

## Perforáló dermatosisok áttekintése, fókuszban a Kyrle betegség

### An overview of perforating dermatoses focusing mainly on Kyrle disease

GYÖRBIRÓ CSILLA DR.<sup>1\*</sup>, GÁL ANDREA IZABELLA DR.<sup>1\*</sup>, VASS VIKTÓRIA DR.<sup>2</sup>,  
SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.<sup>1</sup>

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest<sup>1</sup>  
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Patológiai Osztály, Budapest<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A perforáló dermatosisokat klasszikusan négy fő csoportba sorolhatjuk. Mindegyik esetében jellemző a dermis alkotóelemeinek transepidermális eliminációja. A diagnózis sok esetben kihívást jelent, így a szövettani feldolgozás mindenképpen javasolt. A hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans, szerzői néven Morbus Kyrle (M. Kyrle), az akvirált perforáló dermatosisok csoportjába tartozik. A M. Kyrle gyermekkorban rendkívül ritka előfordulású bőrbetegség, gyakran társul más krónikus alapbetegségekkel.

#### Kulcsszavak:

**perforáló dermatosis – hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans – Morbus Kyrle – akvirált perforáló dermatosis – autoimmun sclerotizáló cholangitis**

#### SUMMARY

Four major forms of primary perforating dermatoses have been described. Diagnostic workup may be challenging, the highly advised skin biopsy demonstrates the transepidermal elimination of dermal connective tissue. Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans also known as “Kyrle’s disease”, is classified as a subtype of acquired perforating dermatoses. Kyrle’s disease is extremely rare in children and is often associated with underlying chronic conditions.

#### Key words:

**perforating dermatosis – hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans – Kyrle’s disease – acquired perforating dermatosis – autoimmune sclerosing cholangitis**

A perforáló dermatosisok ritka előfordulásúak gyermekkorban, ezért diagnosizuk és kezelésük nagy kihívást jelent, hiszen napjainkig még nem született egyértelmű szakmai irányelv a terápiát illetően. Fontos kiemelni, hogy a gyógyuláshoz elengedhetetlen a háttérben esetlegesen meghúzódó szisztémás betegség felderítése, illetve kezelése is.

#### A perforáló dermatosisok felosztása és reklassifikációja

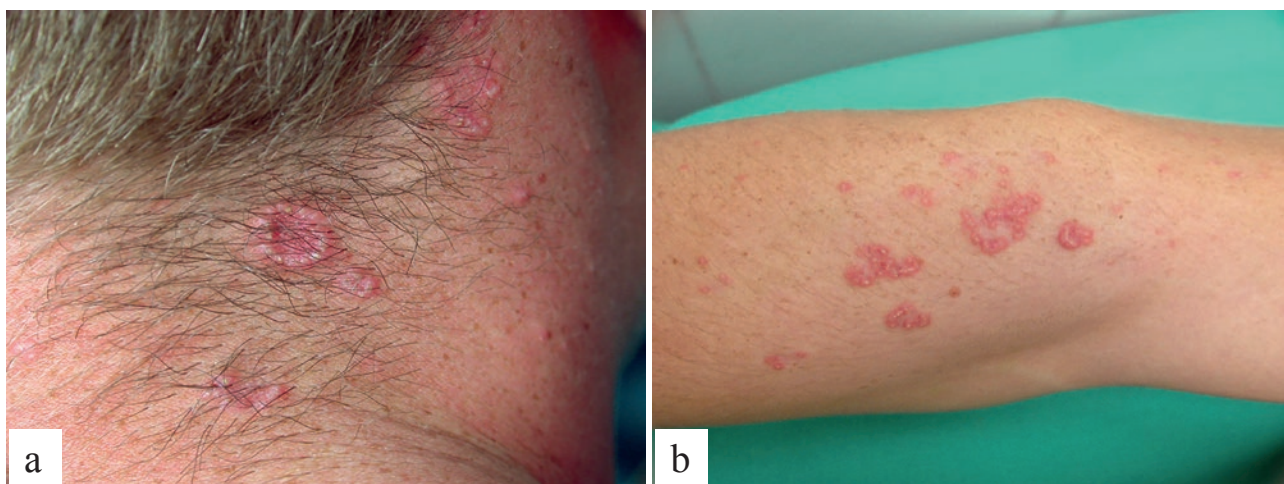
A perforáló dermatosisok közé eredetileg négy fő betegséget sorol a klasszikus irodalmi nomenklatura: 1. reaktív perforáló kollagenózis, 2. elastosis perforans serpiginosa, 3. perforáló folliculitis, 4. Kyrle betegség (1). A perforáló dermatosisokra általánosságban jellemző a dermis alkotóelemeinek (pl. keratin, kollagéntrostok, necrotikus szövetek) transepidermális eliminációja, mely szövettanilag jól elkülöníthető jelenség.

Az utóbbi években történt meg a dermatológusok és dermatopathológusok által az osztályozás reklassifikációja. Az „akvirált perforáló dermatosis”-t külön entitásként határozták meg: ide tartozik minden olyan perforáló bőrbetegség, amely szisztémás alapbetegséghez társultan jelentkezik. Az új nomenklatura szerint a M. Kyrle mellett a felnőttkori reaktív perforáló kollagenózis és a szerzett perforáló folliculitis is ebbe a nagyobb csoportba sorolható (1).

#### Reaktív perforáló kollagenózis

Két típusát különböztethetjük meg: az öröklött gyermekkori-, illetve a szerzett felnőttkori formát (2), mely gyakran társul cukorbetegséggel, krónikus veseelégtelenséggel (3), ritkábban malignus tumorokkal.

Kifejezetten viszketó keratotikus papulák jellemzik, melyek sokszor minimális traumát követően alakulnak ki. Ezek növekednek, köldökszerű papulák, nodulusok



1. a, b ábra

Elastosis perforans serpiginosa tünete a nyak (a) és a végtag (b) területén (15 éves gyermek esete – a HOGYI Bőrgyógyászat képanyagából)

jelennek meg jellemzően a karokon, kézfejekon. Köbner jelenség itt is megfigyelhető. A bőrtünetek átlagosan 6-8 hét alatt eltűnnek, heg, vagy hypopigmentáció hátrahagyásával.

A szövettani vizsgálat során sekély, csésze formájú bemélyedés látható a hámban, necroticus, basophil kollagénrostok ürülnek többnyire merőlegesen a felszínre (4).

Differenciáldiagnosztikailag folliculitis, morsus insecti, prurigo nodularis, multiplex keratoacanthoma, vagy dermatofibroma merülhet fel. Kezelés enyhe esetekben nem szükséges, egyebekben helyi-, vagy intralézionáris kortikoszteroid, illetve topicalis retinoid használatáról vannak pozitív esetközlések, per os antihisztamin szedés mellett (5).

### Elastosis perforans serpiginosa

Jellemzően gyermekkorban, vagy fiatal felnőttkorban jelentkezik, és az esetek 25-40%-ában társul Down szindrómával, Ehlers-Danlos szindrómával (6), pseudoxanthoma elasticummal, vagy osteogenesis imperfectával (7). A d-penicillinamin provokáló szerepe szintén ismert (8). A betegség négyszer gyakoribb férfiak esetében.

Bőrszínű, vagy halvány erythemas 2-5 mm-es csoportos keratotikus papulák jellemzik annularis, vagy serpiginosus elrendeződésben (1. a, b ábra).

Általában a nyakon, esetenként az arcon, karokon, hajlatokban is megjelenhet. Centralisan hámlás jelentkezhet, viszketés kísérheti.

A szövettani vizsgálat során látható, hogy a hyperplasticus hám kis csatornáin át basophil magtörmelék, és megvastagodott eosinophil elastikus rostok ürülnek a felszínre (9).

Differenciáldiagnosztikailag granuloma annulare, egyéb annularis erythemák, tinea corporis, sarcoidosis, porokeratosis, discoid lupus erythematosus merülhet fel (10).

Évekig perzisztálhat mielőtt regrediál, azonban kiújulásra hajlamos. A terápia itt is kihívást jelent, ajánlások

csak az egyes esetközléseken alapulva születtek, mint például a helyi szteroid, keratolytikus, illetve retinoid kezelés, nb-UVB, vagy lézer kezelés (Er:YAG/CO2) (11).

### Perforáló folliculitis

Multiplex, viszkető, keratotikus, follicularis papulák jellemzik, melyek elsősorban a végtagokon, és a glutealis régióban jelentkeznek. Jellemzően hónapokig, akár évekig perzisztálhat, időnként remisszió előfordulhat (2. ábra).

Etiológiája ismeretlen, de a krónikus irritációnak provokáló szerepe lehet. Szövettani metszetben a follicularis



2. ábra

Perforáló folliculitis tünete a mellkason (17 éves gyermek esete – a HOGYI Bőrgyógyászat képanyagából)

infundibulum kiszélesedett, folliculáris dugó képződés, illetve keratin eliminációja látható (12). Számos betegséggel társulhat, például diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, psoriasis, de TNF- $\alpha$  kezelés mellékhatásaként is jelentkezhet (13).

Differenciáldiagnosztikailag keratosis pilaristól, bacterialis folliculitistól, acne vulgaristól kell elkülöníteni.

Kezelésében elsősorban a helyi retinoid kezelés ajánlott, azonban helyi szteroid, keratolyticum, per os antibiotikum adása is megkísérélhető.

### Morbus Kyrle

1916-ban *Josef Kyrle*, osztrák bőrgyógyász és patológus írta le az első, diabeteses nőbeteg esetét, akinek generalizált hyperkeratotikus bőrtünetei voltak, majd hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans elnevezéssel illette a bőrbetegséget (14). A M. Kyrle pontos pathogenezeise ismeretlen, a bőrtünetek kialakulásának hátterében az abnormális, rapid keratinizáció meglétét feltételezik. Típusosan 20-60 év között, átlagosan 30 éves korban fordul elő egyenlő nemi megoszlással.

A klinikai képre jellemző a testszerte, de elsősorban bilaterálisan, az alsó végtagok extensor felszínén, de akár a fejen, nyaki régióban is, hevesen viszkető, 2-8 mm-es, izolált, hyperkeratotikus, follicularis/extrafollicularis lokalizációjú, esetleg centralisan tölcsészerű dugóval ren-

delkező papulák megjelenése, melyek verrucosus plakká folyhatnak össze (14). A bőrtünetek gyakori linearis elrendeződése a Köbner-jelenségre utal. A nyálkahártyák, palmoplantaris régió jellemzően megkíméltek. A hisztopatológia típusos a kórképre, karakterisztikus a keratin transzepidermalis eliminációja, follicularis szarucsap vagy epidermalis invaginációban kialakuló szarucsap figyelhető meg (16).

Kyrle betegséget igazoltunk annál a 4 éves leánygyermeknél is, aki már 3 hónapja fennálló, recidiváló viszkető bőrtünetek miatt került osztályunkra. Felvételekor a subicterusos küllemű lánygyermek mindkét lábszárán, bal oldali dominanciával 0,5-2 cm-es, vaskos pörkkel fedett, több helyen erodált, nedvedző, lividerythemas szegélyű, helyenként centralisan ulcerált plakkok voltak láthatók (3. a, b ábra).

Az arcon hasonló tüneteket, valamint mko. végtagon, kézfejekken, könyökök területén 1-3 mm-es, pörkkel fedett papulákat, pustulákat észleltünk (4. ábra).

A klinikai kép alapján elsődlegesen pyoderma gangrenosum, vasculitis, illetve szekunder impetiginizáció merült fel. Részletes kivizsgálás során a laboratóriumi vizsgálatokban gyorsult süllyedést (105 mm/h), kissé emelkedett CRP értéket, illetve kifejezetten magas májenzim értékeket észleltünk (GOT: 668 U/l, GPT: 251 U/l, GGT: 232 U/l, ALP: 1059 U/l, össz bilirubin: 37,3  $\mu$ mol/l, direkt bilirubin: 31,4  $\mu$ mol/l). Vérvképében anaemián kívül érdemi eltérést



3. a, b ábra

M. Kyrle: az alsó végtagokon lividerythemas, hyperkeratotikus centrálisan ulcerált, pörkkel fedett plakkok, nodusok

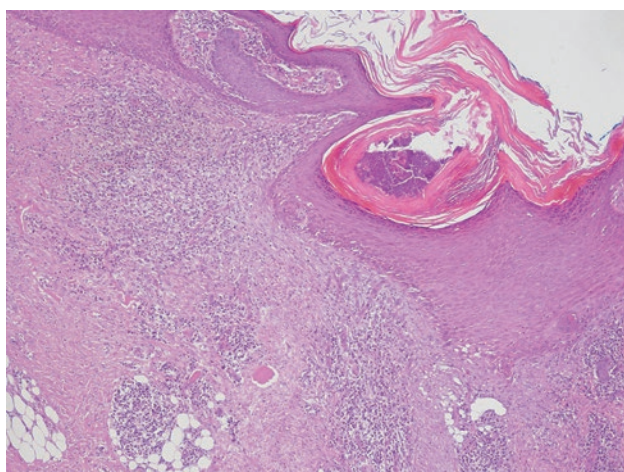




4. ábra

M. Kyrle: A könyökön, alkaron, kézfejekén centralisan erodált erythemas papulák

nem észleltünk. Vírus szerológiai eredmények (HIV, Hepatitis szerológiák) negatívak lettek. DIF vizsgálat során a mintában IgM pozitív vascularis érintettség mutatkozott, de kórjelző C3, IgA, IgG fluoreszcencia nem volt látható. Rutin szövettani vizsgálat a hám centralis kiszélesedését, elsimult hámpapillákat, valamint a hám invaginációját írta le, melynek a lumenében vaskos szaruanyag és basophil szövettörmelék, a környező részeken a dermisben közepes fokú, krónikus gyulladásos sejtekből álló beszűrődés volt



5. ábra

M. Kyrle szövettani képe

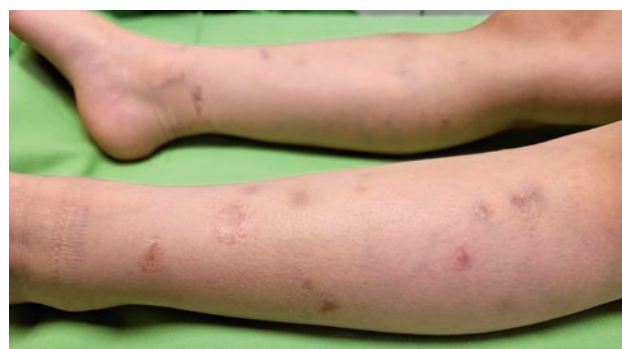
azonosítható. A szövettani morfológiai elváltozások és a klinikai kép alapján a hyperkeratosis follicularis et para-follicularis in cutem penetrans (M. Kyrle) diagnózisa volt felállítható (5. ábra).

Az ismeretlen eredetű hepatopathia kivizsgálása során konstansan magas májenzim értékeket, mérsékelt anaemiát, emelkedett IgG4 értéket lehetett detektálni, ANCA, atípusos ANCA, simaizom elleni AT erősen pozitív volt, anti Myeloperoxidáz AT, anti Proteináz-3 AT emelkedett volt.

A hasi ultrahang vizsgálat során sclerotizáló cholangitis és portalis hypertonia lehetősége merült fel, a korábbi gastroenterológiai panaszok és széklet vér pozitivitás miatt végzett panendoscopia I. fokú nyelőcső varicositast véleményezett. Elastográfia előrehaladott fibrózist igazolt.

A májbiopsziában kifejezett aktivitású interface hepatitis-t és cirrhosisnak megfelelő szöveti képet írtak le. Mindezek alapján a fibrosissal társuló epeúti destrukció, valamint a periseptalis felhalmozódott réz-asszociált protein jelenléte autoimmun hepatitis és sclerotizáló cholangitis együttes jelenlétére, azaz overlap szindrómára utalt a klinikai képpel korreláltatva.

Kezdeti Prednisolon indukciót követően Azathioprin (Imuran) terápia indult, mely mellett a gyermek klinikailag egyensúlyban volt. Bőrgyógyászati szempontból jelenleg kizárólag maradványtünetek észlelhetők (6. ábra).



6. ábra

M. Kyrle maradványtünetei az alszárakon

A Morbus Kyrle felnőttkorban ritka, gyermekkorban extrém ritka bőrbetegség, a pontos diagnózis felállításához a szövettani mintavétel elengedhetetlen. Leggyakrabban krónikus vesebetegséggel, diabetes mellitussal (3, 16), de akár májbetegséggel, kongesztív szívelégtelenséggel, hyperlipidaemiával, vagy HIV fertőzéssel is társulhat.

## Megbeszélés

A perforáló dermatosisok kezelése minden esetben komoly kihívást jelent, helyileg, intralézionárisan, illetve szisztémásan adható szteroidok mellett topikális, illetve szisztémásan alkalmazott retinoidokat (isotretinoin, acitretin), keratolytikumokat (urea, szalicilsav), illetve emollienseket is javasolnak (17). A viszketés mérséklésére per os antihisztamin hatékony lehet. Több esetközlésben antibiotikus terápia (tetracyclin, clindamycin, metronidazol)

(18, 19), phototerápia (nb-UVB, PUVA), illetve lokális calcineurin inhibitor kezelés pozitív hatásairól számoltak be (20). A legtöbb esetben az egyes terápiák kombinációjára van szükség. A jelenleg zajló klinikai vizsgálatok alapján Janus kináz inhibitorok, illetve interleukin 4/13/31 gátlók hatékonyak lehetnek a M.Kyrlé esetében is, ezzel remélhetőleg bővítve, hatékonyabbá téve a jövőbeli terápiás lehetőségeket.

Az irodalom alapján eddig egy felnőtt esetében írták le az akvirált perforáló dermatosis, és a sclerotizáló cholangitis együttes előfordulását. Gyermekkorban *Gál és mtsai* közölték le elsőként a M.Kyrlé hátterében húzódó autoimmun sclerotizáló cholangitis esetét (21).

Összességében elmondható, hogy a perforáló dermatosisok ritka, mind a diagnosztikát, mind a terápiát illetően kihívást jelentő kórképek. A szövettani mintavétel ezen kórképek gyanújakor feltétlenül ajánlott, hiszen hisztopatológiai képük típusos. A diagnózis felállítását követően a bőrgyógyásznak kiemelten fontos szerepe van a tünetek hátterében húzódó, akár életet veszélyeztető háttérbetegségek felderítésében.

#### IRODALOM

1. Saray Y., Seçkin D., Bilezikçi B.: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2006) 20(6), 679–88. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01571.x
2. Bhat Y.J., Manzoor S., Qayoom S. és mtsai.: Familial reactive perforating collagenosis. *Indian J Dermatol.* (2009) 54(4), 334–7. DOI: 10.4103/0019-5154.57608
3. Hong S.B., Park J.H., Ihm C.G. és mtsai.: Acquired perforating dermatosis in patients with chronic renal failure and diabetes mellitus. *J Korean Med Sci.* (2004) 19(2), 283–288 DOI: 10.3346/jkms.2004.19.2.283
4. Mullins T.B.; Sickinger M., Zito P.M.: Reactive Perforating Collagenosis. In: *StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459214/> [Updated 2022 August 25]
5. García-Malinis A.J., Sánchez E.D.V., Sánchez-Salas M.P. és mtsai.: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 cases, emphasizing pathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31(10), 1757–1763. DOI: 10.1111/jdv.14220.
6. Pallesen K.A.U., Lindahl K.H., Bygum A.: Elastosis perforans serpiginosa related to vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Dermatology Online Journal.* (2019) 25(3), 13030/qt5gd6d1tp
7. Mehta R.K., Burrows N.P., Payne C.M.: Elastosis perforans serpiginosa and associated disorders. *Clin Exp Dermatol.* (2001) 26(6), 521–4. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00882.x.
8. Beseke S.M., Jogdand S.D., Naqvi W.M.: A Systematic Review of Case Reports of a Rare Dermatological Condition: Elastosis Perforans Serpiginosa. *Cureus.* (2023) 15(6), e40296. DOI: 10.7759/cureus.40296
9. Lee S-H., Choi Y., Kim S-C.: Elastosis perforans serpiginosa. *Ann Dermatol.* (2014) 26(1), 103–6. DOI: 10.5021/ad.2014.26.1.103
10. Maiberger M., Nunley J.R.: Perforating dermatoses. In: *Uptodate*, available from: [https://www.uptodate.com/contents/perforating-dermatoses?search=perforating%20dermatosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/perforating-dermatoses?search=perforating%20dermatosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) last updated: Feb 23, 2022.
11. Saxena M., Tope WD: Response of elastosis perforans serpiginosa to pulsed CO<sub>2</sub>, Er:YAG, and dye lasers. *Dermatol Surg.* (2003) 29(6), 677–678. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2003.29164.x
12. Akoglu G., Emre S., Sungu N. és mtsai.: Clinicopathological features of 25 patients with acquired perforating dermatosis. *Eur J Dermatol.* (2013) 23(6), 864–871. DOI: 10.1684/ejd.2013.2237
13. Gilaberte Y., Coscojuela C., Va'zquez C. és mtsai.: Perforating folliculitis associated with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors administered for rheumatoid arthritis. *British Journal of Dermatol.* (2007) 156(2), 368–371. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07598.x
14. Ataseven A., Öztürk P., Kucukosmanoglu I., és mtsai.: Kyrle's disease. *BMJ Case Rep.* (2014) bcr2013009905. DOI: 10.1136/bcr-2013-009905
15. Rice A.S., Zedek D.: Kyrle Disease. In: *StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)* 2022, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532886/> [Updated 2023 May 23]
16. Lokesh V, Lakshmikantha A, Kannan S.: Kyrle's disease: a cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *BMJ Case Rep.* (2017); 2017: bcr2017 220023. DOI: 10.1136/bcr-2017-220023
17. Forouzandeh M., Stratman S., Yosipovitch G.: The treatment of Kyrle's disease: a systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2020) 34(7), 1457–63. DOI: 10.1111/jdv.16182
18. Brinkmeier T, Schaller J, Herbst RA és mtsai.: Successful treatment of acquired reactive perforating collagenosis with doxycycline. *Acta Derm Venereol.* (2002); 82(5), 393–395. DOI: 10.1080/000155502320624249
19. Khalifa M, Slim I, Kaabia N és mtsai.: Regression of skin lesions of Kyrles disease with metronidazole in a diabetic patient. *J Infect.* (2007) 55(6), e139–e140. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.07.023
20. Kinoshita M, Ogawa Y, Kawamura T és mtsai.: Efficacy of topical tacrolimus for treating Kyrles disease. *J Dermatol.* (2016) 44(5), e81–e82. DOI: 10.1111/1346-8138.13721
21. Gál A, Bar I.E, Vass V és mtsai.: Kyrle's disease in a child with autoimmune sclerosing cholangitis. *Eur. J. Pediatr. Dermatol.* (2022) 32(3), 162–4. DOI: <https://doi.org/10.26326/2281-9649.32.3.2388>

Érkezett: 2023.08.28.

Közlésre elfogadva: 2023.09.11.