

Klavdija Vuković¹, Marta Žnidaršič², Maja Arnež³

Borelijski limfocitom pri otrocih v Sloveniji – demografske, klinične in laboratorijske značilnosti

*Borrelial Lymphocytoma in Children in Slovenia – Demographic,
Clinical and Laboratory Characteristics*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: borelijski limfocitom, otrok, lymška borelijoza, koža, *Borrelia burgdorferi* sensu lato

IZHODIŠČA. Lymška borelijoza je bolezen, ki prizadene številne organske sisteme. Prenaša jo klop, povzroča pa bakterija *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Borelijski limfocitom je klinični znak zgodnje lokalizirane lymške borelijoze. **METODE.** Klinična raziskava je potekala retrospektivno. Zajela je 45 bolnikov, ki so se zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani ambulantno in/ali bolnišnično od 1. 1. 2001 do 31. 12. 2007. Borelijski limfocitom smo diagnosticirali po kriterijih Centra za kontrolo in preventivo nalezljivih bolezni in kliničnih kriterijih za diagnozo lymške borelijoze pri otrocih. Osnovne demografske podatke in podatke o poteku bolezni smo dobili s pomočjo vprašalnika. V raziskavi je ostalo 42 bolnikov, ki so izpolnjevali pogoje za vključitev, od tega 18 deklic in 24 dečkov. **REZULTATI.** Srednja starost bolnikov je bila 5 let. Vbod klopa je imelo 19 % bolnikov. Pri 97,6 % bolnikov je bil borelijski limfocitom solitaren. Serumaska borelijska protitelesa so se pojavila pri 38,5 % otrok z borelijskim limfocitomom. Pri enem bolniku smo iz krvi osamili *B. burgdorferi* sensu stricto. Pri eni bolnici se je poleg borelijskega limfocitoma in *erythema migrans* sočasno pojavilo tudi vnetje možganskih ovojnic. Trije bolniki z borelijskim limfocitomom so bili zdravljeni bolnišnično. **ZAKLJUČKI.** Pri otrocih se borelijski limfocitom pojavlja sezonsko, najpogosteje meseca junija. Predilekcijsko mesto je ušesna mečica. Pri večini otrok z borelijskim limfocitomom je začetna bolezen lahka, toda več kot polovica ima pridružene lokalne in/ali splošne težave. Samo pri tretjini otrok z borelijskim limfocitomom je diagnoza lymške borelijoze potrjena. Več kot tretjina otrok ima v krvi prisotna specifična protitelesa proti borelijam lymške borelijoze, prisotnost borelij lymške borelijoze v krvi pa je zelo redka.

ABSTRACT

KEY WORDS: borrelial lymphocytoma, children, Lyme borreliosis, skin, *Borrelia burgdorferi* sensu lato

BACKGROUNDS. Lyme borreliosis is a disease which affects many organ systems. It is transmitted by ticks and caused by the bacteria *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Borrelial lymphocytoma is a clinical sign of early localized Lyme borreliosis in children. **METHODS.** The clinical study was retrospective. It included 45 patients who were treated at the Department of Infectious

¹ Klavdija Vuković, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; klavdi21@gmail.com

² Marta Žnidaršič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Maja Arnež, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Diseases, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia, from 1 January 2001 to 31 December 2007. The diagnosis of borrelial lymphocytoma was based on the Centers for Disease Control and Prevention criteria for the diagnosis of Lyme borreliosis in children. The basic demographic data and data about the course of the disease were collected using a questionnaire. A group of 42 patients who fulfilled the inclusion criteria was enrolled and included 18 females and 24 males. RESULTS. The medium age of the patients was 5 years. 19% of the patients had had a tick bite. 97.6% of the patients had solitary borrelial lymphocytoma. *B. burgdorferi* sensu stricto was isolated in one patient's blood. One of the female patients had borrelial lymphocytoma, *erythema migrans* and meningitis simultaneously. Three patients with borrelial lymphocytoma were hospitalized. CONCLUSIONS. In children, borrelial lymphocytoma appears seasonally, mostly in June. In the majority of children, it appears on the earlobe. For most children, it involves an easy initial disease, but more than half of the cases have associated local and/or general symptoms. The diagnosis of Lyme borreliosis is confirmed in only one third of children with borrelial lymphocytoma. More than a third of children also have specific antibodies against the borrelias causing Lyme borreliosis, but in the blood of children with borrelial lymphocytoma the presence of the latter is very rare.

UVOD

Lymska boreiloza (LB) je zoonoza. Ime Lyme je dobila po okrožju v ZDA, kjer so bolezen leta 1975 prvič prepoznali, borelioza pa po bakteriji *Borrelia burgdorferi* sensu lato, ki jo povzroča (1, 2). V Sloveniji jo prenaša štita-sti klop (lat. *Ixodes ricinus*) (3). Slovenija je endemično območje za LB in je ena od držav osrednje Evrope z najvišjo stopnjo pogostosti bolezni (4). Vsaj šest različnih vrst *B. burgdorferi* sensu lato povezujejo z boleznijo pri ljudeh (5). *B. burgdorferi* sensu lato potuje v naravi med prenašalci in med živalskim rezervoarjem, ki ga sestavljajo srnjad, jelenjad, glodalci, mali sesalci in ptice. Človek je naključni in končni gostitelj.

Danes je znano, da je LB bolezen, ki prizadene številne organske sisteme, predvsem kožo, živčevje, srce in sklepe (6, 7). Poteka v stadijih. Prvi stadij predstavlja zgodnja lokalizirana okužba, drugi stadij zgodnja diseminirana okužba in tretji stadij pozna okužba. Omenjena delitev temelji na patogenetski razlagi nastanka in poteka okužbe. Razmejitve posameznih stadijev LB je včasih težka, saj je lahko isti organ prizadet kadarkoli v poteku bolezni.

Zgodnja lokalizirana okužba se pokaže pri 60–80% bolnikov po vbodu klopa z značilnim solitarnim kožnim izpuščajem, ki ga imenujemo potujoča rdečina (lat. *erythema*

migrans, EM). Bolnikov imunski odgovor na okužbo je majhen. Specifičnih protiteles praviloma še ni (7).

Zgodnja diseminirana okužba nastane nekaj dni do nekaj tednov kasneje. Borelije se širijo po krvi in limfi v številne organe. Odzivnost bolnikovih mononuklearnih celic na antigene borelije se poveča. Pojavita se poliklonska in specifična aktivacija B-celic. V bolnikovi krvi se pojavijo specifična protitelesa iz razreda IgM, povečan je nivo celokupnih IgM-protiteles, krioprecipitativ, krožečih imunskih kompleksov in nekaterih avtoprotiteles. Postopoma se pojavijo tudi specifična protitelesa razreda IgG. Izgleda, da se uspe po razsoju borelijam prikriti v nekaterih tkivih in se kasneje ponovno aktivirati. Po predhodni utrujenosti in občasnih bolečinah v sklepih, kosteh in mišicah se po več tednih do več mesecih pojavi žariščna okužba. Pri 15–20% bolnikov se pojavi nevroborelioza, pri 4–8% bolezen srca in pri 60% vnetje sklepov (7).

Pozna ali kronična okužba nastane eno leto ali več po začetku bolezni. K posameznim kliničnim znakom bolezni poleg borelije pripomorejo tudi imunski mehanizmi. Borelije pri genetsko sprejemljivih osebah sprožijo imunski odgovor z lastnostmi avtoreaktivnosti. Ta lahko traja tudi še potem, ko je spiroheta že uničena. Latenca bolezni lahko traja tudi več let.

Večina otrok z lymsko boreliozo prebole-va EM. Pri otrocih v Evropi ga najpogosteje povzroča *B. afzelii* (8). Klinični znak zgodnje lokalizirane LB pri otrocih je tudi borelijski limfocitom (9).

V zgodnjem diseminiranem stadiju bole-zi je pri otrocih v Evropi poleg kože pogosteje prizadeto živčevje, predvsem okvara obraznega živca in meningitis, pri otrocih v ZDA pa pretežno sklepi. Predvidevajo, da imata *B. garinii* in *B. afzelii*, ki prevladujeta med povzročitelji LB v Evropi, večji nevtropizem kot *B. burgdorferi* sensu stricto, ki je edina do sedaj odkrita vrsta borelij LB v ZDA. Nevrološka simptomatika LB je pogostejša pri otrocih kot

pri odraslih (9). Pozna LB je pri otrocih redka (9).

LB je pri otroku potrjena, kadar klinično ugotovimo solitarni ali multipli EM. Za vse ostale klinične slike je potrebna mikrobiološka potrditev borelijske okužbe. Klinične kriterije za LB pri otrocih prikazujemo v tabeli 1 (10, 11).

Borelijski limfocitom (BL) je redka, zgodnja kožna sprememba lymске borelioze (LB). Pojavlja se pri približno enem odstotku vseh kožnih sprememb. BL je pogostejši pri otrocih kot pri odraslih. Pojavlja se v Evropi, ne pa tudi v ZDA (7).

Običajno se pojavi kasneje kot EM, ki nastane več tednov ali mesecev po vbodu

Tabela 1. Klinični kriteriji za diagnozo lymске borelioze pri otrocih (10, 11); EM – potujoča rdečina (lat. erythema migrans).

Lymška boreliozo	Kriteriji za diagnozo
<i>potrjena</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. solitarni in multipli EM <i>ali</i> 2. sumljiv klinični znak (limfocitom, okvara obraznega živca po perifernem tipu, meningitis, meningoradikulitis, artritis, kardiitis) <i>in</i> mikrobiološka potrditev okužbe <ol style="list-style-type: none"> A. osamitev <i>B. burgdorferi</i> sensu lato iz krvi in/ali iz možganske tekočine in/ali iz drugega prizadetega tkiva (koža, srce, sklepna tekočina, sinovija, drugo) <i>in/ali</i> B. dokazana intratekalna tvorba specifičnih borelijskih protiteles <i>in/ali</i> C. serokonverzija specifičnih borelijskih protiteles <i>ali</i> 3. vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa <i>in</i> mikrobiološka potrditev okužbe <ol style="list-style-type: none"> A. osamitev <i>B. burgdorferi</i> sensu lato iz krvi in/ali iz možganske tekočine in/ali iz drugega prizadetega tkiva (koža, srce, sklepna tekočina, sinovija, drugo) <i>in/ali</i> B. dokazana intratekalna tvorba specifičnih borelijskih protiteles
<i>verjetna</i>	sumljiv klinični znak (limfocitom, okvara obraznega živca po perifernem tipu, meningitis, meningoradikulitis, artritis, kardiitis) <i>in</i> <i>B. burgdorferi</i> sensu lato imunofluorescenčni test IgM (IFT IgM) in/ali IFT IgG = 1 : 256 brez dinamike parnih serumov
<i>možna</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa <i>in</i> <i>B. burgdorferi</i> sensu lato IFT IgM in/ali IFT IgG = 1 : 256 brez dinamike parnih serumov <i>ali</i> serokonverzija specifičnih borelijskih protiteles <i>ali</i> 2. okvara obraznega živca po perifernem tipu in meningitis, brez mikrobiološke potrditve okužbe



Slika 1. Borelijski limfocitom na uhlju pri 8-letnem dečku. Puščica označuje mesto vboda klopa.

klopa in traja dlje časa (12, 13). Lahko se pojavi po prebolelem EM ali istočasno z njim, lahko pa je prvi in edini znak LB (14).

BL je kožni tumor modrikasto rdeče barve, premera 1–5 cm, ki je sestavljen pretežno iz limfocitov B in je posledica benigne, poliklonalne proliferacije B-limfocitov v koži in podkožju kot odraz imunske reakcije na prisotnost borelijskih antigenov v koži. Pri otrocih je najpogosteje v predelu ušesne mečice, redkeje na modniku, pri odraslih pa najpogosteje v predelu prsne bradavice (9, 14). Spremljajo ga lahko lokalna bolečina, sistemski simptomi in povečane lokalne bezgavke (14). Primer BL prikazuje slika 1.

Pri odraslih bolnikih iz limfocitskega tkiva največkrat osamimo *B. afzelii*, redkeje *B. bissettii* (15–17).

Kadar je BL pri odraslem bolniku na ušesni mečici, je diagnoza klinična. V vseh ostalih primerih je potrebna histološka potrditev bolezni. V prid borelijske etiologije govorijo: anamnestični podatek o vbodu klopa ali piku insekta na mestu BL, podatek o prebolelem EM in dober klinični odgovor na zdravljenje z antibiotiki. Diagnozo podkrepimo s serološkimi preiskavami. Pozitivne so pri približno

polovici bolnikov z BL (17). Diagnozo potrdimo z osamitvijo borelij v prizadetem tkivu in histološko (18). BL na uhlju povzroča diagnostične težave predvsem zaradi nepoznavanja. Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev lokalna reakcija na pike insektov, limfom, tujkov granulom in druge bolezni, kot so sarkoidoza, kožne metastaze, keloid, granulomatozni kontaktni dermatitis, *lupus eritematosus*, *granuloma annulare* in drugo (14, 17).

Bolnike z LB zdravimo z antibiotiki. Za zdravljenje BL pri otrocih priporočajo oralno fenoksimetil penicilin, amoksisicilin, azitromicin, cefuroksim aksetil in klaritromicin, podobno kot za otroke s solitarnim EM (19, 20).

NAMEN DELA IN HIPOTEZA

V literaturi je malo podatkov o otrocih z BL. Z raziskavo smo želeli ugotoviti demografske, klinične in laboratorijske značilnosti pri bolnikih z BL, ki so mlajši od 15 let. Posredno smo želeli z omenjeno raziskavo tudi osvetliti patogenezo LB pri otrocih.

ZASNOVA RAZISKAVE IN OPIS METOD

Klinična raziskava je potekala retrospektivno. Raziskava je zajemala 45 bolnikov, ki so se zdravili na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani ambulantno in/ali bolnišnično od 1. 1. 2001 do 31. 12. 2007 in so izpolnjevali pogoje za vključitev. To sta bila starost do 15 let in značilen BL, ki še ni bil zdravljen z antibiotiki. Tri bolnike smo pozneje iz raziskave izključili. V raziskavi je ostalo 42 bolnikov.

Pri bolnikih smo ugotavljali demografske, klinične in laboratorijske značilnosti BL. BL smo diagnosticirali po kriterijih Centra za kontrolo in preventivo nalezljivih bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) in kliničnih kriterijih za diagnozo LB pri otrocih (10, 11, 21).

Ob vključitvi v raziskavo smo pridobili podatke o anamnezi, kliničnem pregledu, osnovnih hematoloških in biokemičnih preiskavah krvi ter mikrobioloških preiskavah. Osnovne demografske podatke in podatke o poteku bolezni smo dobili s pomočjo vprašalnika, ki smo ga izpolnili ob vključitvi v ra-

ziskavo za vsakega bolnika posebej. Začetno bolezen smo opredelili kot lahko (BL+0–1 simptom), srednje hudo (BL+2–5 simptomov) in hudo (BL+≥6 simptomov) po kriterijih Steera za bolnike z EM (22).

Preiskave krvi za serološke preiskave in osamitev *B. burgdorferi* sensu lato so opravili na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Kvantitativne in kvalitativne podatke smo analizirali s Wilcoxonovim testom in testom χ^2 ali Fischerjevim testom.

REZULTATI

Večino bolnikov smo zdravili poleti, ko je aktivnost kloпов največja. Mesec vključitve bolnikov z BL v raziskavo prikazuje slika 2. Nihče od bolnikov ni imel LB v preteklosti. Podatek o vbodu klopa je bil prisoten pri 36/42 (86 %) bolnikov. Mesto vboda klopa/pika insekta je bilo hkrati mesto BL pri 21 bolnikih (50 %). Čas od vboda/pika do BL (inkubacijski čas) je znan za 17 bolnikov (40 %): povprečna vrednost je bila $31,1 \pm 37,8$ dni. Srednja vrednost za čas, ki je pretekel od vboda klopa/pika insekta do nastanka BL, je bila 15 dni, z razponom 11–28 dni. Mesto vboda/pika je bilo znano pri skupno 33 bolnikih (79 %), od tega je imelo 25 bolnikov vbod klopa, 8 pa pik insekta. 17 bolnikov (51,5 %) je imelo vbod na glavi ali vratu.

Velikost BL je bila znana samo za 7 (17 %) bolnikov. Povprečni premer je znašal $1,6 \pm 1,6$ cm (mediana 1, z razponom 0,5–5 cm). BL je bil v večini primerov rdeč (90,5 %) in nabrekel (88,1 %). Pri 41 bolnikih (97,6 %) je bil BL solitaren, pri enem bolniku (2,4 %) sta bili sočasno prisotni dve kožni spremembi. BL se je največkrat pojavil na uhlju (82 %) (tabela 2).

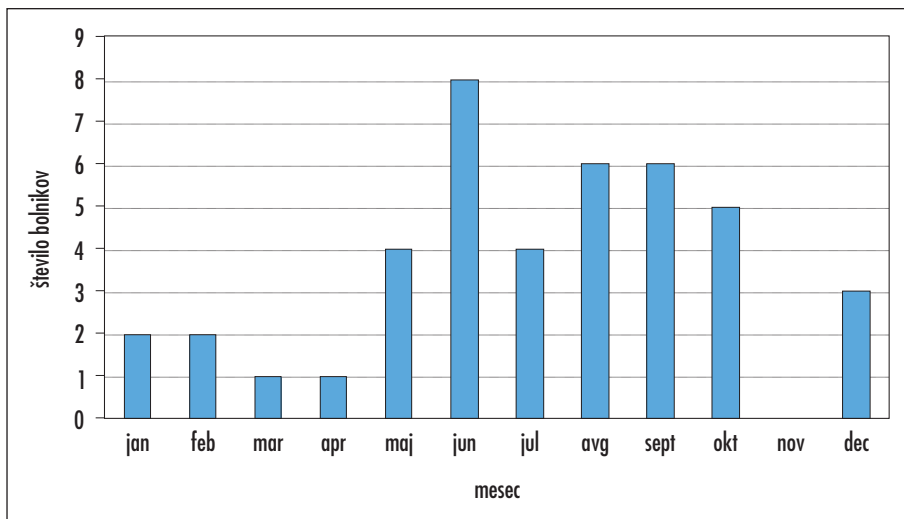
Tabela 2. Mesto borelijskega limfocitoma na telesu.

Mesto BL na telesu	Število bolnikov (%)
uhelj	34 (82)
prsna bradavica	5 (12)
skratum	1 (2)
golen	1 (2)
obrvi	1 (2)

Tabela 3. Pridružene lokalne težave pri bolnikih z borelijskim limfocitomom.

Spremenljivka	Število bolnikov (%)
lokalne težave	25 (59,5)
srbenje*	10 (23,8)
pečenje*	1 (2,4)
bolečina*	7 (16,7)

* – število dogodkov



Slika 2. Mesec vključitve bolnikov z borelijskim limfocitomom v raziskavo.

Trajanje BL od pojava do vključitve v raziskavo je znan pri 38 bolnikih. Od pojava kožne spremembe do vključitve v raziskavo je minilo v povprečju $33,8 \pm 37,1$ dni (mediana 17,5, razpon 0–120 dni). 25 (59,5%) bolnikov je imelo pridružene težave. 14 (33%) bolnikov je imelo lokalne težave (tabela 3). Pri 15 (35,7%) bolnikih so bile pridružene splošne težave (tabela 4).

Tabela 4. Pridružene splošne težave pri bolnikih z borelijskim limfocitomom.

Spremenljivka	Število bolnikov (%)
splošne težave	25 (59,5)
slabo počutje*	1 (2,4)
vročina*	3 (7,1)
glavobol*	6 (14,3)
bolečine v sklepih*	1 (2,4)
motnje mikcije*	1 (2,4)
prehlad*	5 (12)

* – število dogodkov

Vročina se je pojavila pri 3 bolnikih (7,1%). Ob prvem pregledu bolnikov smo poleg BL pri 25 (59,5%) bolnikih ugotovili dodatne klinične znake, od tega je bila najpogostejša limfadenopatija (31%).

Trajanje lokalnih in/ali splošnih težav pri bolnikih pred vključitvijo v raziskavo je bilo $20,9 \pm 28,0$ dni (mediana 5, razpon 1–104 dni). Pred vključitvijo v raziskavo so lokalne težave trajale $28,5 \pm 37,2$ dni (mediana 5, razpon 1–104 dni) in splošne težave $14,9 \pm 17,8$ dni (mediana 5, razpon 2–61 dni). Začetna bolezen je bila pri večini bolnikov lahka (76,2%).

Kri za serološke preiskave je bila ob prvem pregledu odvzeta pri 39/42 (93%) bolnikov. Pri 33,3% vzetih vzorcev so bila prisotna borelijska serumska protitelesa iz razreda IgM, pri 5,1% pa iz razreda IgG.

Čas od vboda klopa in/ali pika insekta do odvzema krvi za serološke preiskave je bil znan pri 14 bolnikih: povprečno je bil dolg $63,5 \pm 66,6$ dni, mediana vrednost je 40 (6–240) dni. Čas od pojava BL do odvzema krvi serološke preiskave je bil znan pri 36/42 bolnikov: povprečna vrednost je znašala $31,8 \pm 35,5$ dni, mediana vrednost je 14

(razpon 1–120) dni. Pri štirih bolnikih smo s serološkim sledenjem ugotovili serokonverzijo borelijskih protiteles iz razreda IgG.

Kri za osamitev *B. burgdorferi* sensu lato je bila odvzeta pri 29/42 (69%) bolnikov. Čas od vboda do odvzema krvi za osamitev je bil znan pri 12 bolnikih: povprečna vrednost je znašala $63,7 \pm 68,4$ dni, mediana vrednost je 40 (razpon 6–240) dni. Čas od pojava BL do odvzema krvi za osamitev je bil znan pri 27 bolnikih: povprečna vrednost je bila $37,7 \pm 38,5$ dni, mediana vrednost je 21 (1–120) dni. Pri enem (3,4%) bolniku smo iz krvi osamili *B. burgdorferi* sensu lato. Osamljeno borelijo LB iz krvi so z dodatnimi mikrobiološkimi preiskavami opredelili kot *B. burgdorferi* sensu stricto. Kri za osamitev je bila odvzeta 29 dni po vbodu klopa in en dan po začetku BL.

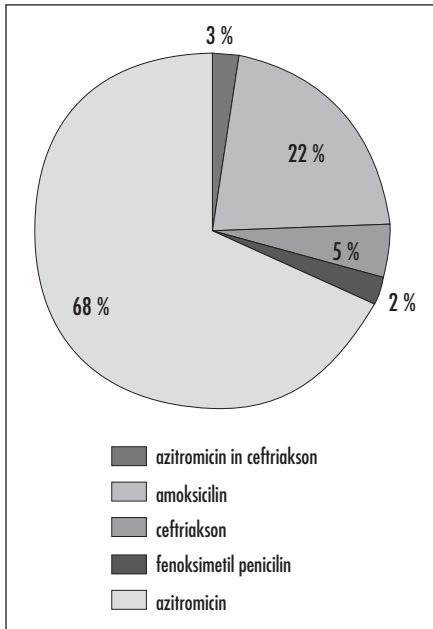
V tabeli 5 prikazujemo klinične kriterije za diagnozo BL pri 42 bolnikih, ki so se zdržali na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letih od 2001 do 2007.

Zdravljenje naših bolnikov z antibiotiki prikazuje slika 3.

Trije (7,1%) bolniki z BL so bili zdravljeni v bolnišnici, eden od njih štiri, ostala dva pa pet dni.

Tabela 5. Klinični kriteriji za diagnozo lymške borelioze pri bolnikih z borelijskim limfocitomom (10, 11). EM – erythema migrans.

Borelijski limfocitom	Klinični kriteriji za diagnozo
<i>Potrjen: 14 bolnikov (33%)</i>	
1 bolnik	Osamitev <i>B. burgdorferi</i> sensu lato iz krvi + serumska borelijska IgG protitelesa ≥ 256
6 bolnikov	Pridružen solitarni EM
1 bolnik	Pridružen solitarni EM + serumska borelijska IgG-protitelesa ≥ 256
1 bolnik	Pridružen solitarni EM + meningitis
1 bolnik	Pridružen multipli EM + serumska borelijska IgG protitelesa ≥ 256
4 bolniki	Serokonverzija borelijskih IgG-protiteles
<i>Verjeten: 12 bolnikov (29%)</i>	
2 bolnika	Serumska borelijska IgM-protitelesa ≥ 256
10 bolnikov	Serumska borelijska IgG-protitelesa ≥ 256
<i>Možen: 16 bolnikov (38%)</i>	
13 bolnikov	Mikrobiološke preiskave vzete, negativen rezultat
3 bolniki	Mikrobiološke preiskave niso bile vzete



Slika 3. Zdravljenje bolnikov z boreljskim limfocitomom z antibiotiki.

Zaradi suma na vnetje možganskih ovojnic (meningitis) smo tri bolnike lumbalno punktirali in pregledali možgansko tekočino. Pri enem (2,5 %) bolniku smo ugotovili poleg BL tudi meningitis.

To je bila 8-letna deklica, ki je bila junija 2002 sprejeta na Kliniko za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani zaradi solitarnega EM, BL in vnetja možganskih ovojnic. Maja istega leta je že bila ambulantno pregledana zaradi suma na desnostranski parotitis. Takrat so bili laboratorijski izvidi krvi v mejah normale, svetovano je bilo simptomatsko zdravljenje. 12 dni kasneje se je na obrazu začela pojavljati rdeča črta, ki se je širila. V tem času je bila deklica utrujena, brez energije, s povišano telesno temperaturo do 37,1 °C. Čez dva tedna se je poleg rdečine pojavila še rdeča oteklina desnega uhlja, ki je bil boleč. Vbod klopa so starši zanikali. Ob sprejemu je bila neprizadeta, imela je nizko vročino (37,3 °C), angularne vratne bezgavke so bile povečane in neboleče. Imela je značilen solitarni EM na desni polovici obraza, limfocitom desnega uhlja in izražene znake za vnetje možganskih ovojnic, ki smo ga

kasneje potrdili s preiskavami možganske tekočine. Zdravili smo jo intravensko s ceftriaksonom 14 dni. Ob odpustu je izpuščaj v celoti izginil, desno uho je bilo še nakazano pordelo in zadebeljeno, meningealnih znakov ni imela. V možganski tekočini smo ugotovili povečano število levkocitov ($206 \times 10^6/l$) s prevlado limfocitov, znižano koncentracijo glukoze (2,7 mmol/l; glukoza v krvi 6,6 mmol/l), zvišan nivo celokupnih proteinov (0,85 g/l), povišan nivo albumina (488 mg/l), povišane vrednosti celokupnih imunoglobulinov (Ig G 78,2, IgA 8,9 in IgM 5,1 mg/l). Specifičnih boreljskih serumskih in likvorskih protiteles nismo dokazali. Poskus osamitve borelij LB iz krvi in možganske tekočine je bil negativen. S serološkim sledenjem smo kasneje ugotovili serokonverzijo boreljskih protiteles iz razreda IgG.

RAZPRAVA

V Sloveniji je lymska borelioza (LB) endemična bolezen. Število registriranih bolnikov narašča iz leta v leto. Med njimi so tudi otroci (3).

Boreiljski limfocitom (BL) je redka kožna sprememba zgodnje lokalizirane okužbe, ki jo povzroča *B. burgdorferi* sensu lato (17). Pogosteje se pojavlja pri otrocih kot pri odraslih (7). BL se pojavlja predvsem v Evropi, ne pa tudi v ZDA. Pri otrocih z LB niso odkrili niti enega bolnika z BL (29).

V literaturi najdemo manjše število raziskav, ki poročajo o značilnostih BL pri otrocih, ne zasledimo pa raziskave, ki bi poročala o demografskih, kliničnih in laboratorijskih značilnostih otrok z BL (24–27). Obstajajo raziskave, ki opisujejo značilnosti BL pri odraslih bolnikih, in raziskave, ki opisujejo EM pri otrocih (17, 28).

Največ bolnikov smo beležili meseca junija. Podobno sezonsko pojavljanje LB z vrhom junija, julija in avgusta ugotavljajo tudi drugi avtorji (3, 28).

Približno ena petina naših bolnikov je imela v anamnezi podatek o predhodnem vbodu klopa in/ali piku insekta, dve tretjini se nista spominjali predhodnega vboda klopa in/ali pika insekta, za ostale pa nismo uspeli dobiti podatka. V raziskavi Maraspinova in sodelavci poročajo o mnogo večjem odstotku,

saj sta imeli skoraj dve tretjini bolnikov predhodni vbod klopa, četrtnina bolnikov pa se vboda klopa ni spominjala (17). V raziskavi Pohl-Koppe s sodelavci, ki je zajela 8 otrok, v starosti od 3 do 8 let, je vbod klopa navedla le dobra tretjina bolnikov (27).

Maraspinova s sodelavci je ugotovila, da je srednja inkubacijska doba pri odraslih bolnikih z BL 23 dni. Pri naših bolnikih je bila bistveno krajša, in sicer 15 dni. Dolžina inkubacijske dobe pri naših bolnikih se je bolj približala dolžini trajanja inkubacijske dobi pri bolnikih s solitarnim EM, ki jih opisuje Arneževa s sodelavci, in sicer je pri otrocih v tej raziskavi trajala 13 dni (28).

BL je bil pri večini naših bolnikov rdeč in nabrekel. Tudi Maraspinova s sodelavci je ugotovila, da je limfocitom pri odraslih rdeče vijoličen do modro vijoličen, nabrekel ali vozličast, v premeru 0,5–2,5 cm. V naši raziskavi smo ugotavljali velikost BL 0,5–5 cm. En bolnik v naši raziskavi je imel dve kožni spremembi. Maraspinova s sodelavci poroča, da so bili vsi opazovani BL solitarni.

Po poročilih iz literature je BL pri otrocih najpogosteje na ušesni mečici (23). Tudi pri naših bolnikih se je BL najpogosteje pojavljal na uhlju. Redkeje je bil prisoten na prsni bradavici, medtem ko so bile ostale lokacije redke. Tako se najpogostejša lokacija BL pri otroku razlikuje od najpogostejšega mesta pojavljanja EM, ki se po poročanju Arneževe s sodelavci najpogosteje pojavlja na trupu, sledijo mu udi. Za razliko od otrok pa je pri odraslih bolnikih BL najpogosteje na prsni bradavici (17). Diagnoza BL je lahka, kadar je le-ta v predelu ušesne mečice, mnogo težja je diagnoza takrat, kadar je BL na prsni bradavici. Najtežja pa je postavitev diagnoze BL, če se pojavi na drugih delih telesa (23). Pri deklci, ki smo jo kasneje iz raziskave izključili, je bila diagnoza zaradi netipične lokacije BL otežena. Najprej je bil klinično postavljen sum na maligno raščo, šele po histološkem pregledu z biopsijo odvzetega tkiva je bila diagnoza dokončna in jasna. Tudi Maraspinova s sodelavci poroča, da je bil pri 10,3 % bolnikov z BL primarno postavljen sum na maligno lezijo. Pri teh bolnikih so šele nadaljnje preiskave dokončno potrdile BL.

Pri odraslih bolnikih z BL pogosto opažajo sočasno prisotnost EM. Maraspinova je ugo-

točila, da je imelo 62,5 % odraslih bolnikov, ki so imeli BL na ušesni mečici, prisoten še EM. Prav tako se je EM pojavljal sočasno z BL pri 55,6 % bolnikov, ki so imeli BL na netipičnih mestih. V naši študiji je bil odstotek sočasne pojavnosti EM in BL precej nižji: pri 16,6 % bolnikov je bil prisoten solitarni EM, pri 2,3 % bolnikov pa multipli EM. Tudi drugi avtorji poročajo o pojavu BL v bližini mesta EM (6, 27).

Začetna bolezen je bila pri večini naših bolnikov lahka. Pri 23,8 % bolnikov smo opazili srednje hudo obliko bolezni. Tudi Maraspinova s sodelavci poroča o pojavljanju lahke oblike bolezni v večini primerov BL pri odraslih. Prav tako Arneževa s sodelavci poroča, da se EM pri otrocih večinoma kaže kot lahka oblika bolezni.

Več kot polovica naših bolnikov z BL je imelo pridružene težave, od tega je imela ena tretjina lokalne težave. Najpogosteje se je pojavljalo srbenje (pri skoraj eni četrtnini bolnikov) in bolečina (pri slabi petini bolnikov). 35,7 % bolnikov je imelo pridružene splošne težave, od katerih je bil najpogostejši glavobol, nato prehlad, ostali simptomi so bili redki. Pri bolnici, ki jo opisujemo kot prvi klinični primer, smo poleg BL ugotovili tudi zgodnjo diseminirano obliko bolezni, ki se je kazala z meningitisom. V literaturi nismo zasledili podatkov o sočasni prisotnosti BL in meningitisa pri otroku z BL. Pohl-Koppe s sodelavci poroča o pojavljanju karditisa in atrioventrikularnega bloka pri enem bolniku, pri drugem pa so opazili številne nespecifične splošne simptome in glavobole, ki pa niso bili povezani z meningitisom. Maraspinova s sodelavci opaža pridružene težave pri precej večjem odstotku bolnikov, in sicer kar pri 82,4 %. Od splošnih težav je prevladoval glavobol. Avtorji navajajo, da je bila večina teh simptomov blagih, pri 14,1 % pa so opazili hujšo obliko bolezni v smislu diseminirane oblike bolezni (multipli EM, meningitis, meningoradikulitis in artritis, radikulonevritis in artritis, periferna okvara facialisa in meningitis). Pri otrocih s solitarnim EM so se pridružene težave pojavljale pri 53 % bolnikov, pri otrocih, ki so imeli multipli EM pa so se pojavljale pri 38 %, od splošnih težav je tako pri solitarnem kot pri multiplem EM prevladoval glavo-

bol (8). Glavobol je bila tudi najpogostejša težava pri naših bolnikih z BL.

Maraspinova s sodelavci poroča, da je seropozitivnost odraslih z BL višja (85,7%) kot pri EM (73,6%). To razliko v seropozitivnosti avtorji razlagajo kot možno posledico daljše antigenske stimulacije zaradi daljšega časovnega obdobja od razvoja BL do diagnoze in zdravljenja za razliko od EM (17). V naši raziskavi so bile serološke preiskave ob prvem pregledu odvzete pri večini bolnikov. Samo dva (5,1%) bolnika sta imela v krvi prisotna serumska borelijska protitelesa iz razreda IgM. Pozitivna serumska borelijska protitelesa iz razreda IgG smo ugotovili pri 13 (33,3%) bolnikih. Če torej primerjamo našo raziskavo z ugotovitvami Maraspinove s sodelavci, lahko povzamemo, da imajo odrasli bolniki z BL pogosteje prisotna serumska borelijska protitelesa kot otroci, čeprav so bile preiskave narejene v istem laboratoriju in z enakimi mikrobiološkimi metodami. Pri štirih bolnikih smo s serološkim sledenjem ugotovili serokonverzijo borelijskih IgG-protiteles. Glede na našo raziskavo je seropozitivnost pri otrocih bistveno nižja kot pri odraslih (17). Arneževa s sodelavci poroča, da so bili v skupini otrok s solitarnim EM serumska borelijska protitelesa prisotna le pri 5%, medtem ko so bila pri otrocih z multiplim EM prisotna pri 22% (14). Če primerjamo rezultate te študije z našo, lahko zaključimo, da se serumska borelijska protitelesa pri otrocih z BL pojavljajo pogosteje kot pa pri otrocih s solitarnim EM in redkeje kot pri otrocih z multiplim EM.

Pri enemu bolniku smo iz krvi osamili *B. burgdorferi* sensu stricto. To je v ZDA edina do sedaj znana borelija lymške borelioze, ki povzroča bolezen pri ljudeh, zato je nena-

vadno, da iz ZDA ne poročajo o bolnikih z BL. Morda je problem v neprepoznavanju boleznih. Maraspinova s sodelavci poroča, da so pri 23,9% odraslih bolnikov z BL iz kožne spremembe osamili *B. burgdorferi* sensu lato; pri 88,9% *B. afzelii* in pri 11,1% *B. bissettii* (17). Arneževa s sodelavci je pri otrocih z EM ugotovila *B. burgdorferi* sensu lato v krvi pri 6% bolnikov s solitarnim EM in pri 12% otrok z multiplim EM. Med osamljenimi borelijami LB v krvi je prevladovala *B. afzelii*, sledila je *B. garinii*. Pri nobenemu bolniku z EM ni v krvi dokazala *B. burgdorferi* sensu stricto (28).

Lumbalna punkcija je bila narejena samo pri 3 (7,1%) naših bolnikih z BL. Maraspinova s sodelavci poroča o večjem številu izvedenih lumbalnih punkcij, in sicer 17,5%. Od tega je bila polovica pozitivnih.

Glavna slabost naše raziskave je, da je bila izvedena retrospektivno. Zaradi tega smo imeli težave pri zbiranju podatkov, saj je bila dokumentacija glede zahtevanih podatkov pogosto pomanjkljiva. V prihodnje bi bilo smiselno izvesti prospektivno raziskavo o BL pri otrocih. Tako bi morda lahko osvetlili tudi patogenezo LB in BL pri otrocih.

ZAKLJUČKI

Pri otrocih se BL pojavlja sezonsko, najpogosteje meseca junija. Pri veliki večini otrok se borelijski limfocitom pojavi na ušesni mečici. Pri večini otrok z BL je začetna bolezen lahka. Več kot polovica otrok z BL ima pridružene lokalne in/ali splošne težave. Samo pri tretjini otrok z BL je diagnoza LB potrjena. Več kot tretjina otrok z BL ima v krvi prisotna specifična protitelesa proti borelijam LB, prisotnost borelij LB v krvi pa je zelo redka.

LITERATURA

1. Steere AC, Malawista SE, Syndman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 7-17.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease - a tick borne spirochetosis? *Science.* 1982; 216: 1317-9.
3. Strle F, Maraspin - Čarman V, Furlan - Lotrič S, et al. Epidemiološke značilnosti lymške borelioze v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 1995; 64: 145-50.
4. Strle F. Lyme borreliosis in Slovenia. *Zentralbl Bakteriologie.* 1999; 289: 643-52.
5. Ružič - Sabljic E. Značilnosti bakterij, ki povzročajo lymško boreliozo pri ljudeh. In: Strle F, ed. *Lymška boreliozna 2006.* Ljubljana: Društvo za boj proti lymski boreliozii, Združenje za infektologijo SZD; 2006. p. 15-21.

6. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2003; 362: 1639–47.
7. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 115–25.
8. Arnež M, Pleterski - Rigler D, Lužnik - Bufon T, et al. Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. *Infection*. 2003; 31: 404–9.
9. Sood SK. Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18 (10): 913–25.
10. Arnež M. Klinični kriteriji za diagnozo lymške borelioze pri otrocih. In: Strle F, ed. *Lymška borelioza 2006*. Ljubljana: Društvo za boj proti lymški boreliozi, Združenje za infektologijo SZD; 2006. p. 153–5.
11. Arnež M, Luznik - Bufon T, Avsic - Zupanc T, et al. Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22 (12): 1078–83.
12. Strle F, Pleterski - Rigler D, Stanek G, et al. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection*. 1992; 20: 201–6.
13. Strle F, Maraspin V, Pleterski - Rigler, et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. *Infection*. 1996; 24: 80–4.
14. Arnež M, Pleterski Rigler D, Kolbl J. Kožne spremembe pri otrocih z lymško borelioza. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije 11: lymška borelioza, klinična genetika, astma pri otrocih in mladostnikih*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1999. p. 21–5.
15. Picken RN, Strle F, Ružič - Sabljic E, et al. Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma. *J invest Dermatol*. 1997; 108: 92–7.
16. Ružič - Sabljic E, Maraspin V, Lotrič - Furlan S, et al. Characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains isolated from human material in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr*. 2002; 114: 522–50.
17. Maraspin V, Cimperman J, Lotrič - Furlan S, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2002; 114: 515–23.
18. Hovmark A, Asbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria. *Acta Derm Venerol*. 1986; 66: 479–84.
19. Arnež M. Zdravljenje lymške borelioze pri otrocih. In: Strle F, ed. *Lymška borelioza 2006*. Ljubljana: Društvo za boj proti lymški boreliozi, Združenje za infektologijo SZD; 2006. p. 175–7.
20. Arnež M. Antibiotic treatment of children with erythema migrans. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 1133–4.
21. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (9): 1089–134.
22. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1983; 99: 22–6.
23. Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Lymphadenitis benigna cutis solitaria – borrelia lymphocytoma in Sweden. *Zentralbl Bakteriol*. 1989; Suppl 18: 156–63.
24. Hovmark A, Asbrink E, Olsson I. The spirochetal etiology of lymphadenitis benigna cutis solitaria. *Acta Derm Venereol*. 1986; 66 (6): 479–84.
25. Webwe K, Schierz G, Wilske B, et al. Das Lymphocytom – eine borreliose? *Z Hautkr*. 1985; 60: 1585–98.
26. Weber K, Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. 1986; 263 (1, 2): 209–28.
27. Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss Mschmidt H. Borrelia lymphocytoma in childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17 (5): 423–6.
28. Arnež M, Pleterski - Rigel D, Lužnik - Bufon T, et al. Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. *Infection*. 2003; 31 (6): 404–9.
29. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1270–4.

Prispelo 20. 3. 2010