

Benignus cutan lymphoid hyperplasia – atípusos lokalizációban Esetismertetés

Benign cutan lymphoid hyperplasia – atypical localisation Case report

VERES KLÁRA DR.¹, NOLL JUDIT DR.¹, MOLNÁR KATALIN DR.¹,
PAP ESZTER BARBARA DR.¹, DR. MED. HABIL. SZALAI ZSUZSANNA¹

Heim Pál Gyermekkorház, Bőrgyógyászat¹, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A *Borrelia burgdorferi* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia, régebbi nevén *Borrelia lymphocytoma*, a Lyme borreliosis legritkább cutan manifestációja, a cutan pseudolymphomák leggyakoribb formája. Általában fiatal felnőtteken, gyerekeken, típusos esetben a fülon, 1-5 cm átmérőjű, livid, fájdalommentes plakként vagy nodusként jelentkezik, mely megfelelő ideig alkalmazott antibiotikum terápia hatására regrediál.

A szerzők egy 7 és egy 10 éves fiú esetéről számolnak be, akik a scrotum anterior oldalán hónapok óta fennálló, három, illetve egy livid nodus miatt jelentkeztek kivizsgálásra. Az anamnézis ismeretében a klinikai diagnózis mindkét esetben *Borrelia burgdorferi*-asszociált benignus cutan lymphoid hyperplasia volt, melyet a szerológiai vizsgálat (ELISA, Westernblot) megerősített. A bőrtünetek 21 napos orális Amoxicillin terápia hatására regrediáltak.

Kulcsszavak:
benignus cutan lymphoid hyperplasia -
lymphocytoma cutis - cutan
pseudolymphoma - *Borrelia burgdorferi* -
Lyme kór

SUMMARY

Benign cutaneous lymphoid hyperplasia, caused by *Borrelia burgdorferi* infection, is the most common form of cutaneous pseudolymphomas. *Borrelia lymphocytoma*, which was its previous name, is the rarest cutaneous manifestation of Lyme borreliosis. It usually appears among adolescents or children, typically on the earlobe as a livid, indolent nodule or plaque with a diameter of 1-5 cm. After sufficient antibiotic treatment, the symptoms regularly tend to disappear.

The authors report the case of a 7-year-old and a 10-year-old boy with short history of 3 and 1 livid nodules on the anterior side of the scrotum. In both cases, the clinical diagnosis was *Borrelia burgdorferi*-associated benign cutaneous lymphoid hyperplasia, which was verified by *Borrelia* serology (ELISA, Western blot). The cutaneous symptoms were resolved after a 21 day-long oral Amoxicillin therapy.

Key words:
benign cutan lymphoid hyperplasia -
lymphocytoma cutis - cutan
pseudolymphoma - *Borrelia burgdorferi* -
Lyme disease

A *Borrelia burgdorferi* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia, régebbi nevén *Borrelia lymphocytoma*, lymphocytoma cutis, lymphadenosis benigna cutis; a Lyme borreliosis egyik cutan megjelenési formája. A Lyme borreliosis multiszisztémás betegség, mely 80%-ban bőrtünetekkel jár, illetve érintheti az idegrendszert, az ízületeket, az izmokat és a szívet is (1). A Lyme kór a *Borrelia burgdorferi sensu lato* spirocheta baktériumokkal fertőzött *Ixodes ricinus*, azaz a közönséges kullancs nyálával terjed. Európában a *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, Észak Amerikában pedig az *Ixodes scapularis*

által terjesztett *B. burgdorferi* (*B.b*) *sensu stricto* tartoznak a humán patogének közé (2, 3).

Esetismertetés

1. eset

A 7 éves egészséges fiúgyermek perinatalis szaka eseménytelen volt, anamnézisében Tourette szindrómán kívül komolyabb betegség nem szerepelt. A bőrtünetek megjelenése előtt 1 hónappal a scrotumról kullancsot távolítottak el, melyre csak később, az ismételt rákérdezés után derült fény. Egyéb fertőzést, gyógyszer bevitelt, megelőző traumát, rovarcsípést negált.

Ambulanciánkra érkezése előtt háziorvos, majd bőrgyógyász granuloma anulare iránydiagnózissal lokális szteroid, antiszeptikus, an-

tibiotikus kezelést indított, mely mellett javulás nem mutatkozott. A Heim Pál Gyermekkorház konzultációs rendelésére 2 hónapja fennálló bőrtünetekkel érkezett. Első jelentkezésekor fizikális vizsgálattal a scrotum anterior oldalán három jól körülírt, 1-2 cm átmérőjű, környezetétől éles széllel határolt, tömött tapintatú, infiltrált, livid plakk volt látható (1. ábra). Fizikális vizsgálat során tapintható inguinalis lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia, egyéb cutan vagy extracutan disszeminációra utaló elváltozás nem volt megfigyelhető.



1. ábra

1. eset: indolens, infiltrált, 1-2 cm átmérőjű, livid plakkok a scrotumon

Az anamnézis, valamint a jellegzetes klinikai tünetek alapján, *Borrelia burgdorferi* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia diagnózisa merült fel, melyet az időközben kézhez kapott pozitív *Borrelia burgdorferi* specifikus IgM és IgG szerológia (ELISA-enzyme-linked immunosorbent assay, Western blot) megerősített. Terápiája orális Amoxicillin (50 mg/ttkg/die dózisban, 3 részre osztva) volt, melyet 21 napon keresztül folytattunk.

A bőrléziók az antibiotikum terápia első napjaiban halványodni kezdtek. 1,5 hónappal az antibiotikum elhagyása után csupán diszkrét maradványtünet volt látható (2. ábra), mely idővel teljesen regrediált. Neurológiai, kardiológiai eltérés, ízületi fájdalom, duzzanat nem jelentkezett, szemészeti vizsgálat organikus eltérést nem írt le.

6 hónappal az első mintavétel után kontroll szerológia vizsgálatot végeztünk, mely során a *B. burgdorferi* specifikus IgG csökkenő értéket mutatott.

2. eset

A 10 éves fiúgyermek anamnézisében említésre méltó betegség nem szerepelt. A bőrtünetek megjelenése előtt körülbelül 3 hónappal a jobb inguinalis tájékról kullancsot távolítottak el, mely információ hosszú ideig feledésbe merült.

Az 1 hónapja fennálló bőrtünetével először háziorvosát kereste fel, aki obszervációt javasolt, de állapotjavulás hosszú idő elteltével sem volt megfigyelhető. A Heim Pál Gyermekkorház konzultációs rendelésén 3 hónappal később jelentkezett.

Első vizsgálatkor a scrotum anterior oldalán indolens, tömött tapintatú, 1,5 cm átmérőjű, livid plakk volt látható (3. ábra). Inguinalis lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia, egyéb cutan vagy extracutan manifestáció nem volt megfigyelhető. A klinikai kép alapján az anamnézis ismeretében benignus cutan lymphoid hyperplasia lehetősége merült fel, melyet az elvégzett borrelia szerológia



2. ábra

1. eset: a terápia befejezése után 1,5 hónappal

(ELISA, Westernblot) is alátámasztott – IgG és IgM pozitivitást mutatott. Ebben az esetben is Amoxicillin terápiát indítottunk (50 mg/ttkg/die dózisban, 3 részre osztva), amit 21 napig folytattunk.

1 hónappal az antibiotikum terápia megkezdése után már csak halvány maradványtünet volt látható, mely a 2 hónap elteltével teljesen regrediált (4. ábra). Részletes kardiológiai, neurológiai, ortopédiai, szemészeti vizsgálata negatív eredménnyel zárult.



3. ábra

2. eset: a scrotum anterior oldalán indolens, tömött tapintatú, 1,5 cm átmérőjű, livid plakk



4. ábra

2. eset: a terápia megkezdése után 2 hónappal

Megbeszélés

A lymphocytoma cutis elsőként 1894-ben *Spiegler* (4), majd 1900-ban *Fendt* (5) írta le, klinikailag sarcomát utánzó, de benignus lefolyású bőrlézióként, ezért *Spiegler-Fendt sarcoid*nak is nevezik (6).

A *Borreliák* által kiváltott benignus cutan lymphoid hyperplasia leggyakrabban fiatal felnőtteket, ritkábban gyermekeket érint (7). Nőkben háromszor gyakrabban jelenik meg, mint férfiakban (8), illetve fehérbőrűeknél kilencszer gyakoribb, mint színesbőrű társaiknál.

A lymphadenosis benigna cutis a Lyme borreliosis három cutan manifestációja közül a legritkábban látott forma: a dermatoborreliosisok mindössze 5%-t teszi ki (1, 2, 7, 9).

A lymphocytoma cutis típusos esetben a Lyme borreliosis szubakut szakában, erythema chronicum migrans (ECM) megjelenése után pár nappal, ritkább esetben a krónikus szakban acrodermatitis chronica atrophicanssal együtt jelentkezik, de előfordulhat, hogy a betegségnek a lymphocytomán kívül nincs egyéb cutan vagy extracutan manifestációja (1). A lymphocytoma különböző stádiumokban való megjelenésének oka egyelőre ismeretlen. Patomechanizmusa valószínűleg a *B.burgdorferi* antigén stimulusra vezethető vissza, mely immunológiai reakció során benignus B-sejtes lymphoproliferációt vált ki (1): a benignus cutan lymphoid hyperplasia a leggyakoribb B-sejtes pseudolymphoma. Hasonló lymphoid hyperplasiát a fenti kórokozón kívül cutan idegentest, tetoválás, rovarcsípés, oltás, piercing, gyógyszerek, *Borrelia burgdorferi*-

vel nem fertőzött kullancs csípése (1, 9, 10) is kiválthatnak, ezért ezek differenciáldiagnosztikai szempontból jelentősek.

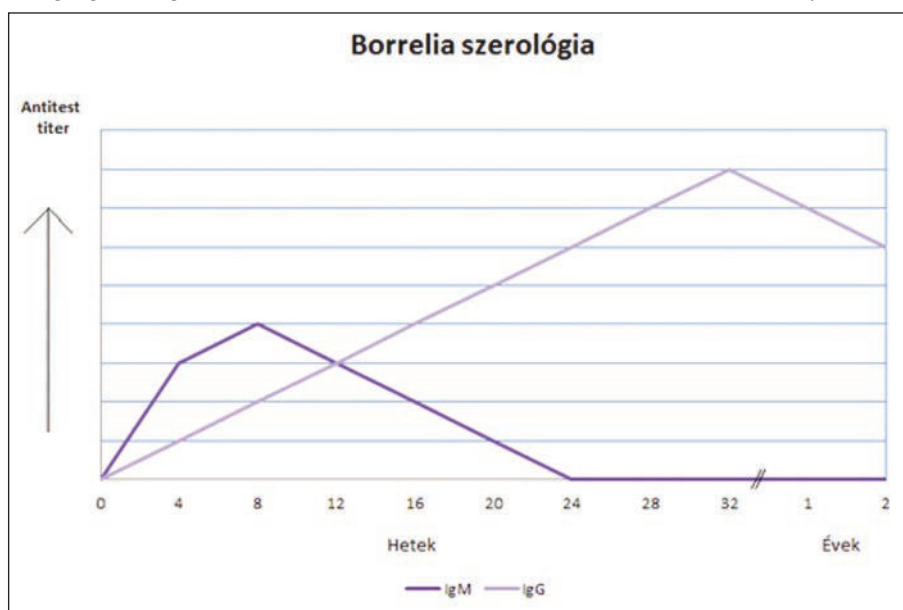
A benignus cutan lymphoid hyperplasia 90%-ban soliter, 10%-ban multiplex (11), fájdalommentes, puha tapintatú, éles szélű, 1-5 cm átmérőjű, enyhén atrófiás felszínű, vörösesbarna vagy livid plakk/nodus (1, 12), mely típusos esetben gyermekeknél a fülcimpán (1, 13), felnőtteknél a mammillán, az areola területén jelenik meg (9, 13, 14). Saját betegeinknél megfigyelt lokalizáció az irodalmi adatok alapján nem tekinthető tipikusnak: Ljubljanában végzett 5 éves retrospektív vizsgálatban 36 beteg esetét dolgozták fel, 47%-ban (17 fő) a fülre, 42%-ban (15 fő) az emlőbimbó környékére, csupán 11 %-ban (4 fő) az orra, vállra, karra és a scrotumra lokalizált soliter lymphocytomát írtak le (15). 15 éves, 85 felnőtt beteget vizsgáló elemzésben 80%-ban (68 fő) az emlőbimbó/areola, 9%-ban (8 fő) a fül és 11%-ban (9 fő) egyéb lymphocytoma lokalizációról számoltak be (13). Más közleményekben elvéve számolnak be scrotumon lévő lézióról.

A *Borrelia* lymphocytoma és az ECM diagnózisa elsősorban klinikai, ezért ha a látott kép egyértelmű, el kell kezdeni az antibiotikum terápiát. A diagnózist a szerológia, a szövettan és az antibiotikumra adott válasz erősítheti meg. Rutin laboratóriumi paraméterek általában nem mutatnak eltérést.

A *Borrelia* szerológia a specifikus IgM és IgG típusú antitestek detektálásán alapul. A korai esetek 50%-ában a túl korai mintavétel miatt fals negatív eredményt kapunk. Az ellenanyag termelés először 3-6 héttel a fertőzés után mutatható ki és gyakran a gyógyulás után is perzisztál (5. ábra) (16). Az IgM pozitivitás sokszor álpozitív eredmény, lezajlott fertőzés (EBV, VZV, *Mycoplasma pneumoniae*, syphilis), illetve autoimmun betegségek (rheumatoid arthritis, lupus erythematosus) esetén is pozitív lehet (1). Az IgG hónapok óta fennálló folyamat esetén mindig magas, de önmagában IgM pozitivitás nélkül nem jelent biztosan krónikus fertőzést, hiszen IgM ellenanyag a korai fázisban sem mindig mutatható ki. Ma elsőként ELISA módszerrel történik az ellenanyag jelenlétének vizsgálata, majd a pozitív eredményt a gyakori fals pozitív esetek kizárása céljából a magas specifitású Western blot eljárással kell megerősíteni. A pozitív szerológia benignus cutan lymphoid hyperplasia esetén a klinikai diagnózist – ECM-al ellentétben – nagy bizonyossággal alátámasztja (17). A terápia után megismételt szerológiai vizsgálatkor ELISA módszerekkel az ellenanyag titer finomabb változásait nem lehet kimutatni, így az eredmény általában nem korrelál a klinikai tünetek javulásával, a terápia hatékonyságával: a továbbra is detektált pozitív szerológia sokszor tévesen aktív folyamatra utal, ami miatt a beteg felesleges antibiotikum terápiában részesülhet (17). Ezért a jelenleg alkalmazott szerológiai módszerek nem alkalmasak monitorozásra (1), a terápia hatékonysága elsősorban a klinikai kép alapján követhető.

Saját eseteinkben a szérumból először ELISA szűrővizsgálat történt, mely mind a két esetben IgM, IgG pozitivitást mutatott. Ezután Western blot módszerrel történt a

megerősítés, mely az első esetben IgG (VlsE), a második esetben IgM (OspC), IgG (p14, VlsE) pozitivitást jelzett. Az első betegnél fél év elteltével kontroll szerológia vizsgálatot végeztünk, mely során Western blot módszerrel csökkenő titer értékek voltak detektálhatóak. A második betegnél az ismételt szerológia levételét tájékoztató jelleggel 1 év után tervezzük. Mivel jelenleg sincsenek standardizálva az ellenanyag mérő módszerek, Magyarországon az utóbbi években fejlesztésre került egy új módszer, a COMPASS (comparative immunoblot assay), mely két különböző időpontban vett vérsavóminta párhuzamosan végzett immunoblot módszerrel történő összehasonlításán alapul. Ezáltal biztosabb diagnózis adható, illetve a későbbiekben detektált finomabb változások nagyobb biztonsággal utalnak a folyamat gyógyult állapotára vagy a betegség fellángolására (18, 19).



5. ábra

Borrelia specifikus antitestek szintje az idő függvényében (irodalmi adatok alapján szerkesztve) (16)

További diagnosztikus módszerek közé tartozik a *B. b* tenyésztés, mely segítségével az élő spirocheták mutathatók ki. Ez Magyarországon nem tartozik a rutin diagnosztikus módszerek közé, mivel nehéz a megfelelő biopsziás mintavétel, illetve túl nagy mennyiségű vérplazma szükséges hozzá, hosszú a tenyésztési idő és a szenzitivitása is alacsony (1, 17, 20).

A tenyésztéshez hasonlóan jó specifitású, de alacsony szenzitivitása miatt hazánkban rutinszerűen szintén nem alkalmazott módszer a polimeráz láncreakcióval (polymerase chain reaction, PCR) történő *B. b* specifikus DNS kimutatás szövettani mintából (16, 17, 20, 21). Ha mégis sor kerül a vizsgálatra, a biopsziát a lézió széli részéből kell venni, mivel itt a legnagyobb a baktérium koncentrációja (2). PCR módszerrel a testnedvekből (vér, vizelet) is kimutatható a *B. b* specifikus DNS, de ezek érzékenysége elmarad a szöveti mintából végzett vizsgálathoz képest (1).

Differenciáldiagnosztikai szempontból felmerül sarcoidosis, erythema nodosum, lupus vulgaris, granuloma faciale, granuloma anulare, lupus erythematosus profundus, morsus, keloid, dermatofibroma, mastocytoma, histiocytosis X. A legfontosabb differenciáldiagnosztikai problémát a cutan lymphomák (follicularis B-sejtes, CLL, cutan T-sejtes lymphoma) jelentik (7, 9, 22). A klinikai kép, az anamnézis és a szerológiai próbák mellett bizonytalan esetekben szövettani mintavétel válhat szükségessé. Lymphocytoma cutis esetében tipikus esetben a gyulladásos sejtes beszűrődés a dermis felső részében, ezzel szemben malignus lymphomákban a dermis teljes vastagságában, legkifejezettebben a dermis alsó felében, illetve a subcutisban található. *Borrelia lymphocytoma* esetében a kis B-lympocyták dominálnak a plasmasejtek, eosinophilek és histiocyták mellett. Bizonyos esetekben nyirokfolliculusok is láthatóak (12, 23). Az irodalomban szereplő adatok szerint azonban a látott szövettani kép nem mindig specifikus, sokszor a *Borrelia lymphocytoma*, B-sejtes lymphoma és egyéb pseudolymphomák így sem különíthetők el teljes biztonsággal (13). Ezért saját betegeinknél eltekintettünk a szövettani mintavételtől.

A benignus cutan lymphoid hyperplasia terápiája a Magyarországon jelenleg érvényben lévő protokoll szerint felnőttek esetében orális Doxycyclin (2x100 mg) 40 napig, vagy Amoxicillin (3x1000 mg) 20 napig vagy Cefuroxim (2x500 mg) 20 napon keresztül. Gyermekeknél elsőként választandó szer az Amoxicillin, 50 mg/ttkg dózisban, melyet 3 részre osztva 20 (14-21) napon keresztül

kell adni. 8 év alatti gyermekeknél Doxycyclin csak más antibiotikumok ellenjavallatakor alkalmazható (pl. allergia). Ceftriaxon csak neuroborreliosis, graviditás vagy arthritis esetében alkalmazandó 15 napig 1x2000 mg dózisban. Hatékony és megbízható *Borrelia* elleni vakcina jelenleg nincs forgalomban. A kullancscsípés utáni profilaktikus antibiotikum terápia Magyarországon egyelőre nem képezi a protokoll részét, míg az Amerikai Egyesült Államokban, ha a területi fertőzöttség meghaladja a 20%-ot, az adhézió a 36 órát és nem áll fenn kontraindikáció a Doxycyclinnel szemben, a kullancseltávolítástól számított 72 órán belül profilaxis céljából 200 mg Doxycyclin adható (24).

A kezelés befejezése után fontos az utánkövetés a Lyme borreliosis neurológiai, szemészeti, kardiológiai és ortopédiai szövődményeinek kizárására. A Lyme borreliosis késői szakában megjelenő acrodermatitis chronica atro-

phicans mellett a lichen sclerosus et atrophicus (LSA) és a lokalizált sclerodermát (morpheát) is összefüggésbe hozták a *Borrelia* fertőzéssel, bár ebben a kérdéskörben jelenleg megoszlanak a vélemények (1).

A benignus cutan lymphoid hyperplasia, bár ritka előfordulású kórkép, ismerete és antibiotikus kezelése fontos a Lyme borreliosis későbbi szövődményeinek megelőzése miatt. Jelen esetek bemutatásával arra szeretnénk volna felhívni a figyelmet, hogy ezen ritka lokalizáció esetében is gondolni kell a *Borrelia* lymphocytoma diagnózisra.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetet mondani *Dr. Molnár Péternek* a szerológiai vizsgálatokért és készséges segítségéért.

IRODALOM

1. *Mulleger R. R.*: Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol.* (2004) *14*, 5, 296-309.
2. *Keh S. M., Vestey J. P., Ho-Yen D.*: Ear presentation of Lyme borreliosis in a child, *J Laryngol Otol.* (2012) *126*, *11*, 1176-8.
3. *Strle F., Lusa L., Ružič-Sabljic E. és mtsai.*: Clinical Characteristics Associated with *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Skin Culture Results in Patients with Erythema Migrans PLoS One. (2013) *26*, 8, *12*, 82132.
4. *Spiegler E.*: Über die sogenannte Sarkomatosus cutis, *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, (1894) *27*, 163-174.
5. *Fendt H.*: Beiträge zur Kenntnis der sogenannten sarcoiden Geschwülste der Haut, *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, (1900) *53*, 212-242.
6. *Patterson J. W.*: Lymphocytoma Cutis (Reactive Lymphoid Infiltrates, Cutaneous Lymphoid Hyperplasia, Pseudolymphoma, Lymphadenosis Benigna Cutis) Practical Skin Pathology: A Diagnostic Approach, (2013) 620-622.
7. *Terada T.*: Cutaneous pseudolymphoma: a case report with an immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol.* (2013) *15*, 6, 5, 966-72.
8. *Oliveira de E. V. L., Badiale G. B., Moraes M. M. F. S.*: Lymphocytoma cutis – case report, *An Bras Dermatol* (2013) *88*, 6, *1*, 128-31.
9. *Steiner A., Stehr K., Rösch W.*: Lymphocytoma cutis benigna. Case report of a 9 year old boy. *Urologe A.* (2007) *46*, 2, 160-2.
10. *Castelli E., Caputo V., Morello V. és mtsai.*: Local reactions to tick bites, *Am J Dermatopathol.* (2008) *30*, 3, 241-8.
11. *Case R. C., Jordan J. R., McCowan N. K.*: Lymphocytoma cutis of the face treated with corticosteroids, *Laryngoscope* (2010) *120*.
12. *Hasan M., Shahid M., Varshney M. és mtsai.*: Idiopathic lymphocytoma cutis: a diagnostic dilemma, *BMJ Case Rep.* (2011)
13. *Strle F., Stanek G.*: Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis, *Lyme Borreliosis, Curr. Probl. Dermatol.* (2009) *37*, 51–110.
14. *Gissler S., Heininger U.*: *Borrelia* lymphocytoma (“lymphadenosis benigna cutis”) *Arch Dis Child.* (2002) *87*, 1, 12.
15. *Strle F., Pleterski-Rigler G., Stanek G. és mtsai.*: Solitary borrelian lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection*, (1992) *20*, 201-206.
16. *Brouqui P., Bacellar F., Baranton G. és mtsai.*: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe, *Clinical Microbiology and Infection*, (2005) *10*, *12*, 1108-32.
17. *Mülleger R. R., Glatzb M.*: Is serological follow-up useful for patients with cutaneous Lyme borreliosis? *Lyme Borreliosis, Curr. Probl. Dermatol.*, (2009), *37*, 178–182.
18. *Lakos A., Nagy Gy., Deák L. Cs.*: Előrelépés a Lyme-diagnosztikában, a szerológiai progresszió (COMPASS) értékelése, *Medicus Anonymus* (2008) 5-6, 20-21.
19. *Lakos A.*: Lyme-borreliosis – 25 év hazai tapasztalatai, *Orvosi Hetilap* (2009) *150*, 16, 725-732.
20. *Infektológiai Szakmai Kollégium*: A Lyme borreliosis klinikai és laboratóriumi diagnosztizálása és kezelése, (2012) A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve
21. *Liveris D., Schwartz I., McKenna D., és mtsai.*: Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2012) *73*, 3, 243-5.
22. *Khaled A., Sassi S., Fazaa B. és mtsai.*: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and histological aspects, *Pathologica*, (2009) *101*, *1*, 18-20.
23. *Iványi A.*: B-sejtes cutan lymphoid hyperplasia, *Bőrpatólógia* (2006) 151.
24. *Wormser G. P., Dattwyler R. J., Shapiro E. D.*: 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.

Érkezett: 2014. 03. 31.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 24.