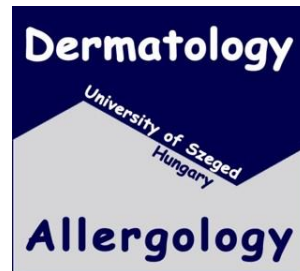


BŐRGYÓGYÁSZATI TÜNETEK DIFFERENCIÁL DIAGNOSZTIKÁJA IBD- BEN

Dr. med. habil. Csoma Zsanett Renáta Ph.D.

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem



IBD-nap, 2023. június 9.

GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK

- 2 fő csoport: **Crohn-betegség** és **colitis ulcerosa**
- Multifaktoriális kórképek: **genetika, környezet, mikrobiom, immunológia**
- Főként a fiatal felnőttkor betegsége, de egyre több a gyermek, illetve az idősebb beteg
- Az IBD 20-25%-ban jelentkezik gyermekkorban
- Előfordulása meredeken növekszik a fejlődő és fejlett országokban egyaránt
- Szisztémás betegség, mely nem kizárólag a beleket érinti → 6-47%-ban extraintesztinális manifesztációk **(EIM)**

EXTRAINTESTINALIS MANIFESZTÁCIÓK

- Megjelenésük megelőzheti az IBD tüneteit (25,8%) → társszakmák fontossága!
 - A beteg életminőségét, a morbiditást és a mortalitást súlyosan befolyásolhatják – akár a GI tüneteknél is jobban!
 - IBD kezelése nem minden esetben elegendő → főként a betegség aktivitástól független EIM-ok esetén
- ↓
- **Multidiszciplináris**, komplex megközelítés az optimális ellátás érdekében

BŐRGYÓGYÁSZATI MANIFESZTÁCIÓK

- A bőr és a nyálkahártya tünetek a leggyakoribb extraintesztinális jelenségek IBD-ben
 - CU: 10 %, CD: 15-20 %Leggyakrabban
 - **erythema nodosum**: IBD aktivitására, fellángolására utalhat
 - **pyoderma gangrenosum**: az egyik legsúlyosabb bőrtünet, mely általában nem mutat összefüggést az IBD aktivitásával
- A bőrtünetek akár évekkal korábban is felléphetnek → **premonitorikus jelek** (pl. oralis és genitalis CD)
- Néma/tünetszegény IBD-re hívhatják fel a figyelmet → **monitorikus jelek** (pl. pyostomatitis vegetans)

GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK BŐRTÜNETEI

Prevalencia- Crohn-betegségben 9-19 %, colitis ulcerosában: 9-23 %

- **Specifikus bőrtünetek:** Crohn-betegségben, a betegség bőrre történő terjedése, IBD patológiai jellegzetességei, granulomatosus gyulladás
- **Reaktív bőrtünetek**-IBD-hez hasonló pathomechanizmus, de eltérő hisztomorfológia
- **Asszociált bőrbetegségek** (HLA, krónikus gyulladás)-nem ismert a pathomechanizmus
- **A kezelés kapcsán jelentkező bőrtünetek**
- **Malabszorpcióhoz társuló bőrtünetek**

SPECIFIKUS BŐRTÜNETEK

Szövettanilag IBD-vel egyezés (nem elsajtosodó granulomák)

- Perianalis és vulvaris fistulák és fissurák, abscessusok, majd hegesedés
- Orális Crohn-betegség
 - Buccalis nyálkahártya utcakövezet szerű megvastagodása
 - Fissurák, fájdalmas ulcerációk
 - Diffúz gingivaduzzanat
- Cheilitis granulomatosa-macrocheilia



SPECIFIKUS BŐRTÜNETEK

- Metastaticus Crohn-betegség
 - Végtagok, intertriginosus régiók (ritkán faciális és genitális léziók)
 - Bőr és subcutan plakkok, csomók, fekélyek
 - DD.: cutan sarcoidosis, mycobacterialis infekció, cellulitis, HS
 - a tünetek súlyossága nem függ össze a bélgyulladás mértékével
 - lassabban reagál a kezelésre, mint a GI traktus

METASTATICUS CROHN-BETEGSÉG



REAKTÍV BŐRTÜNETEK

- **Erythaema nodosum**- a leggyakrabban előforduló bőrtünet
- **Pyoderma gangrenosum**
- Pyostomatitis vegetans
- Pyoderma vegetans
- Stomatitis aphtosa
- Periodontitis
- Bél-asszociált dermatitis-arthritis-szindróma (BADAS)
- Polyarteritis nodosa
- Leukocytoclasticus vasculitis



ERYTHAEMA NODOSUM

- Leggyakrabban előforduló bőrtünet IBD-ben (4-8 %)
- Női nem, colitis, perifériás arthritis
- A végtagok feszítő felszínén livid-vörös, fájdalmas subcutan csomók
- Késői típusú túlérzékenységi reakció
- Korreláció az IBD aktivitásával
- Kortikoszteroidok, infliximab

ERYTHAEMA NODOSUM



ERYTHAEMA NODOSUM



ERYTHAEMA NODOSUM



ERYTHAEMA NODOSUM



PYODERMA GANGRENOSUM

- Legsúlyosabb bőrtünet
- Prevalencia: 1-2 % IBD-ben, DE: a pyoderma gangrenosum-ban szenvedő betegek 50 %-ban IBD áll fenn!!!
- PG-IBD súlyosság?
- Alsó végtagok feszítő felszíne, törzs, nyak
- Erythemás pustulák és csomók → terjedés a szomszédos bőrterületre → szabálytalan, lilás szélű, mély fekélyek, 2-20 cm, multiplex léziók is
- Rapid progresszió
- Pathergia, trauma szerepe
- Peristomalis PG (2 hónap-25 év!!!!)-differenciál diagnózis nehéz

PYODERMA GANGRENOSUM



PYODERMA GANGRENOSUM



PYODERMA GANGRENOOSUM



PYODERMA GANGRENOOSUM



PYODERMA GANGRENOSUM

- Multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat: **infliximab hatékony terápia**
- **DE: infliximab terápia után kialakult PG-t is leír a szakirodalom**
- Etanercept, adalimumab
- Kortikoszteroidok, cyclosporin, azathioprin, methotrexat, mycofenolat-mofetil
- Sebkezelés!!!

PYOSTOMATITIS VEGETANS

- Labialis és buccalis nyálkahártya
- Pustulák, fekélyek és abscessusok, erosiók
- Csigavonalhoz hasonló ulcerációk
- Epidermális hyperplasia
- Lepedéssel fedett vegetációk
- 75%-ben társul tünetszegény / tünetes IBD-vel →
- minden esetben alapos gasztroenterológiai kivizsgálás szükséges!
- terápia: főként az alapbetegség kezelése, lokális antiseptikum és CS, egyéb immunszuppresszív terápia



SWEET-SZINDRÓMA

- Akut febrilis neutrophil dermatosis
- Fájdalmas erythaemás csomók, plakkok
- Erythaema multiforme jellegű tünetek
- arc, nyak, végtagok
- Láz, leukocytosis, izom-ízületi tünetek
- Malignus daganatok, infekciók, **IBD**



IBD-TÁRSULT BŐRBETEGSÉGEK

IBD-ban magasabb prevalencia jellemző

- Psoriasis: prevalencia 1-2 %, IBD-ben 7-11 % (genetika, patogenezis, epidemiológia)
- Vitiligo
- Alopecia
- Acne fulminans
- Rosacea
- Hidradenitis suppurativa
- Atópiás ekcéma
- Lupus erythematosus
- Scleroderma
- Epidermolysis bullosa acquisita



PSORIASIS



PSORIASIS



TERÁPIA

- Szisztémás kezelés

- Fényterápia

- Helyi kezelés



ACNE FULMINANS

- Ritka, extrém súlyos klinikai manifesztáció
- < 200 közölt eset az irodalomban
- *acne maligna, akut febrilis ulceratív acne conglobata*
- 13-22 éves korosztály, férfi túlsúly
- Kaukázusi populációban gyakrabban fordul elő
- Az anamnézisben szerepel acne (~2 év)
- Magas tesztoszteron szint, anabolikus szteroid használat
- Genetikai tényezők

BŐRTÜNETEK

- Rapid lefolyás
- Fájdalmas erosiok, ulcerációk, pörkök
- Haemorrhagiás csomók és plakkok
- hegképződés

SZISZTÉMÁS TÜNETEK

- Láz
- Hidegrázás, rossz közérzet
- Ízületi fájdalom
- Csontfájdalom, osteolyticus léziók (sternum, clavícula, csípő)
- Hepatosplenomegália
- Erythema nodosum
- Anaemia, leukocytosis, We ↑, CRP ↑

ESETISMERTETÉS – SÚLYOS NODULOCYSTICUS ACNE

- 15 fiú
- Crohn-betegség
- Első észlelésünk: 2019. október
- 2019 júniusa óta kifejezett progresszió, 3 héten át szisztémás antibiotikum, helyi kozmetikum
- per os szteroid kezelés, gyomorvédelem
- Láz, ízületi fájdalom, egyéb panasz **nem volt**
- CRP = 4,7 mg/l, balra tolt vérkép
- **5 hetes kezelés után a szülő nem kívánta folytatni a kezelést**

ESETISMERTETÉS – ACNE FULMINANS

- 13 éves leány, colitis ulcerosa
- 2019. október: góckutatások, Akneroxid, Zineryt oldat
- 2019. november: kifejezett progresszió
- Augmentin, Doxycyclin
- Gyulladt csomók, haemorrhagiás, necrotikus pörkképződés
- 2019. november: per os szteroid kezelés + Augmentin
- Láz, ízületi fájdalom, egyéb panasz **nem volt**
- CRP = 10,3 mg/l

ESETISMERTETÉS – SÚLYOS ACNE NODOSA

- 17 éves fiú
- Crohn-colitis, Pentasa +Remicade +Imuran
- Első észlelés: 2019. december, másfél hónapja fennálló tünetek
- Láz, ízületi fájdalom, egyéb panasz **nem volt**
- Konfluáló, erythaemás, pörkkel fedett, hevesen gyulladt csomók
- Per os szteroid kezelés, gyomorvédelem, Dalacin
- Később alacsony dózisú retinoid kezelés bevezetése







ESETISMERTETÉS – SÚLYOS ACNE

- 16 éves fiú
- Első észlelésünk: 2017. február
- Colitis ulcerosa
- Hát felső részén, vállakon, arcon gyulladt papulopustulák, pörkkel fedett erosiok, csomók
- per os szteroid kezelés (2 hónapon át), gyomorvédelem
- 7 hónapon át szisztémás retinoid kezelés
- Hegyek, postinflammatorikus hyperpigmentáció













HIDRADENITIS SUPPURATIVA



Hurley II. HS : 2x300 mg **clindamycin** + 2x300 mg **rifampicin**
kezelése (0. nap)

Jobb axilla



Bal axilla



44. nap

Jobb axilla



Bal axilla



3. hónap után

Jobb axilla



Bal axilla



adalimumab

1. eset.



23 éves nőbeteg
Axillaris, inguinalis, glutealis, emlők közötti HS
2014 márciusa: po kortikoszteroid, majd
clindamycin+rifampin (2x300 mg)
2014 májusA: **Excisio** + primer zárás mindkét
axillában
2015 július: az axilláris régióban recidíva
2016 január: **adalimumab** - 8 hónapon át

2.eset.

20 éves férfibeteg clindamycin terápia után /
adalimumab kezelés előtt, majd 12 hónapos
adalimumab terápia után



ALOPECIA AREATA DEFINÍCIÓ

- **Krónikus, immun-mediált kórkép**, akut hajvesztés, nem hegesedő alopecia

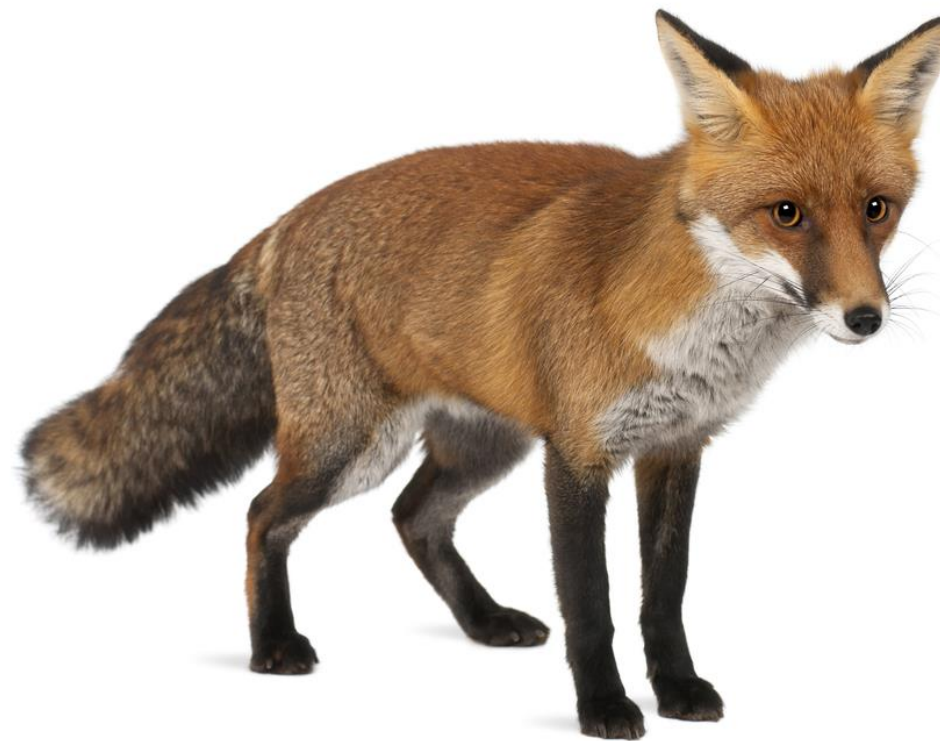
- Elnevezése: *alopex=róka (görög)*,

tar léziók a fejbőrön, amelyek hasonlatosak

a rühes rókák bundájában tapasztalt foltos

szőrhiányos területekhez,

areata=area (latin): foltos



PATOMECHANIZMUS

- **A haj folliculusok immun-privilegiumának elvesztése genetikai és környezeti tényezők hatására**
- A folliculus speciális „mini-szerv”, folyamatos, egész életén át tartó, regeneratív ciklusok
- Az egészséges folliculus alsó része relatív immun-privilegiumot „élvez”, amely megvédi a gyulladásos reakcióktól és immun-toleranciát indukál
- Genetikai háttér (HLADR4, DR5, DQ3, DPW4)

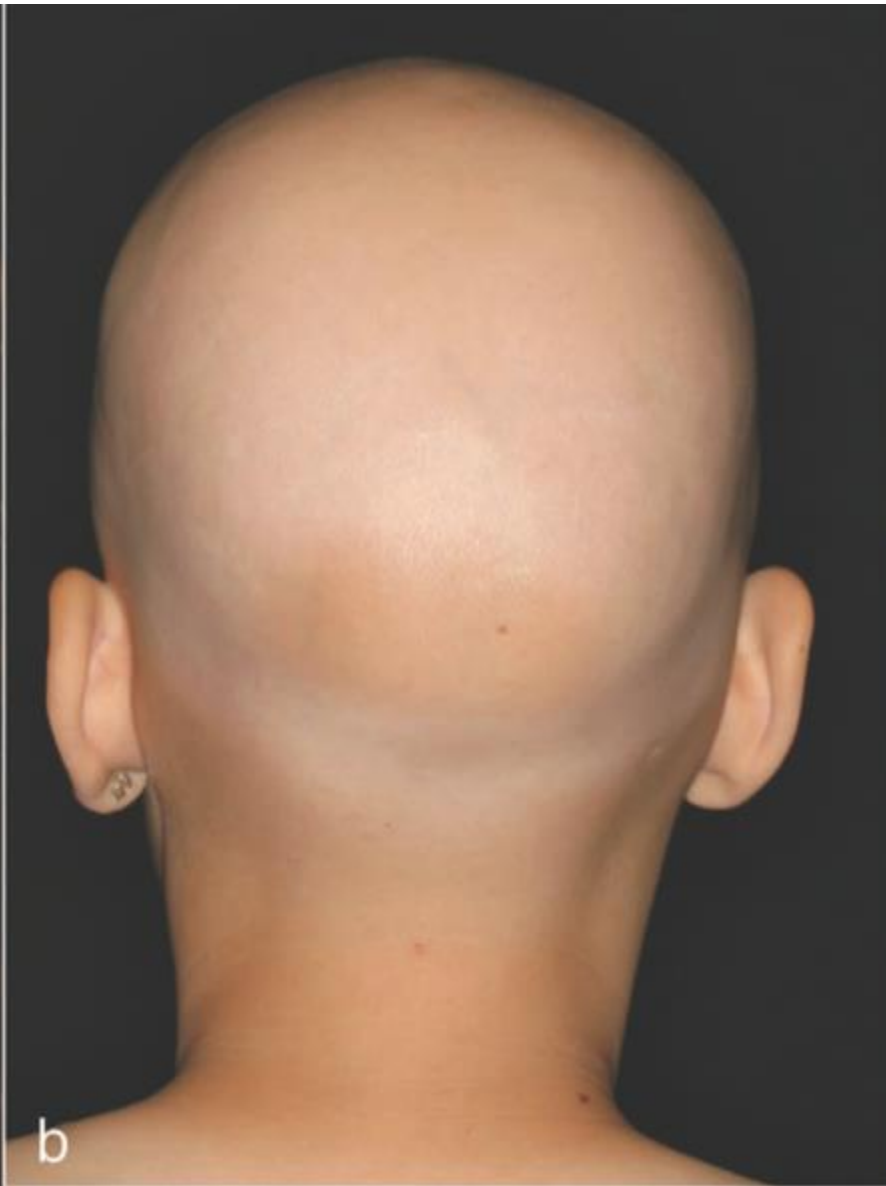
ALTÍPUSOK

Klinikai típus	Jellemzők
Foltos alopecia areata	Soliter vagy multiplex, élesen körülhatárolt hajmentes foltok a fejbőrön
Alopecia totalis	Teljes hajvesztés a fejbőrön
Alopecia universalis	Teljes hajvesztés a fejbőrön, az arcon, a testen
Ophiasis	Hajvesztés a temporális és az occipitalis régióban
Inverz-ophiasis (sisaipto)	Centrális hajvesztés a frontoparietális régióban (temporalis és occipitalis régió nem érintett)
Diffúz alopecia areata/alopecia areata incognita	Diffúz hajvesztés, a haj szignifikáns ritkulása
Alopecia barbae	A bajusz és szakáll régióban körülírt szőrmentes területek
Köröm alopecia areata	Pontozottság, trachyonychia, vörös lunula, longitudinalis redő, onychomadesis, onycholysis, onychorrhexis

ALTÍPUSOK



ALTÍPUSOK







1. ESET

- 11 éves leány, a **tünetek 11 hónapos korban indultak**
- **Többgócú AA, ophiasis**
- Köröm-, szemöldök, szempilla érintettség nincsen
- Anamnézis: epilepszia
- 2017-ben tonsillectomia
- 4 hónapon át lokális kortikoszteroid kezelés → eredmény nélkül
- Laborok, autoimmun panel: eltérés nélkül
- **Cyclosporin kezelés**
- Mellékhatás: fokozott szőrnövekedés

1. ESET, 11 hónapos kor óta ismert az alopecia, 11,4 éves korban fordult először orvoshoz!!!!!!,
Cyclosporin kezelés 2 hónapos eredmény









2. ESET

- 10 éves leány, **10 éves korban indultak a tünetek**
- **Többgócú AA, ophiasis**
- **Köröm: hosszanti csíkozottság és pontozottság**
- szemöldök, szempilla érintettség nincsen
- Anamnézis: COVID
- Crohn-betegség
- Laborok, autoimmun panel: eltérés nélkül
- 3 hónapon át lokális kortikoszteroid kezelés, 3 hónapon át DPCP kezelés → eredmény nélkül
- **Cyclosporin kezelés**
- Mellékhatás: nem jelentkezett

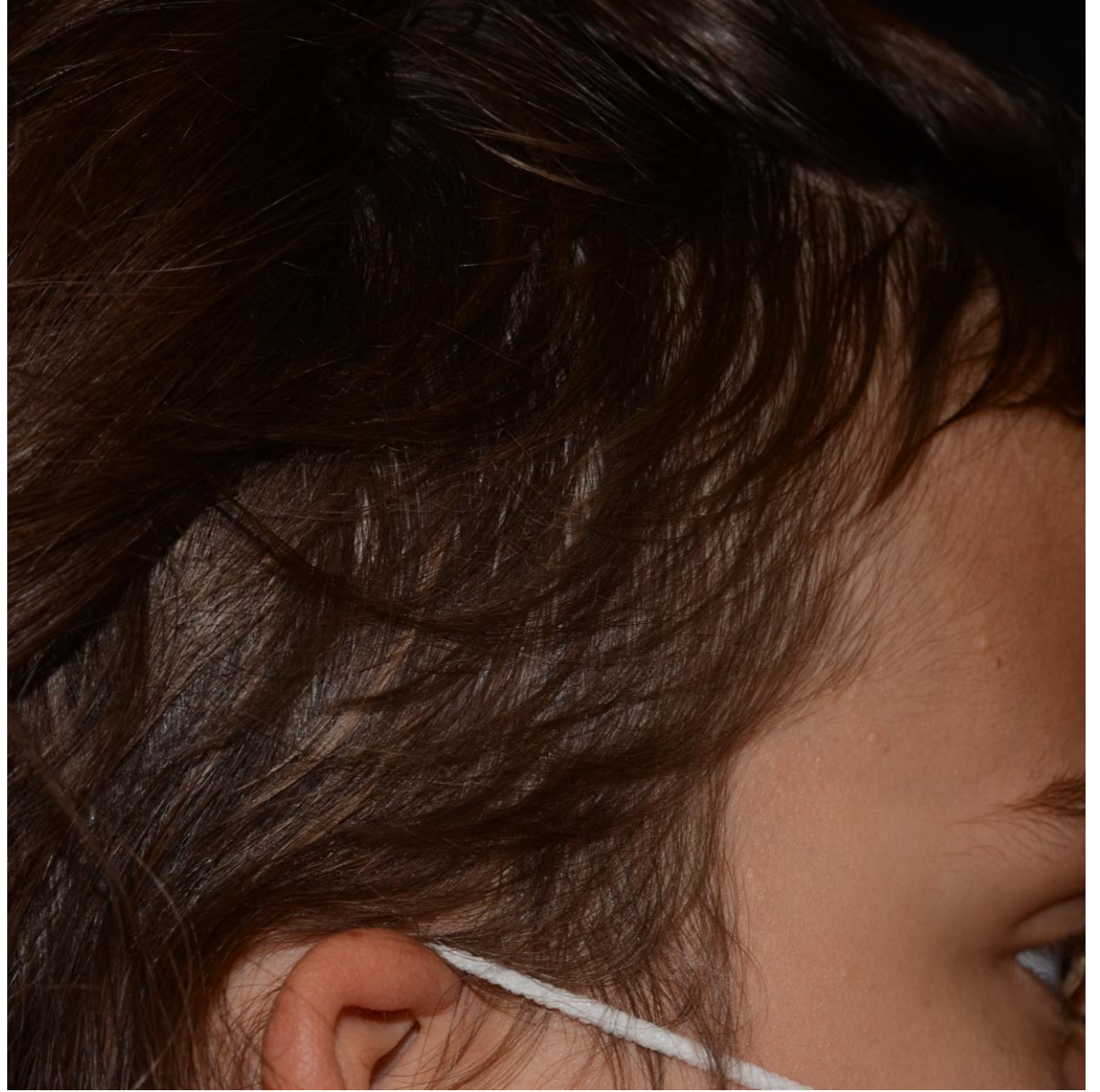
2. ESET, 10 éves korban indult az AA, COVID után, DPCP kezelés hatástalan,
Cyclosporin kezelés 3 hónapos eredmény











3. ESET

- 10 éves leány, a **tünetek 6 éves korban indultak, majd regresszió, recidíva 10 éves korban**
- **Többgócú AA, ophiasis**
- Köröm-, szemöldök, szempilla érintettség nincsen
- **Anamnézis: rhinitis allergica, Crohn-betegség**
- **Családi anamnézis alopecia areata irányában pozitív**
- Laborok, autoimmun panel: eltérés nélkül
- 6 hónapon át lokális kortikoszteroid kezelés, 3 hónapon át DPCP kezelés → eredmény nélkül
- **Cyclosporin kezelés**
- Mellékhatás: nem jelentkezett

1 HÓNAPOS CYCLOSPORIN KEZELÉS



3 HÓNAPOS CYCLOSPORIN KEZELÉS UTÁN



KONKLÚZIÓ

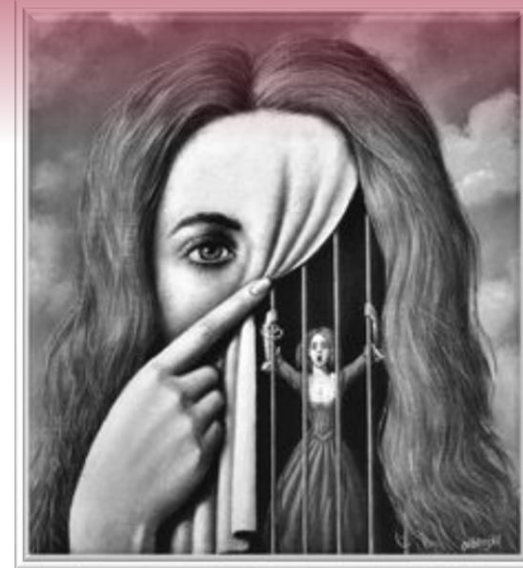
„Vulpes pilum mutat, non mores”

A róka megváltoztatja a szőrét, de nem a természetét.



ÉLETMINŐSÉGRE GYAKOROLT HATÁS

- Életminőségre gyakorolt hatása ~ arthritis, asthma, diabetes
- Bőrgyógyászati kórképek: acne, urticaria, atópiás ekcéma
- Depresszió, szorongás-betegek és a szülők
- Emocionális és szociális következmények, sport, szabadidő, párkapcsolat
- Kirekesztés, „megbámulják a bőrömet”, csúfolás, fenyegetés, fizikális bántalmazás
- A gyermekek 15-30 %-ánál jelentősen korlátozza a szabadidős és sportolási lehetőségeket (pruritus, bőrtünetek láthatósága, kifejezett hámlás, kellemetlen szag)
- Testkép, önkép
- Dohányzás, alkohol fogyasztás, kábítószer abuzus



MALABSORPTIO KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ BŐRTÜNETEK

- **Krónikus hasmenés és felszívódási zavar**
- Acrodermatitis enteropathica/dysmetabolica
- Purpura (C-, K-vitamin)
- Stomatitis, glossitis (B-vitaminok)
- Pellagra (nikotinamid)
- Száraz bőr
- Haj-és körömeltérések
- Glossitis, effluvium, cheilitis angularis (vas)

CINK HIÁNY

VELESZÜLETETT - ritka

- SLC39A4 (8q24.3) mutáció → Zip4 cink transzporter fehérje

SZERZETT - gyakori

- nem megfelelő mennyiségű bevitel
- csökkent enterális felszívódás
- megnövekedett igény: terhesség, szoptatás, **koraszülöttek**
- fokozott veszteség

KLINIKAI TÜNETEK

Klasszikus triász: **dermatitis, hasmenés, alopecia** (20%)

- **lokalizáció:** végtagok acralis része, nagy ízületek extensor felszíne, periorificalis területek (szem, száj, orr környék, anogenitális régió)
- **erythémás, erodálódott, pörkkel fedett plakkok**
- **vesiculobullosus, pustulosus tünetek**
- szemészeti tünetek
- anaemia
- étvágytalanság, hypogeusia, hypsomia
- súlyos infekciók
- nemi, szomatikus és mentális fejlődés zavara
- neuropszichiátriai tünetek





TERÁPIA-ASSZOCIÁLT BŐRTÜNETEK

- Szulfonamid érzékenység
 - kontakt dermatitis, urticaria acuta, Quincke-oedema
- Szteroid kezelés következményei
 - Acne vulgaris, acne conglobata
 - Striák
 - Cushingoid elváltozások
- Seborrheas dermatitis
- TNF- α gátlók okozta tünetek

TERÁPIA-ASSZOCIÁLT BŐRTÜNETEK

- TNF- α -gátló kezelés (prevalencia: 5-10 %)
- Psoriasiform bőrtünetek (Th17 mediálta immun válasz, IFN- α)
 - Anti-TNF- α -indulálta psoriasis
 - Keratolyticumok, emolliensek, kortikoszteroidok, D-vitamin analógok, fényterápia: 50 %-ban hatásos és elegendő
 - ustekinumab
- Xerosis
- Ekcéma
- Gyógyszer indukálta szisztémás lupus erythaemasus (TNF- α antagonistá kezelésben ANA megjelenése gyakori, általában klinikai tünet nélkül)
- Lichenoid reakció
- Vasculitis

TERÁPIA-ASSZOCIÁLT BŐRTÜNETEK: ESET 1.

Anamnézis:

- 19 éves fiatal lány
- 2015 - Crohn betegség (terminalis ileum szűkület)
- IBD-ben alkalmazott terápiák:
 - 2015: kizárólagos enteralis táplálás
 - 2015 - napjainkig: azathioprin
 - 2016.03.-2020.06.: **infliximab**
 - 2018.10.: ileocecalis resectio
 - 2020.06.-2022.08.: **adalimumab**

2020.09.

3 hónap adalimumab terápia



változó lokalizációban, testszerte gyulladt, váladékozó subcutan csomók



2021.06.

novum tünetek a mons pubis területén

hidradenitis suppurativa? TNF-alfa gátló indukálta mellékhatás?

szisztémás (rifampicin+clindamycin) antibiotikum 3 hónapig



2021.09.

átmeneti javulás, elszórva néhány subcutan csomó

extraintestinalis cutan manifesztáció? pyoderma gangrenosum?

lokális antibiotikum (fuzidinsav)



2021.12.

további javulás, majd papulopustulosus acne

lokális kezelés (adapalen/benzoil-peroxid)

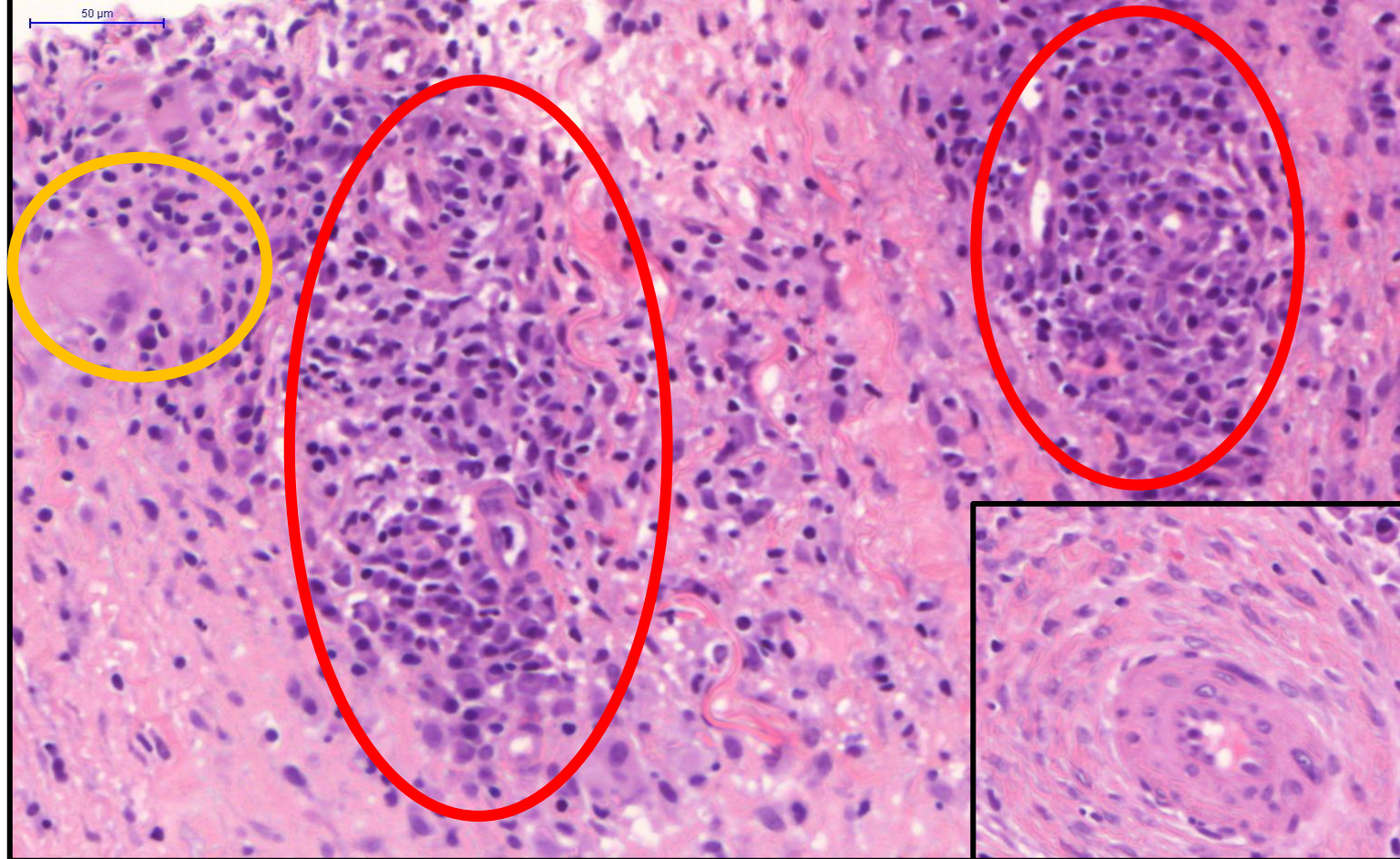
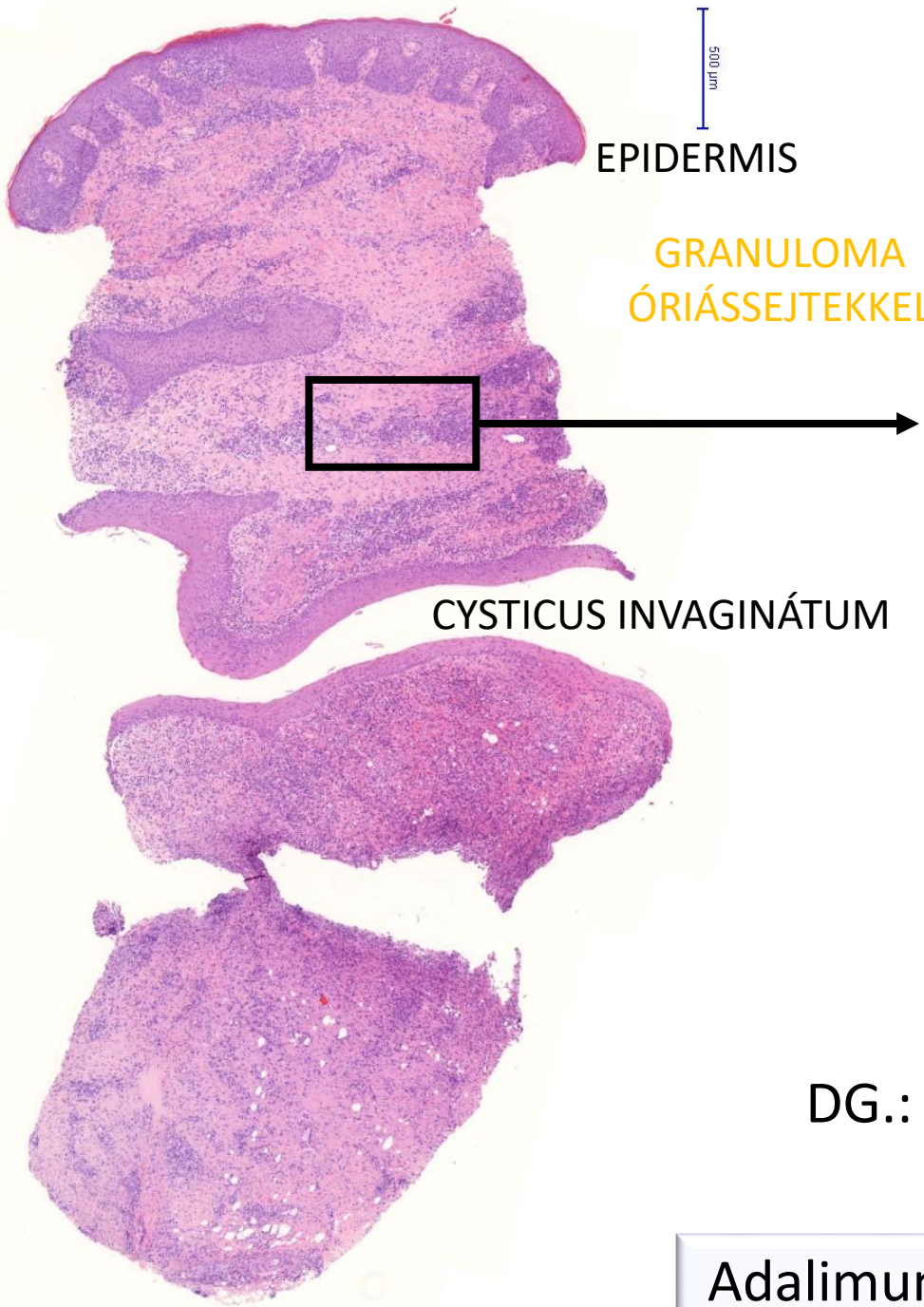


2022.06.

progresszió

Első észlelés – 2022.június





DG.: SUPERFICIÁLIS GRANULOMATOSUS PYODERMA

Adalimumab felfüggesztése, 2x150 mg ciklosporin indítása

2022. december - ciklosporin kezelés mellett



Anamnézis

- 14 éves kamaszfiú
- 2021 – Crohn betegség
- IBD-ben alkalmazott terápiák
 - 2021.07.: kizárólagos enteralis táplálás (EEN)
 - 2021.07. – 2021. 09.: per os methylprednisolone
 - 2021.07. – 2022.02.: azathioprine
 - 2021.12. – napjainkig: **adalimumab**

**2022
június**

6 hónap adalimumab terápiát követően:
lábszárakon erythemas, hámló felszínű plakkok



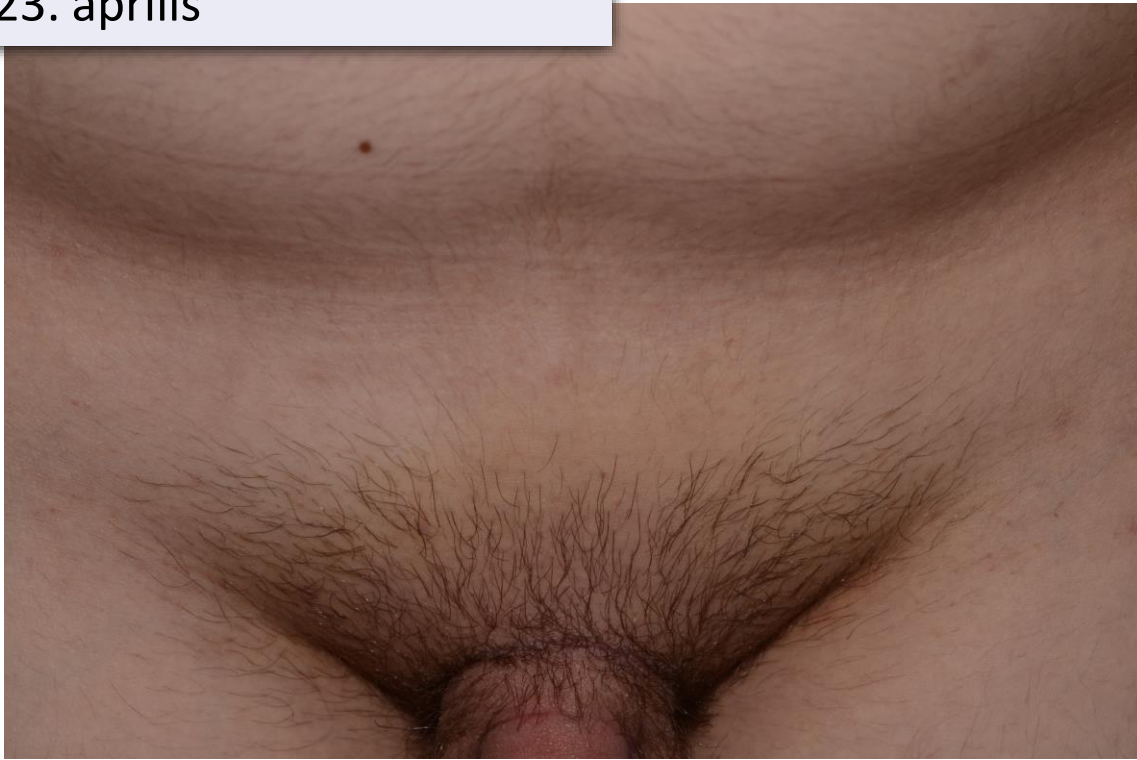
**2022
szeptember**

psoriasiform tünetek:
genitália, köldök, lábszárak területén, valamint körömtünetek

Első észlelés – 2022. október



2023. április



- bőrtünetek a lokális gyulladáscsökkentő kezelés mellett is intermittáló jelleggel jelentkeznek
- körömtünetek progressziója
- emelkedett calprotectinszint
- magasabb ellenanyag – és gyógyszer szintek
- **ustekinumab** indítása tervezett

TERÁPIA-ASSZOCIÁLT BŐRTÜNETEK

- Bőrreakció az injekció beadási helyén
- Virális és bakteriális infekciók
- Nem-melanoma és melanoma bőrdaganatok
- Stoma környékén irritatív kontakt dermatitis
- Cushing-szindróma
- Szteroid acne

KONKLÚZIÓ

- Gyakori extraintestinalis manifesztációk, bőrtünetek
- Jelentősen befolyásolják a beteg életminőségét, a morbiditást és mortalitást
- IBD korai diagnózisa, a bőrtünetek megelőzhetik a manifeszt GI tünetek kialakulását
- IBD kezelése!!!
- Biológiai terápiák- jelentős áttörés a kezelésben
- Komplex ellátási feladat

ÖSSZEFOGLALÁS

- A bőr egyszerűen, könnyen vizsgálható: ne maradjon el!!!
- A bőrtünetek megelőzhetik a GI tünetek megjelenését
- A bőrtünetek jelezhetik a GI betegség súlyosságát, aktivitását
- Gyógyszer adverz reakciók leggyakrabban bőrtünetekkel járnak
- Vegyük igénybe a bőrgyógyászt!