

Fej-nyaki régióra lokalizálódó atípusos fekélyek egy eset kapcsán

Atypical ulcers localized in the head-neck region: a case report

PRAKSCH DÓRA DR.¹, HANYECZ ANITA DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.²,
KOVÁCS LÁSZLÓ ANDRÁS DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 31 éves férfibeteg esetét ismertetik, aki a nyak és a vállak területén fellépő, rapidan progrediáló, a környező szöveteket destruáló nagyméretű fekélyekkel jelentkezett. Anamnézisében 10 éve fennálló, compliance probléma miatt érdemben nem kezelt gyulladásozó bélbetegség szerepel. Az atípusos lokalizációjú és megjelenésű fekélyek miatt a háttérben cutan tuberculosis, Crohn-betegség, valamint egyéb gyulladásozó bélbetegséghez társuló pyoderma gangraenosum lehetősége merült fel. A klinikum, a szövettani vizsgálat és a pyoderma gangraenosum diagnosztikájában segítséget adó PARACELSUS rövidítésű diagnosztikai pontrendszer alkalmazása az utóbbi diagnózist erősítette meg. Szisztémás immunosuppresszív terápiára az ulcusok teljesen hámosodtak, továbbá a gyulladásozó bélbetegség is remisszióba került. A szerzők a fej-nyaki régióban megjelenő atípusos fekélyek esetén pyoderma gangraenosum lehetőségére hívják fel a figyelmet, amelynek diagnosztizálásában a PARACELSUS pontrendszer nyújthat segítséget.

Kulcsszavak:

fej-nyaki régió – pyoderma gangraenosum –
krónikus gyulladásozó bélbetegség –
PARACELSUS pontrendszer –
immunosuppresszív terápia

SUMMARY

The authors report the case of a 31-year-old male patient who presented with rapidly evolving, painful cutaneous ulcers localized in the head and neck regions, destroying the surrounding tissues. He had a 10 year history of inflammatory bowel disease, which remained untreated due to poor compliance. Owing to the atypical localization and bizarre manifestation of the ulcers, the possibility of cutaneous tuberculosis and Crohn's disease / other inflammatory bowel disease associated pyoderma gangraenosum was raised. Based on the clinical characteristics, the histological examination and the use of PARACELSUS scoring system, the diagnosis of pyoderma gangraenosum was confirmed. The implementation of systemic immunosuppressive therapy resulted in the complete healing of the ulcers and total remission of inflammatory bowel disease. The authors underline the possibility of pyoderma gangraenosum in the case of atypical ulcers appearing in the head and neck region, in the diagnosis of which PARACELSUS scoring system can help.

Key words:

head-neck region – pyoderma
gangraenosum – chronic inflammatory bowel
disease – PARACELSUS score –
immunosuppressant therapy

A pyoderma gangraenosum (PG) egy ritka neutrophil dermatosis, amelyet kezdetben infekciós eredetűnek tartottak, innen ered a pyoderma elnevezés, míg a gangraenosum kifejezés a betegség rapid progressziójára, a kiterjedt, nekrotizáló állapotra utal. A legújabb ismeretek alapján autoinflammatorikus állapotnak tekinthető. Felléphet krónikus gyulladásozó emésztőrendszeri-, valamint reumatológiai betegségekkel, hematológiai kórképekkel és tumorokkal társulva. A PG gyakran nehezen diagnosztizált kórkép, amely nagyon fájdalmas és nehezen gyógyuló bizarr megjelenésű fekélyeket okoz. Multidiszciplináris

diagnosztikai és terápiás megközelítést igényel, kombinált lokális és szisztémás immunosuppresszív, illetve immunmoduláló kezelésre reagál (1).

Esetismertetés

A 31 éves férfibeteg anamnéziséből 10 éve fennálló gyulladásozó bélbetegség (inflammatory bowel disease: IBD) emelendő ki, transzfúziót igénylő anaemia, lázas állapot, véres székletürítés miatt több alkalommal hospitalizáltak belgyógyászati osztályon. Átmenetileg szulfaszalazin, valamint szisztémás methylpredni-

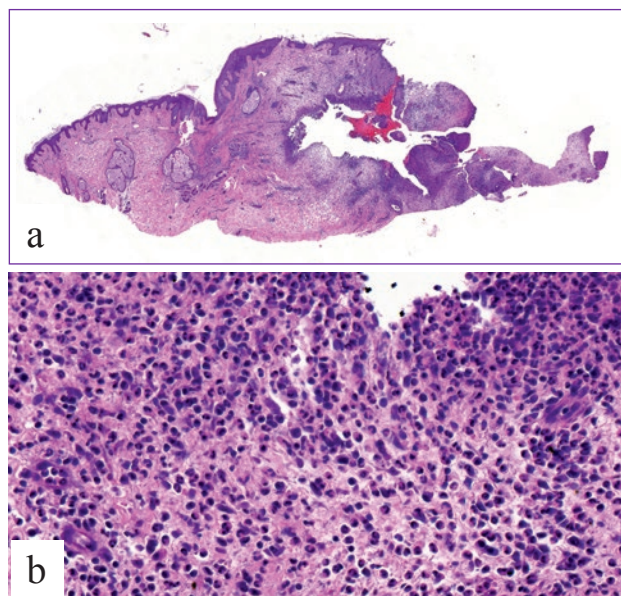


1. a, b, c, d, e, f ábra

Fej-, nyaki régióra lokalizálódó, fülkagylókat részben destruáló, alávájt szélű, vörös-szegélyű exsudatív fekélyek (a, b, c) Immunszuppresszív terápia hatására hámosodott fekélyek (d, e, f)

solon kezelésben részesült, azonban compliance hiánya, illetve önkényes gyógyszerdozírozás miatt a kezelések nem bizonyultak eredményesnek. 2019-ben, első megjelenésekor a nyak mindkét oldalán az arcfekélyekre terjedő, fülkagylókat részben destruáló, bal oldalon 10x9 cm-es, jobb oldalon 13x10 cm-es, továbbá a bal trapezius régióban 7x8 cm-es, a jobb oldalon 5x6 cm-es, vöröses-lilás szegélyű, alávájt szélű exsudatív, lepedékes, fájdalmas fekélyeket észleltünk (1. a, b, c ábra). Sebei pár hónapja jelentkeztek, sebészi débridementet követően progressziót mutattak. Bőrtünetei mellé hasi panaszok, diarrhoea, véres székletürítés is társult. Az alapbetegsége és a bőrtünetek miatt differenciáldiagnosztikailag Crohn-betegség non-granulomatous cutan manifestációja, cutan tuberculosis, illetve IBD-hez társuló pyoderma gangraenosum merült fel. Laboratóriumi vizsgálatokkal emelkedett gyulladásos paramétereket (CRP: 105 mg/l, fehérvérsejtszám: 14,7 G/l), a krónikus, aktív gyulladás következtében létrejövő anaemiát (hemoglobinn: 94 G/l), kifejezett thrombocytosis (973 G/l), gyorsult süllyedést (50 mm/h), továbbá hypalbuminaemiát (27,2 g/l) észleltünk. Sebleoltásból *Staphylococcus aureus* tenyésztett ki. Quantiferon teszt, HIV és hepatitis vírusserológiák, továbbá széklet parazitológiai vizsgálatok negatív eredményt adtak. A keringő autoantitestekre irányuló szerológiai vizsgálat a hsANCA (2,5 U/ml), cANCA (10,3 U/ml) titer enyhe emelkedését mutatta ki. Szövet-tani vizsgálat céljából punch biopsziát végeztünk fekély széli részéből. Hematoxin-eozin festéssel a mintában exulcerált epidermis, a vizenyős dermisben neutrophil granulocytákban gazdag denz beszűrődés látszott (2. a, b ábra). A szövettani kép alapján cutan Crohn-betegség és tuberculosis cutis nem merült fel, pyoderma

gangraenosum nem volt kizárható. Kolonoszkópia aktív IBD-t (pancolitis, aktivitás polipokkal, pseudopolipokkal – Mayo score: 3) igazolt. A szokatlan lokalizációban jelentkező progrediáló, lilás szélű, alávájt szegélyű fájdalmas fekélyek, a pathergiás



2. a, b ábra

Ulcerált hám alatt neutrophil granulocytákban gazdag dermalis infiltrátum (HE festés a.: 20x, b.: 400x nagyítás)

Immunmediált kórképek	Infekciók	Előrehaladott tumorok	Arteficiális sebek	Metabolikus betegségek
Pyoderma gangraenosum	Cryptococcosis	Basalioma	Ekbom-szindróma	Necrobiosis lipoidica
Pemphigus vulgaris	Aspergillosis	Spinalioma		
Exulcerált cutan lupus erythematosus	Actinomycosis	Belsőszervi tumor cutan áttét		
Nekrotizáló granulomatous vasculitisek	TBC			

1. táblázat

Fej-nyaki régióra lokalizálódó fekélyek differenciáldiagnosztikája

fenomén és a nem specifikus, de gyulladásszerű beszőrtésű szöveti kép, valamint IBD társbetegség alapján a PARACELTUS diagnosztikai pontrendszer segítségével PG diagnózisa került felállításra. 1,5 év alatt több alkalommal hospitalizáltuk a beteget, végül a compliance fokozatos javulása során az ismételt bevezetett közepdózisú methylprednisonon, illetve a lokálisan alkalmazott tacrolimus terápia a fekélyek progressziója megállt, rapid javulásnak indultak. A tartós szteroid terápia mellékhatásainak kivédésére átmenetileg szteroidspóroló ágens, azathioprin adását kezdtük, amelyet májfunkciós paraméterek emelkedése miatt leállítottunk. Eközben a megfelelő engedélykérésével adalimumab terápia került bevezetésre subcutan injekció formájában (160 mg telítődózis, majd 2 hét után 80 mg, továbbá heti

1x40 mg) amelynek hatására a fekélyek teljesen hámosodtak és az IBD is remisszióba került (1. d, e, f ábra). Egyéves utánkövetés során bőrfolyamata nem recidivált.

Megbeszélés

A pyoderma gangraenosum egy ismeretlen etiológiájú ritka neutrophil dermatosis. Incidenciája mintegy 0,3-1/100 000 eset évente (2). Nők körében háromszor gyakrabban fordul elő. Bármely életkorban felléphet, de leginkább az ötven év feletti korosztályt érinti (3, 4). A klinikai képet általában banális mechanikai traumát, rovarcsípést követően megjelenő erythemás papula, csomó, vagy haemorrhagikus



3. ábra

Fej-nyaki régióra lokalizálódó egyéb eredetű, nagyméretű fekélyek a klinika képanyagából

hagias steril pustula jellemzi, amelyből néhány nap alatt nagyon fájdalmas, rapidan progrediáló, extenzív, gyakran geometriai alakzatot felvevő, bizarr alakú ulceratiók kialakulása követ (5). Leggyakoribb predilekciós helye, mintegy 70%-ban az alsó végtag, de szoliter vagy multiplex formában bármely lokalizációban felléphet a bőrön. Megjelenésére jellemző a „püspöklila” – lividvörös, alávájt szegélyű, illetve felhányt szélű ulcus gyakran pustulákkal körülvéve, valamint a multiplex fistulával járó úgynevezett lépesmész-szerkezetű fekély. A kórkép klinikai formái: ulceratív (klaszszikus); bullosus (atípusos); pustularis; peristomalis; genitális; csecsemő-, és gyermekkori PG; továbbá pyoderma gangraenosum vegetans; valamint a nyálkahártya-érintettséggel járó pyostomatitis vegetans. Potenciálisan minden szervrendszerben, de leggyakrabban a tüdőben, májban, lépben és csontokban megjelenhet a PG extracutan formája. Műtéti területen (leggyakrabban emlő, szív- és mellkasi, hasi és szülészeti műtét) fellépő formája a posztoperatív PG.

Patogenezeise pontosan nem ismert, de számos jel utal arra, hogy a PG egy autoinflammatorikus betegség. A komplex folyamat magában foglalhatja mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer diszregulációját. Napjainkban a folyamat kiindulási pontjának egyre inkább a follicularis egységet tekintik, a T-sejtek aktivitása a follicularis adnexalis struktúrákat célozva a pilosebaceous egység destrukciójához vezet (6). Az arra hajlamos egyénekben, a Th17/Th1 diszfunkciója által létrejön egy neutrophil-domináns, önmagát fenntartó, autoinflammatorikus közeg, ahol az érintett bőrterületen gyulladást okozó citokinek fokozott expressziója (TNF α , IL1 β , IL1 α , IL8, IL12, IL15, IL17 és IL36) figyelhető meg. Autoinflammatorikus szindrómákban és sporadikus PG esetekben kimutatták az inflammaszóma kialakulása során, hogy a résztvevő gének patogén variánsai (PSTPIP1, MEFV, NLRP3, NLRP12, NOD2) IL-1 β fokozott felszabadulását eredményezik. Ezenfelül JAK2 és STAT1 megnövekedett expressziója, valamint a C5 útvonal érintettsége egyaránt detektálható a PG komplex kialakulásában (7, 8). Traumás behatás, pathergiás reakcióként, mint az egyik legismertebb triggerelő faktor, a PG kiváltásában szerepet játszó IL-36 és IL-8 felszabadulásához vezet (4). A fehérje-tirozin-foszfátázok (PTP) PEST (prolin-, glutamát-, szerin- és treonin-gazdag) családjában kimutatott mutációk PG-re való genetikai hajlammal járnak.

A PG az esetek több mint 50%-ában szisztémás betegséggel társulva fordul elő. Leggyakoribb komorbiditások: krónikus gyulladást okozó bélbetegség (IBD: colitis ulcerosa és Morbus Crohn), gyulladást okozó reumatológiai betegségek (inflammatory rheumatological diseases: IRD, rheumatoid arthritis, spondylitis, osteoarthritis), továbbá hematológiai kórképek (myeloma multiplex, lymphomák, leukaemia, polycythaemia vera, thrombocytopeniás purpura) (9). Paraneoplasiás jelenségként, továbbá autoimmun betegségekkel (SLE, Takayasu-arteritis, Wegener-granulomatosis) asszociálva is kialakulhat. Autoinflammatorikus szindrómák, mint a PAPA szindróma (pyogen arthritis, PG és acné), a PASH szindróma (PG, acné és hidradenitis suppurativa), valamint PA-PASH szindróma (pyogen arthritis, PG, acné és hidradenitis suppurativa) részeként szintén megjelenhet (10).

A PG gyakran későn vagy félredinostizált betegség. A fej-nyaki régióra lokalizálódó PG differenciáldiagnosztikájában immunmediált kórképekre, bizonyos infekciókra, előrehaladott, exulcerált tumorokra, metabolikus betegségekre, valamint arteficiális sebekre érdemes gondolni (1. táblázat és 3. ábra). A PG szövettani képe nem specifikus, a dermis diffúz leukocytás beszűrődése, tályogképződés, epidermalis és dermalis necrosis jellemzi. A posztoperatív fellépő formáját sokszor tévesen műtéti sebfertőzésként kezelik. A negatív sebleoltás, antibiotikummal történő kezelésre adott válasz hiánya és débridementet követően fellépő progresszió PG-re utaló figyelmeztető jelek. *Jockenhof* és *munkatársai* által 2018-ban leírt úgynevezett PARACELCUS pontrendszer alkalmazása segítséget nyújt a PG diagnosztikájában és felállításában. A tüneteket objektívizálva, azokat major, minor és egyéb kritériumokra osztja fel (2. táblázat). Az elnevezés a kritériumok kezdőbetűiből származó mozaikszó. Major kritériumok: progresszív lefolyású betegség; releváns differenciáldiagnózis hiánya; a vöröses-lilás sebszél. Minor kritériumok: immunszuppresszív terápiára fellépő javulás; a „bizarr” megjelenésű fekély; az extrém fájdalom (>4/10 VAS: vizuális analóg skálán); illetve a pathergiás fenomén. Egyéb kritériumok: szuppuratív gyulladást okozó szövettani kép; alávájt fekélyszél; valamint szisztémás betegség társulása. Major kritériumok 3 pontot, a minorok 2 pontot, az egyéb kritériumok egyenként 1-1 pontot jelentenek. 10 vagy afeletti pontszám esetén a diagnózis nagy valószínűséggel PG (1, 11). Betegünknel a PARACELCUS pontrendszert alkalmazva a progresszív lefolyás (3 pont), a fekélyek lilás sebszéle (3 pont), bizarr alakja (2 pont), az extrém fájdalom (2 pont), a pathergiás fenomén (2 pont), immunszuppresszív terápiára mutató javulás (2 pont), továbbá a gyulladást okozó szövettani kép (1 pont), alávájt sebszél (1 pont) és IBD társbetegség jelenléte (1 pont) alapján az összpontszám 17 volt. Ezek alapján IBD-hez társuló PG diagnózist állítottuk fel.

A PG kezelése immunszuppresszív és/vagy immunmoduláns terápia bevezetésén alapul és leginkább klinikai tapasztalatokon nyugszik. Elsőként választandó és 1B ajánlású a szisztémás glükokortikoid terápia (0,5-2 mg/kg/nap per os vagy iv.). Emellett szintén első vonalban alkalmazható és 1B ajánlású a ciclosporin (3-5 mg/kg/nap per os), amely monoterápiában, illetve szteroiddal kombinálva is adható (12). Különösen IBD-vel vagy IRD-vel társuló PG esetén írtak le jó gyógyulási eredményeket TNF-alfa-antagonista terápia mellett (13). Irodalmi adatok alapján alkalmazható egyéb szteroidspóroló ágensek a metotrexat, mycophenolat mofetil, azathioprin, tacrolimus, diamino-difenil-szulfon, illetve a colchicin. Myelodysplasiás szindrómában thalidomid kezelés hatására a PG jó gyógyhajlammal mutat (14). PAPA szindrómás esetekben interleukin-1 blokkolása bizonyult a leghatékonyabb terápiának (14). Terápiarezisztens esetekben intravénás immunglobulin G alkalmazható (15). Antibiotikum adása csak szisztémás bakteriális infekció esetén javasolt, továbbá fontos még a megfelelő fájdalomcsillapítás. Lokálisan szuperpotens glükokortikoid vagy hosszútávú 0,1%-os tacrolimus kenőcs alkalmazandó. Lényeges az atraumatikus kötőscsere, továbbá

PARACELSUS score: Pyoderma gangraenosum: diagnosztikus kritériumok ≥10 = PG nagyon valószínű; <10 = PG nem valószínű VAS-vizuális analóg skála
Major kritériumok (3 pont) <ul style="list-style-type: none"> • progresszív lefolyású betegség • releváns differenciáldiagnózis hiánya • vöröses-lilás sebszél
Minor kritériumok (2 pont) <ul style="list-style-type: none"> • javulás immunszuppresszív terápiára • bizarr alakú fekély • extrém fájdalom (>4/10 VAS) • pathergiás fenomén
Egyéb kritériumok (1 pont) <ul style="list-style-type: none"> • szuppuratív gyulladásos szövettani kép • alávájt sebszél • szisztémás betegség társulása

Progressing disease
Absence of relevant differential diagnoses
Reddish-violaceous wound margin
Amelioration by immunosuppressant drugs
Characteristically bizarre ulcer shape
Extreme pain
Localized pathergy phenomenon
Suppurative inflammation in histopathology
Undermined wound border
Systemic disease associated

2. táblázat

Pyoderma gangraenosum diagnosztikai kritériumok: PARACELSUS pontrendszer

kiemelendő, hogy mechanikai vagy sebészi débridement a pathergiás jelenség előidézésének potenciális kockázattal jár. A gyulladás megszűntével negatívnyomás-terápia és/vagy félvastag bőrátültetés is szóba jön. A megfelelő terápia kiválasztásához keresni kell a PG hátterében álló alapbetegséget és individuálisan szükséges mérlegelni a betegség súlyosságát, aktivitását, illetve a kezelés lehetséges mellékhatásait egyaránt. Betegünknel szisztémás methylprednisolon, majd a TNF-alfa-gátló terápia hatására értünk el komplett sebgyógyulást és az IBD remisszióját. Az esetbemutatással szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy atípusos lokalizációjú és megjelenésű fekély esetén gondolni kell PG lehetőségére, amelynek diagnosztizálásában a PARACELSUS pontrendszer segítséget nyújthat.

IRODALOM

1. Isoherranen K., Jordan O'Brien J., Barker J. és mtsai.: Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care.* (2019) 1(28), S1-S92.
2. Ruocco E., Sangiuliano S., Gravina A.G. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum. an updated review. *J. Eur Academic Dermatol Venerol.* (2009) 23(9), 1008-1017.
3. Jockenhöfer F., Klode J., Kröger K. és mtsai.: Patients with pyoderma gangrenosum analyses of the German DRG data from 2012. *Int Wound J.* (2016) 13(5), 951-956.
4. Benett M.L., Jackson J.M., Jorizzo J.L. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore).* (2000) 79(1), 37.
5. Maverakis E., Maranzo A.V., Le S.T. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers.* (2020) 6(1), 81.
6. Wang E.A., Steel A., Luxardi G. és mtsai.: Classic ulcerative pyoderma gangrenosum is a t cell mediated targeting follicular adnexal structures: a hypothesis based on molecular and clinicopathologic studies. *Front Immunol.* (2018) 8, 1980.
7. Ortega-Loayza A.G., Nugent W.H., Lucero O.M. és mtsai.: Dysregulation of inflammatory gene expression in lesional and non-lesional skin of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* (2018) 178(1), e35.
8. Lu J.D., Milakovic M., Ortega-Loayza A.G. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum: proposed pathogenesis and current use of biologics with an emphasis on complement C5a inhibitor IFX-1. *Expert Opin Investig Drugs.* (2020) 29(11), 1179.
9. Hobbs M.M., Ortega-Loayza.: Pyoderma gangrenosum: From historical perspectives to emerging investigations. *Int Wound J.* (2020) 17, 1225-1265.
10. Marzano A.V., Borghi A., Meroni P.L. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br. J. Dermatol.* (2016) 175(5), 882-891.
11. Jockenhöfer F., Wollina U., Salva K.A. és mtsai.: The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* (2018) 180(3), 615-620.
12. Maronese C.A., Pimentel M.A., Li May.M. és mtsai.: Pyoderma gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23, 615-634.
13. Brooklyn T.N., Dunnill M.G., Shetty A. és mtsai.: Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* (2006) 55(4), 505-509.
14. DeFilippis E.M., Feldman S.R., Huang W.W. és mtsai.: The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: a systematic review. *Br J Dermatol.* (2015) 172, 1487-1497.
15. Ormerod A.D., Thomas K.S., Craig F.E. és mtsai.: Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ.* (2015) 350(3), h2958.

Érkezett: 2023.05.12.

Közlésre elfogadva: 2023.05.15.