

A malignus atrophias papulosis (Köhlmeier-Degos kór)

Malignant atrophic papulosis (Kohlmeier-Degos disease)

HIDVÉGI BERNADETT DR., FÁBIÁN MELINDA DR., KUROLI ENIKŐ DR.,
HÁRSING JUDIT DR., DICZIG BRIGITTE DR., HERSZÉNYI KRISZTINA DR.,
MEDVE CZ MÁRTA DR., HOLLÓ PÉTER DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.,
SÁRDY MIKLÓS DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők két malignus atrophias papulosisban szenvedő betegük kórtörténetét mutatják be. A betegek részletes kivizsgálásával a kórkép benignus formája igazolódott, belső tünetet nem mutattak ki. Áttekintik a kórkép pathomechanizmusát, formáit, differenciáldiagnosztikáját, terápiás alternatívákat a legújabb irodalmi adatok alapján.

Kulcsszavak:

**malignus atrophias papulosis – Degos-kór –
benignus atrophias papulosis – vasculopathia
– pathogenesis – szövettan – prognózis
– kezelés**

SUMMARY

The authors describe two cases with benign atrophic papulosis, the benign variant of Degos-disease, distinguished by the absence of systemic disease. Clinical picture, pathomechanism, differential diagnosis and therapy are summarised.

Key words:

**malignant atrophic papulosis –
Degos-disease-benign atrophic papulosis –
vasculopathy – pathomechanism – histology
– prognosis – treatment**

A malignus atrophias papulosis, Köhlmeier-Degos kórt a két szerző egymástól függetlenül írta le 1941-ben és 1942-ben. Bár 70 éve ismert a kórkép, pathomechanizmusa részleteiben nem feltárt és nincsen egyértelműen hatékony terápia sem, ebben a potenciálisan letális betegségben. Ritka kórkép, 200 körüli esetet publikáltak, ebből 30 gyermek és 13 familiáris forma. Ez utóbbi csoportban autoszomális domináns öröklésmenetet jellemző, magas penetranciával, és változó expresszivitással (1). A malignus atrophias papulosis, leggyakrabban a 2. és 4. évtizedben alakul ki, férfiakban és nőkben egyforma gyakoriságú. Vasculopathia, thrombotikus microangiopathia mely leginkább a bőrt, gastrointestinalis traktust és a központi idegrendszeret érinti. A típusos bőrtünetek apró 2-5 mm-es erythemás papulák formájában jelentkeznek a törzsön, végtagokon, kb. 2-4 hét alatt centrális besüppedést alakítanak ki, majd létrejön a porcelánfehér heg, szélein teleangiectasiákkal, atrophie blanche-hoz hasonlóan. A bőrtünetek megelőzik a bél- és központi idegrendszeri tüneteket. A mortalitást meghatározó tényezők a bélperforáció, a következményes peritonitis vagy a központi idegrendszeri tünetek (2).

Pathogenezis

Három hypothesisit feltételeznek a betegség pathogenezisében. A vasculitis teória szerint a betegség korai fázisában egy lymphocytá domináns nekrotizáló vasculitis/vasculopathia alakul ki. Magro és mtsai C5b-9 depozitumokat mutattak ki, négy malignus atrophias papulosisban meghalt beteg bőrben, gastrointestinalis traktusában és agyában. Ezzel együtt az interferon- α expresszió is nagyon magas volt vizsgálatukban a perifériás vér mononuklearis sejtekben (3). A Degos-betegség mint coagulopathia teória esetén mélyen a dermisben kialakuló thrombus a primer tényező. A véráramlás lassulása, majd a kialakuló endothelkárosodás vezet a mucin depozícióhoz és a később megjelenő lymphocytás infiltrátumhoz. Egyes szerzők a fibrinolízis károsodását is feltételezik (4.). A primer vagy secunder endothel-sejt dysfunkció elméletét alátámasztja, hogy *Howard és Nishida* az endothelsejtekben elektronmikroszkópos tubuloretikularis aggregátumokat figyeltek meg, mely eltéréseket vírus vagy baktérium provokáló hatásának tulajdonítják. *Magro* és munkatársai szerint a komplement aktiváció és a

Levelező szerző: Hidvégi Bernadett dr.
e-mail: hidvegi.bernadett@med.semmelweis-univ.hu

fokozott endothelsejt apoptózis nagyban hozzájárul az akut thrombotikus események kialakulásához, de a nagyobb erek esetén úgy tűnik, hogy az kialakuló intima proliferáció, fibrobliteratív arteriopathia esetén komplement aktivációtól független mechanizmus is részt vesz a vasculopathia kialakulásában (5). Feltételezhetően a fenti folyamatok együttállásáról van szó, és a pathomechanizmus összetettsége magyarázhatja a nagyfokú terápiarezisztenciát.

A diagnózis felállítása

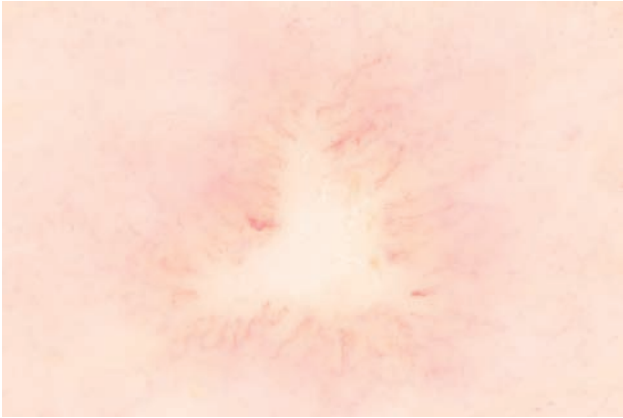
A diagnózis felállítása a jellegzetes klinika tüneteken alapszik, a dermatoscopia a diagnózist segíti. A dermatoscopos képen a centralisan sárgásfehér területet erythemás alapon, vékony sugaras elrendeződésű erek gyűrűje veszi körül, töviskoronához hasonlóan. Típusos esetben szövettanilag a dermisben az artériák thrombotikus elváltozása, ék alakú nekrosis, mucin felszaporodás látható. A lézió széli részein lévő superficialis vagy mély perivascularis lymphocytás infiltrátum nem típusos a betegségre, de a korai léziókban előfordulhat, együtt a mucin depozíciójával, így utánozhat lupus erythematosust, egyes szerzők szerint annak speciális formája is lehet. (2.) A teljesen kialakult léziók esetén a legkifejezettebb elváltozások a dermoepidermalis junctionál vannak, az

epidermis atrophijával és a papillaris dermis sclerosisával, tehát a szövettani kép lichen sclerosus et atrophicus-szerű. Összefoglalva, ha a szövettani mintában nem a jellegzetes ék alakú nekrosis látható, a lymphocytás vasculitis vagy lichen sclerosus-szerű szövettani kép is a kórképbe beilleszthető (6). A jellegzetes ék alakú nekrosis hiánya a szövettani képen, késlelteti a diagnózist. Nincs olyan laboratóriumi eltérés mely alapján a diagnózis egyértelműen felállítható, de autoimmun szerológia vizsgálatok, koagulációs vizsgálatok, egyéb kórképek kizárása miatt szükségesek. Tekintettel a kórkép különböző lefolyást mutató formáira, felmerült az igény a kórkép felosztására: autoimmun, coagulopathia-asszociált, vírus-indukált, benignus (7). A sokszervi érintettséggel járó malignus forma 2-3 éven belül halálos kimenetelű lehet. Ebben a formában is a bőrtünetek hónapokkal, évekkel megelőzhetik a szisztémás tüneteket. A gastrointestinalis traktust érinti leggyakrabban a betegség, akut súlyos hasi fájdalommal, lázzal. A betegeken gyakran exploratív laparotómia történik, a kialakuló összenövések, peritonitis miatt a laparotómia szükségessége ismétlődik. A bél sárgásfehér hyperaemiás szegéllyel övezett léziók láthatók, bélperforáció gyakori. Crohn betegség kizárása szükséges (8). A központi idegrendszer az esetek 20%-ában érintett, paresthesia, fejfájás, hemiplaegia, stroke, epilepsia, nem specifikus neurológiai tünetek képében. Pericarditis, pleuritis,



1.a, b ábra

Jellegzetes klinikai tünetek: 4-8 mm-es porcelánfehér centrumú papulák erythemás teleangiectasiás szegéllyel övezve (1. beteg)



2. ábra

A Degos-kór jellegzetes dermatoscopos képe (1. beteg)
Centralisan sárgásfehér terület körülveve erythemás
alapon, vékony sugarasan töviskoronához hasonlóan
elhelyezkedő erek gyűrűjével

veseérintettség is jelentkezhet, és a szemet is érintheti az ér-elzáródás. A leggyakoribb halálhoz vezető ok a bélperforáció, peritonitis, sepsis és a haemorrhagiás vagy ischaemiás stroke. (9)

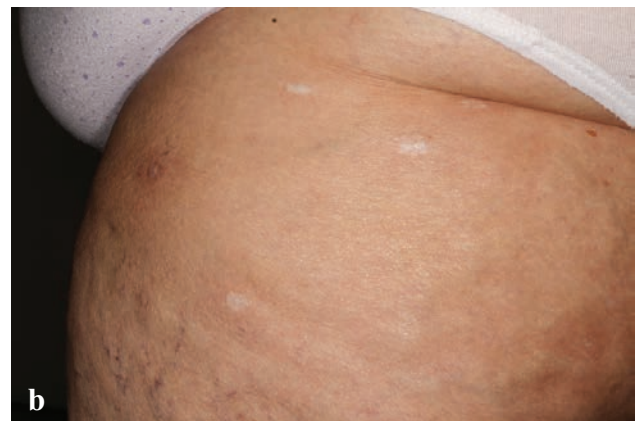
A benignus, csak bőrre korlátozódó forma is ismert mely gyakoribb megjelenésű (70%) a malignus fatális kimenetelű formánál (30%). A benignus forma gyakoribb nőkben (10).

Terápia

Nincs egyértelműen hatékony terápia. A malignus atrophias papulosis súlyos formáiban a fibrinolitikus vagy immun-suppresszív (cyclosporine A, azathioprine, cyclophosphamide, corticosteroid) terápiákkal rendre kudarcot vallanak. Az ecilizumab egy C5 gátló terápia, hatékony a bél és egyéb belszervi tünetek tekintetében, de nem előzi meg a további szisztémás manifesztációk kialakulását. Az ecilizumab fő hatása az endothelsejteken megnyilvánuló anti-apoptotikus hatás (5). Az antikoagulánsok és a véráramlást fokozó szerek, úgymint az aspirin, pentoxifyllin, dipyridamole, ticlodipine, heparin egyes esetekben a bőrtünetek regresszióját okozták, ezért az újonnan diagnosztizált betegek első terápiás alternatíváját képviselik. Az ecilizumab kombinációban alkalmazott prostacyclin analóg, vasodilatator hatású treprostinil alkalmazásával a kezdeti tapasztalatok kedvezőek (11).

Esetismertetés

A 65 éves nőbeteg anamnézisében appendectomia, glaukoma, mitrális prolapsus szerepel. 3 éve vannak bőrtünetei a karon, dekolatásban, centralisan porcelánfehér szélén teleangiectasiákkal övezett papulák formájában (1.a,b ábra). Dermatoscopos vizsgálat jellegzetes képet mutatott (2. ábra). Bőrtünetei lassan terjedtek. A klinikai kép felvetette Degos-kór lehetőségét. Az elvégzett szövettani vizsgálat atrophias hámot, vacuolás degenerációt írt le, lupus erythematodesnek megfelelt.



3.a, b ábra

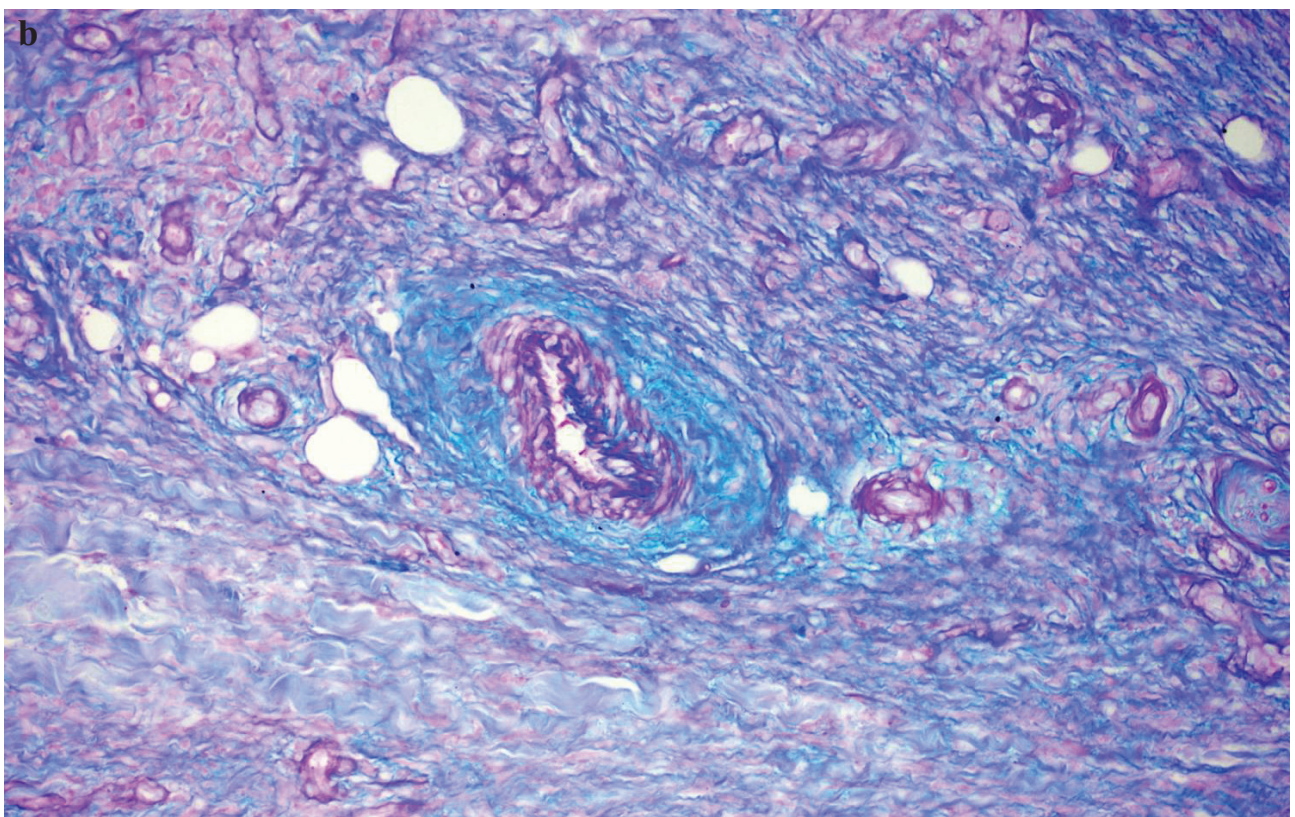
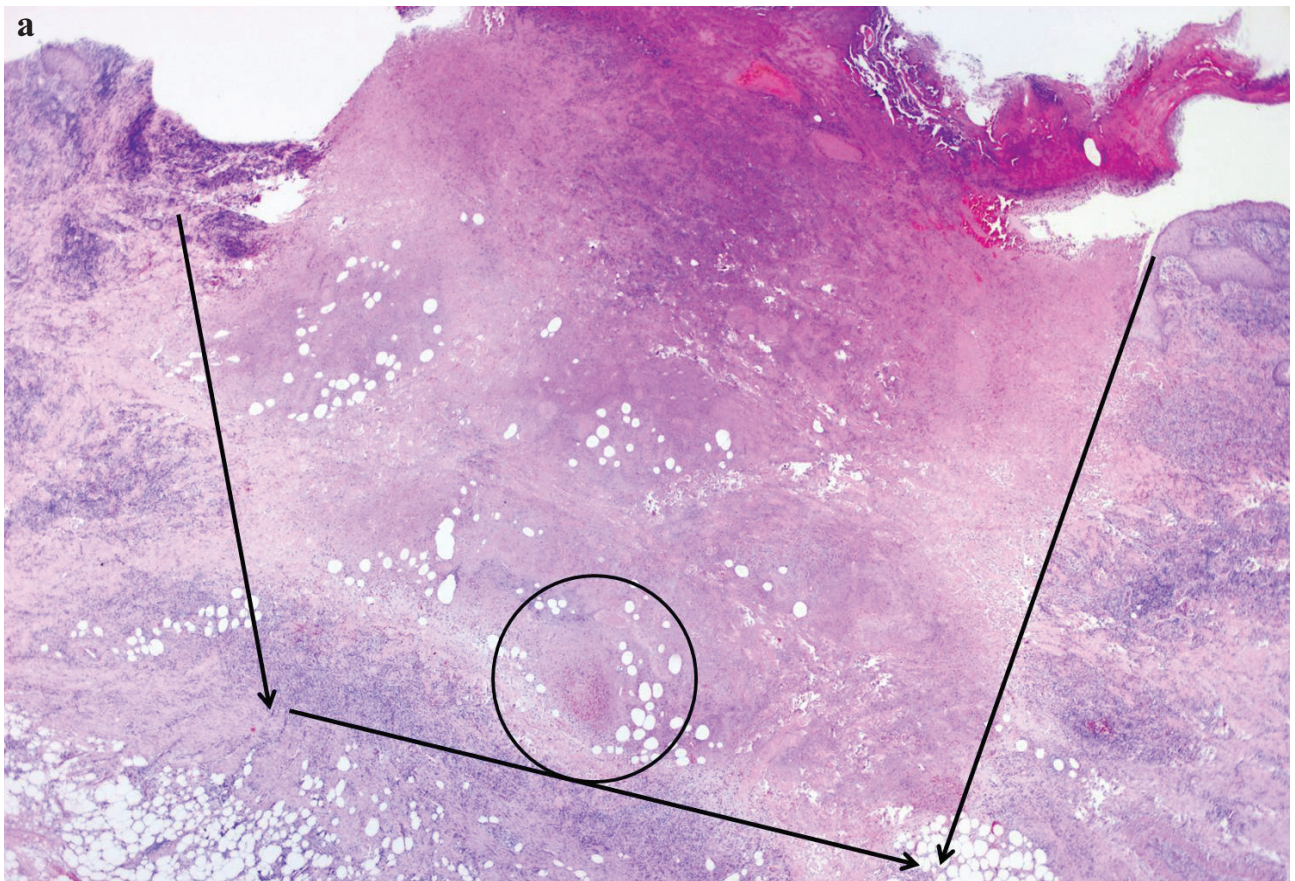
Akut bőrtünetek (a) és hypopigmentált
maradványtünetek (b) (2. beteg)

A Degos-kórra típusos klinikai kép miatt a szövettan, egy későbbi stádiumú papulából ismételtük, mely lichen sclerosus et atrophicusnak megfelelő képet mutatott. A jellegzetes klinikai kép és a nem típusos, de beilleszthető szövettani vizsgálatok alapján a Degos-kór diagnózist állítottuk fel. A szemészeti és neurológiai vizsgálat, koponya MR és MR angiographia eltérést nem mutatott. Immunszerológia negatív volt, thrombophilia panelben heterozigóta formában Leiden-mutáció igazolódott. Gastroscopia során az antrum és a fornix területén erosiókat írtak le, colonoscopia negatív volt. Aspirin, pentoxifyllin, sulodexide kezelés mellett a bőrtünetek javultak. Tekintettel a belszervi tünetek hiányára benignus atrophias papulosis diagnózist állítottuk fel.

A 74 éves nőbeteg anamnézisében hypertonia, diabetes mellitus, hypothyreosis szerepel. 5 éve jelentkeztek először bőrtünetei erythemás, centralisan behúzódó, majd necrotikus papulák formájában, melyek később hypopigmentált hegeket hagytak (3.a,b ábra). Szövettani vizsgálat a dermalis artéria elzáródását, ék alakú nekrozist írt le, mucin felszaporodással, mely Degos-kórnak megfelelt (4.a,b ábra). Részletes kivizsgálás történt, immunszerológia negatív volt, thrombophilia panelben kissé elevált D-dimer és fibrinogén szint volt észlelhető. Gastroscopia bulbitist, és erosiones ventriculit, colonoscopia diverticulosis-t mutatott. Koponya MR vizsgálat szisztémás manifesztációt nem mutatott. Thrombocytá aggregáció gátlást és pentoxifyllint kezdünk, lokális kezelés mellett, tünetei lassan maradványtünetekkel regredáltak. 2016-ban majd 2017-ben ismét kevés számú új bőrtünettel jelentkezett a beteg, melyet belszervi tünetek nem kísértek, legutóbbi 2018. novemberi kontrolljakor egy éve tünetmentes volt.

Megbeszélés

Két nőbetegünkben a Degos-kór benignus bőrre lokalizálódó formáját diagnosztizáltuk, a jellegzetes bőrtünetek mel-



4.a, b ábra

a: az artériák tromboticus elzáródása ék alakú necrozis
b: mély perivascularis lymphocytás beszűrődés, mucin felszaporodás (alciánkék-PAS)
(2. beteg)

lett a szövettani vizsgálat csak az első esetben volt típusos, a második esetben két mintavétel is történt, különböző „korú” léziókból. Először lupus erythematosus-szerű, majd lichen sclerosus et atrophicus-szerű volt a szöveti kép, mindkettő megfelelhet Degos-kórnak, de a típusos kép hiánya a diagnózis felállítását késleltette. Differenciál diagnosztikailag lupus erythematosustól, egyéb vasculitisektől, PLEVA-tól, livedoid vasculopathiától, perforáló dermatitisektől, artefact dermatitistől, prurigitól, morsustól kell elkülöníteni a malignus atrophias papulosist. A betegek kivizsgálása során autoimmun szerológia, coagulopathia irányú kivizsgálást el kell végezni. Malignus atrophias papulosis társulhat lupus erythematosussal, antifoszfolipid szindrómával, szisztémás sclerosisissal, dermatomyositis (12). SLE-ben Degos-szerű bőrtünetek alakulhatnak ki (13). Betegeinknél az 3 illetve 5 éves követési idő alatt belszervi tünet nem alakult ki, gastroscopia, colonoscopia, koponya MR vizsgálatok rendre negatívak voltak. Aspirin, pentoxifillin, sulodexide kezelést alkalmaztunk, mely mellett az egyes szubok esetén lassan leállt az új bőrtünetek kialakulása. A bőrtünetek hypopigmentált foltokkal regrediáltak, melyek évekig kimutathatók voltak. A betegek rendszeres követése szükséges a hosszútávú prognózis meghatározására.

IRODALOM

1. Katz S. K., Mudd L. J., Roenigk H. H. Jr.: Malignant atrophic papulosis (Degos disease) involving three generations of a family. *J Am Acad Dermatol* (1997) 37, 480-484
2. Theodoridis A., Makrantonaki E., Zouboulis C. C.: Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease) – A review. *Orphanet Journal of Rare Disease*. (2013) 8, 10
3. Magro C. M., Poe J. C., Kim C., Shapiro L., Nuovo G., Crow M. K., Crow Y. J.: Degos disease a C5b-9 /interferon alpha endotoxipathology syndrome. *Am J Clin Pathol* (2011) 135(4), 599-610
4. Paramo J. A., Rocha E., Cuesta B. és mtsai.: Fibrinolysis in Degos disease. *Thromb Haemost.* (1985) 54, 730
5. Magro C. M., Wang X., Garrett-Bakelman F.: The effect of Eculizumab on the pathology of malignant atrophic papulosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2013) 8, 185
6. Kim E., Motaparthy K.: Benign atrophic papulosis (Degos disease) with lymphocytic vasculitis and lichen sclerosus-like features. *Am J Dermatopathol* (2018) 40, 272-274
7. Heymann W. R.: Degos disease: Considerations for reclassification. *J Am Acad Dermatol* (2009) 61(3), 505-506
8. Pirolla E., Fregni F., Miura I. K. és mtsai.: Degos-disease-malignant atrophic papulosis or cutaneous intestinal lethal syndrome: rarity of the disease. *Clin Exp Gastroenterol* (2015) 8, 141-147
9. Oliver B., Boehm M., Rosing D. R. és mtsai.: Diffuse atrophic papules and plaques, intermittent abdominal pain, paresthesias and cardiac abnormalities in a 55-year-old woman. *J Am Acad Dermatol*. (2016) 75, 1274-1277
10. Theodoridis A., Konstantinidou A., Makrantonaki E., Zouboulis C. C.: Malignant and benign forms of atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease): systemic involvement determines the prognosis. *Br J Dermatol* (2014) 89, 521-2
11. Shapiro L. S., Toledo-Garcia A. E., Farrell J. F.: Effective treatment of malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease) with treprostinil-early experience. *Orphanet J Rare Dis* (2013) 8, 52
12. Keshavamurthy V., Sawatkar G., Dogra S. és mtsai.: Systemic lupus erythematosus with Degos disease: role of dermatoscopy in diagnosis *Int J Dermatol* (2017) 56, 770-772
13. Wallace M. P., Thomas J. M., Meligoni G. és mtsai.: Systemic lupus erythematosus, following prodromal idiopathic thrombocytopenic purpura, presenting with skin lesions resembling malignant atrophic papulosis *Clin Exp Dermatol* (2017) 42, 774-776.

Érkezett: 2019. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 20.