

Ulceronecrotikus Mucha-Habermann betegség

Ulceronecrotic Mucha-Habermann disease

FAZEKAS LÁSZLÓ DR.¹, SZEPESI ÁGOTA DR.², KASSAY ERZSÉBET DR.¹,
SOMOGYI FRANCISKA DR.¹, SZALAI ZSUZSANNA DR.¹

Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászat, Budapest¹
Semmelweis Egyetem ÁOK I.sz. Patológiai és Rákkutató Intézet, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A Mucha-Habermann betegség, vagy másik nevén pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) viszonylag ritka idiopathiás dermatosis, mely erythemas papulákkal, vesiculákkal kezdődik, majd hámló, pörkösödő secunder elemi jelenségek formájában folytatódik. A tünetek rendszerint 6-8 hét alatt regrediálnak, általában heg nélkül, ritkábban heggel gyógyulnak. Néhány hétig vagy hónapig tart az új lesiók relapsusa. A betegség extrém ritka formája a febrilis ulceronecrotikus forma (FUMHD), mely szisztemás érintettséggel járhat, magas láz mellett a gyulladási paraméterek megemelkednek, a kialakult papulovesiculák haemorrhagiássá válnak, intenzív osztályos kezelést igénylő, akár fatális kimenetelű állapotot is létrehozva. Ebben a cikkben egy 13 éves fiúgyermek testszerte megjelenő, fájdalmas ulceronecrotikus tünetekkel jellemezhető, hegekkel gyógyuló, extracutan megjelenés nélküli esete kerül ismertetésre. A terápiareszisztencia és a szokatlan megjelenés miatt készült szövettani vizsgálat után a látott kép a Mucha-Habermann betegség szokványos megjelenésű és ulceronecrotikus formája közötti átmeneti állapotnak bizonyult.

Kulcsszavak:
**PLEVA – Mucha-Habermann –
lymphomatoid papulosis
– ulceronecrotikus tünet**

SUMMARY

Mucha-Habermann disease also known as pityriasis lichenoides et varioliformis acuta is a relatively rare idiopathic dermatosis, that starts with erythematous papules and vesicles. Scaling, and slough production are the leading secondary symptoms, which regrediate within 6-8 weeks, with or without scars. Usually the relapsion phase maintains for some weeks or months. In extremely rare cases the disease may change to a febrile, ulceronecrotic form with systemic involvement. These cases are characterized by high fever, elevated inflammatory parameters, later the papulovesicles become haemorrhagic and the systemic disease may lead to fatal condition. Our case presented with painful ulceronecrotic symptoms all over the body without extracutaneous manifestation. Histology revealed the diagnosis of ulceronecrotic form of Mucha Habermann disease, while the clinically similar lymphomatoid papulosis had been excluded. The final diagnosis proved to be the transitional form of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease.

Key words:
**PLEVA – Mucha-Habermann disease –
lymphomatoid papulosis
– ulceronecrotic form**

A Mucha-Habermann betegség az esetek döntő többségében hónapok alatt lezajló, általában heg nélkül gyógyuló idiopathiás dermatosis. Prevalenciájáról és incidenciájáról kevés adat áll rendelkezésre, az USA-ban kb. 200 000 embert érint, elfordulási csúcsa a 10. életévre tehető fiú dominanciával, de bármely életkorban kialakulhat. Mai tudásunk szerint a pityriasis lichenoides csoport spektruma egy folyamatos átmenetnek tartható, ezáltal nem mindig különíthető el élesen a klinikumban tapasztalt tünetek (1, 2). Leggyakrabban

nemcsak a klinikai tünetek és azok fennállásának ideje, hanem főleg a szövettani jellemzők alapján különíthető el a PLEVA, a FUMHD, és a pityriasis lichenoides chronica (PLC). Ez utóbbi esetében a szövettani vizsgálat során diszkrét perivascularis lymphocytá infiltrációt látunk, azonban a PLEVA, ill. a FUMHD jellemzője lehet a mélyebben fekvő erek fibrinoid necrosis, valamint a mély, ék alakú lymphocytá beszűrődés, interface dermatitis, vasculitisre jellemző kép uralja a látóteret. Kifejezett necrosis látható, a capillariskban

Levelező szerző: Fazekas László dr.
e-mail: fazekas.lac@gmail.com

thrombusok, a folliculusok részleges degenerációja, valamint az eccrin mirigyek pusztulása figyelhető meg (3). A klinikai tünetek mélysége, a gyulladás mértéke fokozódik a PLC-től a FUMHD irányába haladva, egyre gyakoribb hegképződéssel. Elhúzódó tünetekkor számolni kell a lymphomatoid papulosis és kisplakkos parapsoriasis lehetőségével is. Ez utóbbi is képes haematológiai malignizációra, nem csupán a nagyplakkos parapsoriasis talaján alakulhat ki a cutan T-sejtes lymphoma, mycosis fungoides.

Esetismertetés

A *Mucha-Habermann* betegség szokatlan lefolyású esetét egy 13 éves fiúgyermek tüneteinek keresztlátásán mutatjuk be. Az anamnézisben komolyabb megbetegedés nem szerepelt, az első panasz 2014 novemberében, egy kb. 1,5 cm-es erythemas plakk formájában jelentkezett a háton. Ezt követően a tünetek rapidan terjedtek, testszerte papulovesiculák, helyenként további plakkok alakultak ki. Ekkor házi orvoshoz fordultak, először pityriasis rosea, majd varicella infectio merült fel, de a hetek múltán is perzisztáló folyamat egyéb kórképeket is felvetett. Számos bőrgyógyász kezelése, per os azithromycin, amoxicillin, valamint különböző kevert szteroid tartalmú externák ellenére egyre romló klinikai kép jellemezte a betegséget. Ebben az állapotban került a Heim Pál Gyermekkorház bőrgyógyászati ambulanciájára fél évvel (!) az első tünetek megjelenését követően (1. ábra).

Számtalan érményi, több cm átmérőjű ulceronecrotikus, crustosus, helyenként haemorrhagiás plakk borította a beteg bőrét, az arc és a hát egyes területeinek kivételével alig volt ép bőrfelület. A klinikai megjelenés a pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (2. ábra), valamint a lymphomatoid papulosis lehetőségét vetette fel. A gyermek általános állapota az egész testet érintő tünetek ellenére kielégítő volt, nyálkahártya érintettség, láz nem jelentkezett, CRP és We nem volt emelkedett. Az osztályos kezelés során elvégzett vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak, a bőrön lévő *Staphylococcus aureus* kolonizáción kívül a gyermek vércépe, immunológiai és képalkotó vizsgálatai kórjelző eltérést nem mutattak. Az időközben elvégzett immunhisztológia kizárta a lymphomatoid papulosis lehetőségét (3., 4., 5. ábra). A teljes



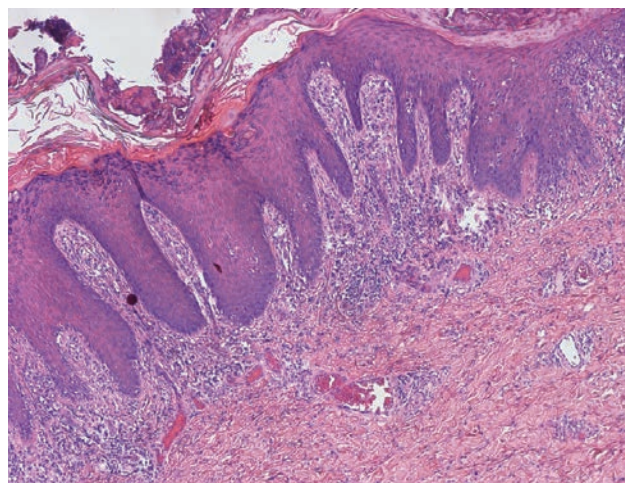
1. ábra

Felvételkor tapasztalt tünetek, testszerte ulceronecrotikus laesiokkal



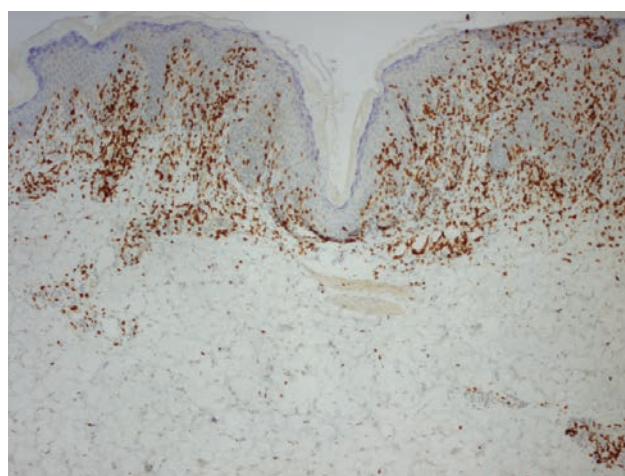
2. ábra

PLEVA (korábbi esetünk), diszkrétan hámló, felületesen infiltrált plakkok, necrosis nem látható



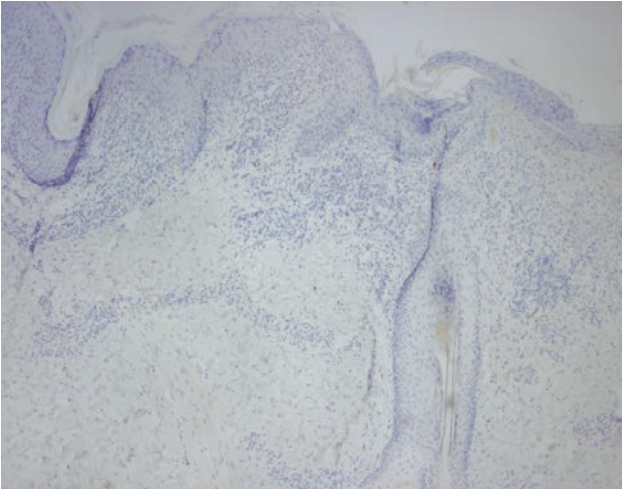
3. ábra

Szöveti metszet (HE 40x), kifejezett interface dermatitis, PLEVÁ-hoz képest jelentősebb epidermalis necrosis, psoriasiform hámreakcióval



4. ábra

CD3 festés 40x jelentős mértékű lymphocita festődés a gyulladásra utalva. A papillák mentén illetve elszórtan a subcutisban is látható



5. ábra

CD30 festés 40x nincs festődés a mintában, egyik bőrretegben sem található lymphomatoid transzformációra utaló jel

metszetet megvizsgálva néhány mastocytá CD30 pozitívításán kívül nem volt észlelhető festődés (4. ábra). A CD3 festés viszont a legtöbb lymphocytát kirajzolta a mintában (5. ábra). Habár a kezelés mellett stationer állapot alakult ki, egy újabb relapsus kapcsán szisztémás hematológiai betegség kizárására a csontvelő vizsgálata is indokoltá vált, a sternum punctio mintában a különböző sejtípusok morfológiája és kiérése megfelelőnek bizonyult.

Localis antiinflammatorikus és dezinficiens, valamint elhúzódozó per os macrolid kezelés mellett a tünetek további romló tendenciát mutattak, mely terápiaváltást indokolt. A retinoid terápiaától a szülő kezdetben el-



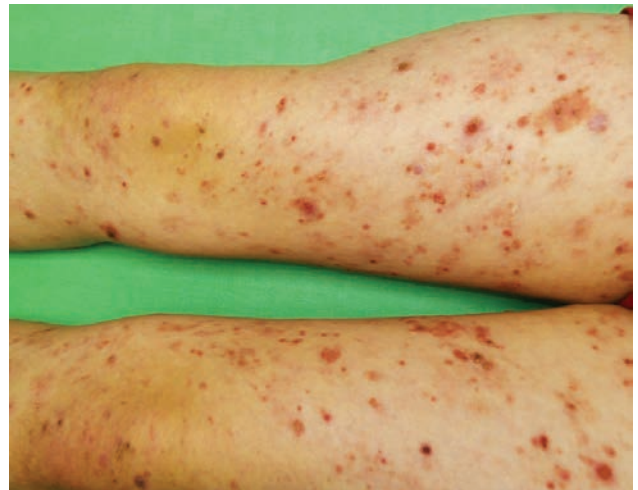
6. ábra

A klinikai tünetek progressziója szisztémás és intenzív lokális kezelés mellett



7. ábra

A klinikai tünetek progressziója szisztémás és intenzív lokális kezelés mellett



8. ábra

A klinikai tünetek progressziója szisztémás és intenzív lokális kezelés mellett

zárkózott. A *Mucha-Habermann* betegség súlyos formáiban a kezelési protokollok dapsone vagy methotrexat adását is szükségesnek tartják. Ennek megfelelően szisztémás dapsone (50 mg/die) kezelésben részesült néhány héttel, azonban a tünetek tovább romlottak (6., 7., 8. ábra).

A betegség lefolyása, az ulceronecroticus laesiók fokozott hegesedése újabb terápia bevezetését indokolta. A kórkép ritka, kifejezetten nehezen gyógyuló formáiban methotrexát alkalmazható, vagy pedig az UVB kezelés per os retinoiddal egészíthető ki. A mellékhatásokat figyelembe véve materrel történt egyeztetést követően az utóbbi (acitretin) került alkalmazásra 10 mg/die dózisban, UVB terápia bevezetése mellett, mely egy hónap alatt bőrtünetek jelentős javulását, egyensúlyi állapot létrejöttét eredményezte, majd további 4 hónap alatt látványos regresszió alakult ki.

Megbeszélés

Az irodalomban igen ritkán, eddig kevesebb, mint száz esetben írnak le atípusos lefolyást mutató kiterjedt ulceronecroticus tünetekkel jellemezhető terápia rezisztens állapotot

Mikrobiológiai lelet			
Megnevezés	Érték	Minősítés	Vélemény
Parvovírus B19 IgM	nem reaktív	negatív	negatív
Parvovírus B19 IgG	reaktív	szeropozitív	pozitív
anti-morbilli IgM	nem reaktív	negatív	negatív
anti-morbilli IgG	reaktív	szeropozitív	pozitív
anti-rubeola HAG ORION	1:16	szeropozitív	pozitív
anti-rubeola IgM	nem reaktív	negatív	negatív
anti-rubeola IgG	reaktív	szeropozitív	pozitív

1. táblázat
A kórkép megjelenési formái

	PLEVA	Esetünk	FUMHD
Klinikai kép	Apró papulák, melyek pustulosussá, esetleg haemorrhagiássá válhatnak, rövid idő alatt crustaképződés	Ulceronecroticus tünetek, kifejezett hegesezés, belszevi eltérés nincsen	Hirtelen nagyobb papulák, melyekben masszív bevérzés, gennyesezés lép fel, fájdalmasak
Időtartam	néhány hétig, esetleg 1-2 hónapig tart	hónapokig, évekig tartó tünetek, terápia rezisztencia	hónapokig tartó tünetek, melyek spontán nem gyógyulnak
Lefolyás	mortalitás nincsen	mortalitás nincsen	több szervrendszert érinthet, - lázzal jár, MOF alakulhat ki - magas mortalitású
Szövetten	focalis parakeratosis és felszíni necrosis, helyenként perivascularis lymphocytar infiltratio, erythrocyta extravasatio	kifejezett interface dermatitis, vacuolaris degeneratio és epidermalis necrosis mellett psoriasiform hámreakció	kifejezetten sűrű perivascularis lymphocytar beszűrődés, és erőteljes necrosis

2. táblázat
A parvovírus serologia IgG pozitivitása korábban lezajlott fertőzést jelez

PLEVA kapcsán, melyek azonban szisztémás érintettséggel is járnak (4). Ez a FUMHD (*Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann disease*) (5), melynek magas a mortalitása (13%), magas láz, emelkedett májenzim értékek jellemzik, és könnyen septicus állapot, valamint következményes több szervi elégtelenség alakulhat ki (6).

Esetünkben a rapid progresszió alapos kivizsgálást, és a beteg szoros után követését indokolta. A tünetek tartós fennállása esetén a lymphomatoid papulosisba való transzformáció lehetősége sem kizárt, mely T-sejt diszkráziaként egyes szerzők szerint hematológiai malignitás kialakulásának veszélyével jár (5, 7). Az általunk tapasztalt klinikai tünetek súlyos volta, illetve a rapid progresszió a FUMHD-be beillő állapotnak imponált, azonban hiányzott a belszeri érintettség és a rossz általános állapot, ez alapján ezt a megjelenési formát külön csoportban tüntettük fel (1. táblázat). Az irodalom említést tesz átmeneti formákról, ezekben az esetekben éveken át jelentkezhetnek az új tünetek. A klasszikus megbetegedés általában lokális kezelés mellett gyógyuló folyamat, vagy ritkán makrolid antibiotikus terapia mellett néhány hónap alatt javulást mutat. Lokálisan potens szteroid alkalmazása, későbbi szakaszban NB-UVB esetleg PUVA kezelés a további standard terápiai lehetőségek. Annak ellenére, hogy idiopathiás kórképről van szó, a legújabb vélemények szerint az esetek döntő részében valamilyen infectios ágens kiváltotta vasculitistről van szó, a fulmináns formában gyógyszerhez, vírusantigénhez társult hyperszenzitivitási reakciót feltételeznek (8). Fontos megemlíteni, hogy bár több vírusbetegségben is leírtak CD 30+ atípusos lymphocytákat, a



9. ábra

A klinikai tünetek lokális acitretin mellett, egy hónap kezelést követően, 6 alkalom UVB kezelés után (2016. február)



10. ábra

A klinikai tünetek lokális acitretin mellett, négy hónap kezelést követően, 20 alkalom UVB kezelés után (2016. április)

lymphoproliferatív betegségekkel való közös átmeneti spektrumba is beletartozik a betegség (9).

A *Mucha-Habermann* kórban, és a pityriasis lichenoides chronicában szenvedő betegek laesionalis sejteinek 30 %-ában kimutatható volt a parvovírus B19 DNS (10), (2. táblázat). Vizsgálataink során az IgG titer emelkedését észleltük, mely alapján - tekintve, hogy a beteg a tünetek megjelenése után jóval később jelentkezett intézményünkben - felmerül egy korábban lezajlott infectio kiváltó szerepe a pathogenezisben. A virális triggerfaktor szerepét támasztja alá, hogy egy esetben H1N1 influenza vakcináció kapcsán is leírták a betegség megjelenését (11). Febrilis ulceronekrotikus típus esetén egyes kutatók a methotrexát (12) alkalmazását javasolják az egyéb szisztémás terápiákkal szemben, újabban pedig biológiai terápiával (infiximab) teljes remissziót értek el (13).

A gyermekkorban jelentkező PLC, illetve *Mucha-Habermann* betegség lefolyása a felnőttkorhoz képest eltérő lehet. Általában a tünetek rövidebb lefolyásúak, gyakrabban kezdődnek az őszi-téli időszakban, mely szintén az infekciós trigger valószínűsíti a háttérben (14). Minden esetben a szövettan alapján lehet biztosan eldönteni, hogy mely típusról van szó, a mi esetünkben tapasztalt tranziens PLEVA illetve FUMHD esetén komoly hegesedéssel kell számolni, nagyon hosszú remissziós idővel. Fontos gondolni a lymphomatoid papulosis lehetőségére, mely alapján immunhisztokémiai vizsgálat végzendő, emellett a beteg szoros után követése javasolt, főleg ha tünetek hosszasan fennállnak (9., 10. ábra).

Köszönetnyilvánítás

A szövettani vizsgálatokért dr. Szepesi Ágota a Semmelweis Egyetem I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet docensének

IRODALOM

1. *Fernandes N. F. I., Rozdeba P. J., Schwartz R. A., Kihiczak G. és mtsai.:* Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a disease spectrum. *Int J Dermatol* (2010) 49(3), 257-61
2. *Juan A. Hervás, Ana Martín-Santiago, Daniel Hervás és mtsai.:*

3. *Christopher E. M., Griffiths, Jonathan Barker, Tanya Bleiker és mtsai.:* Rook's Textbook of Dermatology 9th edition (2016) 135.3
4. *Harenberg P. S., Hrabowski M., Ryssel H. és mtsai.:* CASE REPORT Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease. *Eplasty* (2010) 10.53.
5. *Nassif P. W., Godoy D. A., Nakandakari S., Alves C. J. és mtsai.:* Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in adult patient successfully treated with systemic corticosteroid. *An Bras Dermatol.* (2010) 85(6), 891-4
6. *Khachemoune és mtsai.:* Pityriasis Lichenoides - Pathophysiology, classification, and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* (2007) 8(1), 29-36.
7. *Markus D. Boos, Sara S. Samimi, Alain H. Rook és mtsai.:* Pityriasis Lichenoides and Cutaneous T Cell Lymphoma: An Update on the Diagnosis and Management of the Most Common Benign and Malignant Cutaneous Lymphoproliferative Diseases in Children. *Curr Derm Rep* (2013) 2, 203–211
8. *Baykal L., Arica D. A., Yayl S. és mtsai.:* Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta; Association with Tetanus Vaccination. *J Clin Case Rep* (2015) 5, 518.
9. *Kempf W. I., Kazakov D. V., Palmedo G. és mtsai.:* Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta with numerous CD30(+) cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* (2012) 36(7), 1021-9
10. *Nanda, Arti M. D., DNBE; Alshalfan és mtsai.:* Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease (Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta Fulminans) Associated With Parvovirus Infection *American Journal of Dermatopathology:*(2013) 35(4), 503–506
11. *Nagase K., Hisatomi M., Okawa T. és mtsai.:* Y.Mucha-Habermann Disease-like Eruption Following Pandemic Influenza H1N1 Vaccination: Coincidence or Causal Relationship? *J Clin Exp Dermatol Res* (2013) 4.3, 181
12. *Bulur I., Kaya Erdogan H., Nurhan Saracoglu Z. és mtsai.:* Methotrexate Treatment in Children with Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol Med* (2015) Article ID 357973 1-4.
13. *Kreuter A., Knispel S., Wieland U. és mtsai.:* Complete resolution of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease following infiximab therapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* (2016) 14, 184–186.
14. *Ersoy Evans S., Greco F., Mancini A. J., és mtsai.:* Pityriasis lichenoides in childhood. A retrospective review of 124 patients. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56, 205 –210.

Érkezett: 2017. 10. 01.

Közlésre elfogadva: 2017. 10. 09.