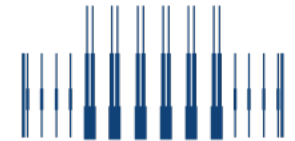




# Az immunszupprimált betegek bőrgyógyászati kórképei

Tajti Zsanett

SZTE SZAKK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika  
SZTE SZAKK Gyermekgyógyászati Klinika



MTA  
Kiváló  
Kutatóhely

# IBD, mint szisztémás betegség

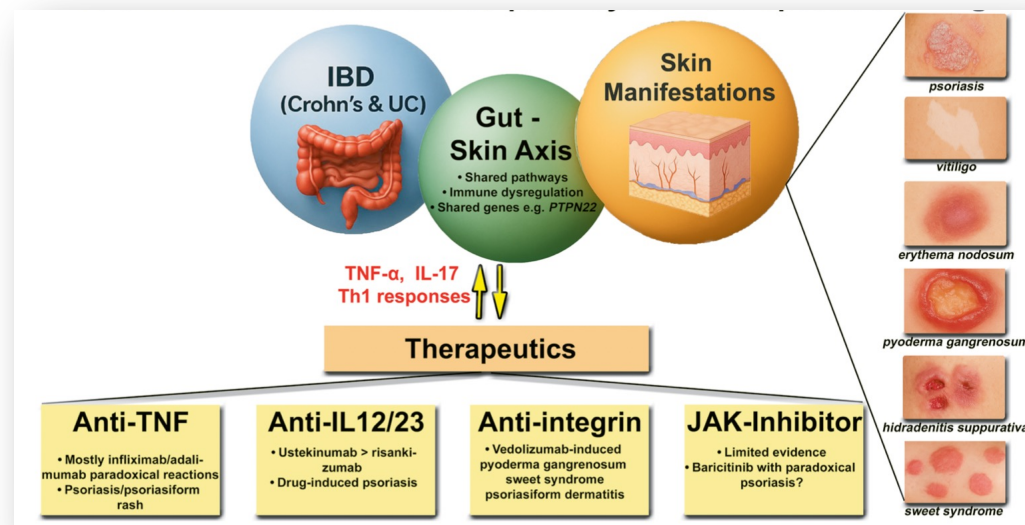
## ✓ Extraintesztinális manifesztációk (EIM) (6-47%)

- ízületek, bőr, hepatobiliáris traktus, szem
- **A gyermekek ¼-e számol be EIM-ról a tápcsatornai tünetek mellett a diagnózis felállításakor!**

## ✓ Extraintesztinális komplikációk

### BŐRTÜNETEK

- prevalencia: 10-30%
- betegség fellángolása +/-
- prognózis nem mindig korrelál az IBD lefolyásával



# IBD kapcsán megjelenő bőrbetegségek

EIM	Prevalencia	Jellemző klinikai tünet
<b>Erythema nodosum</b>	Leggyakoribb EIM IBD-ben (1-15%), CD>CU.	Szimmetrikusan, AV-on érzékeny, erythemás, meleg tapintatú nodusok és plakkok (1-5 cm), NEM ulcerálódnak. Heg és atrophia nélkül gyógyul.
<b>Pyoderma gangrenosum</b>	2. leggyakoribb (0,6-2,6 %).	Papulák és pustulák amik kifekélyesednek, erythemás-livid alávájt széllel és purulens alappal.
<b>Sweet szindróma</b>	<0,3 % IBD-ben.	Érzékeny, erythemástól ibolyaszínűig terjedő papulák, plakkok vagy csomók lázas, leukocitózissal járó betegnél.
<b>Hidradenitis suppurativa</b>	Nem meghatározott (<5%).	Visszatérő fájdalmas, erythemás papulák és csomók, odorosus, szagú váladékozás, tályogok, összefüggő járatok és hegek a hónaljban, a lágyékban és a nemi szerveken.
<b>Psoriasis</b>	3,6 % CD, 2,8 % CU, 43,5 % emelkedett rizikó CU-ban.	Pikkelyesen hámló, erythemás papulák, plakkok és ritkán steril pustulák.
<b>Rosacea</b>	Nem meghatározott IBD-ben, emelkedett rizikó CU-ban.	Erythema, teleangiectasia, papulák, pustulák, phymatosus elváltozások, kipirosodás.
<b>Atópiás dermatitis</b>	Nem meghatározott IBD-ben.	Eczematiform, viszkető foltok, plakkok.
<b>Acne conglobata</b>	Ritka, emelkedett rizikó IBD-ben .	Csoportosan comedók, csomók, ciszták, tályogok, sipolyozó járatok, hegek.
<b>CLE</b>	Nem meghatározott.	Fotoszenzitivív maculák, papulák, annuláris, polyciclikus plakkok, hólyagok, exfoliatív erythroderma.
<b>Vitiligo</b>	0,3 % IBD-ben (CU=CD)	Amelanoticus foltok.
<b>Krónikus urticaria</b>	Ismeretlen	Tranziens, visszatérő viszkető foltok változó méretben és alakban, angioedema vagy mindkettő.
<b>Leukocytoclasticus vasculitis</b>	Nagyon ritka	Szimmetrikus palpálható purpurák az alsó végtagokon.
<b>Alopécia areata</b>	Ritka (0,6 %) IBD-ben.	Nem hegesedő, foltos hajvesztés.
<b>Bőrdaganatok</b>	Emelkedett NMS rizikó, MSC-ről ellentmondásos eredmények.	A malignitástól függő tünetek.

- 1. Specifikus** - hasonló hisztopatológiai jellemzők, de a **gyomor-bél traktuson kívül alakul ki**
  - Orofacialis, perianális vagy vulváris Crohn-betegség, metasztatikus Crohn-betegség
- 2. Reaktív (klasszikus)**– eltérő hisztopatológiai jellemzők, **megegyező pathofiziológiai folyamatok (immunmediált)**
  - **Erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweet-szindróma**, stomatitis aphthosa, leukocytoclastic vasculitis
- 3. Társult** - gyulladásos vagy autoimmun jellegű mucocutan rendellenességek, amelyek patofiziológiailag nem kapcsolódnak közvetlenül az IBD-hez, de **közös rizikófaktorai vannak**
  - HS, pikkelysömör, atópiás dermatitis, acne conglobata, rosacea, vitiligo, alopecia areata, leukocytoclastic vasculitis, szisztémás lupus erythematosus, polyarteritis nodosa, epidermolysis bullosa acquisita
- 4. Szövődmények: **terápia kapcsán megjelenő bőrtünetek****
  - Psoriasiform elváltozások, infekciók, nem-melanoma típusú bőrrák, SJS/TEN

# Erythema nodosum

- Leggyakoribb cután **reaktív** EIM
- Prevalencia 1-15 % (7-15 % Crohn, 2,8-10 % CU)
- **Hajlamosít:** női nem, colon érintettség, enyhébb IBD
- **Pathomechanizmus:** összetett, IV-es típusú hyperszenzitivitási reakció, genetikai asszociáció (PTGER4, ITGAL, IKZF1, SOCS5, CD207, ITGB3, rs6828740)
- **Szeptális panniculitis**
- Térdek, lábszár, bokák, combok, alkar, nyak, arc
- **Megjelenés:** szimmetrikusan érzékeny, erythemás, meleg 1-5 cm-es csomók, plakkok, **! nem fekélyesednek**



# Erythema nodosum

- 3-4-(6) hét alatt hegesedés, atrophia nélkül spontán gyógyul
- **Kezelés:**
  - Enyhe: ágynyugalom, kompresszió, fájdalomcsillapító, KI,
  - Súlyos: kortikoszteroid, hydroxychloroquine, anti-TNF gátló, ustekinumab
  - A gyulladáshoz tünetek gyakran a bélbetegség aktivitásával korrelálnak --> IBD kontrollja



# Pyoderma gangrenosum

- 2. leggyakoribb cután **reaktív** EIM
- Prevalencia 0,6-2,6 %
- **Hajlamosít:** női nem, perianalis manifesztáció, EN, fiatalabb életkor (15 év), szemészeti, ízületi tünetekkel társulva
- **Pathomechanizmus:** Neutrophil aktiváció, Th1/Th2 eltolódás
- **Nem fertőző neutrophil dermatózis.**
- **Megjelenés:** erythemás papulák, pustulák, **amik kifekélyesednek**, alávájt szél, purulens alap
- **Formái:** ulcerált, pustulosus, bullosus, peristomális, postoperatív



Biopszia kerülendő – **pathergiás reakció**

# Pyoderma gangrenosum

**Korai diagnózis + hatékony kezelés**  
**Alapbetegség kontrollja!**

**Óvatos sebkezelés, steril kötszerek**

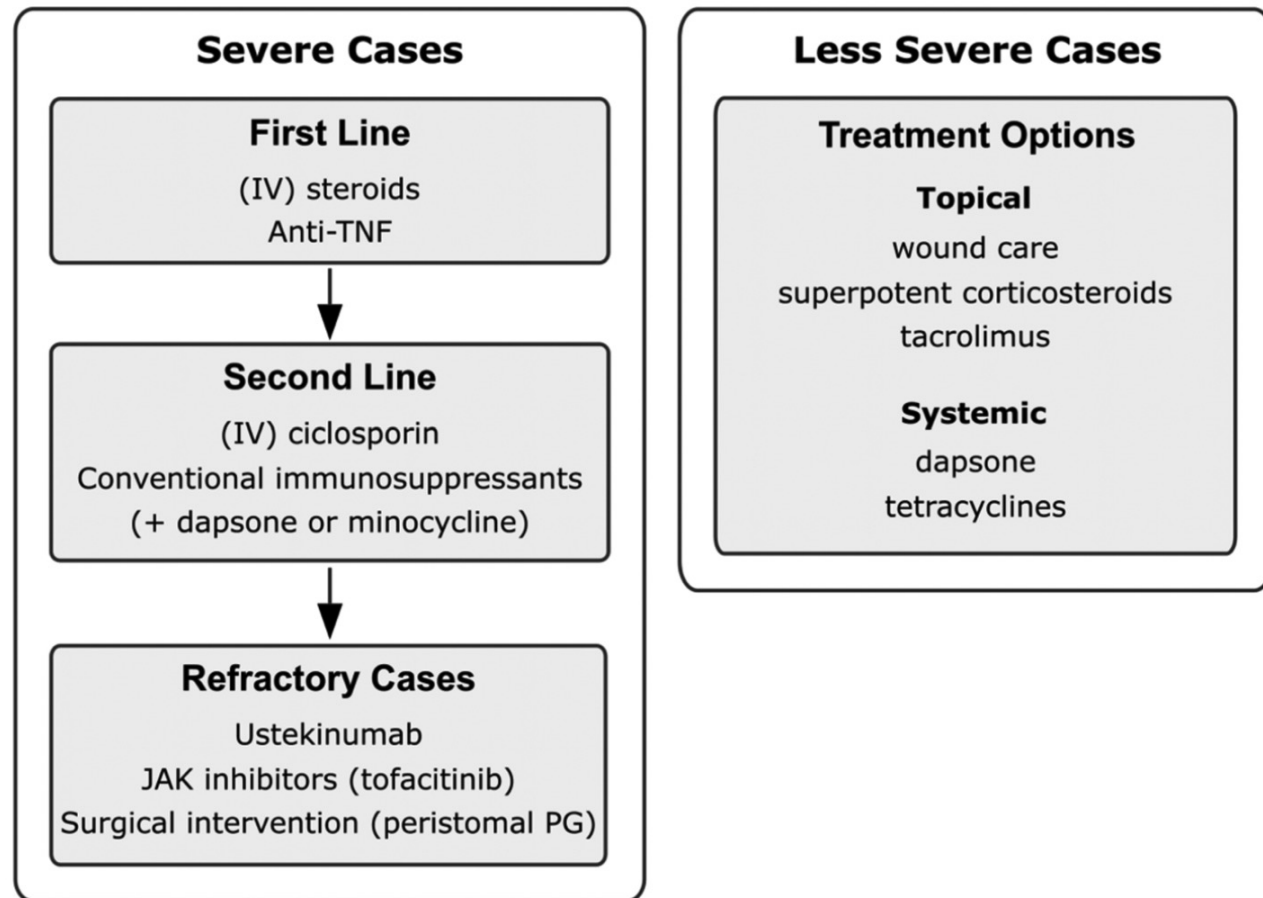
**Lokális:** TCS, TCI

Intralézionális terápia

**Szisztémás kezelés**

- Prednisolon: 0,75mg/kg/nap p.o.
- Methylprednisolon: 0,5-1 g/nap 1-5 nap
- Cyclosporin
- MTX
- Azathioprin
- TNF-alfa gátlók (infliximab, adalimumab)
- Ustekinumab
  
- JAK inhibitorok
- IL-36 inhibitor (spesolimab) - vizsgálatok
- CAVE: IL-17 inhibitor

## Pyoderma Gangrenosum Treatment



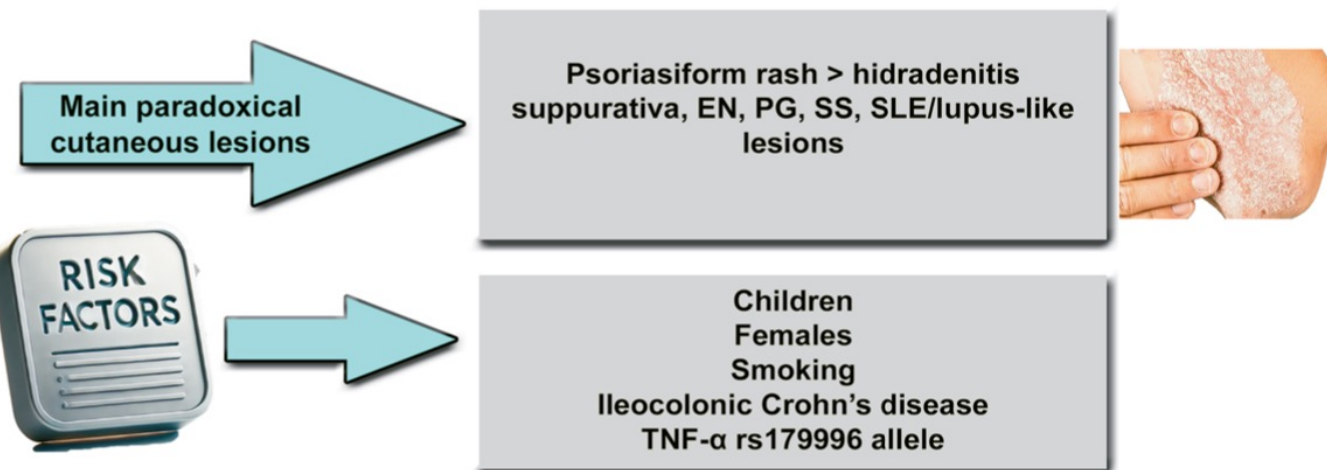
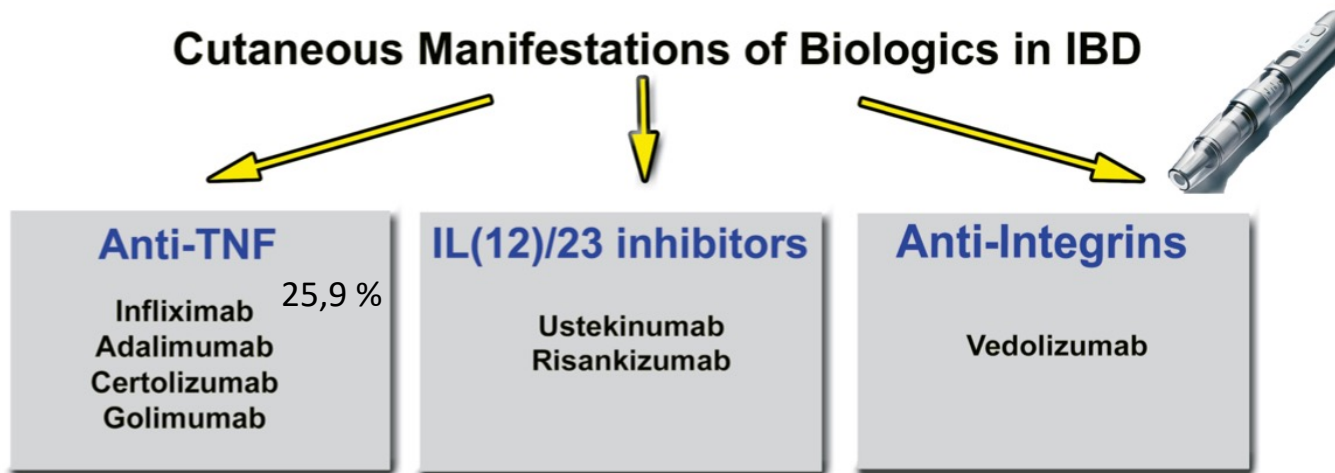
# Nem specifikus/specifikus immunszuppresszív szerek IBD-ben

Hatóanyag	Felfedezés/klinikai bevezetés ideje	Hatásmechanizmus	Bőrgyógyászati mellékhatás
Glükokortikoidok	1950-es évek	Gyulladáscsökkentő és immunválaszt gátló hatás.	Teleangiectasia, bőratrófia, hypertrichosis, acne, stria, hypo/hyperpigmentáció
Azathioprin	1950-es évek	Purinanalóg - gátolja a T és B-sejt proliferációt	Alopécia, fotoszenzitivitás, bőrkiütés, non-MM tu kockázat
6-merkaptopurin (6-MP)	1950-es évek	Purinszintézis gátlás – lymphocyta proliferáció csökken	Bőrkiütés, alopecia, ritkán vasculitis.
Methotrexat (MTX)	1940-es évek	Dihydrofolát-reduktáz reverzibilis kompetitiv inh. – DNS szint. gátló	Alopécia, stomatitis, fotoszenzitivitás, bőrkiütés.
Cyclosporin A	1970-es évek	Calcineurin- inhibitor – T-sejt aktiváció blokkolás	Hipertrichosis, gingiva hiperplázia, akneiform eróziók.
Infliximab	1998	TNF-alfa ellenes monoklonális AT	Psoriasiform léziók, eczema, infekciók.
Adalimumab	2002	TNF-alfa ellenes monoklonális AT	Psoriasis, acne, infectio.
Vedolizumab	2014-2016	$\alpha 4\beta 7$ integrin gátlása – bél specifikus hatás	Ritkán bőrkiütés, pruritus.
Ustekinumab	2016	IL-12/23 p40 monoklonális AT	Felső légúti- és bőrinfekciók, ritkán psoriasis.
Tofacitinib	2019	JAK1/JAK3 blokkoló	Bőrfertőzések, VZV reaktiváció, bőrtumorok.

# Paradox mellékhatások megjelenése

## Cutaneous Manifestations of Biologics in IBD

Infliximab 67,5 %  
Adalimumab 30,5 %



# Acneiform bőrtünetek IBD-ben

## Gyógyszer indukálta acne (TNF $\alpha$ , JAKI)



## Acne conglobata



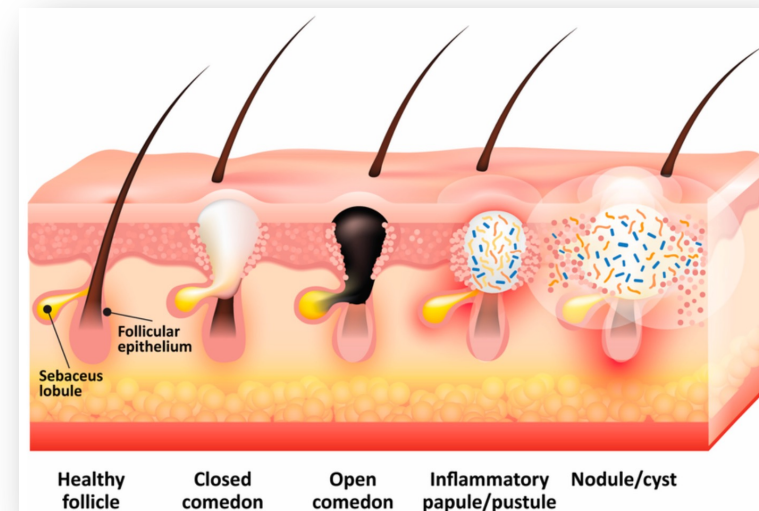
# Kortikoszteroidok indukálta acne

## Acne vulgaris

A pilosebaceus rendszer krónikus gyulladásos megbetegedése.

### Multifaktoriális pathogenezis:

- follicularis hyperkeratinizáció
- fokozott faggyútermelés
- mikrobiális diszbiózis (*Cutibacterius acnes*)
- következményes immunválasz és gyulladás



## Szteroid indukálta acne:

- gyakori előfordulás (40 %, magasabb dózisok)
- a keratinocytákon és a *Cutibacterium*okon lévő TLR2 szinergista stimulációja révén felgyorsuló hyperkeratinizáció, microcomedo képződés és papulo-pustulák erupciója
- 2-4 hetes latenciával
- papulák, pustulák, ciszták, comedo ritkán
- arc, törzs, karok

# Szteroid indukálta acne



# Serdülőkori pattanások vagy mellékhatás?



	Acne vulgaris	Gyógyszerindukálta acne
<b>Lézió megjelenése</b>	<b>Polimorf</b> tünetek: comedók, papulák, pustulák, csomók vagy ciszták; egyszerre különböző stádiumú bőrtünet.	<b>Monomorf</b> elváltozások: gyulladt, félgömbszerű papulák és pustulák, amik rózsaszín gyöngyökre hasonlítanak (pink erythemás léziók), comedók hiánya.
<b>Tünetek</b>	Nem viszket	Típusos <b>viszketés</b>
<b>Lokalizáció</b>	<b>Seborrheás területek:</b> elsősorban az arcon, kisebb mértékben a törzs, mellkas, nyak és a felső végtagok proximális részein.	Kiterjedten a hát és a mellkas területén, esetleg az arcon és a felső végtagokon, megjelenhet a derékon és a nemi szerveken is, de nem kimondottan a seborrheás területeken.
<b>Életkor és kezdet</b>	Típusosan serdülőkorban, de felnőttkorban is megjelenhet.	Minden korosztályban, gyakran acnés előzmény nélkül. Ideje: <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>JAK-I:</b> hirtelen kezdet, a terápia indításakor.</li><li>• <b>Szteroid acne:</b> 2-4 hetes latenciával a terápia indítása után.</li></ul>

# Acneiform bőrtünetek kezelése

Szteroid csökkentése – ha megoldható

Helyi és szisztémás antibiotikumok –óvatosság

- Clindamycin – Clostridium difficile ↑
- Tetracyclin – tápcsatornai mellékhatások

Súlyos esetben **ISOTRETINOIN KEZELÉS**

## IBD és isotretinoin összefüggése?

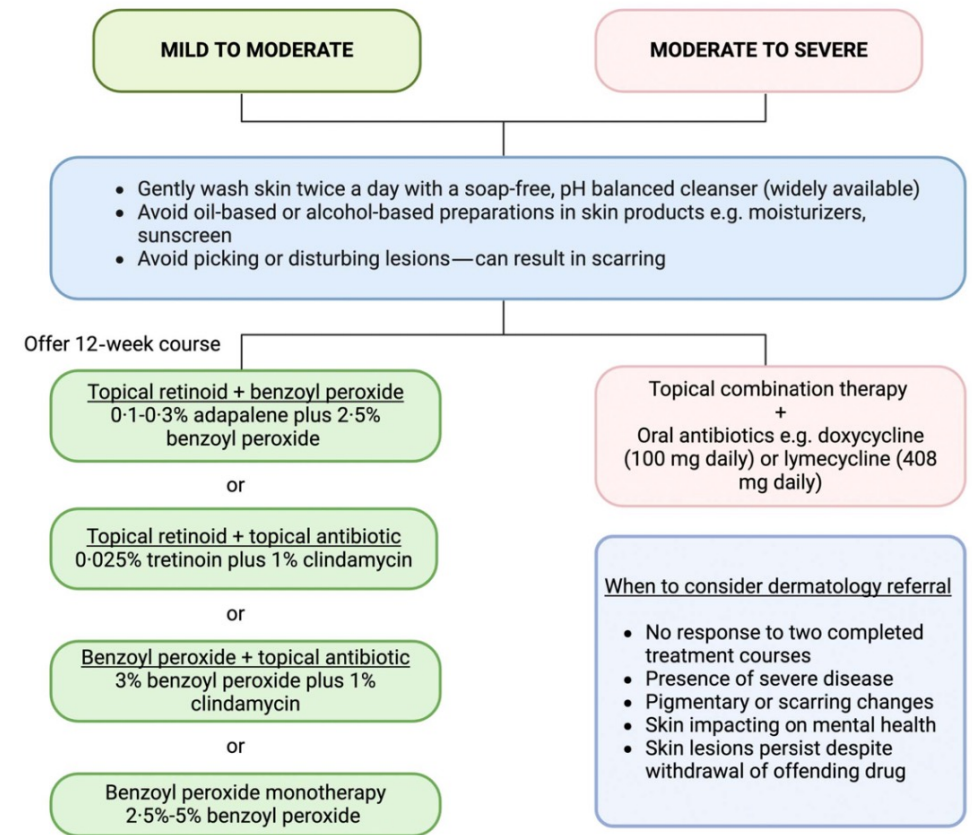
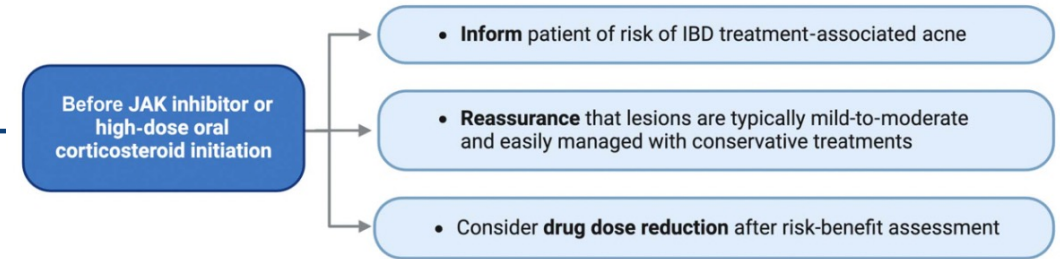
Meta-Analysis > Am J Clin Dermatol. 2023 Sep;24(5):721-730.  
doi: 10.1007/s40257-023-00765-9. Epub 2023 Apr 3.

### Isotretinoin Exposure and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis

Chia-Ling Yu <sup>1</sup>, Po-Yi Chou <sup>2</sup>, Chih-Sung Liang <sup>3</sup>, Li-Huei Chiang <sup>1</sup>, Tzu-Yu Wang <sup>4</sup>, Yu-Kang Tu <sup>5</sup>, Ching-Chi Chi <sup>6,7</sup>

Meta-analízis, 2.522.422 résztvevő

**Nincs összefüggés az isotretinoin használat és az IBD kialakulása között, nem szabad felfüggeszteni az adását az IBD-től való félelem miatt!**



Fig

Mo.:

Lokális benzoyl-peroxid + clindamycin (Silkyn)

Lokális retinoid (adapalene), clindamycin, azelain-sav (Skinoren)

# Sweet szindróma (akut lázas neutrofil dermatosis)

Emelkedő prevalencia a gyermek populációban, alsó és felső végtagokon domináns megjelenéssel!

## Klasszikus:

- Ritka reaktív **EIM**, prevalencia  $<0,3\%$
- IBD megjelenése előtt **5,3%**, egyidőben **29,5%**, után **64,2%**

## Azathioprin okozta Sweet szindróma

- hyperszenzitivitási reakció (antigén?)
- független a gyógyszer vérszintjétől
- gyógyszer indítása után egy hónapon belül kezdődik
- **jól reagál a gyógyszer leállítására**
- alacsony kiújulási kockázat ( $\emptyset$ SS forma)



# Sweet szindróma (akut lázas neutrofil dermatosis)

Az IBD asszociált Sweet szindróma a betegség lefolyását követi, így annak kontrollálása elsődleges!

**1. választás:**

- lokális/intralézionális/szisztémás kortikoszteroidok (prednison 0,5-1 mg/kg/nap)

**2. választás:**

- infliximab, ustekinumab, vedolizumab



# Paradox psoriasis

**Biológiai terápiák következtében kialakuló psoriasiform bőrtünetek.**  
(TNF- $\alpha$  gátlók, IL-12/23 gátlók, iL-13, IL-31, JAKI)

**Ok:** Interferonválasz szabályozásának zavara- a TNF- $\alpha$  gátlásával a dendritikus sejtek fokozzák az IFN- $\alpha$  termelését.

3349 IBD-s gyermekbeteg meta-analízise  
255-nél **(7,6 %)** alakult ki paradox psoriasis

## 1. Incidencia

- 79,1 %-ban infliximab (n=151)
- 20,9 % adalimumab (n=40)

## 2. Latencia

- 15 hónap (12-18 hó)

## 3. Management (n=229)

- 22,3 % terápia felfüggesztése (51/229),
- 5,7 % alternatív TNF- $\alpha$  gátlóra váltás (13/229)
- leggyakoribb nem TNF- $\alpha$  gátló alternatíva az **ustekinumab (14/94).**

Paradox psoriasiform reakció TNF- $\alpha$  gátló  
kezelés kapcsán

Újonnan megjelenő  
psoriasis

Korábban  
diagnosztizált  
psoriasis fellángolása

Változatlan morfológia

Eltérő morfológia



## The Incidence and Management of TNF- $\alpha$ Inhibitor Induced Paradoxical Psoriasis in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

James Gaston<sup>1</sup> | Tai Ermongkonchai<sup>2</sup> | Andrew Chen<sup>2</sup> | Senhong Lee<sup>3</sup> | Francis Yi Xing Lai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, The Royal Children's Hospital Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia | <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Austin Health, Heidelberg, Victoria, Australia | <sup>3</sup>Department of Dermatology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia

**Correspondence:** James Gaston ([james.gaston2507@gmail.com](mailto:james.gaston2507@gmail.com))

**Received:** 17 March 2025 | **Revised:** 27 April 2025 | **Accepted:** 6 May 2025

# Paradox psoriasis kockázati tényezői

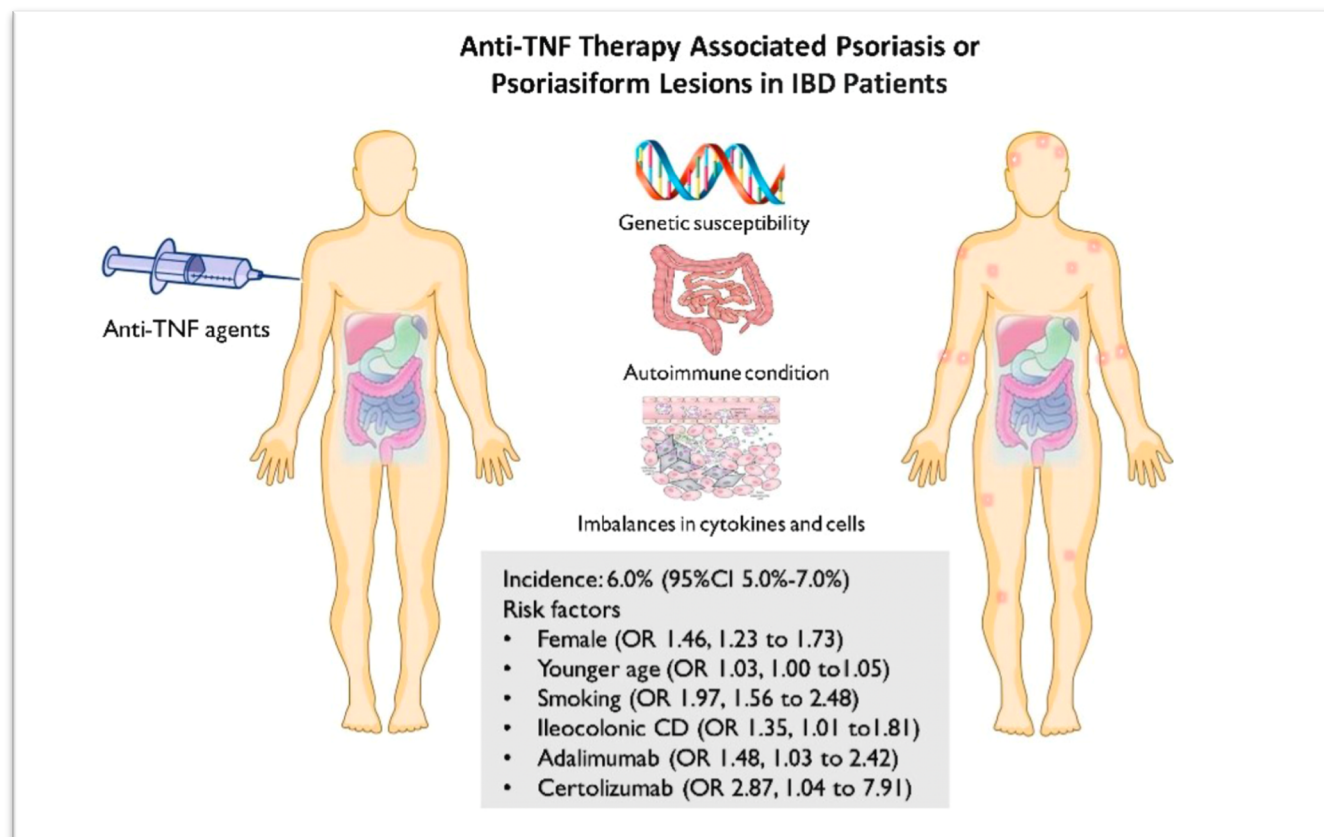
24.547 TNF-alfa gátlóval kezelt IBD-s betegvizsgálata a kockázati tényezőkkel kapcsolatban.

**Paradox psoriasis/psoriasiform léziók összesített előfordulása anti-TNF terápia után 6,0%**

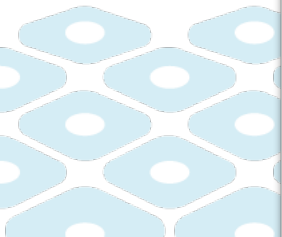
- Psoriasiform - 6,9%
- Psoriasis - 5,6%

**Nem találtak szignifikáns összefüggést:**

- az elhízás/túlsúly
- a pikkelysömör családi előfordulása
- a hosszabb IBD időtartam
- az extraintesztinális manifesztációk jelenléte
- egyidejű egyéb immunsuppresszív terápia



# Paradox psoriasis – klinikai megjelenés



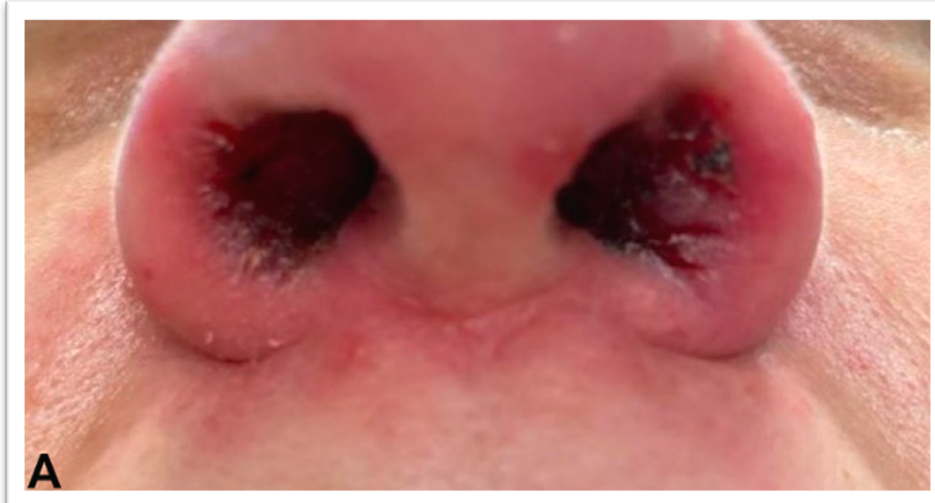
# Paradox psoriasis az orrnyálkahártyán és a septumon

A mucosalis psoriasiform dermatitis rendkívül ritka, az irodalomban összesen 64 esetet figyeltek meg.

Eset: 50 éves nőbeteg, 10 éve infliximab CU miatt  
Közel egy évig kezelték impetigo feltételezett diagnózisával

6 héttel az infliximab leállítása után és két adag ustekinumab kezelést követően klinikai regresszió.

**A TNF-alfa ellenes kezeléssel összefüggő paradox psoriasis érintheti az orrnyálkahártyát is, és figyelemfelkeltő lehet IBD-s beteg mucosális/orr körüli bőrtünetének differenciáldiagnózisa szempontjából.**



# Kis-molekulájú célzott terápiák (JAK-inhibitorok)



**Előnyök:** orális adagolás, kedvező szöveti penetráció, jól meghatározott hatásmechanizmusok, alacsony immunogenitás, gyors hatás.

**Kérdések:** Specifikus bizonyítékok szűkösek, javallatok, optimális adagolási stratégia, hosszú távú biztonságosság?

**Tofacitinib (JAK1/JAK3):** CU +, CD ?

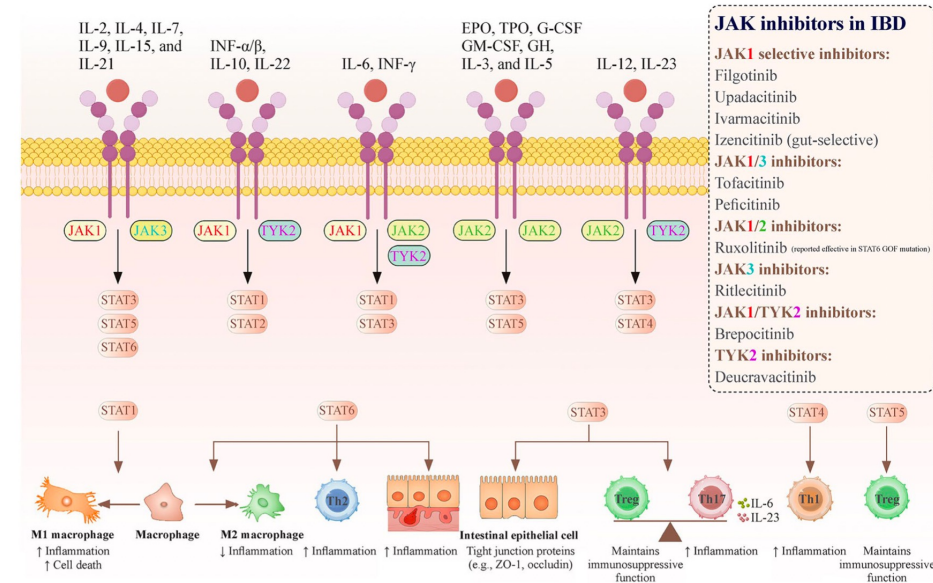
**Upadacitinib (JAK1):** CU +, CD +

**Ruxolitinib (JAK1/JAK2):** VEO-IBD, immundef.

**Izencitinib:** bélrendszerre korlátozott

**Brepocitinib:** JAK1/TYK2 inhibitor

**Gyermekkori IBD indikációban off-label.**



**Table 3** Reported adverse events of small-molecule therapies in pediatric inflammatory bowel disease

Group	Drug(s)	Reported adverse events
VEO-IBD (<6 y)	Ruxolitinib	Oral HSV (case); <i>Clostridioides difficile</i> infection (1), otitis media (2), no cytopenias (cohort)
Children (6–11 y)	Tofacitinib	None (9 y case)
	Upadacitinib	Mild leukopenia (11 y case); HZV (1, recovered); thrombocytopenia (1)
Adolescents (12–18 y)	Tofacitinib	HZV (2), mild cytopenias (2), herpetic pharyngitis (1), postoperative obstruction (1), HLD (1), transient HLD + leukopenia (1), aseptic peritonitis (1)
	Upadacitinib	Acne (including mild cases and 2/5 cases resolved with topical therapy), HLD, infections, lymphopenia, increased ALT, CMV colitis (1), <i>Clostridioides difficile</i> + surgery (1), DVT (OCP-related, 1), neuroendocrine tumor (1)

# Herpes zoster - JAK gátló kezelés mellett

- VZV fertőzések reaktiválódásának kockázata fokozott!
- Tofacitinibnél dóziszfüggő, upadacitinibnél kérdéses.
- Az esetek többségében enyhe vagy kp. súlyos és nem feltétlenül igényli a JAK-gátló abbahagyását!
  - KIV: disszeminált és arci – parenterális kezelés!
- **Hajlamosít:** ázsiai populáció, korábban TNF-alfa gátló kezelésben részesült betegek, (>65 év).
- Kezelés indítása előtt VZV státusz ellenőrzése – védőoltás!
- **Kezelés:** antivirális szerek korai kezdése (<72 óra), sebkezelés, fájdalomcsillapítás –PHN ↑



*V/1. -herpes zoster ophthalmicus*

# Összefoglalás– IBD vs. gyógyszer-indukálta bőrtünet?

Szempont	IBD-asszociált bőrtünetek	Gyógyszer-indukált bőrtünetek
Időbeli megjelenés	Gyakran IBD fellángolással párhuzamosan	Terápia indítása után (hetek, hónapok)
IBD aktivitás	Többnyire aktív betegség	IBD gyakran remisszióban
Leggyakoribb kórképek	Erythema nodosum Pyoderma gangrenosum Aphthosus stomatitis	Psoriasiform dermatitis (anti-TNF) Eczema-szerű bőrtünet Fotoszenzitivizálás
Eloszlás	Alsó végtagok (EN) Peristomalis terület	Fejbőr, törzs, hajlító felszínek Napfénynek kitett területek
Fájdalom	Gyakran fájdalmas (EN, PG)	Többnyire viszkető, kevésbé fájdalmas
Szövettan	Neutrophyl dermatitis Vasculitis jelei	Psoriasiform/spongioticus dermatitis
Gyógyszerhez való viszony	Nem gyógyszerfüggő	Gyógyszer-specifikus(anti-TNF,thiopurin,JAKI)
Terápia módosítása	IBD hatékony kezelése javítja	Gyakran terápiaaváltás szükséges
Biológiai kezelés hatása	Javulhat anti-TNF-re	Anti-TNF paradox módon ronthatja
Recidíva kockázata	IBD fellángolásakor visszatérhet	Ugyanazon szer újraindításakor

# Multidiszciplináris kezelés algoritmus

## 1. Bőrgyógyászati értékelés

- Morfológia (psoriasiform, eczematosus, infekt, fotoszenzitív, malignus?)
- Súlyosság megítélése
- Fertőzés kizárása
- Sz.e. biopszia

## 2. Gasztroenterológiai értékelés

- IBD aktivitása? Remisszió vs. aktív
- Aktuális terápia? (anti-TNF? thiopurin, MTX, kombináció?)
- Terápia felfüggesztésének kockázata?

## 3. Közös döntési pont

- **Enyhe bőrtünet:** terápia folytatható + lokális kezelés
- **Középsúlyos:** szoros kontroll, egyéni mérlegelés
- **Súlyos/refrakter :** terápiaváltás szükséges

## 4. Gyógyszerspecifikus megfontolások:

- Anti-TNF + psoriasiform dermatitis: paradox reakció, gyakran folytatható, lokális kezelés elegendő
- Thiopurinok: fotoszenzitivitás, bőrdaganat rizikó
- Infekció: átmeneti immunszuppresszió-csökkentés

## 5. Terápiaváltási opciók:

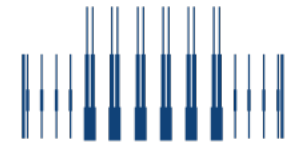
- anti-TNF --> ustekinumab?
- anti-TNF --> vedolizumab?

## 6. Követés:

- Rendszeres dermatológiai kontroll
- Fotódokumentáció
- Fényvédelem, edukáció
- Kommunikáció



**Köszönöm a figyelmet!**



**MTA**  
Kiváló  
Kutatóhely