

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Bőrgyógyászati Klinika
 (igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi docens)

Confluens reticularis papillomatosis Confluent and reticulated papillomatosis

JENEI MÁRTA DR., VERES IMRE DR., REMENYIK ÉVA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A *confluens reticularis papillomatosis* (CRP) ritka, ismeretlen etiológiájú megbetegedés. Klinikai megjelenésére jellemzőek a törzsön, a hajlatokban kezdetben erythemás, majd hyperpigmentált, hámló, centrálisan confláló, széleken reticuláris rajzolatot mutató papulák és plakkok. A pontos pathomechanizmus nem ismert. Korábban inkább *Pityrosporum ovale* infekciónak tartották, ma az adatok a bakteriális etiológiai háttérét támogatják. Terápiás siker tartós antibiotikus kezeléstől várható.

A szerzők által ismertetett két eset is a bakteriális infekzív háttérrel támasztja alá.

SUMMARY

Confluent and reticulated papillomatosis is a relatively rare dermatosis with unknown aetiology. The clinical manifestations are usually erythematous lesions at the beginning, which later become hyperpigmented and scaling papules forming confluent plaques centrally and reticular pattern on the periphery. The predilected areas are the trunk, and intertriginous surfaces. The exact pathomechanism is still unclear. According to a former theory *Pityrosporum ovale* infection was associated with the disease. Recent data suggest a bacterial aetiology in the background, therefore therapeutic success is expected after a long-term antibiotic treatment. The presented two cases support the bacterial infective hypothesis.

Kulcsszavak:
**confluens reticularis papillomatosis -
 bakteriális etiológia - sikeres antibiotikus
 kezelés**

Key words:
**confluent and reticulated papillomatosis -
 bacterial aetiology - successful treatment
 with antibiotics**

A *confluens reticularis papillomatosis* (CRP) etiológiája ismeretlen. Részben klinikai megjelenése, részben lokalizációs sajátossága miatt sokáig pityriasis versicolor megbetegedést tételeztek fel a háttérben, azonban antimycoticus kezelésekre nem vagy csak kis fokban reagál a kórkép.

Jelenleg a legelfogadottabb nézet szerint a CRP-t baktérium okozza. Terápiájában antibiotikum alkalmazása indokolt (1, 2, 6, 7, 8, 9, 10).

Esetbemutatók

1. eset

2007. márciusban egy 32 éves férfibeteg kereste fel a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikát hónapok óta fennálló, terápiára nem javuló bőrtünetekkel. Vizsgálatakor a sportos testalkatú fiatalember törzsén, a has, a karok, a tarkó egyes területein 2-3 mm átmérőjű izolált, más-hol reticulárisan összefolyó vöröses-barna, hámló bársonyos papulákat, plakkokat láttunk. (I. A, B, C. ábra).

Korábban a klinikailag pityriasis versicolornak imponáló tünetek miatt

a beteg több hónapos lokális és szisztémás antimycoticus kezelésben részesült (fluconazole kapszula, ketoconazole sampon, terbinafine spray, Ung. sulfur salicylatum), a bőrtünetek azonban nem javultak. A beteg anamnézisében komolyabb megbetegedés nem szerepelt, munkaköréből kifolyólag rendszeres orvosi ellenőrzés alatt áll. A laboratóriumi vizsgálatok során érdemleges eltérést nem találtunk. Mycológiai vizsgálattal gomba elemeket identifikálni nem sikerült. Az elülső hónaljvonalból biopsziás mintavétel történt szövettani feldolgozás céljából. A metszet a CRP jellegzetességeit nem mutatta, de más felmerülő differenciál diagnózist (Morbus Darier,



I. A, B, C. ábra

A, B, C kép: Néhol izolált, más-hol reticulárisan összefolyó vöröses-barna, hámló bársonyos papulák, plakkok a hónalj, a tarkó, a törzs, a has és a karok területén

Acanthosis nigricans, stb.) kizárt. PAS reakcióval kórokozót kimutatni nem sikerült (Pityrosporum negatív). Mindezek ellenére a jellegzetes klinikai kép, a típusos lokalizáció alapján feltételeztük a CRP diagnózisát, az irodalmi adatokra támaszkodva szisztémás azithromycin terápiát indítottunk heti 3x, napi 2x250 mg dózisban, lokálisan Ung. sulfur salicylatummal kiegészítve. 10 heti kezelést követően a beteg csaknem teljesen tünetmentessé vált, néhány hyperpigmentált macula kivételével a tarkó- és hónalj tájékon (1. D, E, F. ábra). Később a tünetek teljesen regrediáltak.



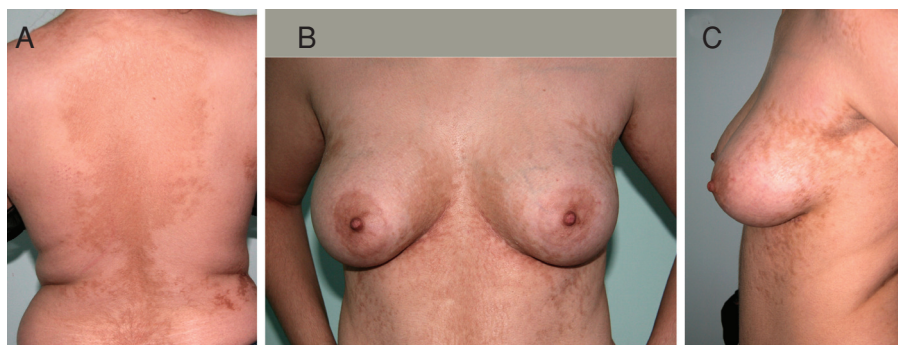
1. D, E, F. ábra

D, E, F kép: A csaknem teljes regresszióba került bőrtünetek 10 heti 3x500 mg/hét azithromycin kezelést követően

2. eset

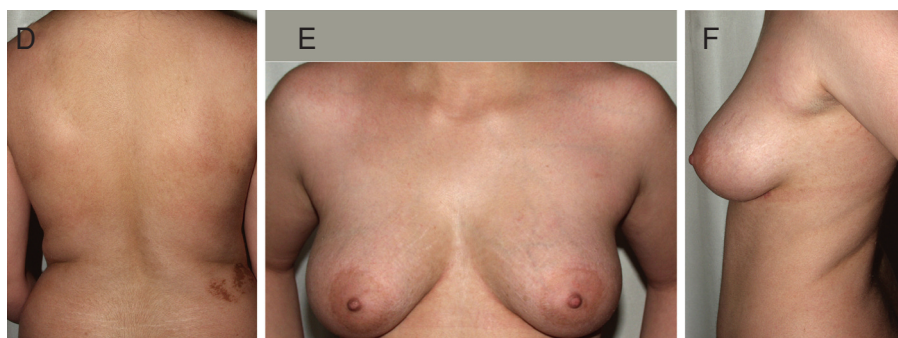
2007. februárban az 1. esettel semmilyen kapcsolatban nem álló 27 éves, anamnesztikusan negatív nőbeteg jelentkezett a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán, szintén hónapok óta fennálló bőrtünetekkel. Korábban a tünetek hátterében pityriasis versicolort feltételezve szisztémás és lokális antimycoticus kezelésben részesült (itraconazole kapszula, fluconazole kapszula, ketoconazole krém, Ung. sulfur salicylatum) 6 hónapon át, azonban a tünetek perzisztáltak.

Észlelésekor a kissé túlsúlyos fiatal nő hátán, derekán összefolyó, hyperpigmentált, széleken reticuláris rajzolatú, hámló papulákat, plakkokat láttunk (2. A. ábra). A mellék alatt, a hason, az axilláris régióban, a könyök-hajlatban fél-egy cm átmérőjű, elmosódott szélű, lemezesen hámló, halványbarna reticuláris elrendezésű papulák jelentek meg (2. B, C. ábra). A mycológiai vizsgálattal (mikroszkopos, cellux és tenyésztés) gombát identifikálni ebben az esetben sem sikerült. Az érintett területből biopsziát vettünk, amely a CRP diagnosztikus kritériumát részlegesen teljesítette a látott compact hyperkeratosis, a minimális papillomatosis, a focalis acanthosis, az elvékonyodott str. granulosum, a papilláris dermis enyhe perivascularis lymphocytás infiltrációja alapján. (3. A, B). PAS reakcióval kórokozót nem tudtunk kimutatni. A confluentis reticularis papillomatosis diagnózisát a klinikai kép és részlegesen a szövettan alapján állítottuk fel. Az előző esethez hasonlóan per os azithromycin-t indítottunk heti 3x, napi 2x250 mg dózisban, lokálisan a kezelést Ung. sulfur salicylatum Fo No. externával kiegészítve. 6 hét után a bőrtünetek teljesen elmúltak (2. D, E, F. ábra).



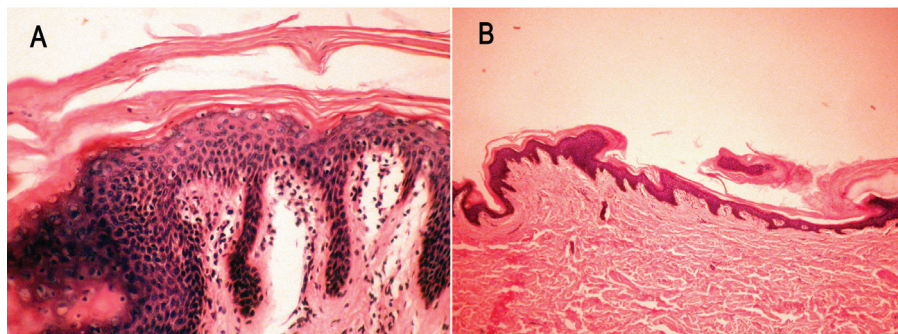
2. A, B, C. ábra

A, B, C kép: A törzsen, az axilláris régióban összefolyó, hyperpigmentált, széleken reticuláris rajzolatú, hámló papulák, plakkok



2. D, E, F. ábra

D, E, F kép: Kezelés hatására bekövetkező teljes gyógyulás



3. A, B. ábra.

Megbeszélés

A CRP bőrbetegséget (akkori néven papillomatose pigmentée in-nominée) Gougerot és Carraud írta le 1927-ben. Az USA-ban az első esetről Wise számolt be, és

A hisztopatológia alátámasztja a confluentis reticularis papillomatosis diagnózisát. Paraffinba ágyazott biopsziás blokk hematoxilin-eozin festés. A) 200x nagyítás: elvékonyodott str. granulosum, a papilláris dermisben enyhe perivascularis lymphocytás infiltráció, B) 40x nagyítás: az epidermisben compact hyperkeratosis, minimális papillomatosis, focalis acanthosis

nevezte el a kórképet a ma használatos néven. Előfordulását tekintve gyakrabban jelenik meg a nőkben, mint a férfiakban (az arány 1,4:1). Míg a régebbi felmérések azt mutatják, hogy a fekete populációban gyakoribb a betegség, mint a fehérben, a legutóbbi felmérések alapján úgy tűnik, fehér dominancia a valószínűbb. A CRP röviddel a pubertás kort követően alakul ki. A betegnek általában panaszt nem okoz, esetenként enyhe fokú pruritus előfordul. Kizárólag a bőr érintett, a nyálkahártya érintettségéről nem számol be az irodalom (1, 3).

Klinikai megjelenésére jellemzőek a kezdetben erythemás, majd hyperpigmentált, hámló, centrálisan confláló, széleken reticuláris rajzolatot mutató papulák és plakkok, melyek eleinte a mellék közti régióra, az epigastriumra, az interscapuláris régióra lokalizálódnak, később a has, a lágyék, a hajlatok, a nyak, az arc, a végtagok proximális része válik érintetté (1, 2, 3, 7, 8, 9, 10).

Hisztológiai képe jellemző a compact hyperkeratosis, a focalis acanthosis, a mérsékelt papillomatosis (hiánya nem zárja ki a diagnózist (11)), a csökkent vagy hiányos str. granulosum réteg, az acanthocistától az atrophiasig terjedő str. spinosum, a basális réteg hypermelanosis, a dermis perivascularis lymphocytás infiltrációja (1, 3, 9, 10, 11).

Differenciál diagnosztikai szempontból a kórképet el kell különítenünk a pityriasis versicolortól, az acanthosis nigricans-tól, a Darier betegségtől (I. táblázat) (1, 13, 14, 15, 16). A ritkább kórképek közül a macularis amyloidosis, epidermalis naevus, pityriasis rubra pilaris, epidermodysplasia verruciformis is szóba jönnek. Davis és munkatársai (2006) az alábbi diagnosztikus kritériumokat állította fel a CRP igazolására: (I.) hámló barna maculák és papulák, melyek egy része reticuláris és papillomatosus megjelenésű, (II.) a törzs felső része és a nyak érintettsége, (III.) negatív gombavizsgálat, (IV.) sikertelen antimycoticus kezelés, (V.) minocyclinre adott kiváló terápiás válasz (12).

Számos törekvés ellenére a betegség etiológiája máig sem teljesen tisztázott. Korábban a kórkép hátterében Pityrosporum ovale infekciót tételeztek fel és antimycoticus kezelést javasoltak, azonban a legtöbb esetben gombát azonosítani ma sem sikerül és gyakran a gombaellenes kezelés nem kellően hatékony (1, 3, 6).

Lehetséges oki tényezőként merül fel az endokrin zavar, tekintettel, hogy a CRP gyakran társul különböző endocrinopathiával (pl. Cushing kór, obesitas, csökkent glükóz tolerancia, diabetes mellitus, pajzsmirigy betegség, hirsutismus, hypertrichosis, menstruációs rendellenességek) (1, 3, 5, 7, 9). Egyes felmérések szerint terhesség, illetve súlycsökkenés hatására a tünetek is mérséklődnek (3). Jelenleg azonban még nem sikerült egyetlen meghatározott endocrinopathiát sem találni, amely valóban a tünetek alapjául szolgálna, és legtöbbször anyagcsere betegség sem igazolható (1).

Esetleges etiológiai okok között említhető meg a keratinizációs rendellenesség, melyet mind az elektromikroszkópos, mind az immunhisztokémiai kép alátámaszt (1, 2, 3, 5, 7). Elektromikroszkópos vizsgálattal nő a lamelláris granulomok száma a str. granulosumban, fokozódik a sejt turn over és desquamáció, fokozódik a tran-

zicionális sejtréteg vastagsága, emelkedik a melanosoma szám a str. corneumban (ez utóbbival magyarázzák a pigmentált megjelenést). Immunhisztokémiai áttekintéskor a fokozott involucrin, keratin 16, Ki-67 expresszió alapján a hám megnövekedett proliferációs aktivitása igazolható. A legmeggyőzőbb érv e hipotézis alátámasztására az, hogy a betegség sok esetben kiválóan reagál lokális vagy szisztémás retinoid származékokra, illetve helyi D-vitamin analógokra (1, 3, 5, 7, 9).

Örökletes tényezők, UV expozíció és cutan amyloidosis is felmerülnek, mint lehetséges okok. Ezek szerepe azonban kevésbé valószínű (1, 2, 3, 7, 9).

A jelenlegi álláspont alapján a legvalószínűbb oki tényező a bakteriális infektív eredet. Ezt támasztja alá, hogy több antibiotikumra is jól reagáló eseteket ismertettek (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10). Ezen felül, a közelmúltban sikerült azonosítani a feltételezhető kórokozót amely, egy narancssárga telepeket képző, Gram pozitív (kataláz pozitív, oxidáz negatív) Dietzia genus (1, 8).

A CRP kezelésére több antibiotikumot is ajánl az irodalom. Hatékony kezelésként számolnak be clarithromycinnel (500 mg/nap, 5 hétig), erythromycinnel (1000 mg/nap 6 hétig). A legtöbb ajánlás mégis a minocyclint (50-100 mg, napi 2x, 6-8 hétig) és az azithromycint (250-500 mg, heti háromszor, 3 hétig) említi (1, 2, 4, 9). Az, hogy a két utóbbi szer közül melyik a preferálandó, még vitatott, mert bár több tanulmány készült a minocyclinnel, mellékhatások tekintetében úgy tűnik, az azithromycin a kedvezőbb. Ezt figyelembe véve - valamint, hogy hazánkban az előző nincs forgalomba - választottuk betegeink kezelésére az azithromycint.

Összefoglalva, két esetünk ismertetésével szeretnénk felhívni a kollégák figyelmét, erre a bár nem túl gyakran előforduló, azonban annál inkább differenciál diagnosztikai és terápiás nehézséget okozó betegségre.

IRODALOM

1. Scheinfeld N.: Confluent and Reticulated Papillomatosis. Am J Clin Dermatol (2006) 7 (5), 305-313.
2. Ho-Sun J. és mtsai.: Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics. J Am Acad Dermatol (2001) 44 (4), 652-655.
3. Becker K. A., Schwartz R. A.: Confluent and Reticulated Papillomatosis. www.emedicine.com. (2006)
4. Scheinfeld N. S. és mtsai.: Macrolides in Dermatology. Elsevier Science Inc, Clin Dermatol (2003) 21, 40-49.
5. Grimes P. E.: Disorders of Pigmentation: Disorder of hyperpigmentation. ACP Medicine Online (2002).
6. Gruber F. és mtsai.: Treatment of confluent and reticulated papillomatosis with azithromycin. Clin Exp Dermatol (1998) 23, 189-192.
7. Mafong E. A.: Confluent and Reticulate Papillomatosis. Dermatol Online J (2001) 7 (1), 13.
8. Davis R. F., Harman K. E.: Confluent and reticulated papillomatosis successfully treated with amoxicillin. Br J Dermatol (2007) 156, 583-584.
9. Pasternack A. S.: Treatment of Confluent and Reticulated Papillomatosis with Minocycline. Hospital Physician (2001) January 56-58.
10. Löwenstein M. és mtsai.: Confluent and reticulated papillomatosis Gougerot-Carteaud: successfully treated with minocycline. JDDG (2006) 4, 556-558.

Differenciál diagnózis	Klinikai tünet	Etiológia	Szövetten	Diagnózis	Terápia	
Betegség	Lokalizáció	Klinikai tünet	Etiológia	Szövetten	Diagnózis	Terápia
Pityriasis versicolor	praestemális régió, váll, hát, felkar, ritkán arc	enyhén viszkető, fél-egy cm átmérőjű, kerek, hámló, barna v. depigmentált macula	Pityrosporum ovale infekció	P. ovale a str. comeumban (H&E, PAS), epidermis enyhe hyperkeratosisa, acanthosisa, a dermis mérs. perivascularis lymphocytás infiltrációja	klinikai tünet, Wood fény, cellux módszer, metilén-kék festés, KOH vizsgálat	szisztémás, lokális antimycoticum
Acanthosis nigricans	leginkább a hajlatok, érintett lehet a szem, a nyálkahártya, a köröm	ritkán viszkető, szimmetrikus bőrmegvastagodással járó, beszűrt piszkos barna papulák	epidermális keratinocyták, dermális fibroblastok proliferációja, indukáló faktorok hatására: inzulin (benignus forma), tumor (malignus forma: leggyakrabban adenoc. ventr.)	hyperkeratosis, papillomatosis, kiszokú, irreg. acanthosis, min. hyperpig., dermális papillák ujiszerű megnagyobbodása, felette elvékonyodott epidermis	klinikai tünet, szövetten, glükóz anyagcsere (OGT teszt, HgA1C, plazma inzulin), malign. kizárása	oki kezelés, A-vit. származékok, sebészi th.
Keratosis follicularis (Darier kór)	seborrhoeas- összefekvő területek, érintett lehet a kéz, köröm, nyhártya	viszkető, odorosus, folliculusokhoz kötött, bőrszínű papulák, gyakran „reszelő” tapintat	autoszomális domináns módon öröklődő, Ca- pumpát (SERC2) kódoló ATP2A2 gén mutáció és környezeti tényezők hatására abnormális keratinocytá adhesio, desmosoma defektus	acantholysis, dyskeratosis, folliculáris szájadék hyperkeratosisa, gyakran parakeratosis	familiaaris megjelenés, klinikai kép, szövetten	keratolyticus kezelés (szalicil-, tejsav), A-vitamin származék, felülfertőzés kezelése (antibiot., antivir. kezelés), sebészi th.
Confluent reticularis papillomatosis	eleinte mellék közti régió, epigastrium, interscapularis régió érintett, később a has, a lágyék, a hajlatok, a nyak, az arc, a végtagok proximális része, nyhártya megkímélt	ritkán viszkető, általában panaszmentes, kezdetben erythemás, majd hyperpigmentált, hámló, centrálisan confláló, széleken reticularis rajzolatot mutató papulák és plakkok	bakteriális fertőzés (Dietzia genus), endokrin-, keratinizációs zavar, Pityrosporum ovale infekció, örökletes tényező, UV expozíció, cutan amyloidosis	compact hyperkeratosis, focális acanthosis, mérsékelt papillomatosis (hiánya nem zárja ki a diagnózist), csökkent vagy hiányos str. granulosum, az acanthocitustól az athrophiasig terjedő str. spinosum, a basális réteg hypermelanosisa, a dermis perivascularis lymphocytás infiltrációja	klinikai tünet, lokalizáció, negatív gomba vizsgálat, sikertelen antimycoticus kezelés, minocyclinre adott kiváló terápiás válasz	Azithromycin, Minocyclin, Clarithromycin, Erythromycin, szisztémás, lokális antimycoticum?, A-vitamin származékok?, D-vitamin analógok?

I. táblázat

11. *Atasoy M., Aliagaoglu C.*: Is confluent and reticulated papillomatosis without papillomatosis early or late stage of confluent and reticulated papillomatosis? *J Cutan Pathol* (2006) *33* (2), 52-54.
12. *Davis M. D., Weening R. H., Camilleri M. J.*: Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Cateaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis: a study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria. *Br J Dermatol* (2006) *154*, 287-93.
13. *Dobozy A., Farkas B., Horváth A., Hunyadi J., Schneider I.*: Bőrgyógyászat. Eklektikon Kiadó, Budapest (2001).
14. *Baron J., Levin N.*: Acanthosis nigricans. www.emedicine.com. (2006).
15. *Burkhart C. G., Gottwald L.*: Tinea Versicolor. www.emedicine.com. (2006).
16. *Kwok P. Y., Wilson. L.*: Keratosis Follicularis (Darier Disease). www.emedicine.com. (2007).

Érkezett: 2008. IV. 22.

Közlésre elfogadva: 2008. V. 13.

A Nékám Alapítvány 2007. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése

2007. évi eredmény

(adatok e Ft-ban)

**Összes közhasznú tevékenység
bevétele:**

9495

**Összes közhasznú tevékenység
ráfordításai:**

6208

Az alapítványnak köztartozása nincs.

Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma