

Demodex speciestek kimutatása papulo-pustulosus rosaceában I. Klinikai kép és diagnózis

Demonstration of *Demodex* species in papulopustular rosacea I. Clinical symptoms and diagnostic methods

VERES GÁBOR DR.¹, HORVÁTH ATTILA DR.²

Magánpraxis, Budaörs¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők papulopustulosus rosacea tüneteivel jelentkező betegeknel, fél éves időtartamban vizsgálták a *Demodex* fajok előfordulását. Ehhez azonnal elvégezhető, natív mikroszkópos módszert alkalmaztak.

A kórisme felállítása a demodicosis nemzetközileg elfogadott diagnosztikus kritériumai alapján történt. A betegeket egy hónapig kezelték a szakirodalom által acaricidnek véleményezett, 5%-os permethrin krémmel. Ezután ismételt mikroszkópos vizsgálat alapján véleményezték az atkaölő hatást.

A vizsgálatok arra utalnak, hogy a permethrin krém acaricid hatása viszonylag csekély, jóllehet, a kis eset-szám, valamint a viszonylag rövid kezelési idő, messzemenő következtetések levonását nem teszi lehetővé.

A demodicosis terápiás nehézségei további, esetleg csak külföldről beszerezhető szerekkel végzendő vizsgálatokat tesznek szükségessé.

A szerzők az első részben a demodicosis tünettanát és a kimutatására alkalmas vizsgálati módszereket tekintik át.

Kulcsszavak:
demodicosis - direct mikroszkópos vizsgálat -
kezelés

SUMMARY

The authors tried to detect *Demodex* spp. in all patients presented with papulopustular rosacea during a half year. They used simple, immediately available native microscopic examination.

The internationally accepted diagnostic criteria of demodicosis were adopted. The patients were treated with permethrin 5% cream, which regarded as acaricidal according to the literature. After one month, the insecticide activity of the treatment was measured by microscopic examination.

It was concluded, that permethrin cream has a weak acaricidal activity for demodex mites, but considering the relatively small size of the patient group and short treatment period, far-reaching conclusions were not made.

The therapeutic difficulties of demodicosis make further investigations necessary with treatments possibly only available from abroad.

In the first part, the authors discuss the clinical symptoms and the available diagnostic methods of demodicosis.

Key words:
demodicosis - direct microscopic examination
- treatment

Mint az irodalomjegyzékből is kitűnik, a demodicosis az utóbbi években ismét a bőrgyógyászati kutatás látókörébe került. Erre elsősorban belga (5, 6, 13, 23), és török (4, 10, 11, 20, 24) szerzők klinikai vizsgálatai utalnak.

Közleményünkben a témával kapcsolatos ismereteket és saját vizsgálatainkat foglaljuk össze. Elsőként az ötletadó köresetet ismertetjük.

Esetbemutató

Az 51 éves férfit először 2004-ben, budapesti bőr-nemibeteg gondozóban, rosacea diagnózissal kezelték. 2009-ben a kórisme akne, és seborrhoeás dermatitis-re módosult. Egy évig ung. Elocom® és ung. Nizoral® kezelésben részesült.

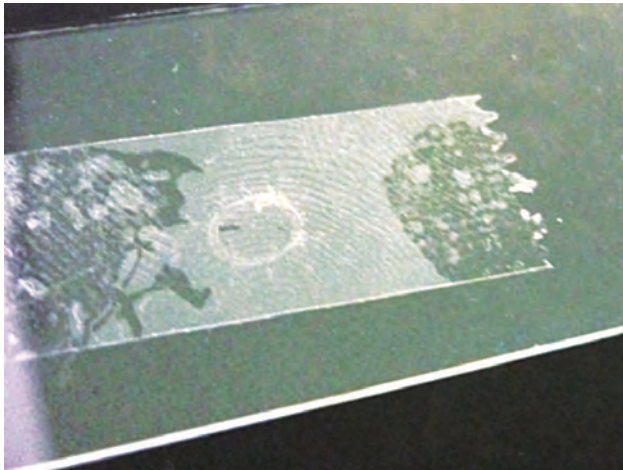
Rendelőnkben 2010. márciusban jelentkezett. Bőrbetegségét rosaceának véleményeztük. A kortikoszteroid kezelést elhagytuk, napi 2x1caps. Doxycyclint® kezdtünk, amit szakaszosan, részben házi-orvosa által felírva, fél évig szedett.

2010. októberben mindkét arcfélre, orrcsúcsra terjedő, exsudatív, papulopustulosus tünetekkel jelentkezett ismét. A klinikai kép alapján demodicosis lehetősége merült fel (1. ábra), melynek igazolására, bőrfertőtlenítés után egy papulát Volkmann kanállal leka-



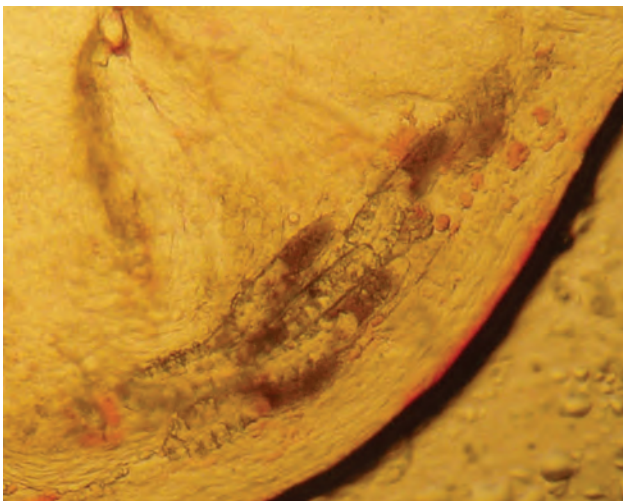
1. ábra

A bal arcfélre lokalizálódó papulopustulosus tünetek
51 éves férfi arcán



2. ábra

A cellux csíkot – rajta a Volkmann kanál lenyomatával –
tárgylemezre nyomjuk



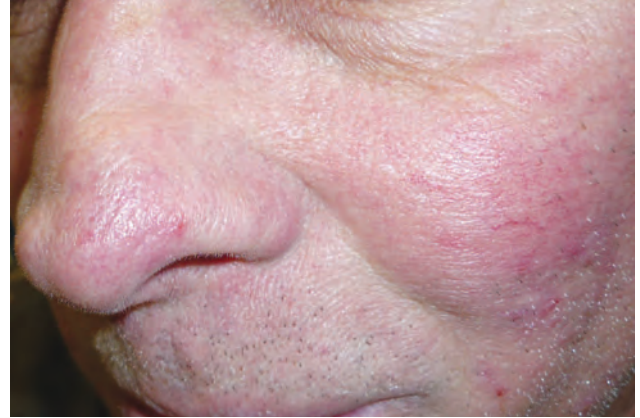
3. ábra

A mintában nagyszámú *Demodex* atka

partunk, és a kaparékot cellux csíkra helyeztük. A cellux csíkot tárgylemezre ragasztva, (2. ábra) a mintát natívan, süllyesített kondenzorral, 100x és 400x nagyítással, fénymikroszkóppal vizsgáltuk (3. ábra). A készítményben nagyszámú *Demodex* atka volt látható.

Irodalmi adatok alapján permethrin 5% krém (Infectoscab®) kezelést kezdtünk, amit a beteg esténként fél óráig alkalmazott, majd lemosta.

Az egy hetes kontroll vizsgálatnál a klinikai tünetek javulását észleltük (4. ábra). Mivel a mikroszkópos vizsgálat élő atkák jelenlétét igazolta, ezért kezelés folytatását javasoltuk, a továbbiakban egész éjszakai időtartamban.



4. ábra

1 hetes kezelés során a klinikai tünetek javultak

A két hetes kontroll keretében vizsgált klinikai, és mikroszkópos kép az előzővel megegyezett, ezért a lokális kezelést a beteg kérésére Doxycyclinnel® egészítettük ki.

***Demodex* okozta megbetegedések jellemzői, kivizsgálás, kezelés**

A *Demodex* biológiája

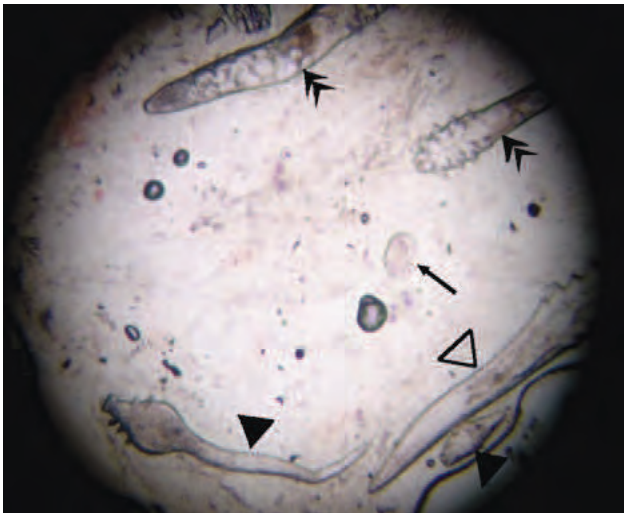
Az emlősök szórtüsző atkái a *Demodex* genusba tartoznak. A fertőzés a tünetes kutyáknál a legelterjedtebb, de a tünetmentes hordozás is gyakori. Kórokozó a *Demodex canis*. Kolonizáció a szoptatás során történik. Az atka faggyúval, és a szórtüsző hámszejteivel táplálkozik (1).

A humán szórtüsző atkát *Simon* írta le 1842-ben (2). *Spickett* 1961-ben sikeresen tenyésztett néhány egyedat emberi faggyúban, és tanulmányozta életciklusukat (3). Ezen atka a leggyakoribb emberi ektoparazita, lényegében a „normál bőrfauna” része. A kolonizáció újszülött korban, testi érintkezéssel történik. Pubertás korig alacsony egyedszámmal, de testszerte megtalálható. Idős korra a prevalencia 100%-ra emelkedik, elsősorban a bőr seborrhoeás folliculusaiban, továbbá a mamilla, penis, mons pubis területén, hallójáratban, sőt, Fordyce állapotban, a buccalis nyálkahártya ectopiás faggyúmirigyekben is (4).

A *Demodex* denzitás (Dd) normál értéke: < 5 atka/cm² (5).

Két, emberre adaptált faj ismert:

- ***Demodex folliculorum***: nagy egyedszámban, elsősorban a seborrhoeás területeken fordul elő, a szórtüszőnek főleg az infundibuláris részét népesíti be.
- ***Demodex brevis***: kisebb egyedszámban, testszerte megtalálható, a szórtüsző mélyebb részén, faggyúmirigyekben (4), Meibom-mirigyekben (6).



5. ábra

Sokféle fejlődési alak egy látótérben: ↑ pete, ▲ lárvá, Δ nimfa, » kifejlett rovar

Az atkák fejlődési alakjainak ismerete a diagnózis, a terápia nyomon követése, a kezelés atka-szaporodást gátló hatásának megítélésében fontos.

Az 5. ábrán egy sikertelen Infectoscab® kezelésben részesült beteg 4. hetes kontrollja során kimutatott változatos fejlődési alakok láthatók (5. ábra). Az atka szaporodási ciklusa 15 nap, ezért élő lárvá kimutatása a két hetes, vagy még későbbi kontroll vizsgálatnál arra utal, hogy az Infectoscab® nem gátolta az atka szaporodását.

A *Demodex* humán kóroki szerepe

A *Demodex* emberi kórokozó szerepe bizonyos kórképekben vitatott, más esetekben egyértelműen igazolt.

Az atka kóroki szerepének bizonyítása nehéz. Mivel idősebb embereknél a folliculusok atka-denzitása egyébként is magas, a demodex jelenléte nem feltétlenül jelenti azt, hogy kórokozó.

Ha igazoltan patogén, kérdés, hogy kizárólag az atka felelős-e a tünetekért, vagy más tényezővel kiegészülve, társ-kóroki szerepe van. Felmerül az is, hogy az atka egyes baktériumok terjesztésében vektorként szerepel, például a *Bacillus oleronius* és *Wolbachia* fajok átvitelében (1).

Lehetséges, hogy az atka jelenléte pusztán kockázati tényezőt jelent, magában hordozva a túlszaporodás veszélyét, ami bizonyos körülmények fennállása esetén bekövetkezik: a sok atka elzárja a szőrtüszőt, blokkolja a faggyú szabad kiáramlását (7).

Az atka-egyedszámot a celluláris immunitás kontrollálja (9). Bizonyítottnak tekinthető, hogy immunszupprimált betegeknek **opportunistá patogén** szerepe van. Az immunszuppresszió lehet *lokális*, mint az elhúzódó helyi szteroid (10), calcineurin gátló, PUVA (ritkábban UVB) kezelés következménye (11), vagy *szisztémás*, például szisztémás szteroid kezelés esetén.

Mielocitás leukémiában, gyermekkori limfómában különösen súlyos, generalizált tüneteket írtak le, nagyszámú atka jelenlétével. A HIV/AIDS betegekben jól ismert „pa-

pular pruritic eruption” esetében is magas *Demodex* denzitást találtak (12). A papulák nemcsak az arcon, de a mellkas és hát területén is megjelenhetnek, és ivermectin-re jól reagálnak.

Fontos az acaricid kezelésre adott terápiás válasz megfelelő értékelése. A tünetek kizárólag rovarölő-szerre történő javulása, az adott kórképben, a patogén szerep mellett szól.

A *Demodex* okozta kórképeket összefoglalóan **demodicosis**nak nevezzük. Gyakorisága, mivel kevés a széleskörű epidemiológiai vizsgálat, nem ismert. Valószínűleg jelentős az aluldiagnosztizáltság. *Forton* vizsgálatai szerint tíz európai bőrgyógyászból kettő soha nem állította fel ezt a diagnózist (13).

Ayres & Ayres 1961-ben hívták fel a figyelmet a *Demodex* atkák humán patogén tulajdonságára (14).

Az általuk elsőként leírt **rosacea-like demodicosis** jellemzői:

- superficiais pustulák, papulovesiculák aszimmetrikus eloszlásban az orcákon, perioralisán, orrháton, és száraz, hámló arcbőr
- a rosaceában egyébként típusos flushing, háttér-erythema, teleangiectasiák és fényérzékenység sokszor hiányoznak, az arc jellemzően seborrhoeás
- hirtelen kezdet, gyors progresszió;
- a kórelőzményben gyakran szerepel elhúzódó lokális szteroid kezelés – a szteroid rosacea esetek egy része minden bizonnyal demodicosis.

Ugyancsak *Ayres & Ayres* írták le a **pityriasis folliculorum** nevű tünetegyüttest, melyre follicularis spiculumok (atkák tömege és szaru alkotja), diffúz, nem fénylő arci erythema, hámlás, és heves viszketés jellemző (14). A *Demodex* denzitás kiugróan magas (4), melynek okát a későbbiekben ismertetjük.

A két klasszikus demodicosis kórkép középkorú nőknél (7) és HLA-Cw2 és -Cw4 fenotípusú egyének esetében (8, 15, 16) gyakrabban fordul elő.

A két klasszikus kórformában a *Demodex* és az immunrendszer komplex kapcsolatát elemzi *Forton* 2012. évben közzétett review-közleménye (5).

Feltevése szerint a **pityriasis folliculorum** (PF) a **rosacea-like demodicosis** (RLD) egyfajta előalakja, a betegek átlagéletkora is alacsonyabb. Vizsgálatai szerint PF-ben sokkal magasabb *Demodex* denzitás mérhető, mint RLD-ben, míg a gyulladásos tünetek lényegesen enyhébbek. Ennek oka, hogy PF-ben minimális az atka elleni immunválasz. A folliculust zsúfolásig kitöltő atkák follicularis hámra kifejtett microabrasív hatása okozza, hogy az arcbőr irritált, érdes, viszket.

Amikor az atkák áttörnek a follicularis basalis membránt, hirtelen, klinikailag heves gyulladásban megnyilvánuló immunválasz lép fel, és kialakul a RLD. Az immunreakció a *Demodex* denzitást csökkenti, ugyanakkor az atkákat teljesen eliminálni nem képes. Utóbbit jelzi a granulomák megjelenése, melyek szövettanilag nemcsak granulomatosis, de papulopustulosus, sőt erythemato-teleangiectaticus rosaceában is megfigyelhetők.

A *Demodex* patogén szerepe az alábbi kórképekben elfogadott (13, 16, 17, 18):

- granulomatosus rosacea/granulomatosus perioralis dermatitis
- *Demodex* abscessus
- mamilla demodicosis
- fejbőr demodicosis: favus-szerű pikkelyek, alopecia
- otitis externa tüneteként krónikus hallójáratí viszketés, myringitis, blepharitis.

Az atka patogenitása felmerül, de még nem igazolt:

- seborrhoeás dermatitis
- folliculitis
- pruritus faciei
- transitoricus acantholyticus dermatosis (TAD) – egy TAD-os betegnél mi is kimutattuk.

A *Demodex* kimutatása

Demodicosis gyanúja esetén törekednünk kell az atka, vagy egyes fejlődési alakok kimutatására. Izraeli szerzők szerint dermatoszkóppal látható a potrohvégek kiemelkedése a szőrtüszőből – ebben nem sikerült gyakorlatot szereznünk (19).

A mikroszkópos módszerek specificitása 98%, szenzitivitása csak 55% (20) a demodicosis kimutatására. Elvileg minden bőrgyógyászati rendelő tartozéka a (sötétlátóteres vizsgálatra is alkalmas) mikroszkóp. Ezzel nemcsak STD-betegek ellátása válik lehetővé, de alkalmas egyéb diagnosztikus eljárásokra is: Tzanck-kenet, baktériumok, gombák (cellux, kaparéék), rühatka, tetű kimutatása stb. Mindenféleképpen indokolt, hogy a mikroszkópos vizsgálatot a *Demodex* kimutatására is kiterjesszük!

A *Demodex* atkák egyszerűen és gyorsan kimutathatók, de fontos, hogy csak klinikailag gyanús esetekből végezzük, különben szükségtelenül meghosszabbodik a betegvizsgálat, és a beteget is feleslegesen terheljük. Más kérdés, ha kísérleti jelleggel veszünk kaparéékat egyéb kórképekben (pl. TAD), de ehhez a beteg külön felvilágosítása és beleegyezése szükséges.

Ha a standard 1 cm²-es területet vizsgáljuk, ún. *Demodex* denzitást (Dd) is mérhetünk, kizárva az álpozitív eseteket. A *Demodex* mikroszkópos kimutatása nem jelent egyet a demodicosis diagnózisával, elengedhetetlen a standardizálás!

A legáltalánosabban elfogadott diagnosztikus kritériumok, mellyel a demodicosis diagnózisa igazolható:

- megfelelő klinikai kép (pl. papulopustulosus rosacea)
- Dd > 5 élő atka/cm²
- szövettani mintában (punch, excisio stb.) intakt demodex látható a dermisben

Az atka mikroszkópos kimutatására

a három legjobb vizsgálati mód a 1. standardizált bőrfelszín-biopsia (standardized skin surface biopsy – SSSB), 2. direkt mikroszkópos (DME) és 3. szövettani vizsgálat:

Ad 1. SSSB - standardizált bőrfelszín-biopsia - (cianoakrilát teszt) (20)

- a bőrfelszín és egy tárgylemez zsírtalanítása, 1 cm² terület bejelölése a bőrön és a lemezen alkoholos filctollal
- a tárgylemez felragasztása a bőrfelszínre pillanatra-gasztóval (Loctite®) 1 percig, majd óvatos leválasztása
- a tárgylemez tisztítása immerziós olajjal, fedés fedőlemezzel
- mikroszkópos vizsgálat: 40x, 100x, a mozgás vizsgálatára: 100x, 400x nagyítással

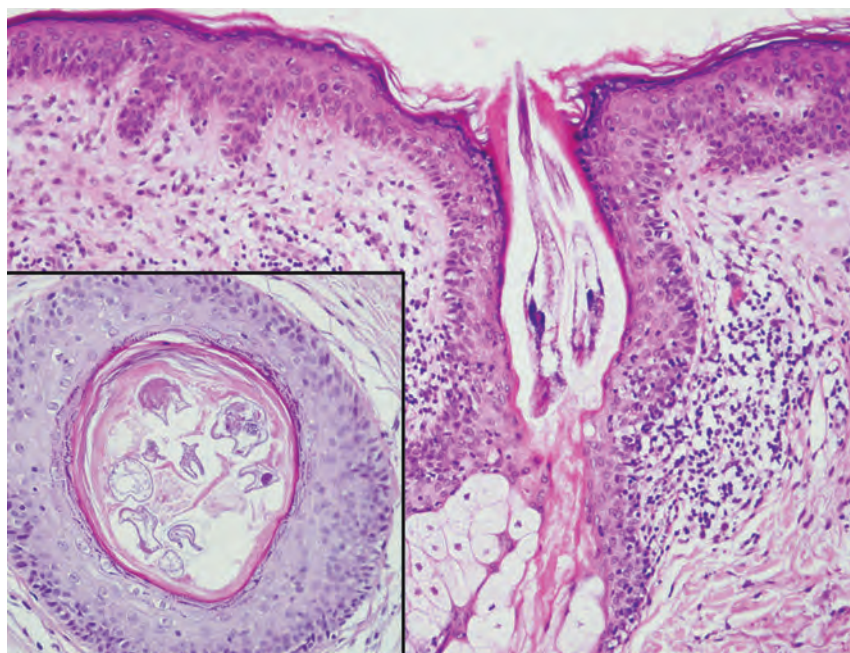
Ad 2. DME direkt mikroszkópos vizsgálat (kevésbé invazív, de kevésbé szenzitív)

- a klinikailag leggyanúsabb területen (arc, homlok, áll stb.)
- 1 cm² területet hüvelyk- és mutatóujjunk közé fogunk, majd
- szike tompa végével, vagy Volkmann kanállal kaparéékat veszünk (faggyú, follicularis hiperkeratózis, és interfollicularis bőr kaparééka, pustula)
- tárgylemezre tesszük, tetejére glicerint cseppentünk
- stüllesztett kondenzorral vizsgáljuk

Fontos, hogy az eljárás standardizált legyen (1 cm² felületről! - nem innen-onnan összekapart).

Negatív esetben azonnal ismételjük meg a vizsgálatot, ugyanarról a helyről. Az első, és a kezelést követő kontroll DME vizsgálatot lehetőleg azonos vizsgáló végezze.

A mintavétel és a mikroszkópos vizsgálat között legfeljebb négy óra telhet el, ezt követően az atkák mozgása



6. ábra

Demodicosis szövettani képe (Dr. Iványi András szívességéből)

már nem értékelhető (6). Csepegtethetünk a készítményre metilénkékét, mely szépen kirajzolja az atka körvonalait (21).

Egyéb módszerek is vannak, melyekben ki-ki gyakorlatot szerezhet: *ragasztószalag, bőrkaparék, folliculus ki-nyomása*, ill. kutatási célokra – nem az arcról – punch biopsia (22). A módszertől is függ a mért Dd, de fontos, hogy 5 atka/cm² alatt nem beszélhetünk demodicosisról.

3. Szövetteni kimutatás

A demodicosis diagnózis felállításához a szövetten nem számít rutin vizsgálatnak, azonban kérdéses esetben, vagy

más okból végzett biopsziás mintában mellékleletként 10-42%-ban (4) észlelhető szórtüsző-atkák jelenléte – főként az arc folliculusaiban.

A demodicosis szövettani jellemzői (7) (6. ábra):

- tág infundibulum, follicularis hyperkeratosis
- perifollicularis/perivascularis sűrű lymphocytás infiltrátum, neutrofilek
- demodicosis gravis: dermisben elsajtosodó granuloma többmagvú idegentest-típusú óriássejtekkel, atka fragmentumokat tartalmazó fagocitákkal
- *Demodex* az infundibulumban, faggyúmirigyekben és – amit pathognomicus, – a dermisben (7).

A közlemény második része az 55. oldaltól olvasható.