

Papuloerythroderma Ofuji és a cutan lymphomák kapcsolata

The relationship between papuloerythroderma of Ofuji and cutaneous lymphomas

KERNER TÜNDE ZSUZSANNA DR., MARSCHALKÓ MÁRTA DR.,
SZAKONYI JÓZSEF DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A papuloerythroderma Ofuji (PEO) ritka bőrgyógyászati kórkép, klinikai megjelenését viszkető, barnás-erythemás, lapos, konfluáló papulák jellemzik, a bőrredők megkímélésével – ez utóbbi az úgynevezett „deck-chair sign”. Bár az etiológiája nem teljesen tisztázott, számos esetben írták le különböző infekciókkal, gyógyszerprovokációval, atópiás dermatitisszel, belszervi és haematológiai daganatokkal – többek között cutan T-sejtes lymphomákkal – való társulását. Jelen összefoglalás célja a betegség bemutatása mellett a cutan lymphomákkal való kapcsolatának áttekintése és elemzése a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján.

Kulcsszavak:

papuloerythroderma Ofuji – cutan lymphoma – cutan T-sejtes lymphoma

SUMMARY

Papuloerythroderma of Ofuji (PEO) is a rare dermatological condition characterized by pruritic, brownish-erythematous, flat, confluent papules with sparing of the skin folds – the so-called “deck-chair sign.” Although its etiology is not fully understood, numerous cases have been reported in association with various infections, drug-induced reactions, atopic dermatitis, internal organ malignancies, and hematologic cancers – including cutaneous T-cell lymphomas. This summary aims to present the disease and to review and analyze its association with cutaneous lymphomas based on the available literature.

Key words:

papuloerythroderma of Ofuji – cutan lymphoma – cutaneous T-cell lymphoma

Papuloerythroderma Ofuji (PEO) jellegzetességei

A PEO ritka bőrbetegség, amelyet először *Ofuji és munkatársai* írtak le Japánban, 1984-ben. A szerzők négy idős férfi esetét ismertették, akiknél erythroderma-szerű bőrtünetek jelentkeztek, lapos, konfluáló papulák formájában, a hajlatok és az összefekvő bőrredők megkímélésével. A fő tünetük a kifejezett viszketés volt (1). Hazánkban ez idáig négy közlemény jelent meg, az első esetet *Stehlich és mtsai* közölték 1992-ben (2-5).

A klinikai megjelenését a generalizált, viszkető, barnás-erythemás, plakká konfluáló papulák jellemzik, amelyek típusosan a törzs és végtagok területén, főként az extensor felszíneken jelentkeznek. Az összefekvő bőrterületek, valamint a hajlatok megkíméltségét „deck-chair sign”-nak nevezik (1. ábra). Ezt a jelenséget nagyon jellegzetesnek tartják a PEO esetében, azonban nem kizárólagosan ebben

a kórképben jelentkezhet. A palmoplantaris keratoderma, lymphadenopathia és ritkábban a hajás fejbőr hámlása is megfigyelhető (6, 7).

A leggyakoribb laboratóriumi eltérések közé a perifériás eosinophilia, az emelkedett szérum IgE szint, valamint a lymphopenia tartozik (6).

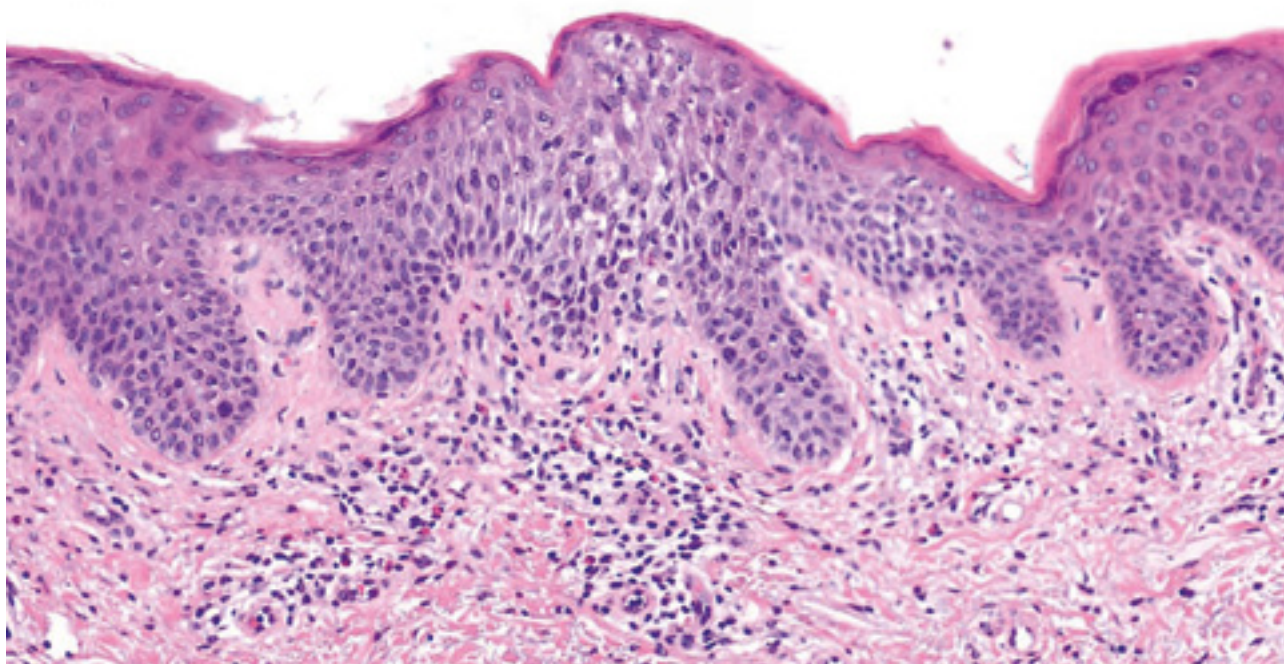
A PEO szövettani képe nem specifikus. Változó mértékű epidermális hyperplasia jellemzi, esetenként spongióssal, valamint perivascularis gyulladásos infiltrátum, amelyet főként lymphocyták, histiocyták, makrophágok, eosinophil sejtek és Langerhans-sejtek alkotnak. A gyulladásos sejtek exocytosist is mutathatnak, de epidermotropizmust nem, amely bizonyos cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) jellegzetességei (2. ábra) (6, 7).

A dermatoszkópos megjelenésről egy esetismertetésben számoltak be. Az ott leírtak alapján a PEO multiplex, pontszerű, élénkvörös struktúrák alkotta mintázattal jellemezhető, amelyet fehéres hálózatos szerkezet vesz körül.



1. ábra

A papuloerythroderma Ofuji klinikai megjelenése, a jellegzetes „deck-chair sign” tünettel



2. ábra

Szövettani kép: (HE, 23.9x), epidermális hyperplasia spongiosissal, perivascularis gyulladásos infiltrátum eosinophil sejtekkel, exocytosis (dr. Kurolí Enikő)

A környező fehéres hálózati hyperkeratotissal járó elváltozásokra, például a verrucosus seborrheás keratosisra, vagy a közönséges szemölcsre emlékeztet (8).

A PEO előfordulása, patomechanizmusa

A betegség előfordulási gyakoriságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre pontos adatok, azonban feltételezhetően aluldiagnosztizált kórképről van szó (9). Elsősorban az idősebb férfiakat érinti, a férfi-nő arány 4:1, és gyakoribb az ázsiai és kaukázusi populációk körében (6). Az etiológiája nem tisztázott, atópiás dermatitisszel, infekciókkal (pl. HCV, HIV), gyógyszer provokációval, solid tumorokkal és haematológiai malignitásokkal is összefüggésbe hozták a betegséget (7).

A pontos patomechanizmusa nem ismert. A laboratórium vizsgálatok alapján gyakran megfigyelhető eltérések (perifériás eosinophilia, emelkedett szérums IgE és TARC) a Th2 sejtek jelentőségére utalnak. A TARC („thymus and activation-regulated chemokine”) a Th2-típusú kemokinnek közé sorolható. A thymus, valamint a keratinocyták, endothel sejtek, fibroblastok és dendritikus sejtek termelik. A TARC a CCR4 receptorhoz kötődik, amely nagy specificitással expresszálódik a Th2 sejteken, kisebb mértékben a basophil granulocytákon és az NK sejteken (10). A megnövekedett TARC-szint hozzájárul a CCR4+ Th2 sejtek bőrbé történő toborzásához, ezáltal fokozva a lokális Th2 sejt-felhalmozódást és a gyulladásos válasz intenzitását (10, 11).

Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a Th2 sejtek mellett a Th22 sejtek is kulcsszerepet játszanak a kórkép kialakulásában: a Th22 sejtek emelkedett aránya és az általuk termelt IL-22 hozzájárulhat a keratinocyták proliferációjához és a gyulladásos válaszreakciók kialakításához (12, 13).

A PEO patogeneziséért felelős T-sejt fenotípusokat próbálták azonosítani. Az eredmények arra utalnak, hogy a keringő IL-4-, IL-13-, IL-22- és IL-31-termelő CD4+ és CD8+ T sejtek aránya szignifikánsan magasabb volt a PEO-s betegeknél, mint az egészséges kontrolloknál, egyben a sejtek magasabb arányban voltak CLA pozitívak is. Ezzel szemben az IFN- γ - és IL-17-termelő CD4+ és CD8+ T-sejtek aránya nem mutatott szignifikáns különbséget a két populáció között (12).

Az IL-13 – az IL-4 mellett – hozzájárul az eosinophil granulocyták jelenlétéhez és a bőrbarrier károsodásához. Az IL-31 szerepet játszik a bőrviszketés kialakulásában, a keratinocyták differenciációjában, valamint proinflammatorikus citokinek felszabadításában.

Ezek az eredmények erősítik azt az elképzelést, hogy a PEO patogenezisében a Th2 és Th22 sejtek által közvetített immunválasz dominál (12).

A Th2-sejtes immunválasz dominanciája a daganatok kialakulásában szerepet játszhat, ami részben magyarázhatja a rosszindulatú daganatok fokozott előfordulását a PEO-s betegek körében (7, 14, 15). A PEO társulhat CTCL-el is, amelyek patogenezisében szintén a Th2-típusú immunválasz dominál (16, 17).

A PEO kapcsolata a cutan lymphomákkal

A PEO és a cutan lymphomák (CL) közötti kapcsolat napjainkban is kérdéses. A két kórkép között több klinikai és szövettani hasonlóság is megfigyelhető, így például a lymphadenopathia, hypereosinophilia, lymphocyta-predomináns gyulladásos infiltrátum. Ezek az átfedések megnehezítik a differenciáldiagnózist.

Egyes szerzők praelymphomás állapotnak, míg mások egy papuloerythroderma-szerű CL variánsnak tekintik.

Az esettanulmányok egy részében a két entitás egymást követően alakult ki. *ML Martínez-Barrance és munkatársai* esetében a beteg kezdetben klasszikus PEO-nak megfelelő klinikai és szövettani jellemzőket mutatott, malignitásra utaló jelek nélkül. A teljes klinikai remisszió után hét évvel, a korábbiaktól különböző bőrtünetek jelentkeztek, és mind a szövettani, immunhisztokémiai és flow cytometria vizsgálatok is CTCL-t igazoltak (18).

Torchia és munkatársai egy 170 esetet vizsgáló metaanalízist publikáltak 2010-ben, amelynek egyik célja a betegség epidemiológia, klinikai, szövettani jellegzetességeinek meghatározása volt, emellett vizsgálták a más kórképekkel való összefüggését is. Az összegyűjtött adatok alapján javaslatot tettek egy etiológiai alapú klasszifikációs rendszerre, valamint alkalmazható diagnosztikus kritériumokra (*1. és 2. táblázat*). Amennyiben a klinikai kép PEO-nak felel meg, azonban a szövettan CTCL-képet mutatja, a „papuloerythroderma-szerű CTCL” besorolást javasolták. Azokat az eseteket, amelyekben kiváltó ok (atópiás dermatitis, infekció, malignitás, gyógyszer) azonosítható, „másodlagos papuloerythroderma” néven definiálták. A PEO megnevezést azokban az esetekben javasolták, amelyekben kiváltó ok nem igazolódott (6).

Néhány esettanulmány található az irodalomban, amelyben a klinikai kép, különösen a jellegzetes „deck-chair sign” jelenléte alapján a PEO lehetősége merült fel, azonban a részletes kivizsgálást követően CTCL-t igazoltak szövettan, immunhisztokémia, flow cytometria vagy a T-sejt receptor klonalitás vizsgálatok alapján (19–21).

A papuloerythroderma etiológiai klasszifikációja 2010-ben

Papuloerythroderma of Ofuji [primer (idiopathiás) papuloerythroderma]
 Szekunder (szimptomás) papuloerythroderma
 Atópiás papuloerythroderma
 Paraneoplasziás papuloerythroderma
 Infekció-indukálta papuloerythroderma
 Gyógyszer-indukálta papuloerythroderma
 Papuloerythroderma-szerű CTCL
 Pseudopapuloerythroderma
 Generalizált kiütés vagy erythroderma, pozitív „deck-chair sign”-al, papulák és/vagy szövettani diagnózis nélküli egyéb, nem-CTCL bőrbetegségek

1. táblázat

Torchia és mtsai etiológiai alapú klasszifikációs rendszere

PEO diagnosztikus kritériumai**Szükséges kritériumok**

1. Erythroderma-szerű kiütés, amely konfluáló, lapos, vöröses-barna papulákból áll, utcaköszőrű megjelenéssel
2. Megkímélt bőrredők, hajlatok („deck-chair sign”)
3. Viszketés
4. CTCL szövettani kizárása
5. Kivizsgálás és utánpótlás a dagantokkal, fertőzésekkel, gyógyszerekkel és atópiával való oki kapcsolat kizárására

Kiegészítő minor kritériumok

55 év feletti életkor
Férfi nem
Perifériás és/vagy szöveti eosinophilia
Emelkedett szérumszint IgE
Perifériás lymphopenia

2. táblázat

1-5 kritériumok: primer (idopáthiás) papuloerythroderma (Ofuji), 1-4: szekunder (szimptomás) papuloerythroderma. 1,2,3,5 kritériumok: papuloerythroderma-szerű CTCL

Azokban az esetekben, amelyekben CTCL igazolódott, jelentős többségben voltak a mycosis fungoidesként diagnosztizáltak (6, 20-22). *J.Hur és munkatársai* felvetették annak lehetőségét is, hogy a PEO bizonyos esetekben a mycosis fungoides egy korai változatának felelhet meg (20).

A jelenlegi irodalmi adatok alapján a PEO diagnózisát követően minden esetben indokolt a CTCL irányú részletes kivizsgálás és a szoros obszerváció. A szövettani, immunhisztokémia vizsgálat, T-sejt receptor génátrendeződés vizsgálata és flow cytometria szükséges.

A PEO terápiája

A PEO kezelésére jelenleg nincs egységesen elfogadott terápiás protokoll. A terápia megkezdése előtt fontos tisztázni, hogy a betegséghez társul-e más szisztémás kórkép, bőrbetegség, gyógyszerprovokáció, vagy idiopathiás esetről van-e szó. Amennyiben az etiológiai tényező azonosítható, annak kezelése, illetve a provokáló gyógyszer elhagyása elsődleges. Az idiopathiás esetekben, a terápia megválasztásakor figyelembe kell venni, hogy a betegség elsősorban az idősebb populációt érinti és az esetleges komorbiditások bizonyos kezelési módokat kontraindikálhatnak. A szakirodalmi adatok alapján többféle terápiás megközelítés ismert. Az esetek többségében lokális vagy szisztémás kortikoszteroidot, antihisztaminokat, PUVA vagy UVB terápiát, valamint orális retinoidokat alkalmaztak (9, 23). Ezekre a betegeknek csupán egy része reagált jól, és a kezelés felfüggesztését követően gyakori volt a recidíva (23). Egyes esetekben azathioprint (24), cyclosporin (25, 26), és methotrexatot (27, 28) is sikerrel alkalmaztak.

Ugyanakkor a Th2 és Th22 sejtek valószínűsíthető szerepe új kezelési lehetőségeket vetett fel. A legújabb esettanulmányok a célzott terápiák térnyerését mutatják. Több betegnél is eredményesen alkalmazták az IL-4/IL-13 gátló monoklonális antitestet, a dupilumabot, amely mellett komplett remissziót értek el. A kezelés mellett mellékhatás nem jelentkezett, és a gyógyszer elhagyását követően az utánpótlási időben relapszust sem észleltek (29-31). Egy másik esetismertetésben a szelektív JAK1 inhibitor, upadacitinib is hatékonynak bizonyult (32).

Összefoglalás

A PEO ritka bőrgyógyászati kórkép. Diagnózisa esetén gondolnunk kell a társuló betegségekre, illetve provokáló tényezők lehetőségére. Kiemelten fontos a malignus kórképek felderítése, ami alapos kivizsgálást tesz szükségessé. A CTCL is minden esetben kizárandó. Szövettani, immunhisztokémiai, valamint T-sejt receptor génátrendeződés vizsgálatot, flow cytometriát javasolt végezni. A betegek hosszú távú utánpótlása és rendszeres kontroll vizsgálata elengedhetetlen.

Köszönetnyilvánítás:

Köszönöm Dr. Kuroli Enikőnek, hogy a szövettani felvételt rendelkezésünkre bocsátotta.

IRODALOM

1. *Ofuji S, Furukawa F, Miyachi Y, és mtsai.*: Papuloerythroderma. *Dermatologica*. (1984) 169(3), 125-30. DOI: 10.1159/000249586.
2. *Bognár P. HP, Erős N.*: Papuloerythroderma Ofuji. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. (2012) 88(5), 153-155. DOI: 10.1888/bvsz.2012.88.5.4.
3. *Stehlich G. HJ, Cserhalmi P. és mtsai.*: Papuloerythroderma. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. (1992) 2, 327-328.
4. *Erős N. KZ, Matolcsy A.*: Mycosis fungoides presenting as papuloerythroderma of Ofuji. *J EADV Supplement*. (2004) 1, 7.
5. *Mojzes J. SI*. Papuloerythroderma Ofuji with some unusual features. *Eur J Dermatol* (1995) 5, 36-39.
6. *Torchia D, Miteva M, Hu S, és mtsai.*: Papuloerythroderma 2009: two new cases and systematic review of the worldwide literature 25 years after its identification by Ofuji et al. *Dermatology*. (2010) 220(4), 311-20. DOI: 10.1159/000301915.
7. *Desai K, Miteva M, Romanelli P.*: Papuloerythroderma of Ofuji. *Clin Dermatol*. (2021) 39(2), 248-255. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.10.017.
8. *Apalla Z, Koukouthaki A, Sidiropoulos T, és mtsai.*: Dermoscopy of papuloerythroderma of Ofuji. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. (2019) 35(2), 127-128. DOI: 10.1111/phpp.12441.
9. *Bech-Thomsen N, Thomsen K.*: Ofuji's papuloerythroderma: a study of 17 cases. *Clin Exp Dermatol*. (1998) 23(2), 79-83. DOI: 10.1046/j.1365-2230.1998.00238.x.
10. *Saeki H, Tamaki K.*: Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *J Dermatol Sci*. (2006) 43(2), 75-84. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2006.06.002.
11. *Yamamura R, Murao K, Kubo Y.*: High serum thymus and activation regulated chemokine levels in papuloerythroderma of Ofuji. *J Dermatol*. (2017) 44(2), 214-215. DOI: 10.1111/1346-8138.13463.
12. *Takamura S, Teraki Y.*: Interleukin (IL)-13/IL-22/IL-31 skewing within the skin-homing T-cell population in papuloerythroderma. *J Dermatol*. (2021) 48(9), 1357-1364. DOI: 10.1111/1346-8138.15937.

13. Teraki Y, Inoue Y.: Skin-homing Th2/Th22 cells in papuloerythroderma of Ofuji. *Dermatology*. (2014) 228(4), 326-31. DOI: 10.1159/000358588.
14. Tan TT, Coussens LM.: Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol*. (2007) 19(2), 209-16. DOI: 10.1016/j.coi.2007.01.001.
15. Wang D, Chan MMF, Lee HY.: Papuloerythroderma of Ofuji presenting as a paraneoplastic phenomenon in myelodysplastic syndrome. *Australas J Dermatol*. (2018) 59(2), 155-156. DOI: 10.1111/ajd.12703.
16. Rubio Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, és mtsai.: Tumor microenvironment in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Curr Opin Oncol*. (2016) 28(1), 88-96. DOI: 10.1097/cco.0000000000000243.
17. Mazzetto R, Miceli P, Tartaglia J, és mtsai.: Role of IL-4 and IL-13 in Cutaneous T Cell Lymphoma. *Life (Basel)*. (2024) 9;14(2), DOI: 10.3390/life14020245.
18. Martínez-Barranca ML, Muñoz-Pérez MA, García-Morales I, és mtsai.: Ofuji papuloerythroderma evolving to cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2005) 19(1), 104-6. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.01081.x.
19. Maher AM, Ward CE, Glassman S, és mtsai.: The Importance of Excluding Cutaneous T-Cell Lymphomas in Patients with a Working Diagnosis of Papuloerythroderma of Ofuji: A Case Series. *Case Rep Dermatol*. (2018) 10(1), 46-54. DOI: 10.1159/000487473.
20. Hur J, Seong JY, Choi TS, és mtsai.: Mycosis fungoides presenting as Ofuji's papuloerythroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2002) 16(4), 393-6. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00486.x.
21. Yamada A, Umemoto N, Shimoyamada H, és mtsai.: Deck-chair sign as a diagnostic clue for insidious T-cell lymphoma: An autopsy case of mycosis fungoides. *Leg Med (Tokyo)*. (2023) 65. DOI: 10.1016/j.legalmed.2023.102326.
22. Suh KS, Kim HC, Chae YS, és mtsai.: Ofuji papuloerythroderma associated with follicular mucinosis in mycosis fungoides. *J Dermatol*. (1998) 25(3), 185-9. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1998.tb02377.x.
23. Mufti A, Lytvyn Y, Abduelmula A, és mtsai.: Treatment outcomes in patients with papuloerythroderma of Ofuji: A systematic review. *JAAD Int*. (2021) 3, 18-22. DOI: 10.1016/j.jdin.2021.02.001.
24. Quéméneur T, Ghislain PD, Morant C, és mtsai.: Ofuji's papuloerythroderma: two cases treated with azathioprine. *Ann Dermatol Venereol*. (2002) 129(2), 213-5.
25. Terlikowska-Brzóska A, Paluchowska E, Owczarek W, és mtsai.: Papuloerythroderma of Ofuji in a 41-year-old woman. *Postepy Dermatol Alergol*. (2013) 30(5), 324-8. DOI: 10.5114/pdia.2013.38364.
26. Kasai E, Habe K, Matsushima Y, és mtsai.: Papuloerythroderma of Ofuji associated with sternoclavicular arthritis and successful treatment with cyclosporine. *JAAD Case Rep*. (2022) 27, 70-74. DOI: 10.1016/j.jdc.2022.07.004.
27. Qureshi F, Hughes AJ, Natkunarajah J.: Methotrexate for papuloerythroderma of Ofuji. *Clin Exp Dermatol*. (2020) 45(2), 241-243. DOI: 10.1111/ced.13997.
28. Balestri R, Magnano M, Rech G, és mtsai.: Long-term use of methotrexate in Papuloerythroderma of Ofuji. *Dermatol Ther*. (2020) 33(2), 13219. DOI: 10.1111/dth.13219.
29. Teraki Y, Taguchi R, Takamura S, és mtsai.: Use of Dupilumab in the Treatment of Papuloerythroderma of Ofuji. *JAMA Dermatol*. (2019) 155(8), 979-980. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.0946.
30. Vanhaecke C, Gusdorf L, Viguier M.: Long-term Efficacy of Dupilumab in Papulo-erythroderma of Ofuji. *Acta Derm Venereol*. (2024) 104, 40220. DOI: 10.2340/actadv.v104.40220.
31. Adeuyan O, Trager MH, Gordon ER, és mtsai.: A unique case of paraneoplastic lymphomatoid Papuloerythroderma of Ofuji with atypical clinical features. *JAAD Case Rep*. (2024) 50, 102-107. DOI: 10.1016/j.jdc.2024.02.009.
32. Lei K, Zhao J.: A case of papuloerythroderma of Ofuji treated with upadacitinib. *JAAD Case Rep*. (2025) 55, 80-82. DOI: 10.1016/j.jdc.2024.11.021.

Érkezett: 2025.08.01.

Közlésre elfogadva: 2025.08.19.