару, имајући у виду да први резултат увек може да буде лажно негативан јер је IgM антителима потребно најмање три недеље да се развију. AI се рачуна помоћу формуле, коришћењем ELISA вредности за ЦСТ и серум, тестиране на присуство антитела на *B. burgdorferi*, вредности за укупна антитела, IgM или IgG и албумине, и у серуму и у ЦСТ [4]. AI се мери у било којој класи антитела, али већина студија рачуна AI за IgG [13].

Неопходно је разлучити да ли су антитела прошла у мозак због оштећења крвно-мождане баријере, или је дошло до интратекалне синтезе антитела [14].

Ако се од пацијената код којих се сумња на Лајмску болест узима узорак ЦСТ, препоручује се да се у слично време узме и узорак крви, како би се избегао пад концентрације антитела услед нормалне замене ЦСТ, која се дешава приближно на сваких шест часова [15]. Важно је детаљно пратити процедуру за узимање узорка ЦСТ и користити најмање другу епрувету у редоследу епрувета за AI анализу, јер би прва епрувета могла да садржи крв и већу концентрацију протеина из серума [14]. Ова анализа се снажно препоручује, како би се могао израчунати индекс ЦСТ-серум. Извођење ELISA теста из ЦСТ, као скрининг теста, без рачунања AI, се не препоручује [12].

Двостепено тестирање подразумева EIA или IFA скрининг тест као први корак, а тест потврде, имуноблотом, као другостепени тест (други корак).

rather than PCR or culture [12].

Indirect methods include conventional two tier serologic testing (enzyme immunoassays-EIA or indirect immunofluorescence- IFA and immunoblot) both in serum and in CSF. In order to establish the diagnosis of LNB, it is necessary to start with sera testing, possibly in pair, keeping in mind the fact that the first result can always be false negative, since IgM antibodies need at last 3 weeks to develop. AI is calculated with formula using ELISA values of CSF and serum, tested for the presence of antibodies against *B. burgdorferi*, values of total antibodies, IgM or IgG and albumins both in serum and CSF [4]. The AI is measured in any antibody class, but most of the studies are evaluated the AI for IgG [13].

It is necessary to distinguish whether antibodies are diffused into brain due to the impairment of blood-brain barrier or intrathecal antibody synthesis occurred [14].

If CSF is taken from patients suspected for Lyme disease, it is recommended to draw blood near the same time in order to avoid drop in antibody level due to the normal CSF turnover, which occurs approximately every 6 hours [15]. It is important to follow the CSF tap procedure in detail and to use at least the second tube in the tube order for the AI analysis, since the first tube might contain blood and higher concentration of serum proteins [13]. It is highly recommended to perform the analysis in order to determine the CSF-serum index. Performing Elisa test in CSF, as screening test without measuring the AI is not recommended [12].

Two tier testing implies EIA or IFA screening assays as first tier, and confirmatory, immunoblot tests, as second tier test.

If the screening tests are equivocal or positive in IgM or IgG class, second tier confirmatory immunoblot assays must be performed. If first tier tests are negative, second tier tests are not performed. In the case LNB is suspected, intrathecal antibodies must be determined. In peripheral nervous system involvement, intrathecal antibody production is not expected, on the contrary to central nervous system involvement.

There are several other tests, regarded as unconventional diagnostic tests with relatively low sensitivity, like simple ELISA, measuring the concentration of CXCL 13, giving additional information to clinicians. Biomarker, chemokine CXCL-13 can be used in early diagnosis of LNB. It is a lymphoid chemokine, constitutively expressed in lymphoid organs and controls the recruitment and compartmentalization of B-cells and CD4+ T lymphocytes within these

Уколико су скрининг тестови неодређених или позитивних резултата за IgM или IgG класу, мора се извршити другостепени имуноблот тест за потврду. Ако су првостепени тестови негативни, другостепени тестови се не раде. Уколико се сумња на ЛНБ, морају се одредити интратекална антитела. Када је захваћен периферни нервни систем, не очекује се синтеза интратекалних антитела, насупрот ситуацији у којој је захваћен централни нервни систем.

Постоји још неколико других тестова који се сматрају неконвенционалним дијагностичким тестовима релативно ниске сензитивности, као што су једноставни ELISA тестови који мере концентрацију CXCL-13, а који клиничарима доносе додатне информације. Биомаркер хемокин CXCL-13 се може користити за рану дијагнозу ЛНБ. Реч је о лимфоидном хемокину који се конститутивно експримира у лимфоидним органима и који контролише регрутацију и компартментализацију В ћелија и CD4+ Т лимфоцита унутар ових структура [16]. Он је снажан атрактант В ћелија, чија је концентрација повишена у ЦСТ пацијената са раном ЛНБ, али и сифилисом. Иако би ELISA тест за CXCL-13 могао да се користи и као дијагностички тест и као инструмент за праћење одговора на лечење, тек остаје да се оцени његов учинак у касној Лајмској борелиози [17].

Тумачење резултата тестова у клиничкој пракси

Постављање дијагнозе ЛНБ представља изазов, те се сваки позитивни налаз на основу AI мора проценити у контексту запаљенских параметара у ЦСТ и клиничких налаза [5]. Још увек није постигнут међународни консензус у вези са дијагностичким критеријумима за ЛНБ [5]. Критеријуми се разликују у Европи и САД. Европски критеријуми прописују детекцију AI као неопходну, насупрот критеријумима из САД [5].

Позитивни серолошки резултати код Лајмске болести дају информацију о акутној или прележаној инфекцији. Исто важи и за ЛНБ, уз додатну потребу за резултатима из ЦСТ. Како би се детектовало нарушавање крвно-мождане баријере потребно је да се одреди концентрација укупних IgM, укупних IgG или албумина и у серуму и у ЦСТ, те да се заједно са концентрацијом IgM или IgG специфичних за дати патоген искористи за израчунавање индекса антитела (AI). AI је индекс ЦСТ-серум, те ако је позитиван, он указује на производњу антитела специфичних за Bb у цереброспиналној течности (ЦСТ), али су потребни додатни налази уколико се сумња на ЛНБ. За постављање дијагнозе ЛНБ потребни су и други уобичајени лабораторијски тестови из ЦСТ, као што су детекција плеоцитозе лимфоцита, активираних

structures [16]. It is a strong B cell attractant, elevated in the CSF of patients with early LNB and in syphilis, as well. Although ELISA for CXCL-13 could be used as both a diagnostic test and a monitoring tool of treatment response, it has yet to be assessed in late Lyme borreliosis [17]

Interpretation of test results in clinical practice

The establishment of LNB diagnosis is challenging and any positive finding of the AI must be assessed in the context of CSF inflammatory parameters and clinical findings [5]. International consensus for diagnostic criteria of LNB is still not reached [5]. In Europe and in USA the criteria differ. European criteria prescribe detection of AI as necessary, on the contrary of USA criteria. [5]

Positive serology in Lyme disease gives information about an acute or resolved infection. This is the same in LNB, with the additional need for CSF findings. In order to detect disturbance of the blood-brain barrier, concentration of total IgM, total IgG, or albumins both in serum and CSF, should be determined and used with concentrations of pathogen specific antibodies IgM or IgG to calculate antibody index (AI). AI is a CSF–serum index, and if positive, it implies the production of Bb-specific antibodies in cerebrospinal fluid (CSF), but additional findings are needed if the LNB is suspected. Other conventional laboratory testing in CSF, like detecting lymphocytic pleocytosis, activated plasma cells and a disturbance of the blood brain barrier [11,18], with patient's medical history, and clinical findings are needed for the establishment of LNB diagnosis.

CXCL-13 concentration in LNB is usually normalized shortly after treatment and it can be used for monitoring of treatment response. The concentration of CXCL-13 is increased in meningitis caused by any other infectious diseases or other medical conditions including HIV, neurosyphilis, CNS lymphoma, multiple sclerosis [6]. The results can be used for the follow up of the therapy success, unlike AI which can persist for months after the therapy. Persistent elevations of CXCL-13 suggest that the pathogen is avoiding the clearance and that it remains infective [16].

Unfortunately, CXCL 13 is not such a reliable marker of LNB since its concentration can elevate in other neurological conditions like multiple sclerosis, CNS lymphoma, or meningitis caused by other infectious agents like HIV infection, neurosyphilis and tick borne encephalitis[19].

Conclusion

LNB is not easy to diagnose, since microbiology tests are not reliable enough. Designing of tests is still an ongoing

плазма ћелија и нарушавања крвно-мождане баријере [11, 18], заједно са анамнезом и клиничким подацима.

Концентрација CXCL-13 код ЛНБ обично се нормализује убрзо након лечења, те се може користити за праћење одговора на терапију. Концентрација CXCL-13 је повишена код менингитиса који проузрокују друге инфективне болести или друга здравствена стања, укључујући HIV, неуросифилис, лимфоме ЦНС-а и мултиплу склерозу [6]. Резултати могу да се користе за праћење успеха лечења, за разлику од AI који може да се задржи месецима након терапије. Упорно задржавање повишених концентрација CXCL-13 указује да патоген избегава избацивање из организама, и да избацивање није делотворно [16].

Нажалост, CXCL-13 није тако поуздан маркер ЛНБ с обзиром да његова концентрација може да буде повишена и у другим неуролошким стањима, као што су мултипла склероза, лимфом ЦНС-а или менингитис изазван другим инфективним агенсима као што су инфекција HIV-ом, неуросифилисом, или енцефалитисом који преносе крпељи [19].

Закључак

ЛНБ није лако дијагностификовати, због тога што микробиолошки тестови нису довољно поуздани. Осмишљавање тестова је процес који је и даље у току, с обзиром да *B. burgdorferi sensu lato* садржи различите геневрсте. Клинички налази и даље су главни извор информација, а дијагностичким тестовима остављају простор да буду извор додатних информација на путу постављања дијагнозе ЛНБ код пацијената.

Литература / References

1. Gyllemark P, Forsberg P, Ernerudh J, Henningsson AJ. Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1): 27. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0789-6>
2. Haglund S, Lager M, Gyllemark P, Andersson G, Ekelund O, Sundqvist M, et al. CXCL13 in laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis – the performance of the recomBead and ReaScan CXCL13 assays in human cerebrospinal fluid samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022; 41: 175–9. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04350-y>
3. Stanek G, Strle F. Lyme disease – European perspective. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22(2): 327–39. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.01.001>
4. Lohr B, Fingerle V, Hunfeld K-P. Laboratory Diagnosis of Lyme borreliosis. In: Hunfeld K-P, Gray J, editors. *Lyme Borreliosis*. Cham (Switzerland): Springer Nature Switzerland AG; 2022. pp. 131–60. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-93680-8>

process, due to the fact that *B. burgdorferi sensu lato* comprises diverse genospecies. Clinical finding stay the main source of information, leaving diagnostic tests the space to be the source of additional information on the way of establishing LNB diagnosis for patients.

5. Mygland Å, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010; 17(1): 8–16, e1–4. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x>
6. Theel ES, Aguero-Rosenfeld ME, Pritt B, Adem PV, Wormser GP. Limitations and confusing aspects of diagnostic testing for neurologic lyme disease in the united states. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(1): e01406–18. <https://doi.org/10.1128/jcm.01406-18>
7. Strle F, Ružič-Sabljić E, Cimperman J, Lotrič-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(6): 704–10. <https://doi.org/10.1086/506936>
8. Branda JA, Steere AC. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34(2): e00018–19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00018-19>
9. Krüger H, Kohlhepp W, König S. Follow-up of antibioticly treated and untreated neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand*. 1990; 82(1): 59–67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb01588.x>
10. Remy MM, Schöbi N, Kottanattu L, Pfister S, Duppenhaler A, Suter-Riniker F. Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: a retrospective case-control study. *J Neuroinflammation*. 2017; 14: 173. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0948-9>
11. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Dersch R. Lyme neuroborreliosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(45): 751–6. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0751>
12. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2020; 72(1) e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1215>
13. Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(3): 346–53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw299>
14. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29(2): 241–53. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.002>
15. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011; 128 (6): 309–16. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.03.002>
16. Irani DN. Regulated Production of CXCL13 within the Central Nervous System. *J Clin Cell Immunol*. 2016; 7(5): 460. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000460>
17. Talagrand-Reboul E, Raffetin A, Zachary P, Jaulhac B, Eldin C. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 241. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00241>
18. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018; 55(4): 219–45. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1450353>
19. Toczyłowski K, Grygorczuk S, Osada J, Wojtkowska M, Bojkiewicz E, Wozinska-Klepadlo M, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid CXCL13 concentrations and lymphocyte subsets in tick-borne encephalitis. *Int J Infect Dis*. 2020; 93: 40–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.023>



Примљено / Received
8.8.2023.

Ревидирано / Revised
26.8.2023.

Прихваћено / Accepted
27.8.2023.

Кореспонденција / Correspondence

Ивана Келић - Ivana Kelić
ivana_kelic@batut.org.rs