

BOTTYÁN KRISZTINA
DR.¹, DALMÁDY
SZANDRA DR.¹,
KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2},
CSOMA ZSANETT
RENÁTA DR.¹

¹BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS
ALLERGOLÓGIAI KLINIKA,
SZEGEDI
TUDOMÁNYEGYETEM,
SZEGED
²MTA-SZTE
DERMATOLÓGIAI
KUTATÓCSOPORT, SZEGED

„3 AZ 1-BEN”: ATÓPIA, ALOPECIA ÉS PSORIASIS ELŐFORDULÁSA EGY GYERMEKBEN

A 10 ÉVES, ATÓPIÁS ANAMNÉZISSSEL RENDELKEZŐ LEÁNYGYERMEKNÉL 3 ÉVES KORA ÓTA JELENTKEZTEK EKCÉMÁS BŐRTÜNETEK, AMI MIATT GONDOZÁSUNK ALATT ÁLL. 8 ÉVES KORÁBAN ALAKULTAK KI AZ OCCIPITALIS RÉGIÓBAN MEGJELENŐ ALOPECIÁS FOLTOK, MAJD AZ EZT KÖVETŐ KÉT HÉT ALATT A TELJES HAJ- ÉS SZŐRZETMENNYSÉGÉT ELVESZTETTE. CSALÁDI HALMOZÓDÁS MIATT ALOPECIA IRÁNYÁBAN GENETIKAI VIZSGÁLAT TÖRTÉNT, AMELYNEK SORÁN KÓROKI MUTÁCIÓT NEM SIKERÜLT DETEKTÁLNI. KÉT HÓNAPPAL KÉSŐBB A HAJAS FEJBŐR TERÜLETÉN LINEÁRIS JELLEGŰ, PSORIASIFORM PLAKKOK ALAKULTAK KI, AMELYEK KÉSŐBB A TESTEN GENERALIZÁLTAN, GUTTÁLT FORMÁBAN IS MEGJELENTEK. TÁRSULÓ ÍZÜLETI PANASZOK MIATT REUMATOLÓGIAI ÉS IMMUNOLÓGIAI VIZSGÁLAT TÖRTÉNT, AMELY KÓROS ELTÉRÉST NEM IGAZOLT. PIKKELYSÖMÖRÖS BŐRTÜNETEIT LOKÁLIS SZTEROID- ÉS LOKÁLIS KALCINEURININHIBITOR-KEZELÉS MELLETT STAGNÁLTAK, EZÉRT NB-UVB- (NARROW-BAND UVB-) KEZELÉST ALKALMAZTUNK. ÁTMENETI JAVULÁST KÖVETŐEN BŐRTÜNETEIT RECIDIVÁLTAK, EMIATT KLINIKAI VIZSGÁLAT KERETÉN BELÜL BIOLÓGIAI TERÁPIÁS KEZELÉSBEN RÉSZESÜLT. AZ ATÓPIÁS DERMATITIS, AZ ALOPECIA UNIVERSALIS, ILLETVE A PSORIASIS TÁRSULÁSA IGEN RITKA GYERMEKKORBAN, A SZERZŐK EMIATT TARTJÁK AZ ESETET BEMUTATÁSRA ÉRDEMESNEK.

Az alopecia, az atópiás dermatitis és a psoriasis krónikus, immunmediált bőrgyógyászati betegség. Az alopecia esetében az immunmediált folyamat célpontja az anagén fázisban lévő hajfollikulus, amelynek következtében a hajas fejbőr területén nem hegesedő, hajmentes terület alakul ki (alopecia areata). A folyamat progressziója következtében előfordulhat az egész skalp területére lokalizálódó hajvesztés (alopecia totalis), illetve a szempillák, a szemöldök, az axilláris és a fanszőrzetre kiterjedően a teljes szőrzet (alopecia universalis) elvesztése (1). Az atópiás dermatitis hátterében a bőr barrierstruktúrájában bekövetkezett eltérések és különböző immunregulációs eltérések állnak, melyek hátterében veleszületett, illetve szerzett okok egyaránt állhatnak. Klinikai tünetei az adott életkorra jellemző formában és jellegzetes lokalizációban jelentkeznek. A psoriasis esetében az immunmediált folyamatok egy egyelőre ismeretlen, a bőrben elhelyezkedő antigén ellen irányulnak, amelyek következtében a bőrön fokozott elszarusodással és gyulladással járó tünetek alakulnak ki; a bőrtünetekhez jellegzetes körömmertérek és ízületi érintettség is társulhat. Az említett három betegség életkori megoszlását tekintve az alopecia

bármely életkorban előfordulhat, prevalenciája 0,1-0,2% (1), a psoriasis megjelenését tekintve a két jellegzetes életkori csúcs a 30-39, valamint az 50-69 év közé esik. Prevalenciája felnőttkorban 0,5-11,4%, míg gyermekkorban csupán 0-1,4% (2). Az atópiás dermatitis azonban elsősorban gyermekkorban jellemző, prevalenciája a 17-20%-ot is elérheti, míg felnőttkorban csupán 10% (3). Bár a szakirodalmat átnézve viszonylag gyakori az alopecia és az atópiás dermatitis társulása, illetve találkozhatunk esetriportokkal, amelyek a psoriasis és az atópiás dermatitis koegzisztenciáját tárgyalják, ezen három betegség együttes előfordulása extrém ritka.

Esetismertetés

2011 áprilisában kezeltük első alkalommal ambulanciánkon az akkor hároméves leánygyermeket a hajlatokban kialakult ekzematiform plakkok miatt. A gyermek a 39. gesztációs hétre, 2950 grammal, Apgar 10/10 státuszban, per vias naturales született. Születését követően légzési-keringési adap-

Rövidítésjegyzék

NB-UVB = narrow-band UVB; AST = Anti-streptolizin O-titer; DFC = diphenylcyclopropanone; EBV = Epstein-Barr-vírus; PASI = Psoriasis Area Severity Index

tációja zavartalan volt, cephalhaematoma jelentkezett. A családi anamnéziséből rhinitis allergica és alopecia totalis emelendők ki. A gyermeket atópiás dermatitis diagnózisával gondozásba vettük. Rendszeres ellenőrzés és az alkalmazott lokális terápia (emolliensek, lokális szteroidok, calcineurin-inhibitorok) mellett tünetei egyensúlyban voltak. 2016 augusztusában az akkor nyolcéves gyermeknél az occipitalis régió területén alopeciás foltok alakultak ki. Pajzsmirigyfunkciós eltérések és AST (Anti-streptolizin O titer) irányában vérvétel történt, azonban eltérést nem találtunk, lokális szteroidterápiát javasoltunk. Egy hónappal később, háziorvosi javaslatra, a gyermekgyógyászati klinikán történő hospitalizációra került sor alopecia és társuló, kétoldali, a kéz V-ös ujjaira lokalizálódó, fájdalommentes flexiós kontraktúrák kivizsgálása céljából. A gyermek két hét alatt hajtömegének jelentős részét elveszítette, megelőzően egyéb betegség nem zajlott (1. ábra).

Az ezt követő hetekben a folyamat progrediált, előbb a szemöldök, majd a többi szőrzet is elhullott, így alopecia universalis állapítottunk meg. A laboratóriumi rutinvizsgálatok során kifejezett kóros értékek nem kerültek leírásra, a pajzsmirigyfunkciós értékek normál tartományban mozogtak, az autoimmun szerológiai vizsgálat negatív volt. HLA-B27-antigén meghatározása történt szeronegatív arthritis kizárása céljából, amely negatív eredménnyel zárult. A kézfej röntgenvizsgálata gyulladásra vagy kóros csontszerkezeti eltérésre utaló jelet nem igazolt, a fizikális státusz és a laborok alapján a tünetek hátterében reumatológiai okot nem valószínűsítettek. Az APCDD1- és a

HR-gének genetikai vizsgálata történt, amelynek során mutációt nem detektáltunk. Mivel a lokális szteroidkezelés mellett számottevő javulást nem tapasztaltunk, DFC- (diphenylcyclopropenone-) ecsetelést kezdtünk 2017 januárjában, amelyet február és március között eszkaláló dózissal folytattunk tovább. 2017 áprilisában egy hete tartó magas láz és generalizált, hámló felszínű plakkok miatt háziorvosa, skarlát gyanújával, antibiotikumterápiát (cefuroxim) indított. Ezzel egy időben a fejbőr területén lineáris jellegű, hámló felszínű plakkok és eróziók jelentkeztek (2. ábra). Észlelésünkkor testszerte gombostűfejnyi hámló, erythemás papulák voltak láthatóak, a vakarásnak megfelelő területen Köbner-jelenséggel (3. ábra). A laboratóriumi vizsgálatokban emelkedett anti-streptolizin-titert észleltünk (AST = 374 U/l), a vírusszerológiai vizsgálatok korábban lezajlott EBV- (Epstein-Barr-vírus-) és adenovírus-fertőzéseket igazoltak. A tünetek miatt a DFC-ecsetelést felfüggesztettük, és a bőrtünetből punch biopsziás mintavétel történt. A szövettani vizsgálat psoriasisiform dermatitist igazolt. A diagnózis felállítását követően vizsgálatait komplettáltuk, atópiás dermatitis, alopecia universalis és psoriasis együttes fennállását állapítottuk meg. Fül-orr-gégészeti szakvizsgálat gócos mandulát igazolt, amely miatt tonsillectomia történt. 2017 májusában a beteg PASI-(Psoriasis Area Severity Index) értéke 20 volt, ekkor NB-UVB-kezelést kezdtünk, amelyben 17 alkalommal részesült. Átmeneti javulást követően azonban a beteg tünetei recidiváltak, emiatt 2017 decemberében klinikai vizsgálatba vontuk be a beteget, amelynek keretein belül IL-17A-gátló monoklo-

1. ÁBRA: RAPID HAJVESZTÉS A HAJAS FEJBŐR TERÜLETÉN



2. ÁBRA: TESTSZERTE GOMBOSTŰFEJNYI, LENCSÉNYI HÁMLÓ, ERYTHEMÁS, PSORIASIFORM PAPULÁK LÁTHATÓAK



3. ÁBRA: A FEJBŐR TERÜLETÉN LINEÁRIS JELLEGŰ, HÁMLÓ FELSZÍNŰ PLAKKOK ÉS ERÓZIÓK FIGYELHETŐK MEG



nális antitestet (ixekizumabot) kapott. A PASI-érték, amely a vizsgálatba való bevonáskor 17,2 volt, 2018 márciusára 0,5-re csökkent, és a gyermek tünetmentessé vált. 2018 májusában a beteget a Gyermekgyógyászati Klinikán hospitalizálták gastroenteritis acuta és exsiccosis diagnózisa miatt. Az alkalmazott antibiotikum- és folyadékterápia mellett panaszai szanálódtek, és otthonába bocsájtották. A biológiai terápiát folytattuk, 2018 szeptemberében azonban a korábban fennálló hasmenéses panaszok miatt részletes gasztroenterológiai kivizsgálásra került sor. Laborparamétereiben vashiányos anémiát, illetve emelkedett széklethalprotectin-értéket tapasztaltunk. Napi ötszöri, véres székleltürítés miatt endoszkópos vizsgálatra (gasztroduodenoszkópiára és ileokolonoszkópiára) került sor. Az elvégzett szövettani vizsgálat eredménye ileitis terminalist igazolt, amely alapján súlyos fokú Crohn-betegség diagnózisát állítottuk fel. Mivel a látott adverz reakció és a klinikai vizsgálati gyógyszer összefüggésének lehetőségét nem tudtuk kizárni, a biológiai terápiát leállítottuk. Ezt követően ismételt hospitalizálták a Gyermekgyógyászati Klinikán a gyulladáshoz vezető bélbetegség miatti gyógyszerbeállítás céljából, amelynek során szteroid- és azathioprinterápia indult. A szteroidkezelést 2018 decemberében építették le, az azathioprin adását szintén fel kellett függeszteni nausea és hányás miatt, ezért 2019 áprilisában adalimumab bevezetése történt. Psoriasiform tünetek azóta betegünkönél nem jelentkeztek, 2019 áprilisában észleltük mérsékelt atópiás bőrtünetei miatt, amelyek lokális kezelés (szteroid, emolliens) mellett szintén egyensúlyban vannak.

Megbeszélés

Mindhárom kórkép háttérében összetett, T-sejt által mediált folyamatok zajlanak, amelyek során számtalan citokin szabadul fel, de a betegségek patogenezise mégsem teljesen tisztázott. Patogenetikai szempontból kiemelendő, hogy az alopecia areata és az atópiás dermatitis Th2-mediált, míg a psoriasis elsősorban Th17/Th1-mediált folyamatok eredménye. Az alopecia és az atópiás dermatitis társulása nem ritka, ezt támasztja alá egy korábbi, nagy esetszámú vizsgálat, amely az atópia gyakoriságát vizsgálta alopeciás betegekben. Eredményeik alapján atópia 31%-ban fordult elő az alopeciás betegek között, míg a kontrollcsoportban az atópia aránya csupán 21% volt (4). Atópiás dermatitis esetében a Th2-mediált folyamat során IL-4, IL-5, IL-13 és IL-31 szabadul fel. Az alopecia patogenezise nem teljesen ismert, genomvizsgálatok alkalmá-

val azonban a Th2-asszociált gének up-regulációját tapasztalták, illetve alopeciás betegek fejbőréből származó szövetmintában Th2-, Th1-, IL-9- és IL-23-citokinek jelenlétét (5). Mivel a psoriasis elsősorban Th17/Th1-, az atópiás dermatitis pedig elsősorban Th2-mediált folyamatok, korábban a két kórképet egymást kizáró betegségnek tartottuk. Azóta azonban számos esetiport, illetve klinikai vizsgálat vetette fel ezen két kórkép együttes előfordulását. Beer és társai (1992) egy 983 betegből álló csoportot vizsgáltak, ebből 428 betegnél diagnosztizáltak psoriasist, 228 esetben atópiás dermatitist, 286 beteg tartozott a kontrollcsoporthoz, 45 beteg esetében azonban mind a psoriasis, mind az atópiás dermatitis tünetei fellelhetők voltak (5). Később az immunhisztológiai vizsgálatok lehetővé tették a mögöttes immunmediált folyamatok és részt vevő citokinek mind részletesebb megismerését. Ezek alapján fény derült a Th17 T-sejtek és a következményes IL-17-citokin-aktiváció kiemelt szerepére psoriasis esetében, illetve arra a tényre, hogy mindkét kórkép esetében megfigyelhető a Th22-sejtek aktivációja, emelkedett INF-gamma- és IL-22-termeléssel, amely magyarázhatja a két kórkép együttes előfordulását (6). A páciensünk esetében kialakult Crohn-betegség a gyulladáshoz vezető bélbetegségek csoportjába tartozó kórkép, amelynek kialakulásában immunológiai, mikrobiális és genetikai faktorok egyaránt szerepet játszanak, és az általuk kiváltott T-sejt-aktiváció krónikus gyulladás és szövetkárosodás kialakulásához vezet. Patogenezisében a Th1-sejtek dominálnak, jelentős IL-12- és TNF-alfa-fel szabadulás figyelhető meg. Különböző epidemiológiai vizsgálatok alapján igazolt, hogy a gyulladáshoz vezető bélbetegségek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) előfordulása gyakoribb psoriasis-szal diagnosztizált betegekben, mint az átlagpopulációban, de ennek háttérében álló pontos patomechanizmus jelenleg nem ismert. Mivel aktív Crohn-betegségben mind a betegekben származó szérumban, mind pedig az intestinalis mucosában megemelkedik az IL-17 szintje, korábban felmerült, hogy – csakúgy, mint psoriasisban – az IL-17 potenciális target lehet a gyulladáshoz vezető bélbetegség kezelésében. Ennek ellenére Crohn-betegség esetén, klinikai vizsgálatok keretein belül alkalmazott IL-17-gátló nem bizonyult hatásosnak, illetve egyes esetekben a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa tüneteinek rosszabbodását tapasztalták (7). Proinflammatoros hatása mellett felmerült az IL-17 protektív szerepe az intesztinális barrier fenntartásában, ezt támasztja alá, hogy egérmodellben az IL-17-gátlás a bélgyulladás exacerbációjához vezetett (8). Az ixekizumab IL-17A-gátló monoklonális antitest, amelyet az FDA (Food and Drug

Administration) 2016-ban engedélyezett közép- súlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére (9), majd ezt követően arthritis psoriatica (2017), illetve genitális régióra lokalizálódó psoriasis kezelésére (2018), végül 2020-ban a gyermekkori közép- súlyos- és súlyos psoriasis is felkerült a kezelési indikációk közé. Klinikai vizsgálatokban közép- súlyos- és súlyos psoriasisban alkalmazott IL-17-gát- ló ixekizumab adása mellett bizonyos esetekben gyulladáshoz vezető bélbetegség alakult ki, de ezek gyakori- sága nem haladta meg az 1%-ot (10), ami alapján az érintett betegekben feltételezhetjük valamely intesztinális bélbetegségre predisponáló rizikóté- nyező meglétét.

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában részesül (2019–2022). A közlemény az „Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra épít- ve” című, EFOP-3.6.1-162016-00008 azonosítóval rendelkező pályázaton belül a „Multidiszciplináris egészségügyi, egészségnevelési és egészségfejlesz- tési összefogás az egészséges gyermekvállalásért és az egészséges gyermekek megszületéséért a dél-alföldi régióban” alprojekt támogatásával jött létre.

Irodalom

1. Strazulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 1.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systemic review of world-wide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017; 31: 205.
3. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. World- wide variations in the prevalence of symp- toms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 125.
4. Penzi LR, Yasuda M, Manatis-Lornell A, et al. Hair regrowth in a patient with long-standing alopecia totalis and atopic dermatitis treated with Dupilumab. *JAMA Dermatol*. 2018; 154: 1358–1360.
5. Beer WE, Smith AE, Kassab JY, et al. Concomi- tance of psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatology*. 1992; 184: 265–270.
6. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermati- tis and psoriasis: two different immune dis- eases or one spectrum? *Current Opinion in Immunology*. 2017; 48: 68–73.
7. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinu- mab, a human anti-IL-17A monoclonal antibo- dy, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double- blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012; 61: 1693–1700.
8. Maxwell J, Zhang Y, et al. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity*. 2015; 43: 739– 50.
9. Ghoneim S, Ramos-Rodríguez AJ, Vazquez de Lara F, et al. The successful treatment of a case of linear psoriasis with Ixekizumab. *Case reports in Dermatological Medicine*. 2017; 2017: 3280215.
10. Reich K, Leonardi C, Langley RC, et al. Inflamma- tory bowel disease among patients with psori- asis treated with ixekizumab: a presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 441–448.