



UNIVERSITAS
BUDAPESTINENSIS
DE SEMMELWEIS
NOMINATA



Gyulladásos bélbetegségekhez társuló bőrbetegségek

Holló Péter dr

IBD Nap 2021.október 14

IBD gyakorisága

- 1970-es évek óta megtízszereződött
 - Crohn betegség gyakorisága megközelíti a colitis ulcerosáét
 - Földrajzi egyenlőtlenségek kezdenek csökkenni

 - Bőrtünetekkel való összefüggések felismerése
-

Bőrtünetek gyakorisága IBD-ben

- Bőr a leggyakoribb extraintestinalis lokalizáció
- 2402 IBD beteg
 - 63% M Crohn
 - 31% Colitis ulcerosa
- 5.8%-nak legalább egy féle asszociált bőrtünete
 - 4% erythema nodosum
 - 0.75% pyoderma gangrenosum

IBD-hez társuló bőrtünetek felosztása

- Specifikus bőrmánifesztációk
 - Perianalis Crohn
 - Oralis Crohn
 - Metasztatizáló Crohn
- Reaktív bőrmánifesztációk
 - Neutrophil dermatosisok
 - Pyoderma gangrenosum
 - Sweet szindróma
 - Amikrobialis hajlati pustulosis/ Hidradenitis suppurativa
 - Erythema nodosum
 - Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans
 - SAPHO szindróma
 - PAPA szindróma

IBD-hez társuló szekunder bőrtünetek felosztása

- Malabsorptio, malnutritio következményei
 - Phrynoderma – vitA hiány
 - Skorbut
 - Cheilitis angularis
 - Seborrhoeás dermatitis szerű bőrtünetek
 - Haj-köröm eltérések
 - Acrodermatitis enterpoathica

IBD-hez társuló szekunder bőrtünetek felosztása

- Kezelések következtében kialakuló bőrtünetek
 - Injekciós reakció
 - Xerosis, ekzema
 - Psoriasis
 - Lupus-like szindróma, indukált LE
 - Dermatomyositis
 - Vasculitis
 - Lichen
 - Granulomatosisz gyógyszerreakció
 - Alopecia areata, totalis
 - Erythema multiforme
 - Stevens Johnson, TEN

IBD-hez társuló gyakoribb bőrtünetek

- Pyoderma gangrenosum
- Hidradenitis suppurativa
- Anális fistulák, hasfali abscedáló fistulosus elváltozások (metasztatikus Crohn, extraintestinalis Crohn)
- Cheilitis granulomatosa, macrocheilia
- Erythema nodosum
- Sweet syndroma
- Psoriasis

Pyoderma gangrenosum

Incidencia: 3-10/1 millió

- Legalább 50%-ban szisztémás betegséghez társul
- 20-50 éves kor között
- Nőknél gyakoribb

- 33% IBD-hez társul- IBD aktivitásával gyakran párhuzam
- 20% hematológiai betegséghez
- 20% arthritishez
- Autoinflammatorikus szindrómák: PAPA, PASH, PAPASH

Pyoderma gangrenosum klinikai képe

- Rapidan progrediáló
- Gyulladt papula, pustula, plakk
- Széli részén jellegzetes gyulladt szegély
- Közepén exulcerálódik,



Pyoderma gangrenosum - esetismertetés



61 éves férfi esete

Kivizsgálás

- Anamnézis:
 - 1 éve repetitív véres székürítés
 - 15-20 kg fogyás
- Bőr szövettani vizsgálata: **pyoderma gangrenosum**nak megfelelő nem specifikus szöveti kép
- Hasi UH vizsgálat: A sigma szerkezeti eltérése alapján a gyulladás valószínű
- Colonoscopia: **colitis ulcerosa**
- Hasi CT: A sigma teljes hosszára terjedő fali megvastagodás

Terápia

Basis th.:

- ❑ Steroid iv. 1mg/ttkg iv.,
- ❑ Azathioprin 3x50mg po.,

Antibiotikus th. :

- ❑ Metronidazol 2x500mg po.
- ❑ Ciprofloxacin 2x500mg po.

Analgesia:

- ❑ Tramadol po.

Lokális sebkezelés

Ineffektivitás miatt váltás: INFLIXIMAB 5 mg/tskg
(gastroenterológiai indikációval)

Infliximab kezelés

Kezelés előtt



1 hét után



Infliximab kezelés - 4 hét után



Esetismertetés – 42 éves nő

- ❑ 2008 óta ismert UC, bélrezekción átesett
- ❑ Arcon évek óta heges terület, 2016 őszén kisebenedett
- ❑ Bélcsonkon is relapsus
- ❑ Később glutealis regioban is PG



Esetismertetés – 42 éves nő



Esetismertetés – 42 éves nő



- ❑ Adalimumab+ s.c. methotrexát +salazopyrin mellett került tartós remisszióba



Pyoderma gangrenosum klinikai jellemzői

- Jellegzetes klinikai kép és lezajlás az esetek többségében
 - Diagnózis a klinikum alapján
 - Szövetteni vizsgálat: nem specifikus kép
 - Csak megerősíti a klinikai diagnózist
 - Korrekt klinikai diagnózis után adekvát kezelés mellett gyakran rapid javulás
 - Gyakran félrediagnosztizálják
 - Főleg végtagi lokalizáció esetén
 - Indokolatlan sebészeti beavatkozások, amputatiók
-

Pyoderma gangreanum



Pyoderma gangrenosum



Pyoderma gangrenosum – vegetativ forma



Pyoderma gangrenosum – vegetatív forma



Postoperatív pyoderma gangrenosum



Pyoderma gangrenosum kezelése

- IBD kezelése
 - Szisztémás szteroid
 - Salazopyrin
 - Cyclosporin, mycofenolát mofetil
 - Methotrexate
 - TNF-alfa gátlók
 - Ustekinumab
-

Gyulladásos cytokinek expressziója IBD mellett pyoderma gangrenosumban és erythema nodosumban

- Bőrben mért fokozott expresszió korrelál a bélben mérttel és az aktivitással
 - TNFalfa/NfKb – TNFa gátlók
 - STAT3 - Jak inhibitorok
 - MAdCAM1 expresszió nem fokozott – vedolizumab hatásossága kérdéses
-

Pyoderma gangrenosum TNF α gátló kezelése

- Számos sikeres esetközlés
 - Mindhárom TNF α gátlóval
 - Főleg IFX, ADA, néhány ETN

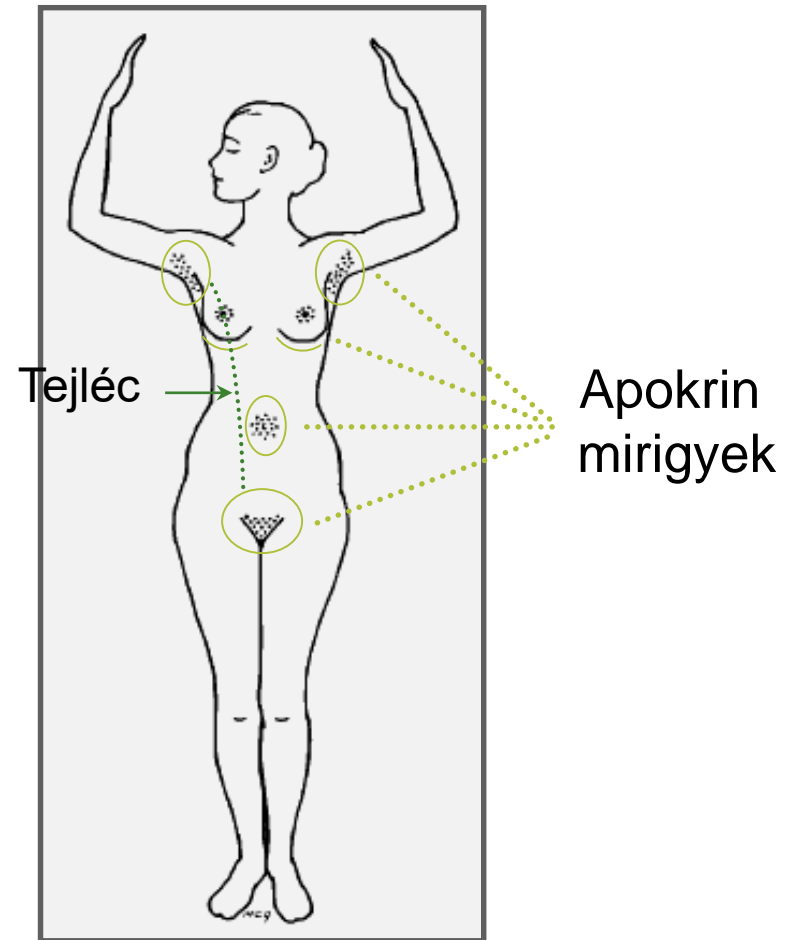
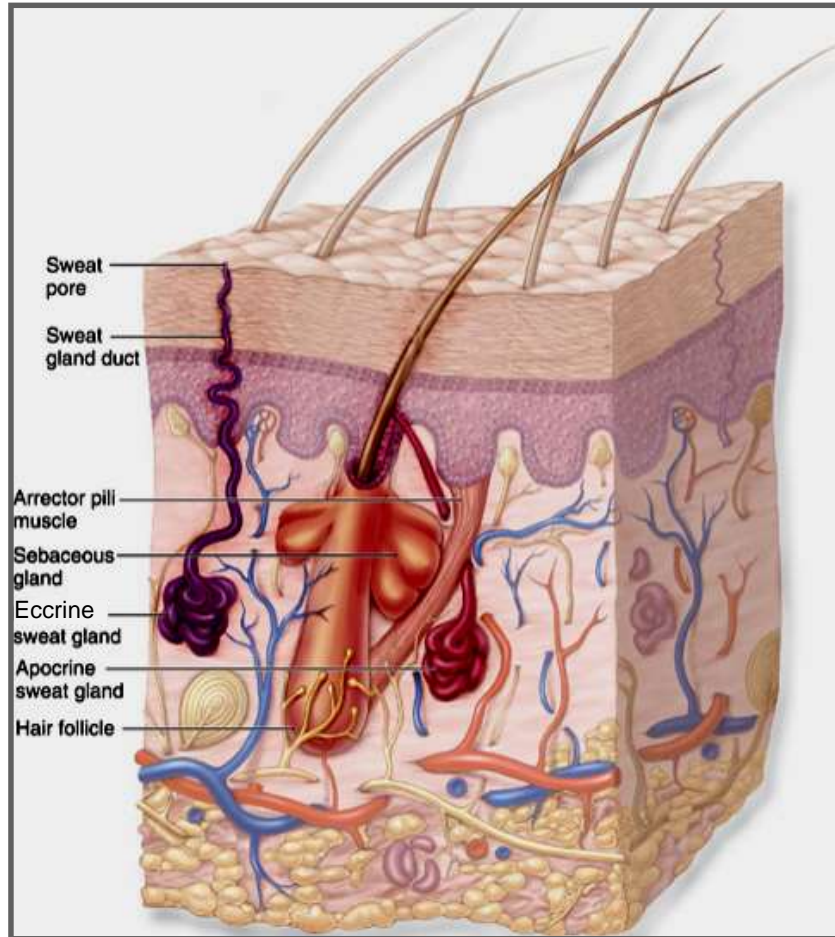
 - TNF α gátló mellett megjelent pyoderma gangrenosumról is beszámoltak
 - Rheumatoid arthritisben
 - IFX, ADA mellett is
-

Hidradenitis suppurativa -

Definíció *(Dessau-i definíció)*

- Krónikus betegség
- Leggyakrabban pubertás után kezdődik
- Rekurráló fájdalmas abscessusok, sipolyok, hegesezés az apokrin mirigyeket tartalmazó bőrterületeken
- Axilla, inguina, anogenitalis regio érintett leginkább
- Idősek között ritka

A szőrtüsző és az apokrin mirigyek anatómiája



1) University of Virginia Medical Education. 2) Montagna. *J Soc Cosmetic Chem* 1963;*:641.

Hidradenitis suppurativa gyakorisága IBD-ben

- IBD-ben szenvedők 1,2-23%-a szenved HS-ben
- Gyakoribb a Crohn betegség
 - Nagy beteganyagon: 38% mindkét betegségben szenvedett ²
 - CD diagnózisa megelőzi a HS diagnózist ~3.5 évvel
 - Együttes HS fennállása esetén a bélbetegség aktivitása magasabb általában

IBD gyakorisága Hidradenitis suppuratívában

- 1076 HS beteg
- IBD prevalencia 3.3%
- Crohn betegség: 2.5%
- colitis ulcerosa: 0.8%
- HS-IBD páciensek ritkábban túlsúlyosak (13.9% vs 31.2%) mint a csak HS-ben szenvedők

Klinikai kép

- Nyílt komedók
 - Égő érzés, pruritus, hyperhidrosis, fájdalom, meleg tapintat
 - Mélyen ülő fájdalmas nodusok
 - Abszcessusok
 - Fistulák
 - Köteges hegek
-

HS – axillaris, genitofemoralis tünetek



HS- axillaris, submammalis tünetek



HS – glutealis típus



Fenotípus osztályozás

- LC I (latens class I): axillaris-mammalis
 - leggyakoribb típus (48%)
 - Emlő, vagy hónalj érintettség
 - Hypertrophiás hegek
- LC II: follicularis (26%)
 - mamma, axilla, fül, mellkas, hát, láb, follicularis léziók, pilonidalis sinus, comedok, súlyos akne,
 - családi halmozódás
 - LC I-hez képest több dohányzó férfi, súlyosabb betegség
- LC III: glutealis (26%)
 - glutealis érintettség, papulák és folliculitis
 - ritkább obesitás, enyhébb betegség
- Az LC II-LC III-at atípusos HS-nek is nevezik
 - γ -secretase rendszer genetikai mutációit feltételezik ²

1, Canoui-Poitaine F., Journal of Investigative Dermatology (2013) 133, 1506–1511

2, Ingram J.R., Journal of Investigative Dermatology (2013) 133, 1453–1456

Genetikai háttér

- Familáris HS:
 - elsőfokú rokonok között 27-34% gyakoriság^{1,2}
 - autoszomalis domináns öröklésmenet,
 - inkomplett penetrancia

- egérkísérletek alapján szerepe lehet:
- NOTCH gén
- γ -secretase –t kódoló gének:
membrán proteinek szintézisében van szerepe
 - Presenilin enhancer (PSENEN)
 - Presenilin (PSEN1)
 - Nicastrin (NCSTN)

“Hurley” féle stádium besorolás



I.



II.



III.

Egyéb HS asszociált megbetegedések

- Acne vulgaris
- Follicularis oclusios tetrád
 - Acne conglobata, folliculitis decalvans, Pilonidalis cysta, Hydradenitis Suppurativa
- PASH szindróma (pyoderma gangrenosum, acne, suppuralo hydradenitis)
- PAPASH szindróma (PASH + pyogen arthritis)
- Szeronegatív arthritisek^{3,4}

Hydradenitis suppurativa EDF terápiais irányelv

		Grade after Hurley		
		I	II	III
		Treatment with systemic compounds	Medical treatment and locally limited surgical excision, also in recurrent lesions	Radical, wide and deep surgical excision
Step 1		<ul style="list-style-type: none"> Clindamycin 300 mg 2–3x/d <i>alternative</i> Minocyclin 2x50 mg/d + Rifampicin 300 mg 2x/d p.o. over 4–12 weeks Clindamycin may be administered i.v. during the 5 first treatment days at a dose of 300–600 mg 2–3x/d In women with indication of hyperandrogenism/hyperandrogenemia additional oral antiandrogen hormonal therapy with Ethinyl estradiol/ Cyproterone acetate (up to 100 mg/d) 		
Step 2			Limited excision of locally recurrent lesions <i>alternative</i> ablation with CO ₂ -LASER	Wide excision of the involved area
Alternative step 2				Infliximab 5mg/kg i.v. 1x or 2x in 1 week <i>alternative</i> Adalimumab 160 mg s.c. 1x or 2x with 80 mg s.c. 1 week after the first injection
Step 3				Wide excision of the involved area
Adjuvant treatment		Topical treatment with Clindamycin 1% solution over 1 month		

- A guideline lépcsőzetes megközelítést javasol a betegség súlyosságától függően, a Hurley stádiumok alapján.
- **Lokális antibiotikum adjuváns kezelésként javasolt a betegség mindhárom stádiumában.**

HS beteg adalimumab
kezelés előtt



8 héten



Adalimumab kezelés 20. hetében



HS beteg adalimumab
kezelés előtt



8 héten



Adalimumab kezelés 20. hetében



Egyéb lehetséges biológiai terápiák HS-ben

- Ígéretes támadási pontok, melyekkel esetközlések vagy klinikai vizsgálatok is történtek:
- TNF- α
- IL-12
- IL-23
- IL-17
- IL-1
- PDE4
- LFA-1
- ~~complement component 5a (C5a)~~

Maarouf M1, Clark AK2, Lee DE3, Shi VY4. Targeted treatments for hidradenitis suppurativa: a review of the current literature and ongoing clinical trials. J Dermatolog Treat. 2018 Aug;29(5):441-449.

Erythema nodosum

Subcutan zsír panniculitise

Lehetséges háttér:

- Infekció
- Sarcoidosis
- IBD
- Behcet kór
- Gyógyszerek
 - Sulfonok, OAC
- terhesség



Erythema nodosum



Erythema nodosum



Erythema nodosum



Sweet szindróma

akut febrilis neutrophil dermatosis



- IBD
- Autoimmun kötőszöveti betegségek
- Infekciókhoz társuló
- Paraneoplasia
- Gyógyszer indukált

IBD és psoriasis kapcsolata

- 12,502 psoriasisos beteg vizsgálata
- CD gyakorisága 0.5% (kontroll csoport: 0.2%)
- UC gyakorisága 0.5% (kontroll csoport 0.3%)

Psoriasis, Crohn betegség



Crohn betegség psoriasisos páciensen



Adalimumab majd ustekinumab kezelés



Psoriasisos betegek kapcsán felmerülő IBD

- Közös terápia megtalálása
 - TNF-alpha gátlók
 - MTX
 - Ustekinumab
 - Tofacitinib (csak IBD-ben törzskönyvezett)
 - Apremilast (csak PSO-ban törzskönyvezett)
 - IL23 gátlók – fázis 3 vizsgálatok IBD-ben
 - IL17 gátlók: IBD-t indukálhatnak!
-

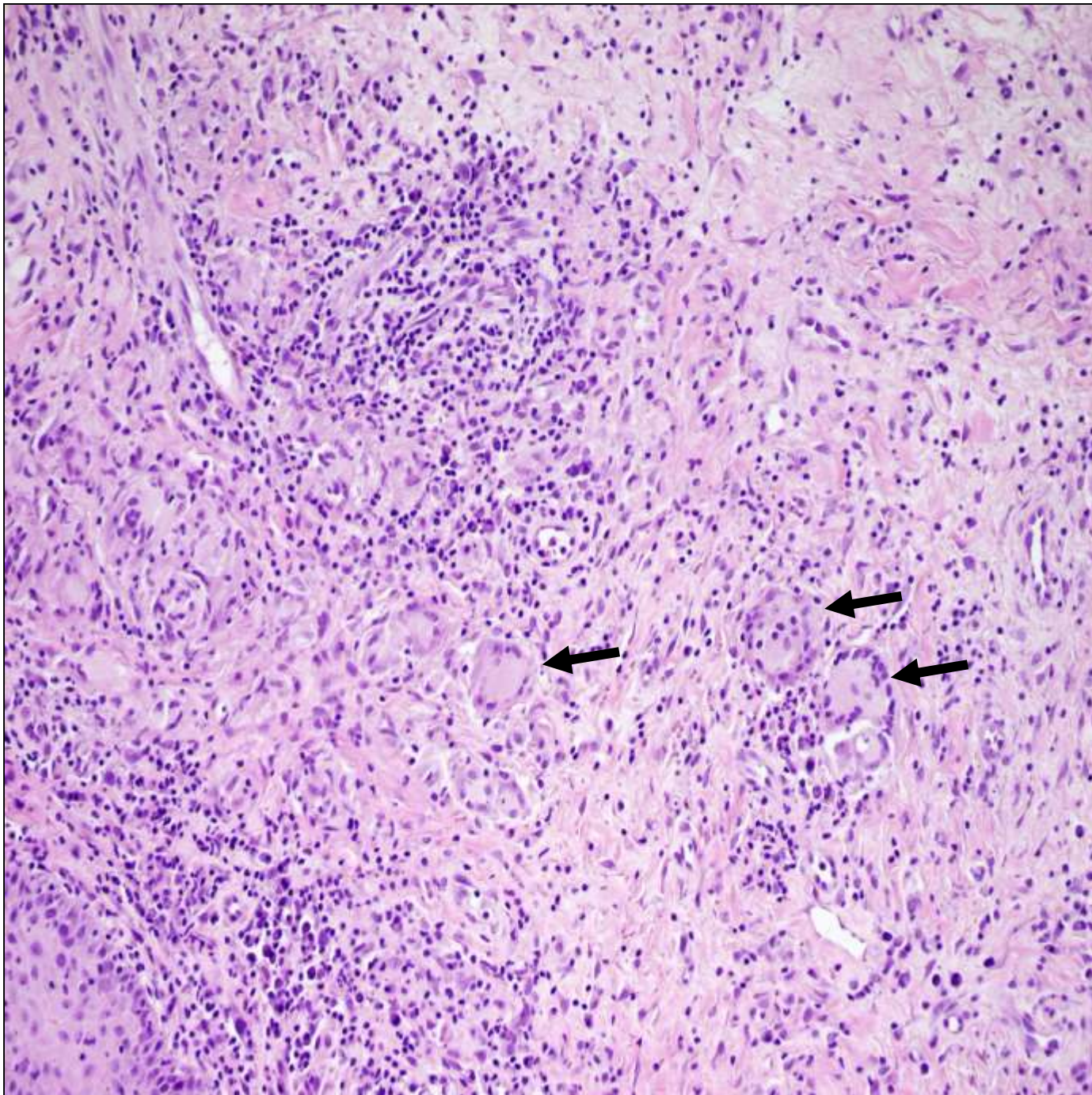
Metasztatizáló Crohn betegség

- Granulomatosis gyulladás gastrointestinalis traktustól távoli bőrterületen
 - Szinte bármely lokalizációban, vulvaris-perinealis regioban ritka
 - Ödéma, erythemás papulák, plakkok, ulcerációk, fistulák
 - Szövetteni vizsgálat szükséges
-

Extraintestinalis Crohn

-vulvaris Crohn





HE festés, 200x

Vulvaris Crohn's disease: jól körülírt granulomatosus gyulladás óriássejtekkel a mély retikularis dermisben

Cheilitis granulomatosa

- Kevés statisztikai adat áll rendelkezésre
- 30%-ban Crohn betegség a háttérben
- 43%: bélpanaszok kimutatott IBD nélkül

Cheilitis granulomatosa Crohn betegen



Cheilitis granulomatosa Crohn betegen



Aphthosus tünetek Crohn betegben



Összefoglalás

- Bőrt érintő EIM gyakorisága az IBD-gyakoriságával nő
 - Jellegzetes bőrtünetek esetén javasolt az IBD irányában való kivizsgálás
-