

A humán immunodeficientia vírus fertőzéséhez társuló bőrtünetek

Tamási Béla dr. ■ Marschalkó Márta dr. ■ Kárpáti Sarolta dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

A humán immunodeficientia vírus fertőzés utóbbi időben észlelhető felgyorsult terjedése Magyarországon kiemelkedő népegészségügyi problémát jelent az egészségügyi ellátórendszer számára. Kuratív terápiai lehetőségek hiányában a hangsúlyt a fertőzés megelőzésére kell helyezni. Statisztikai becslések alapján a fertőzöttek körülbelül 50%-a nincs felderítve, így nincs tisztában humán immunodeficientia vírus státusával, ezért kiemelkedő jelentőségű az infekció korai diagnosztizálása. Ebben a szűrővizsgálatok, illetve a fertőzés tüneteinek időben történő észlelése jelent segítséget. A szerzők a humán immunodeficientia vírus asszociált bőrtünetek ismertetésével kívánják elősegíteni az infekció időben történő felismerését, és rávilágítani a fertőzés jelentőségére a mindennapi orvosi gyakorlatban. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(1), 10–18.

Kulcsszavak: HIV-fertőzés, AIDS, bőrtünetek

Skin symptoms associated with human immunodeficiency virus infection

The recently observed accelerated increase of human immunodeficiency virus infection in Hungary poses a major public concern for the healthcare system. Given the effective only but not the curative therapy, prevention should be emphasized. Current statistics estimate that about 50% of the infected persons are not aware of their human immunodeficiency virus-positivity. Thus, early diagnosis of the infection by serological screening and timely recognition of the disease-associated symptoms are crucial. The authors' intention is to facilitate early infection detection with this review on human immunodeficiency virus-associated skin symptoms, and highlight the significance of human immunodeficiency virus care in the everyday medical practice.

Keywords: HIV infection, AIDS, skin symptoms

Tamási, B., Marschalkó, M., Kárpáti, S. [Skin symptoms associated with human immunodeficiency virus infection]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(1), 10–18.

(Beérkezett: 2014. október 22.; elfogadva: 2014. november 13.)

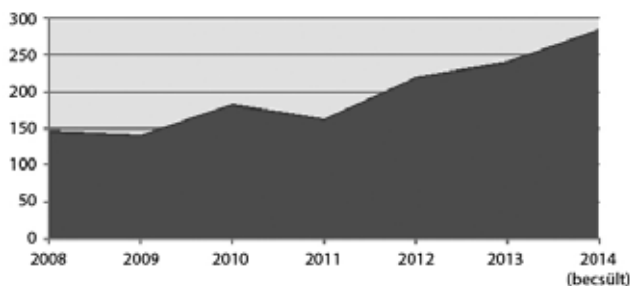
Rövidítések

AIDS = szerzett immunhiányos szindróma; CTCL = kután T-sejtes lymphoma; (HA)ART = (highly active) antiretroviral therapy; HHV-8 = humán herpeszvírus 8; HIV = humán immunodeficientia vírus; HPV = humán papillomavírus; HSV = herpes simplex vírus; KS = Kaposi-szarkóma; MM = melanoma malignum; MSM = men who have sex with men; OHL = hajás sejtes leukoplakia; VZV = varicella-zoster vírus

A humán immunodeficientia vírus (HIV) perzisztens, stádiumokban zajló fertőzése az adekvát kezelés mellett a kedvező életkörülmények ellenére sem gyógyítható. A vírus trophismusát tekintve a fertőzés az immunrendszert károsítja elsődlegesen, azonban a betegség lefolyása során

csaknem valamennyi szervrendszer érintettsége megfigyelhető – így a bőrre is. A HIV csaknem 30 évvel ezelőtti felfedezése óta sok részlet vált ismertté a vírusról, a fertőzés patomechanizmusáról és az immunodeficientia kialakulásáról, azonban a fertőzés egészének patológiája nem tisztázott.

A HIV-járvány lefolyását és méreteit tekintve leginkább az afrikai szubszaharai régiót és Délkelet-Ázsiát sújtja, azonban a vírus okozta egészségkárosodás a fejlett világ országaira is jelentős terhet ró [1]. Magyarország tradicionálisan az alacsony átfertőzöttségű országok közé tartozott, azonban az utóbbi években a fertőzés terjedésének ijesztő felgyorsulása észlelhető [2] (*I. ábra*). Különösen veszélyes a 18–25 éves korosztály –



1. ábra | Új HIV-fertőzötték száma Magyarországon. Forrás: OEK

klínikánkon is megfigyelhető – egyre növekvő érintettség. Köszönhető ez a prevenció programok csaknem teljes hiányának, a szűrőprogramok támogatásmegvonásának, illetve a média által is promotált promiskuis magatartásnak, a sokszor inadekvát óvszerhasználatnak és a korszerű HIV-terápia nyújtotta fals biztonságérzet kialakulásának.

Jól ismert szakmai paradoxon, hogy a HIV-fertőzés leghatásosabb gyógymódja a megelőzés. Ennek sarokköve a hazánkban is hozzáférhető ingyenes, anonim vagy egyéb diagnosztikai céllal elvégzett, úgynevezett nevesített HIV-szűrő vizsgálat. Emellett lassan teret hódítanak az otthon elvégezhető gyorsteszték is [3]. A gyakorló orvos számára azonban fontosak a HIV-fertőzéshez kapcsolódó tünetek is, amelyek a diagnosztikus teszteléshez vezethetnek.

HIV-asszociált bőrtünetek

Mi sem mutatja jobban a HIV-fertőzéshez társuló dermatosisok jelentőségét, mint a tény, miszerint a fertőzöttek 80–95%-ánál jelentkeznek bőrtünetek [4]. Emellett a HIV-betegség stádiumbeosztását leíró CDC- és WHO-osztályozások is nagymértékben támaszkodnak a kultúrára észlelhető tünetekre. Mivel ezek a tünetek legtöbbször a beteg fizikális vizsgálatkor, diagnosztikai beavatkozás nélkül észlelhetőek, a HIV egyéb tünetei közül is kiemelt fontosságúak. Ismeretes továbbá, hogy a HIV-asszociált bőrbetegségek nagy részének klinikuma és dinamikája korrelációt mutat az aktuális CD4-lym-

1. táblázat | HIV-asszociált bőrtünetek felosztása [6]

Primer bőrtünetek	Szekunder bőrtünetek	
	Infekciózus	Neoplasztikus
Psoriasis vulgaris	HSV-fertőzések	Kaposi-szarkóma
Atopiás dermatitis	HPV-fertőzések	T-sejtes lymphoma
Seborrhoeás dermatitis	Molluscum contagiosum	Basalioma
Xerosis cutis	<i>Mycobacterium</i> -fertőzések	Spinalioma
HIV-asszociált pruritus	<i>S. aureus</i> -fertőzések	Melanoma malignum
Eosinophil folliculitis	Bacillaris	
Toxicoderma (HAART)	angiomatosis	
	Candidiasis	
	Szisztémás mycosisok	

phocya-számmal, azaz a szervezet immunstátusával [5]. A fentiek alapján kijelenthető, hogy a fertőzés bőrtünetei mind diagnosztikai, mind prognosztikai markerként értékelhetőek és értékelendőek, emellett a páciens számára nagyfokú stigmatizációt is jelenthetnek. A bőrgyógyászatban jól ismert „szabály”, hogy klasszikus bőrgyógyászati kórképek atípusos lokalizációban és szokatlan életkorban jelentkező, atípusos megjelenésű, atípusos klinikai lefolyást mutató, terápiarezisztens tünetei fel kell hogy vessék egy háttérben húzódó HIV-fertőzés lehetőségét [6]. Indiában egy három évig tartó prospektív klinikai vizsgálatban 604, bármilyen jellegű bőrtünet miatt orvoshoz forduló személyen végeztek rendre HIV-szűrő vizsgálatot: 14,9%-uknál igazolódott HIV-szeropozitivitás [7].

Több kísérlet történt a HIV-asszociált bőrtünetek csoportosítására. Osztályozhatjuk a dermatosisokat a HIV-fertőzés stádiumbeosztása alapján az akut retrovirális szindróma, a klinikai latencia és az AIDS-stádium bőrtüneteiként. Célravezetőbb és didaktikai szempontból hasznosabb azonban az etiológiai alapon történő csoportosítás [8] (1. táblázat):

I. Primer, noninfekciózus bőrtünetek.

II. Szekunder bőrtünetek:

- a) infekciózus eredetű tünetek,
- b) neoplasztikus eredetű tünetek.

Dolgozatunkban is ezt a besorolást követjük, kivéve az olyan bőrtüneteket, amelyek jellemzően egy adott HIV-stádiumban jelentkeznek.

A HIV-fertőzéshez társuló bőrtünetek egy részének etiológiájáról és a háttérben húzódó patológiai folyamatokról igen keveset tudunk. Az immunológiai funkciók HIV okozta folyamatos romlása következtében fellépő opportunist fertőzések és fokozott karcinogenezis jól ismert folyamatok, azonban a primer HIV-bőrtünetek közé sorolt, nagyrészt klasszikus bőrbetegségek (például psoriasis vulgaris, atopiás dermatitis, seborrhoeás dermatitis) atípusos és terápiarezisztens megjelenése HIV-fertőzötteken intenzív kutatások tárgya. A bőrtünetek kialakulásában – az epidermisben jelen levő antigénprezentáló sejtek számbeli és funkcióbeli csökkenése mellett – szerepet tulajdonítanak a CD4-lymphocytaszám csökkenésének, a HIV okozta komplex immundiszregulációnak, de a szuperantigén- és citokinhatásoknak is [8, 9].

Majdnem minden esetben társul a HIV-fertőzéshez valamilyen bőrtünet is. Összehasonlító vizsgálatok alapján leggyakrabban seborrhoeás dermatitis (31–34%), xerosis cutis (19–37,6%) és orális candidiasis (5,2–27%) a társuló dermatosis [5, 8]. Mindhárom bőrbetegség incidenciája jelentősen megemelkedik a HIV-betegség progressziója és a CD4-szám-csökkenés során [5]. Szignifikánsan magasabb incidenciát kimutatható a HIV-asszociált pruritus, herpes simplex, molluscum contagiosum és herpes zoster esetében, amennyiben a CD4-szám 200/mm³ alá csökken [10]. A klasszikusan a HIV-fertőzéssel azonosított Kaposi-szarkóma incidenciája a HAART bevezetése óta alacsony, a HIV-járvány



2. ábra | Seborrhoeás dermatitis



3. ábra | Kiterjedt atopiás dermatitis

kezdetén megfigyelt 30–40% ma 2% körülire csökkent, azonban megjelenése klasszikusan rossz prognosztikai jel, mivel $104 \pm 94 / \text{mm}^3$ CD4-szám felett nem jellemző az előfordulása [5].

Az akut retrovirális szindróma bőrtünetei

A fertőzéstől számított 7–14 napot követően már jelentkezhetnek bőrtünetek (40–90%-ban) az egyéb, általános vírusfertőzésre jellemző konstitucionális tünetek mellett (láz, nyirokcsomó-megnagyobbodás, levertség, izomfájdalmak stb.), és így segítik a korai diagnózist. Mivel diagnosztikai szempontból a fenti időintervallum ablakperiódusnak számít, ezek a tünetek lehetnek a fertőzés legelső jelei [11]. Ez indokolja, hogy a jelen cikkben is követett, HIV-asszociált bőrtünetek csoportosítását mellőzve külön tárgyaljuk őket.

A leggyakoribb társuló bőrtünet főként a törzsre és arcra lokalizált, nem viszkető, maculopapulosus exanthea, amelyet akár banális vírusfertőzések tüneteiként is gyakran észlelhetünk. Az irodalom beszámol akut urticariáról, erythema multiforméről, illetve hólyagos bőrtünetekről, mint az akut fertőzés bőrtüneteiről, gyakoriságuk azonban eltörlül az általános szimptomák mellett [11].

Specifikus tünetek híján a HIV-infekció akut szakban történő felismerése ritkaságnak számít, azonban rizikó-



4. ábra | Psoriasis vulgaris

csoportba tartozó, hasonló tünetekkel jelentkező páciensek esetében mindenképpen érdemes a lehető legkorábbi időpontban (a jelenlegi 4. generációs ELISA-tesztekkel ez a 21. nap a fertőződés után) a HIV-szerológia elvégzése.

Primer bőrtünetek

Seborrhoeás dermatitis

HIV-fertőzöttek között közel 40%-os prevalenciájával a leggyakoribb HIV-asszociált bőrtünet. A betegség klasszikusan a seborrhoeás bőrterületeken (arc, ezen belül nasolabialis redő, szemöldök, homlok, vállak, mellkas, hát felső része) jelentkezik erythema, sárgás hámlás, alig beszűrt papulák-plakkok formájában (2. ábra). Okozójaként a lipofil *Malassezia* sarjadzógomba-fajokat említik, amelyek kommenzális mikroorganizmusként a bőr normálflórájában jelen lehetnek, azonban az egyes *Malassezia*-fajok és a fajokon belüli szubtypusok megbetegítő képessége különböző. Kísérletes körülmények között bizonyították a *Malassezia* által indukált és keratinocyták által szecernált citokinek jelenlétét, illetve magának a gombának a veleszületett immunrendszer sejtjeire gya-



5. ábra | Herpes zoster

korolt aktiváló hatását [12]. A diagnózis általában klinikai, a kezelés alapját lokális antimycoticumok képezik, amelyekkel a bőrtüneteken kívül a hajas fejbőr is kezelendő, lévén ez a *Malassezia*-fajok fő rezervoárja.

A betegség emelkedett prevalenciájának oka HIV-fertőzöttekben vita tárgyát képezi: származhat a gyengülő CD8-mediált immunválasztól, illetve a bőr immunsejtjeinek HIV okozta diszregulációjától is [8, 12]. Összehasonlító vizsgálatokkal HIV-pozitív személyek bőrén még akkor is lényegesen emelkedett számban találtak *Malassezia*-sejteket, ha seborrhoeás dermatitis szempontjából tünetmentesek voltak. Más vizsgálat során a HIV-pozitív bőrén kevesebb penészgombasejtet találtak, mint az egészséges kontrollokén [12]. A HIV-asszociált seborrhoeás dermatitis a CD4-szám-csökkenés előrehaladtával súlyosbodik, terápiarezisztenssé válik, így bőrtünetként prognosztikai faktorként értékelhető [8].

Atopiás dermatitis

Habár ennek a klasszikus dermatológiai kórképnek (3. ábra) az incidenciája vitatott a HIV-fertőzött populációban (0,5–30%), tárgyalását mégis a HIV-szeronegativakban viszonylag gyakori előfordulása (2–20%) indokolja, mert súlyos, terápiarezisztens formában a retrovírusinfekció asszociált tünete lehet [5, 8]. A HIV-fertőzöttek atopiás dermatitisére vonatkozó incidenciadatok azért is különbözőek, mert néha egyéb, HIV-hez társuló kórképet tévesen diagnosztizálnak (például xerosis cutis, disszeminált seborrhoeás dermatitis). Egyes szerzők HIV-pozitív páciensek esetében összefoglalóan csupán „atopic-like dermatitis”-ként említik ezt a kórformát [13]. Az atopiás dermatitisben ismertté vált több, genetikailag kódolt epidermalisbarrier-károsodás (például a fillagrinmutáció), a környezeti faktorok fokozott provokáló szerepe és az immunrendszer Th1/Th2 sejtjeinek diszregulációja. HIV-fertőzött szervezetben a CD4-szám csökkenése a Th1-típusú immunválasz csökkenésével jár együtt, és kedvez a Th2-túlsúlyú milió kialakulásának [13]. HIV-fertőzöttekben gyakori a magas IgE-szérumszint, ami szintén jellemző atopiás dermatitisre. Az atopiás dermatitis okozta barrierkárosodás és a HIV okozta immundiszreguláció egymással karöltve elősegítik patogén mikroorganizmusok kolonizációját a bőrön, ami – különösen toxintermelő *S. aureus* törzsek esetében – az atopiás dermatitisben megfigyelt gyulladás aggrvációját és disszeminációját okozhatja [8, 13].

Psoriasis vulgaris

A pikkelysömör az egészséges populáció 2%-ában jelentkező, multifaktoriális genetikai hátterű, úgynevezett autoinflammatoros bőrbetegség, amely patológiás, citokinekre adott gyulladásos válaszreakcióval és a keratinocytadifferenciáció zavarával párosul. Bőrtünetei, a parakeratoticus, gyertyaviasszerű pikkelyekkel borított, éles szélű erythemás plakkok minden gyakorló orvos számára

ismertek. Incidenciája HIV-fertőzötteknél csaknem kétszeres (4%). A kockázati csoportba tartozó, addig HIV-szeronegativ betegnél a psoriasis hirtelen romlása vagy de novo jelentkezése HIV-szűrő vizsgálatot indikál. A psoriasis a HIV progressziójának jó indikátora [5, 14]. HIV-pozitív és HIV-negatív psoriasisos betegeket összehasonlítva a HIV-fertőzöttekre jellemző 1. a kiterjedtebb, súlyosabb, főként a végtagokra és intertriginosus területekre kiterjedő psoriasis (4. ábra); 2. gyakoribbak a guttált tünetek és az erythroderma psoriaticum; 3. az arthritis psoriatica incidenciája magasabb (5–20% vs. 23–50%); 4. az utóbbival összefüggésben a HLA-Cw0602 allél gyakoribb [8]. A klinikai különbségek hátterében több mechanizmust is feltételeznek. A HIV mint cutan gyulladást provokáló ágens és a HIV okozta immundiszreguláció, ami módosítja a cutan citokinmiliót, magyarázhatja a psoriasis súlyosabb lefolyását [9, 15]. Az utóbbi időben a figyelem a retrovírusok autoimmun és autoinflammatorikus betegségeket kiváltó tulajdonsága felé fordult. Már az 1980-as évek végén psoriasisos betegek bőrtüneteiből vett biopsziás mintákban és vérből izolált lymphocytákban is retrovírusokra jellemző partikulumokat írtak le, és psoriasisos betegekből retrovírus elleni keringő IgG-ellenanyagot mutattak ki [8]. Az úgynevezett humán endogén retrovírusok több millió éves jelenléte az emberi genomban óta ismert. Ezek a DNS-elemek mára mutációk hatására elvesztették infekciózus képességüket, azonban a humán DNS-be beépülve mind horizontálisan, mind vertikálisan öröklődnek, termékeik számos sejtfeleségben expresszálódnak, és a humán genom jelentős részét teszik ki. Az endogén retrovírusok nyugvó elemeinek fehérjeszinten történő megjelenése, feltehetően molekuláris mimikri révén, közrejátszhat egyes autoimmun, autoinflammatorikus betegségek triggerelésében is. Kapcsolatuk a HIV-vel és a psoriasis vulgarisszal feltehetően az, hogy a HIV-eredetű *tat* fehérje az „anyavíruson” kívül az endogén retrovírusok transzkripcióját is aktiválhatja, és így a psoriasis triggerfaktora lehet [8].

Xerosis cutis és pruritus

E két entitás együttes tárgyalása azért indokolt, mert a bőrszárazság önmagában is pruritust indukál. Számos HIV-asszociált dermatosis járhat viszketéssel (például atopiás dermatitis, psoriasis vulgaris), tehát a pruritus lehet primer és szekunder. A HIV-asszociált xeroderma 20% körüli incidenciájával a gyakori társuló kórképek közé tartozik, míg a HIV-asszociált pruritusról hasonló adatot ritkán találni, mivel az esetek többségében a pruritus szekunder módon jön létre, így valós incidenciája jóval meghaladná a primer vagy idiopathiás pruritust [5, 14]. A leginkább a végtagokon jelentkező xeroderma a pruritus gyakori okozója [8]. A HIV-asszociált xerosis hátterében bizonyított a bőr peptiderg innervációjának megváltozása, amelyet részben a HIV direkt neuralis toxicitása, részben másodlagos immunológiai citotoxikus



6. ábra | Condylomata accuminata



8. ábra | Soor oris



7. ábra | Oral hairy leukoplakia a nyelv oldalán



9. ábra | Kaposi-szarkóma

reakciók okoznak, de az infekció által megváltozott lokális mikrocirkuláció is előidézheti [14]. Ezen változások a verejték- és faggyúmirigyek diszfunkciójával járnak, ami végül bőrszárazsághoz vezet. Bár nem sikerült kapcsolatot kimutatni a xerosis mértéke és a CD4-szám között, a HIV-betegség előrehaladtával a xerosis progrediál [5].

A HIV-asszociált pruritus incidenciája 10% körüli, bár ez valószínűleg a szekunder pruritusra vonatkozó adat [16]. A primer, HIV-hez társuló pruritus kizáráson alapuló diagnózis, amikor sem bőr-, sem szisztémás betegségek, sem gyógyszerhatás nem igazolható a háttérben. Amennyiben a pruritus szekunder módon társul egy, már meglévő bőrgyógyászati betegséghez, és az addigi pruritus elleni kezelés hatástalanná válik, és a pruritus fokozódik, érdemes a HIV-szerológiát elvégezni.

Egyéb, társuló primer dermatosisok

A gyakorlat szempontjából megemlítendőek azon klasszikus bőrbetegségek, amelyek prevalenciája HIV-fertőzöttekben nem közelíti meg a fent tárgyalt dermatosisokét, de a mindennapi orvoslás során gyakran találkozunk velük.

Az eosinophil folliculitis acneiform bőrbetegség, majdnem kizárólag HIV-hez társult formáit ismerjük. Tipikusan a HIV-betegség előrehaladott stádiumában jelentkezik ($CD4 < 200/mm^3$). Viszkető, erythemás papulák, illetve erythemás alapú pustulák jellemzik az arcon, nyakon, a végtagok proximális táján és a törzs felső harmadán [6]. A társuló laboratóriumi leletek közül az eosinophilia és az emelkedett szérumszint-IgE-szint kiemelendő [8].

A HIV okozta fotoszenzibilizáció, a fertőzöttek körében hússzor gyakoribb porphyria cutanea tarda, pigmentációs zavarok (vitiligo, melasma), gyógyszer, illetve infekció kiváltotta vasculitisek, granuloma anulare, pityriasis rubra pilaris, illetve az antiretrovirális gyógyszerek okozta toxicoderma a szakirodalomban is jól dokumentált társuló bőrtünete lehet a fertőzésnek [6, 8].

Szekunder, infekciós bőrtünetek

A HIV-asszociált bőrtünetek közel 69%-a fertőzéses eredetű [8]. Bár a koinfekciók a HAART-érában ritkábban jelentkeznek, egyes bakteriális és fungális eredetű bőr- és nyálkahártyatünetek diagnosztikai és prognosztikai szerepe kiemelkedő.

Virális fertőzések

A humán herpeszvírusok (HHV-1, -2, -3) okozta fertőzések a HIV-fertőzöttek körülbelül 5%-ában jelentkeznek, jellemzően előrehaladott HIV-stádiumban [5]. Több mint egy hónapon túli fennállásuk AIDS-indikátor-betegségként definiált [15]. A klinikai képre az esetenként lázzal járó ulceráló, haemorrhagiás, fájdalmas bőrtünetek a jellemzőek. A HIV-szeronegatív esetekben észlelt HHV-reaktívációkor megfigyelt herpetiform elrendeződésű, vesiculosus tünetekkel szemben HIV-pozitívokban mind anogenitalis, mind labialis lokalizációban a disszeminált formák gyakoriak [16]. Fontos kiemelni, hogy a vérző, nedvedző, erodált tünetek elősegítik a HIV transzmisszióját! A humán herpeszvírus-3 (HHV-3) okozta herpes zoster (5. ábra) HIV-fertőzötteken gyakran multiszegmentális, olykor disszeminált formát ölt, és jellemző a postherpeticus neuralgia és a súlyos neurológiai szövődmények (például retinitis, encephalitis, polyneuritis) előfordulása a vírus neurotropizmus és az immundefektus következtében [15, 16]. A HSV-fertőzésekhez képest a HHV-3 okozta bőrtünetek a HIV korai stádiumában is felléphetnek, de a súlyos, atípusos formák rendszerint az előrehaladott immundefektus indikátorai. A herpes simplexhez hasonlóan a recidiváló kórformák is gyakoriak, amit egészséges személyeknél igen ritkán figyelhetünk meg [5, 16].

A humán papillomavírus (HPV) -fertőzések prevalenciája HIV-betegyekben klinikai vizsgálatok szerint nincs összefüggésben az immundeficiencia mértékével, feltehetően a HIV-fertőzés per se predisponál a HPV akvizícióra [5]. A HPV okozta tünetek, úgymint a condylomata accuminata (6. ábra) és a különféle verrucák felismerése (fontos a syphilitikus eredetű condylomata lata elkülönítése) és kezelése a potenciális malignus transzformáció miatt elengedhetetlen [17]. HIV-fertőzöttekben kétszer olyan gyakran találhatóak meg a HPV úgynevezett high-risk, malignizációra hajlamos típusai (például HPV-16, -18). Különösen veszélyesek nőknél a cervix uteriben, illetve mindkét nemből az anális csatornában kialakult HPV indukálta laesiók, amelyek nők ese-

tében 4,6-szeres kockázatot jelentenek cervixcarcinoma kialakulására; férfiak esetében az anuscarcinoma rizikója 60-szoros, továbbá az MSM-populációhoz tartozó HIV-pozitív férfiak 93%-ánál kimutatható az anális intraepithelialis neoplasia, amely az anuscarcinoma in situ formája [16]. A fenti adatok ismeretében jogosan merül fel a nőgyógyászati szűrővizsgálatok mellett az anális citológia fontossága, szűrővizsgálatként már panaszmentes MSM-populáció körében is.

A molluscum contagiosum poxvirus okozta kórkép, amely általában kisgyermeken, illetve atopiás betegek bőrén jelenik meg. HIV-fertőzöttek 4%-ában láthatók, gyakran óriásmolluscumok formájában, extrém esetben nekrotizáló tünetként [5, 16]. Szövődménymentes formában kozmetikai, illetve differenciáldiagnosztikai problémát jelent.

A hajas sejt leukoplakia (oral hairy leukoplakia – OHL) a nyelv két oldalán jelentkező fehér, csíkolat, keratoticus plakk (7. ábra), amely – ellentétben a mycoticus plakkokkal – nem letörölhető. Okozója az Epstein-Barr-vírus, amely a primer infekciót követően lappang a B-lymphocytákban és a garat epithelialis sejtjeiben, de immundeficiens állapotban reaktiválódik, és lymphomához, a pharynx epithelinfelektiója esetén pedig OHL kialakulásához vezethet. Megjelenése egyes esetekben egyéb immunosuppressziót okozó faktorokra is visszavezethető (például poszttranszplantációs OHL), társulása HIV-fertőzéssel a leggyakoribb, ahol klasszikusan a fertőzés aktivitásának a markere. Bármely stádiumban megjelenhet, de alacsony CD4-számmal előfordulása gyakori, és HAART hatására regrediál [15]. Benignus folyamat, kezelést rendszerint nem igényel.

Bakteriális fertőzések

Pyodermák különböző formái (folliculitis, furunculus, abscessus, ecthyma) a HIV-fertőzöttek gyakori társbetegségei közé tartoznak, 5–8%-os prevalenciával. Míg folliculitis általánosságban viszonylag magas (<350/mm³) CD4-szám mellett lép fel, addig az impetigo és hydradenitis előfordulása lényegesen alacsonyabb, 100/mm³ körüli CD4-számmal gyakoribb [5]. A *Staphylococcus aureus* okozta pyodermák incidenciája a HIV-szeronegatívokban a szeronegatív kontrollokhoz képest mintegy hatszoros. A *Pseudomonas* és egyéb opportunisták baktériumok kóroki szerepe is említést érdemel [17]. A fentiek ismeretében a HIV-asszociált pyodermák kezelésében az antibiogram vizsgálata elengedhetetlen.

A *Mycobacterium* okozta pulmonalis, extrapulmonalis kórformák AIDS-indikátor-betegségek. HIV-fertőzéshez társuló, kután tünetek az úgynevezett atípusos *Mycobacterium* okozta mycobacteriosisok esetében láthatóak. Ezek incidenciája a fertőzöttek körében a HAART bevezetése óta 1% alá esett. A fertőződés többnyire exogén úton történik. A klinikai kép változatos: lassan növekvő subcutan nodusok, abscessusok, panniculitis gyakori tünet, de belszervi, például pulmonalis

formák is előfordulnak konstitucionális tünetekkel együtt. A diagnózis felállításához a kórokozók bőrbiopsziából történő kimutatása, illetve tenyésztése javasolható. Az immundeficiencia mértékétől függően profilaktikus és definitív terápia alkalmazandó, figyelembe véve a rezisztenciaviszonyokat [18].

Ritka bőrtünet, de csaknem mindig HIV-asszociált a bacillaris angiomatosis. Opportunista kórokozóként a *Bartonella henselae* és *B. quintana* angiomatosus burjánzást indukálnak a bőrben és esetenként visceralisan is. A bőrön lividvörös papulák képében jelenik meg, Kaposi-szarkómával összetéveszthető [6, 15]. A belső szervek érintettség életveszélyes lehet, de antibiotikus kezelés regresszióhoz vezet.

A *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* okozta syphilis úgynevezett klasszikus venerológiai megbetegedés, krónikus lefolyást mutat. Szeretágazó klinikai tünetei és a diagnosztika komplexitása a gyakorló orvosokat újból és újból nehézségek elé állítja. A fertőzés képét módosítja a HIV-koinfekció, a syphilis lefolyása megváltozik, atípusos tünetek jelentkeznek, a syphilisdiagnosztikai tesztek gyakran álnegatív vagy álpozitív eredményt adnak, és nem utolsósorban a syphilises fekélyek és erodált bőrtünetek a HIV transzmisszióját is elősegítik [6]. Mindezek mellett a syphilis neurológiai propagációja HIV-fertőzöttekben felgyorsul, így az európai guideline-ok HIV-szeropozitív páciensek igazolt syphilisfertőzése esetén lumbalpunkció elvégzését és liquorvizsgálatot írnak elő [19]. Itt hívjuk fel a figyelmet, hogy a syphilis standard kezelésében alkalmazott benzathin penicillin a vér-ágygáton nem penetrál, neurosyphilis kezelésére kontraindikált! Mai tudásunk szerint kölcsönhatás alakul ki a *T. pallidum* és a HIV-koinfekció során: egyes treponemalis lipoproteinek upregulálják mind a HIV replikációját, mind a CCR5-koreceptorok expresszióját. A syphilis önmagában is CD4-szám-csökkenést okoz; a syphilises ulcusokban nagy számban vannak jelen mind CD4-sejtek, mind HIV-virionok [20]. Ami a klinikai tüneteket illeti: a penicillinre előtt gyakran észlelt lues maligna (kifekélyesedő, nekrotizáló bőrtünetek és általános tünetek syphilis II. stádiumában) újra gyakori HIV-fertőzöttekben. A primer és szekunder stádium bőr- és nyálkahártyatüneteinek együttes előfordulása, illetve a már fent említett neurosyphilis korai stádiumban történő manifestációja sem ritka [6, 20]. Alapelveként elmondható, hogy furcsa, atípusos bőrtünetek esetén ajánlott a syphilis-serológia, igazolt syphilis esetében a HIV-szerológiai vizsgálat, syphilis és HIV-koinfekció esetén pedig kötelező a liquorvizsgálat elvégzése.

Gombák okozta fertőzések

30–80% közötti prevalenciájával a *mucocutan candidiasis* a leggyakoribb fertőzések eredetű HIV-asszociált dermatosis – egy HIV-fertőzött élete során 90%-os eséllyel alakul ki [15, 21]. Amint több tanulmány is megerősítette, megjelenése erősen korrelál az immundeficiencia mérté-

kével, a CD4-számmal. Sokszor más opportunisták fertőzés kialakulásának prognosztikai markere, alacsony CD4-számnál történő megjelenése kedvezőtlen prognosztizálást jelez [5, 15, 21]. Leggyakoribb kórokozó a *Candida albicans*, azonban egyre növekszik a nonalbicans *Candida* fajok etiológiai szerepe, illetve a kevert fertőzések száma is [21]. A fertőzés leggyakoribb klinikai formája az oropharyngealis candidiasis (8. ábra), második helyen áll az oesophagealis lokalizációjú kórforma (amely önmagában AIDS-indikátor), azonban nem ismeretlen a *Candida* okozta cheilitis angularis és folliculitis, illetve HIV-szeropozitív nők esetében a vulvovaginitis candidomycetica [5]. Az oropharyngealis candidiasis tünete a száj- és garatnyálkahártyán megjelenő, letörölhető fehér lepedékkel fedett, vérző alapú plakk, olykor atrophias, vérbő nyálkahártya [6].

Szintén gyakori HIV-fertőzöttek körében a dermatophyták okozta tinea és onychomycosis, illetve a terápia-rezisztens pityriasis versicolor és *Malassezia* okozta folliculitis is – előbbieket esetében jellemzőek a kiterjedt, recidívára hajlamos formák [6, 16]. A szisztémás mycosisok mély, abscedáló, nodularis bőrtünetei jelentkezhetnek HIV-pozitívknál, azonban Európában elsősorban behurcolt esetek fordulnak elő.

Szekunder, neoplasztikus bőrtünetek

A továbbiakban a leggyakoribb HIV-asszociált bőrtüneteket okozó tumorokat ismertetjük. Mint arra a virális infekciókat tárgyaló részben már kitértünk, szeretnénk felhívni a figyelmet a bőrtünetekkel nem járó, HPV okozta cervix- és anuscarcinoma egyre emelkedő incidenciájára és mortalitására.

Kaposi-szarkóma

Habár a Kaposi-szarkóma (KS) klinikai formái közül csupán egy a HIV-asszociált, a *Kaposi Mór* magyar származású bécsi bőrgyógyászprofesszor által a XIX. században leírt kórképről még a laikusok többségének is az AIDS-stádiumú HIV-betegség jut az eszébe. Részben jogosan, hiszen a KS incidenciája a CD4-szám csökkenésével párhuzamosan növekszik, valamint a HIV CDC általi stádiumbeosztásában is a kórkép az AIDS-indikátor-betegségek közé tartozik. A KS volt az a betegség a *Pneumocystis carinii* okozta tüdőgyulladás mellett, amelynek az 1980-as években hirtelen megnőtt az incidenciája az MSM-populációban és a HIV felfedezéséhez vezetett. Később ez a tény vezetett a feltételezéshez, hogy a HIV-asszociált KS szexuális úton terjedhet, tehát mikrobiális eredetű. 1994-ben sikerült a tumoros mintákból az azóta humán herpeszvírus 8-ként (HHV-8) azonosított kórokozót izolálni, amelyet idővel a KS valamennyi klinikai formájában igazoltak. A KS tüneteinek kifejlődéséhez nem elégséges csupán a HHV-8-cal történő fertőződés, abban döntő szerepet játszik az immunológiai funkciók hanyatlása is. Ezt támasztja alá a CD4-szám és a KS inci-

denciája közötti fordított arány. A HIV-asszociált KS medián túlélési rátája kezelés nélkül 18 hónap, per se letalis, és a HIV-progresszió önálló prognosztikai faktornak tekintik. Bár a HAART bevezetése óta incidenciája csaknem 40%-kal, mortalitása 80%-kal csökkent, ma is a leggyakoribb HIV-asszociált tumorként tartják számon [22, 23]. Egy 3 évig tartó, 1100 HIV-pozitív páciensre kiterjedő vizsgálatban incidenciája 2% volt, ez valamivel alacsonyabb, mint amit az általános irodalmi adatok mutatnak (6–11%). Megjelenésére általában 200/mm³ alatti CD4-számnál kell számítani [5].

A klinikai képet kezdetben a végtagok és az arc acralis területein, a szájnyálkahártyán és fogínyen jelentkező, livid-vöröses foltok, oedema, majd éles szélű papulák-plakkok uralják (9. ábra). A bőrtünetek jellegzetes színét a HHV-8 által kiváltott dermalis endothelburjánzás, a vérrel kitöltött lacunák adják. A betegség szisztémás terjedése leggyakrabban a tüdő- és a gastrointestinumban várható, és rosszabb prognózissal párosul [23]. A kután és szisztémás KS-formák elkülönítése a terápia megválasztása miatt fontos, amelyhez a CD4-szám is irányadó. 350/mm³ alatt a HAART elkezdése javasolt, ami egyébként a CD4-számtól függetlenül a KS-ban 86%-ban eredményes. Kután tünetekre lokális terápia (cryoterápia, lokális irradiáció, fotodinámiai terápia), míg szisztémás folyamatban kemoterápia javasolt. Elsőként választandó a liposzomális doxorubicin, másodvonalbeli szerek a vinca alkaloidák, bleomycin, illetve adjuváns szerként interferon-alfa és angiogenezisgátlók említhetők [22].

Melanoma malignum és nonmelanoma bőrrák

HIV-fertőzöttekben mind a melanoma malignum (MM), mind a spinalioma, mind a basalioma incidenciája megemelkedik, ami a tumorelles immunitás gyengülésének köszönhető. Ezentúl a HIV egyes fehérjéi (tat, nef) az MHC-1-molekulák diszregulációjával és bizonyos citokinek expressziójának megváltoztatásával onkogénként viselkednek [22].

Meglepően kevés esetszám áll rendelkezésre a szakirodalomban melanoma malignum és HIV-fertőzés társulásáról, ezek a tanulmányok azonban azt bizonyítják, hogy a primer tumor klinikai képe nem különbözik a szeronegatív kontrollokétól, a betegség lefolyása és progressziója azonban sokkal rapidabb és súlyosabb, a medián túlélés csaknem 50%-kal alacsonyabb [22, 24]. A csökkent CD4-szám önmagában nem befolyásolja az MM lefolyását, azonban előrehaladott HIV-stádiumban a prognózis egyértelműen rosszabb, a HAART elkezdésével valamelyest javítható [24]. Az MM stádiumbeosztásában, a terápiában nincs külön HIV-pozitívokra vonatkozó guideline, a szakirodalom azonban gyakoribb kontrollvizsgálatokat javasol a korai és gyakoribb metasztázisok miatt [22].

A HIV-asszociált melanomához hasonlóan a HIV-asszociált basalioma és spinalioma esetében is elmondható, hogy lefolyásuk súlyosabb a szeronegatív kontrollokéhoz

képest. Spinaliomában gyakoribbak a metasztatikus kórformák. Szindrómaként jelentkező kórképek (Gorlin-Goltz-, Muir-Torre-szindróma) is előfordulnak. A lefolyás független a CD4-számtól [22, 25]. Fontos különbség az MM-hez képest, hogy basalioma esetében a primer tumor gyakrabban mutat lokálisan infiltratív, destruktív tulajdonságokat [22]. Míg basalioma esetében a kockázati faktorokat a HIV-fertőzés nem módosítja (UV-expozíció, bőrtípus), addig spinaliomákban az onkogén HPV-koinfekciók gyakoriak, amelyekre az immundeficiencia hajlamosít. Ez magyarázza a HIV-asszociált spinalioma kissé magasabb incidenciáját a HIV-basaliomához képest (2,6% vs. 2,1%) [25].

Lymphoma

A HIV-fertőzöttek hajlamosak lymphoproliferatív kórképekre. A citotoxikus immunitás csökkenése egyes latens vírusok (például EBV, HTLV) aktiválódását és onkogén viselkedését okozhatja [22]. Ehhez hozzájárulnak a HIV okozta Th2-túlsúlyú immunválasz során termelt citokinek, másrészt a Th2-aktiváció a B-lymphocyták proliferációjának kedvez.

Míg egyes non-Hodgkin-lymphomák AIDS-indikátor-betegségként kerültek besorolásra, ezek közül kevés rendelkezik bőrtünetekkel is, kivéve az előrehaladott, metasztatikus stádiumokat.

Az egyik leggyakoribb HIV-asszociált primer kután lymphoma a CD30+ anaplasztikus nagysejtes lymphoma. HIV-szeronegatív kontrollokhoz képest ez a kórforma fiatalabb életkorban, és relatíve alacsony CD4-szám mellett jelentkezik, bár a tumor virális eredete nem volt igazolható [26]. Klinikai képére a bármely testtájon gyakran csoportosan jelentkező, rapidan növekvő, livid erythemás nodusok, tumorok a jellemzőek. A betegeket ki kell vizsgálni és követni kell szisztémás érintettség irányában. A betegség jelentkezése gyakran a HIV-betegség rossz prognózisával társul [22].

A kután T-sejtes lymphomák (CTCL) HIV-asszociációja ritka jelenség. Bőrtüneteik nem különböznek a szeronegatív betegektől, vagy a mycosis fungoides, vagy a Sézary-szindróma klinikai képét észleljük. Érdemes megemlíteni az úgynevezett pseudo-CTCL entitás előfordulását (atípusos kután lymphoproliferatív megbetegedésként is ismert), amelyben a CTCL-hez teljes mértékben hasonló bőrtünetek háttérében feltehetően a krónikus antigéningerre adott benignus, poliklonális T-lymphocytaproliferáció áll, szemben a valódi CTCL monoklonális, malignus propagációjával [22].

Következtetések

Cikkünkben a HIV-fertőzéshez társult bőrbetegségeket, bőrtüneteket, illetve ezek jelentőségét kívántuk ismertetni, külön hangsúlyt fektetve a diagnosztikus és prognosztikai markerként értékelhető dermatosisokra, amelyekkel minden gyakorló orvos találkozhat. Bár

napjainkban a HAART alkalmazásával a HIV-fertőzöttek életkilátása és életminősége megközelíti egyes krónikus belgyógyászati betegségekben szenvedőkéét, a fertőzés és ennek felismerése komoly stigmatizációt jelent a szeropozitív páciensekre nézve. Az infekció fel nem ismerése pedig a HIV utóbbi időben amúgy is felgyorsult terjedését segíti elő. Fontosnak tartjuk a HIV orvosszakmai körökben is tapasztalt misztifikációjának feloldását, valamint a diagnosztikus célú szűrővizsgálatok számának növelését – amelyhez az egyik út a tünetek felismerését vezet.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a hozzá kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők a kézirat elkészítéséhez egyenlő mértékben járultak hozzá. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekelségeik.

Irodalom

- [1] Vermeulen, M., Coleman, C., Mitchel, J., et al.: Comparison of human immunodeficiency virus assays in window phase and elite controller samples: viral load distribution and implications for transmission risk. *Transfusion*, 2013, 53(10 Pt 2), 2384–2398.
- [2] National Center for Epidemiology: HIV/AIDS – Hungary, 31 March 2013. [Országos Epidemiológiai Központ: HIV/AIDS – Magyarország, 2013. március 31.] Országos Epidemiológiai Központ – EpiInfo, 2013, 20(22), 237–240. [Hungarian]
- [3] Wood, B. R., Ballenger, C., Stekler, J. D.: Arguments for and against HIV self-testing. *HIV AIDS (Auckl.)*, 2014, 6, 117–126.
- [4] Goh, B. K., Chan, R. K., Sen, P., et al.: Spectrum of skin disorders in human immunodeficiency virus-infected patients in Singapore and the relationship to CD4 lymphocyte counts. *Int. J. Dermatol.*, 2007, 46(7), 695–699.
- [5] Muñoz-Pérez, M. A., Rodríguez-Pichardo, A., Camacho, F., et al.: Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br. J. Dermatol.*, 1998, 139(1), 33–39.
- [6] Várkonyi, V.: Sexually transmitted infections. In: Kárpáti, S., Kemény, L., Reményik, É. (eds.): *Dermatology and venereal diseases.* [Szexuális érintkezéssel közvetített fertőzések. In: Kárpáti, S., Kemény, L., Reményik, É. (szerk.): *Bőrgyógyászat és venerológia.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2013. [Hungarian]
- [7] Chopra, S., Arora, U.: Skin and mucocutaneous manifestations: useful clinical predictors of HIV/AIDS. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2012, 6(10), 1695–1698.
- [8] Cedeno-Laurent, F., Gómez-Flores, M., Mendez, N., et al.: New insights into HIV-1-primary skin disorders. *J. Int. AIDS Soc.*, 2011, 14(5), 1–11.
- [9] Breuer-McHam, J. N., Ledbetter, L. S., Sarris, A. H., et al.: Cytokine expression patterns distinguish HIV associated skin diseases. *Exp. Dermatol.*, 2000, 9(5), 341–350.
- [10] Blanes, M., Belinchón, I., Merino, E., et al.: Current prevalence and characteristics of dermatoses associated with human immunodeficiency virus infection. *Actas Dermosifiliogr.* 2010, 101(8), 702–709.
- [11] Schechmer, A. J., Pinson, A. G.: Acute human immunodeficiency virus infection presenting with erythema multiforme. *Am. J. Emerg. Med.*, 2004, 22(4), 330–331.
- [12] Gaitanis, G., Magiatis, P., Hantschke, M., et al.: The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2012, 25(1), 106–141.
- [13] Rudikoff, D.: The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2002, 2(4), 275–281.
- [14] Rowe, A., Mallon, E., Rosenberger, P., et al.: Depletion of cutaneous peptidergic innervation in HIV-associated xerosis. *J. Invest. Dermatol.*, 1999, 112(3), 284–289.
- [15] Rigopoulos, D., Pappas, V., Katsambas, A.: Cutaneous markers of HIV infection. *Clin. Dermatol.*, 2004, 22(6), 487–498.
- [16] Hengge, U. R., Mota, R., Marini, A.: Frequent and rare dermatological diseases in HIV patients. *Hautarzt*, 2006, 57(11), 975–987.
- [17] Rodgers, S., Leslie, K. S.: Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2011, 24(2), 124–129.
- [18] Herzmann, C., Esser, S., Lange, C.: Infections with non-tuberculous mycobacteria in HIV-infected patients. *Hautarzt*, 2011, 62(4), 272–279.
- [19] Niedermeier, A., Kovnerystyy, O., Braun-Falco, M.: Syphilis in the context of HIV-infection – a complex disease. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2010, 135(28–29), 1423–1426.
- [20] Farbi, D., Dupin, N.: Management of syphilis in the HIV infected patient: facts and controversies. *Clin. Dermatol.*, 2010, 28(5), 539–545.
- [21] Vazquez, J. A.: Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl.)*, 2010, 2, 89–101.
- [22] Wilkins, K., Turner, R., Dolev, J. C., et al.: Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 54(2), 189–206.
- [23] Sullivan, R. J., Pantanowitz, L., Casper, C., et al.: Epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemans disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 47(9), 1209–1215.
- [24] Rodrigues, L. K., Klencke, B. J., Vin-Christianson, K., et al.: Altered clinical course of malignant melanoma in HIV-positive patients. *Arch. Dermatol.*, 2002, 138(6), 765–770.
- [25] Silverberg, M. J., Leyden, W., Warton, E. M., et al.: HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013, 105(5), 350–360.
- [26] Saggini, A., Anemona, L., Chimenti, S., et al.: HIV-associated primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathological subset with more aggressive behavior? Case report and review of the literature. *J. Cutan. Pathol.*, 2012, 39(12), 1100–1109.

(Tamási Béla dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: tamasi.bela@med.semmelweis-univ.hu)