Novartis tillsammans med kursrådet inbjuder till

Fortbildningskurs för dermatologer

Bergendal, Sollentuna

6-7 februari och 6-7 november 2025

Dermoscopy: the terminology we use

Vincenzo Piccolo, MD
Pediatric dermatology
University of Campania
Naples, Italy
piccolo.vincenzo@gmail.com
+393281859403

Co-Chair Task Force Pediatric Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology

EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY & VENEREOLOGY

Main references

ORIGINAL ARTICLE

Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy

Harald Kittler, MD,[a] Ashfaq A. Marghoob, MD,[b] Giuseppe Argenziano, MD,[c] Cristina Carrera, MD,[d] Clara Curiel-Lewandrowski, MD,[e] Rainer Hofmann-Wellenhof, MD,[f] Josep Malvehy, MD,[d] Scott Menzies, MBBS,[g] Susana Puig, MD,[d] Harold Rabinovitz, MD,[h] Wilhelm Stolz, MD,[i] Toshiaki Saida, MD,[j] H. Peter Soyer, MD,[k] Eliot Siegel, MD,[l] William V. Stoecker, MD,[m] Alon Scope, MD,[b,n] Masaru Tanaka, MD,[o] Luc Thomas, MD,[p] Philipp Tschandl, MD,[a] Iris Zalaudek, MD,[f] and Allan Halpern, MD[b]

Vienna and Graz, Austria; New York, New York; Reggio Emilia, Italy; Barcelona, Spain; Tucson, Arizona; Camperdown and Brisbane, Australia; Plantation, Florida; Munich, Germany; Matsumoto, Japan; Baltimore, Maryland; Columbia, Missouri; Tel Aviv, Israel; Tokyo, Japan; and Lyon, France

Background: Evolving dermoscopic terminology motivated us to initiate a new consensus.

Objective: We sought to establish a dictionary of standardized terms.

Methods: We reviewed the medical literature, conducted a survey, and convened a discussion among experts.

Results: Two competitive terminologies exist, a more metaphoric terminology that includes numerous terms and a descriptive terminology based on 5 basic terms. In a survey among members of the International Society of Dermoscopy (IDS) 23.5% (n = 201) participants preferentially use descriptive terminology, 20.1% (n = 172) use metaphoric terminology, and 484 (56.5%) use both. More participants who had been initially trained by metaphoric terminology prefer using descriptive terminology than vice versa (9.7% vs 2.6%, $P < .001$). Most new terms that were published since the last consensus conference in 2003 were unknown to the majority of the participants. There was uniform consensus that both terminologies are suitable, that metaphoric terms need definitions, that synonyms should be avoided, and that the creation of new metaphoric terms should be discouraged. The expert panel proposed a dictionary of standardized terms taking account of metaphoric and descriptive terms.

Limitations: A consensus seeks a workable compromise but does not guarantee its implementation.

Conclusion: The new consensus provides a revised framework of standardized terms to enhance the consistent use of dermoscopic terminology. (J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

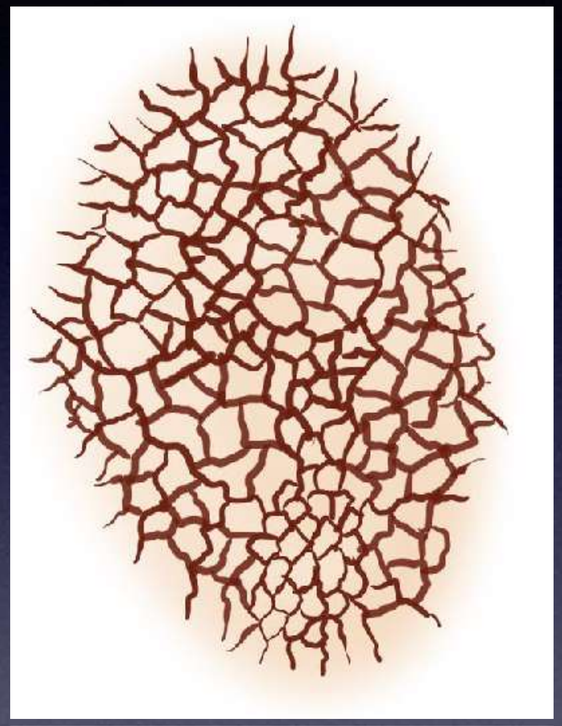
Key words: consensus; dermatoscopy; melanoma; nevi; noninvasive diagnosis; nonmelanoma skin cancer; pigmented skin lesions; terminology.

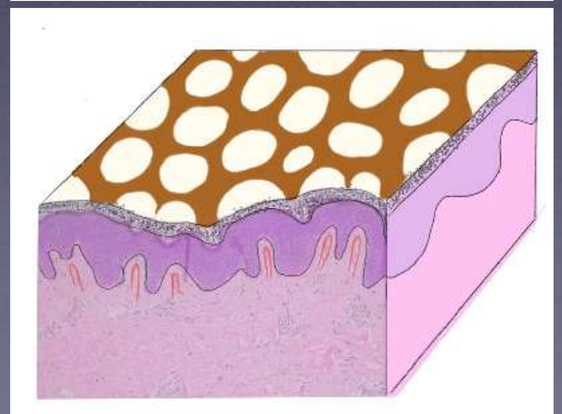
dermoscopedia

CAPSULE SUMMARY

- Dermoscopy is a widely used diagnostic technique with a distinct technical language.
- We established a standardized dictionary of suitable terms and harmonized metaphoric and descriptive terminology.
- The consensus will serve as a guideline for those who use dermoscopy and will enhance the consistent use of dermoscopic terminology in every day practice, research, and training.

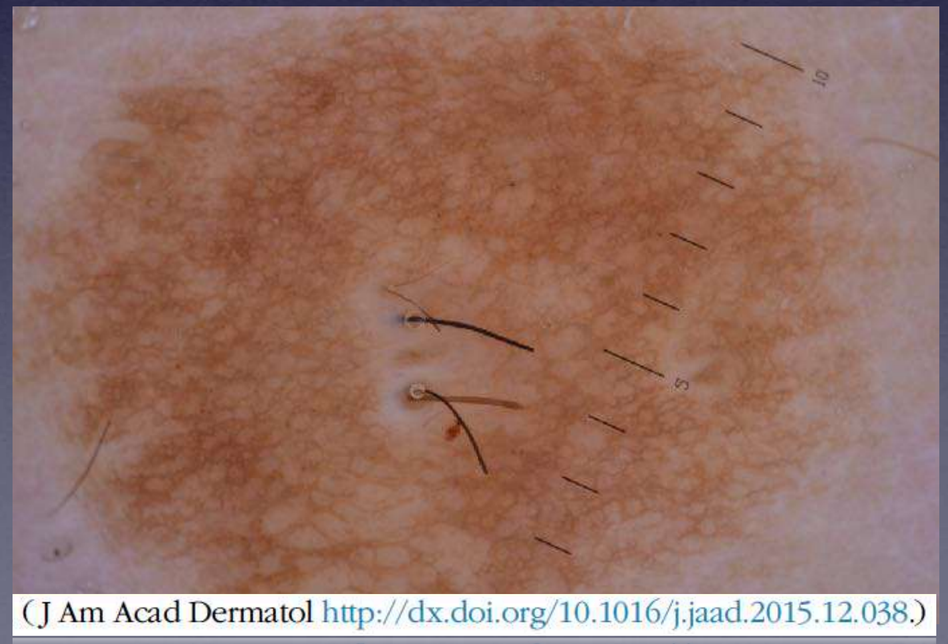
Pigment network	Gridlike pattern consisting of interconnecting pigmented lines surrounding hypopigmented holes
Typical pigment network	Network with minimal variability in the color, thickness, and spacing of the lines; symmetrically distributed





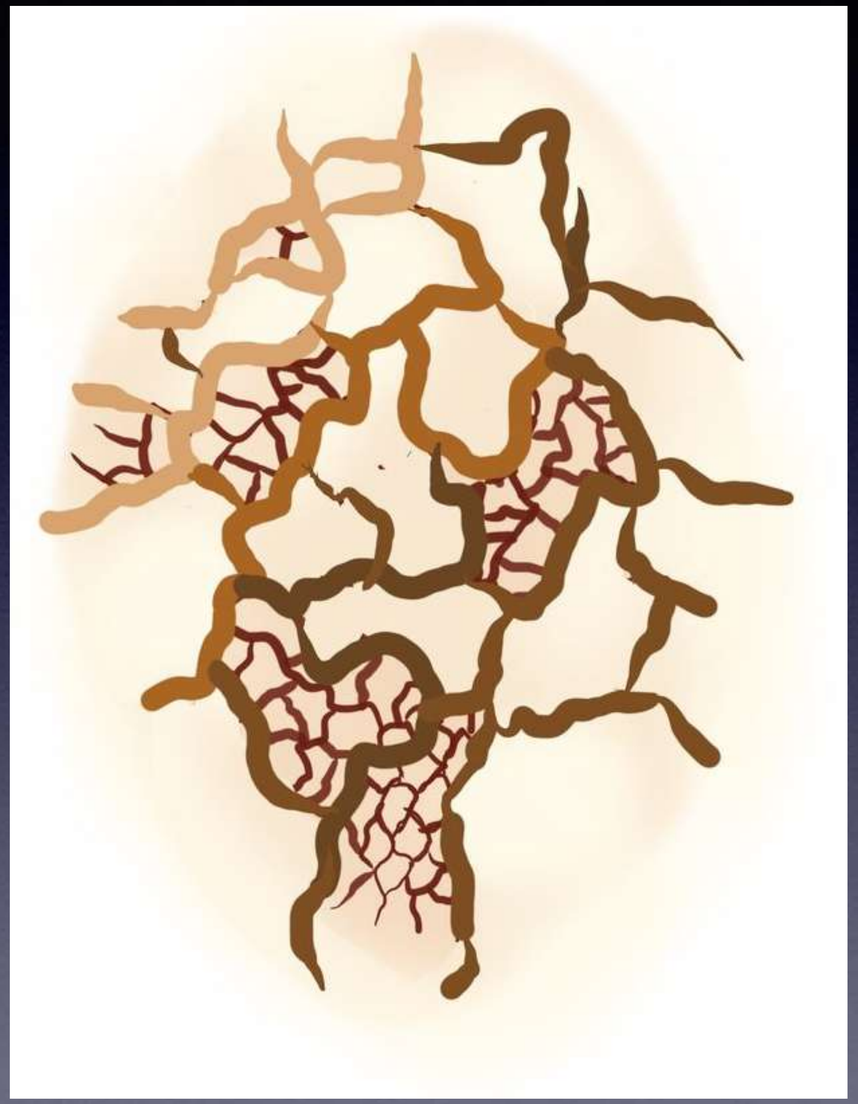
Typical network

The anatomic basis of the pigment network is melanin in keratinocytes or in melanocytes along the DEJ, representing the way the rete ridge pattern of the epidermis appears when viewed in the horizontal plane.
The lines of the typical network correspond to pigment in the rete ridges, that are relatively uniform in width and equidistant from each other. The less-pigmented “holes” of the network correspond to tips of the dermal papillae and the overlying suprapapillary plates of the epidermis.



Atypical pigment network

Network with increased variability in the color, thickness, and spacing of the lines of the network; asymmetrically distributed; gray color



Atypical network

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

dermoscopedia

On histolopathology, the irregular lines of an atypical network correspond to variation in the width, length, and spacing of the rete ridges due to variation in the size, spacing, and tendency to confluence of melanocytic nests. Rete ridges that are elongated and widened by larger junctional nests of melanocytes would appear as darker and wider lines on dermoscopy

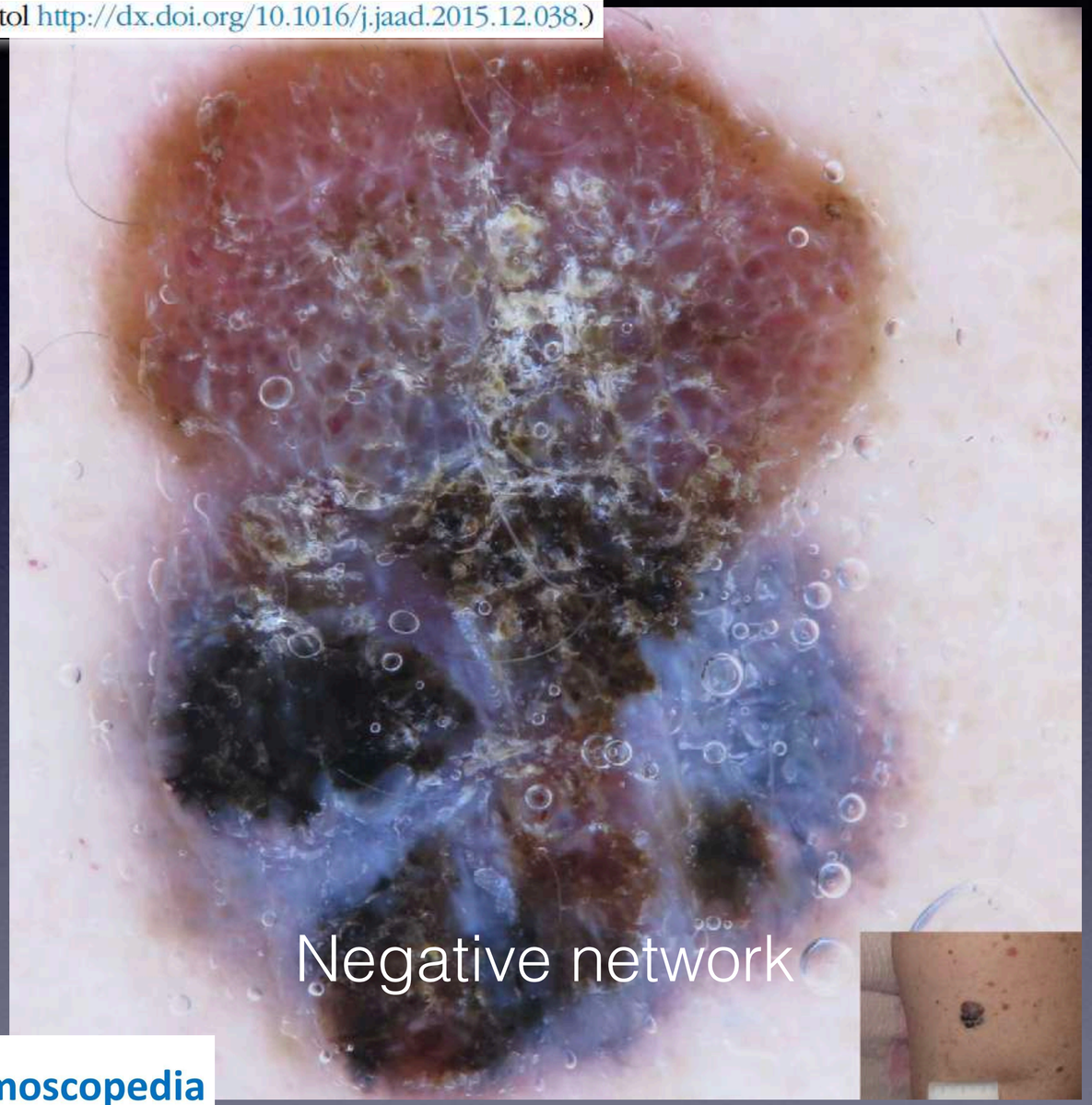
The atypical network is irregularly meshed with lines that vary in width and degree of pigmentation and with “holes” that are heterogeneous in area and shape. An atypical network shows foci with broader and darker pigmented lines; the network often ends abruptly at the lesion’s periphery. An atypical network within a lesion may also appear perturbed and broken up, a finding referred to as “branched streaks”.

dermoscopedia

Negative network

Serpiginous interconnecting broadened hypopigmented lines that surround elongated and curvilinear globules

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

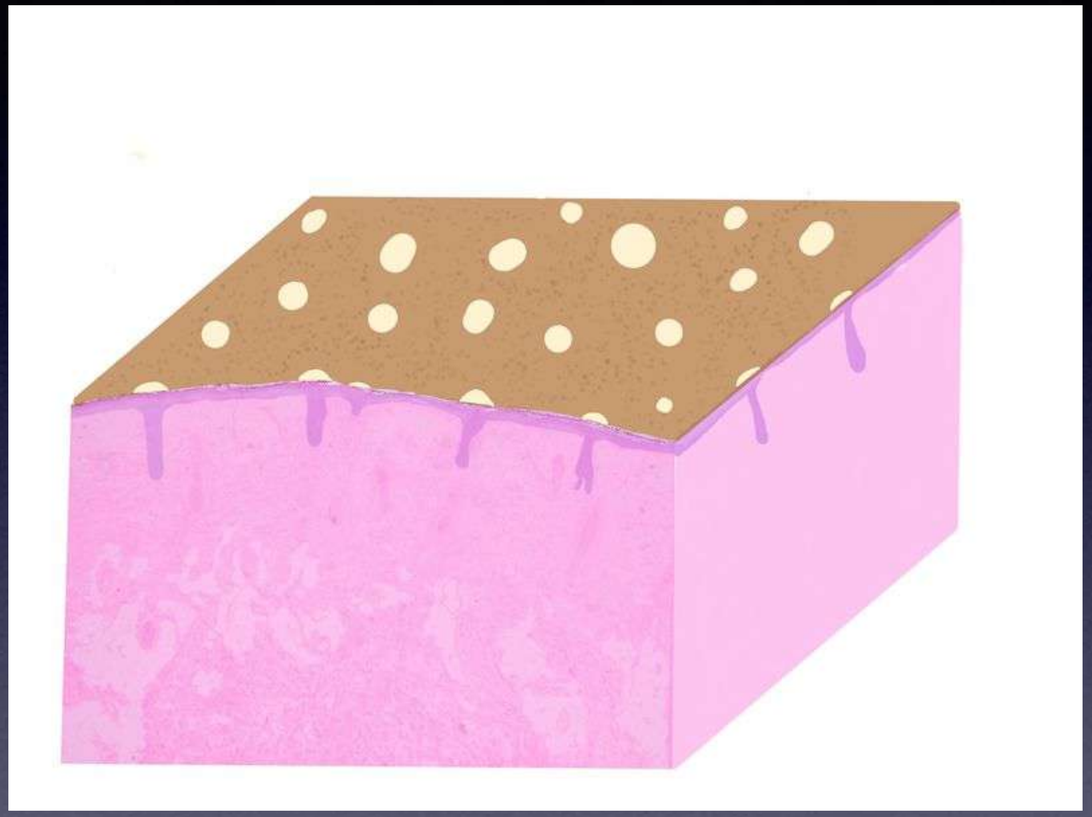


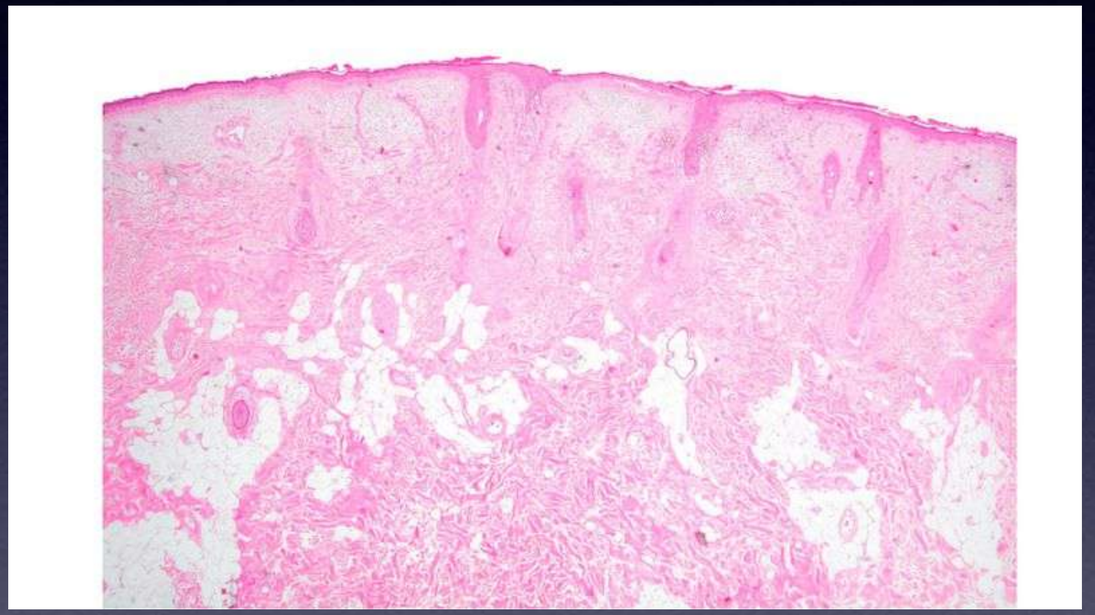
The negative network appears to correspond to thin elongated rete ridges accompanied by large melanocytic nests within a widened papillary dermis or to bridging of rete ridges.

Pseudonetwork	A structureless pigment area interrupted by nonpigmented adnexal openings

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Pseudonetwork



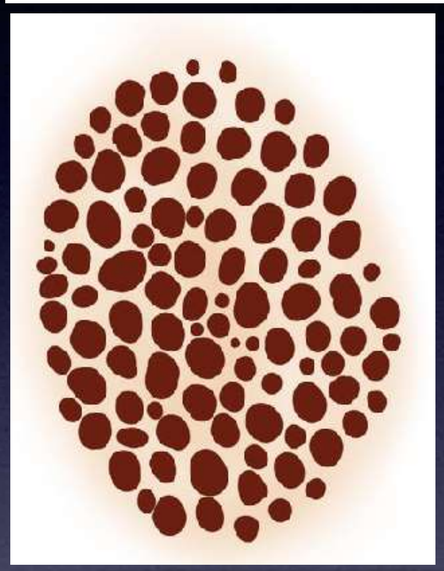


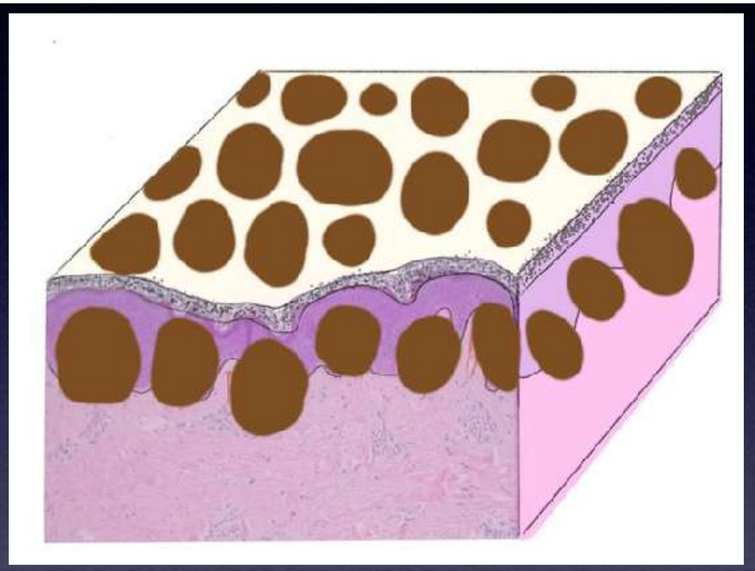
The anatomy of the rete ridge pattern of the face differs from that of non-facial skin, and is usually flatter. Accordingly, the pigment network is usually absent in these locations and is replaced by a pseudonetwork pattern. The "holes" in the pigmented epidermis correspond histologically to adnexal openings, such as sebaceous glands, hair follicles or sweat glands.

dermoscopedia

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

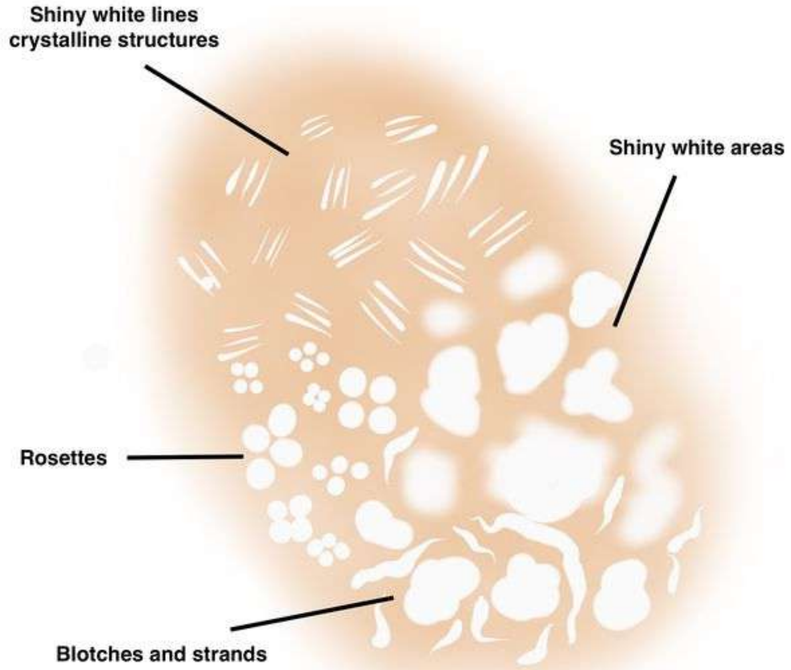
Globules	
Regular	Globules with minimal variability in their color, size, and shape
Cobblestones	Polygonal globules symmetrically distributed throughout lesion
Rim of brown globules	Globules distributed at the periphery of lesion
Irregular	Globules with variability in color, size, shape, or spacing and distributed in an asymmetric fashion





Globules are symmetrical, round to oval, well-demarcated structures with a diameter that is larger than 0.1 mm. They usually correspond to nests of pigmented benign or malignant melanocytes situated in the lower epidermis, at the DEJ, or in the papillary dermis. On occasion globules may correspond to large clumps of melanin, melanophages, or pigmented milia cysts. Like dots, the color of globules may be brown, black, blue-gray, or red. The significance of these colors is the same as discussed for dots. White globules correspond to melanocytes undergoing balloon cell changes. Both dots and globules may occur in nevi as well as in melanoma. In nevi, the globules are uniform in size, shape, and color (mostly brown), and are either: (1) evenly distributed in the lesion; (2) mostly present at its center, surrounded by a network; (3) uniformly distributed throughout the nevus; or (4) circumstantially along the entire perimeter of the nevus, which correspond to a horizontal growing phase, that can occur either in a growing nevus or in a superficial spreading melanoma.

Shiny white structures	
Shiny white streaks	Short discrete white lines oriented parallel and orthogonal (perpendicular) to each other seen only under polarized dermoscopy
Shiny white blotches and strands	White structures in the form of circles, oval structures, or large structureless areas that are bright-white longer and less well-defined lines oriented parallel or distributed haphazardly, or forming blotches (shiny white clods); seen only under polarized dermoscopy



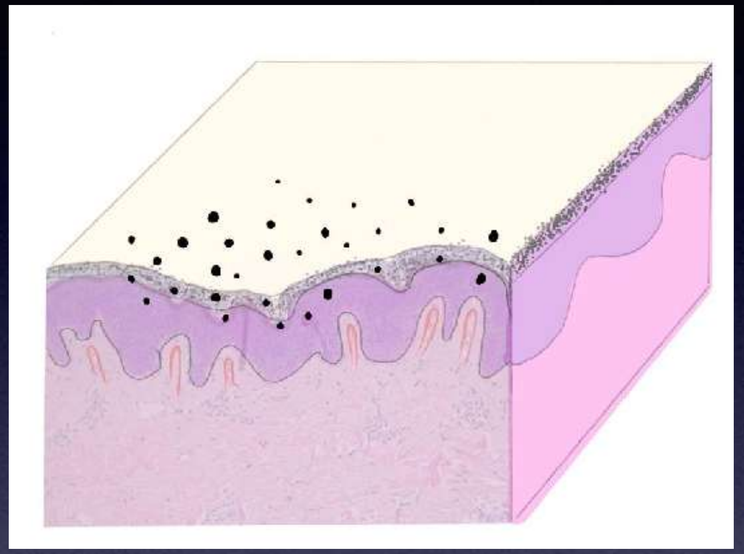
These structures correlate histopathologically with altered collagen in the dermis (fibrosis). The birefringent properties of collagen bundles cause rapid randomization of polarized light. This is the reason collagen appears bright white and more conspicuous under polarized dermoscopy

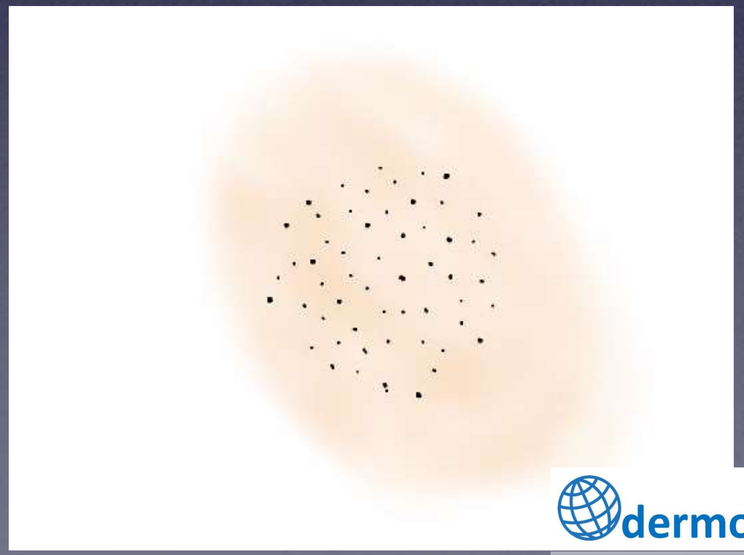
Shiny white structures

dermoscopedia

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Dots are small, round structures of less than 0.1 mm in diameter (similar to the diameter of a terminal hair follicle), that correlate with blood vessels or melanin pigment. When blood vessels appear as dots, their color is red; however, when the underlying structure is melanin, their color ranges from black, brown, to blue-gray depending on the depth and concentration of the melanin in the skin (Tyndall effect).





(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Black dots

melanin pigment accumulation in the stratum corneum; usually found overlying the grid lines of the pigmented network and they can easily be tape stripped off the skin.

Brown dots

focal melanin accumulations at the DEJ or spinous layer and they usually correspond histologically to small junctional melanocytic nests. The dots, resulting from nevus nests located at the tips of rete ridges, tend to be situated overlying the network lines.

Although on rare occasions brown dots can be tape stripped off the skin, most brown dots cannot be removed via tape stripping.

Black or brown dots may appear after acute ultraviolet exposure; however, these dots tend to disappear over time. It is interesting to note that many non–ultraviolet-induced dots that are successfully tape stripped off the skin reappear with time.

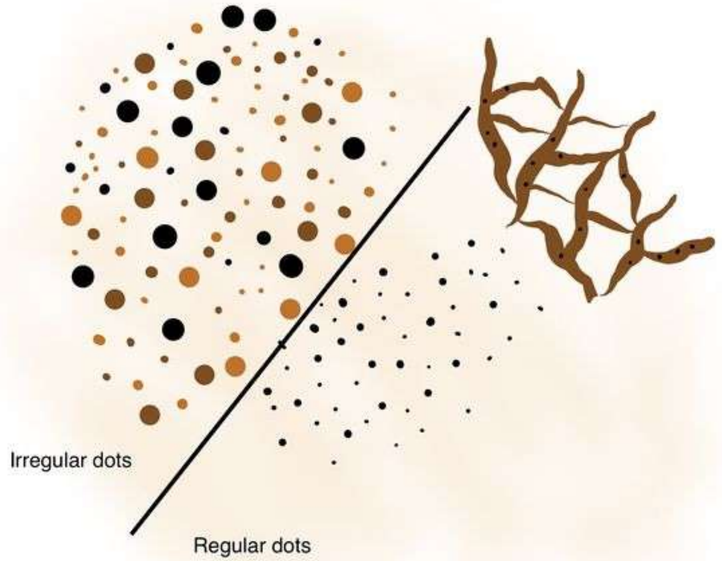
Gray-blue dots

(also called granules or peppering) are due to fine melanin particles within melanophages or as extracellular “dust” in the superficial dermis; this feature is associated with regression.

Irregular

Any distribution of dots other than dots as described for regular dots

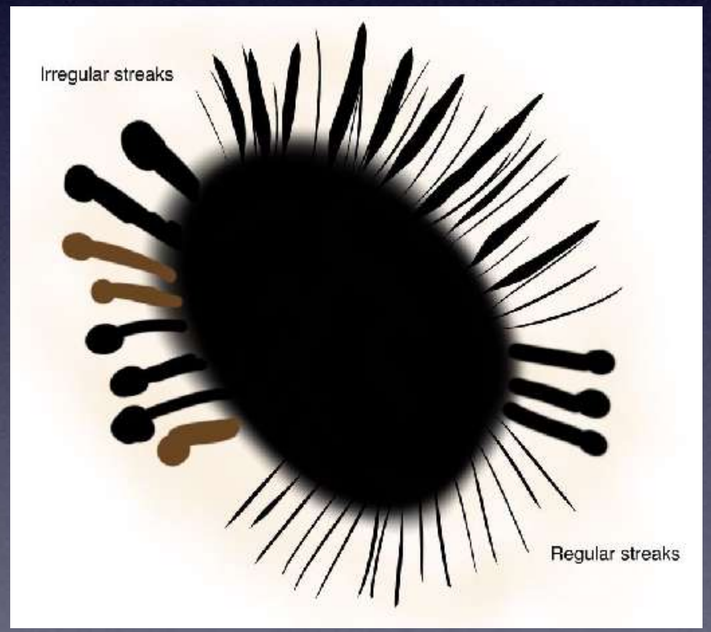
(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)



dermoscopedia

Streaks	
Radial streaming	Radial linear extensions at the lesion edge
Pseudopods	Bulbous and often kinked projections seen at the lesion edge, either directly associated with a network or solid tumor border
Branched streaks	Broadened or widened network with broken lines and incomplete connections

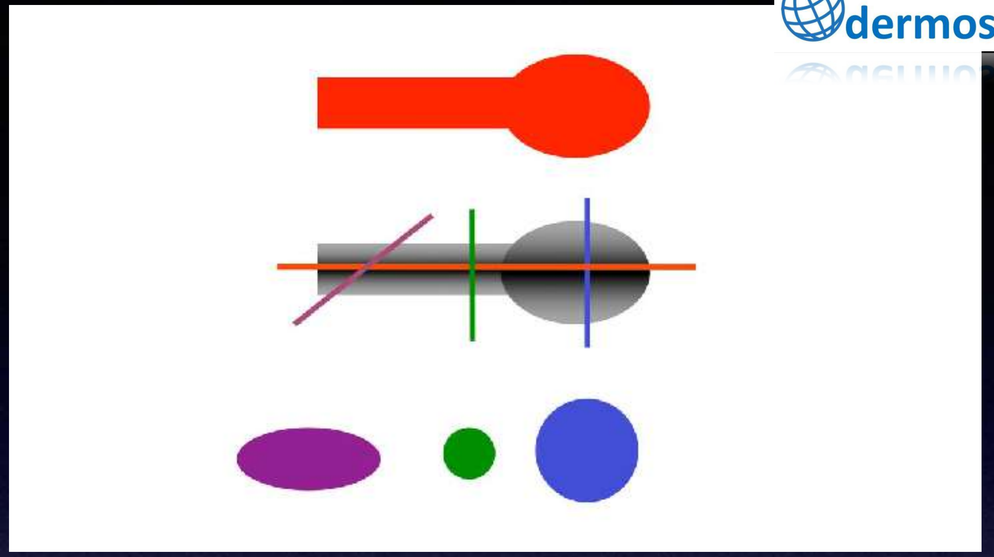
(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)



dermoscopedia

Streaks are linear pigmented projections seen at the periphery of lesions. Both pseudopods (streaks with bulbous projections at their tips) and radial streaming (streaks without bulbous projections at their tips) are considered to be streaks. Streaks in melanoma are usually observed only focally and asymmetrically at the lesion's periphery and reflect the radial growth phase of the tumor. On the other hand, streaks that are distributed symmetrically around the entire perimeter of the lesion are seen mostly in pigmented spindle cell nevi (Spitz or Reed)

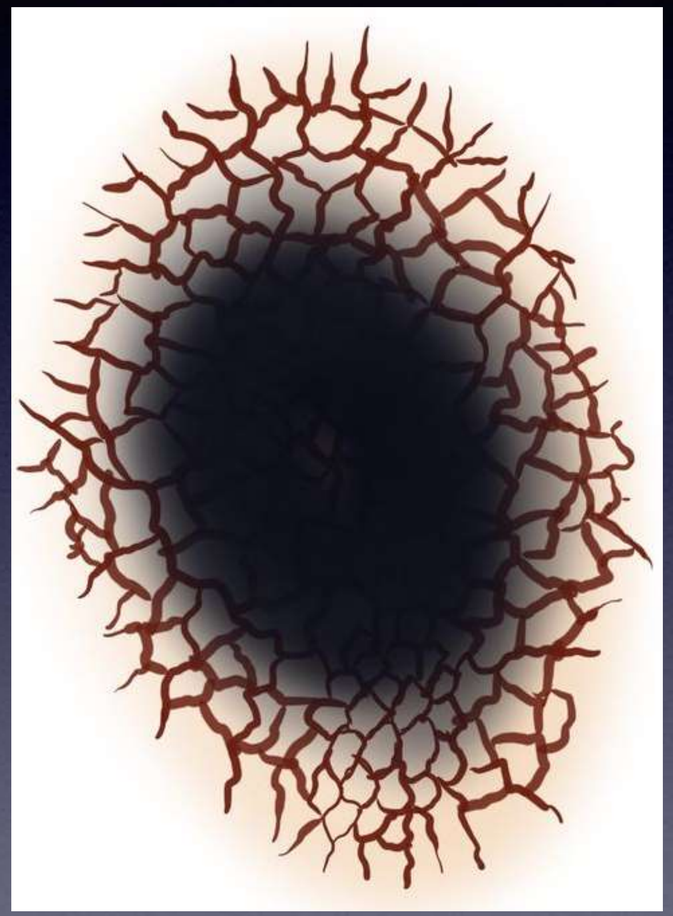
Histologically, streaks represent confluent junctional nests of melanocytes. Pseudopods are finger-like projections of dark pigment (brown to black) at the periphery of the lesion. They have small knobs at their tips, and are connected to either a central pigment network or central pigmented blotch. To be considered pseudopods the bulbous knobs must have a maximum diameter that is larger than the network from which it originates. Menzies and colleagues found pseudopods to be one of the most specific features of superficially spreading melanoma. On histopathology, pseudopods correspond to junctional confluent nests of melanocytes at the periphery of the lesion. Confluence of nests is also a criterion in histopathology, typical for dysplastic nevi or malignant melanoma. Depending on which area of the pseudopod is sectioned on histology, the pathologist will see this structure either as a circular cluster of cells of varying diameters or as an oval-shaped cluster of cells. Only if the pathology section passes exactly through the longitudinal axis of a pseudopod will the pathologist be able to recognize this structure as an elongated tubular cluster of cells.



Needless to say, the statistical probability of this happening is very low unless of course the pathologist uses dermoscopy at the grossing table to orient and oversee the step sectioning process. On occasion, peripheral globules and pseudopods can look similar to each other at first glance. However, with peripheral globules one will observe a small clear space separating the globule from the main tumor mass. These peripheral globules are presumed to correspond to junctional melanocytic nests at the tips of rete ridges and they are usually associated with growing/enlarging nevi. In contrast, pseudopods emanate from, and are directly connected to, the main tumor mass through a stalk. Radial streaming appears as radial parallel linear extensions at the periphery of the lesion. On histopathology, radial streaming also correlates with confluent junctional nests of pigmented melanocytes.

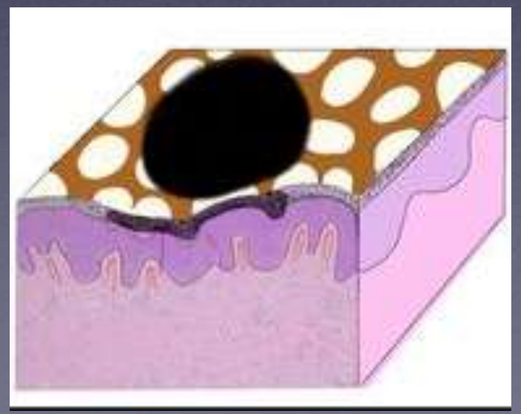
Blotch	Dark structureless areas
Regular	One blotch within center of lesion and surrounded by network
Irregular	More than one blotch or a blotch that is located off center

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)



Heavy melanin concentrations in the stratum corneum

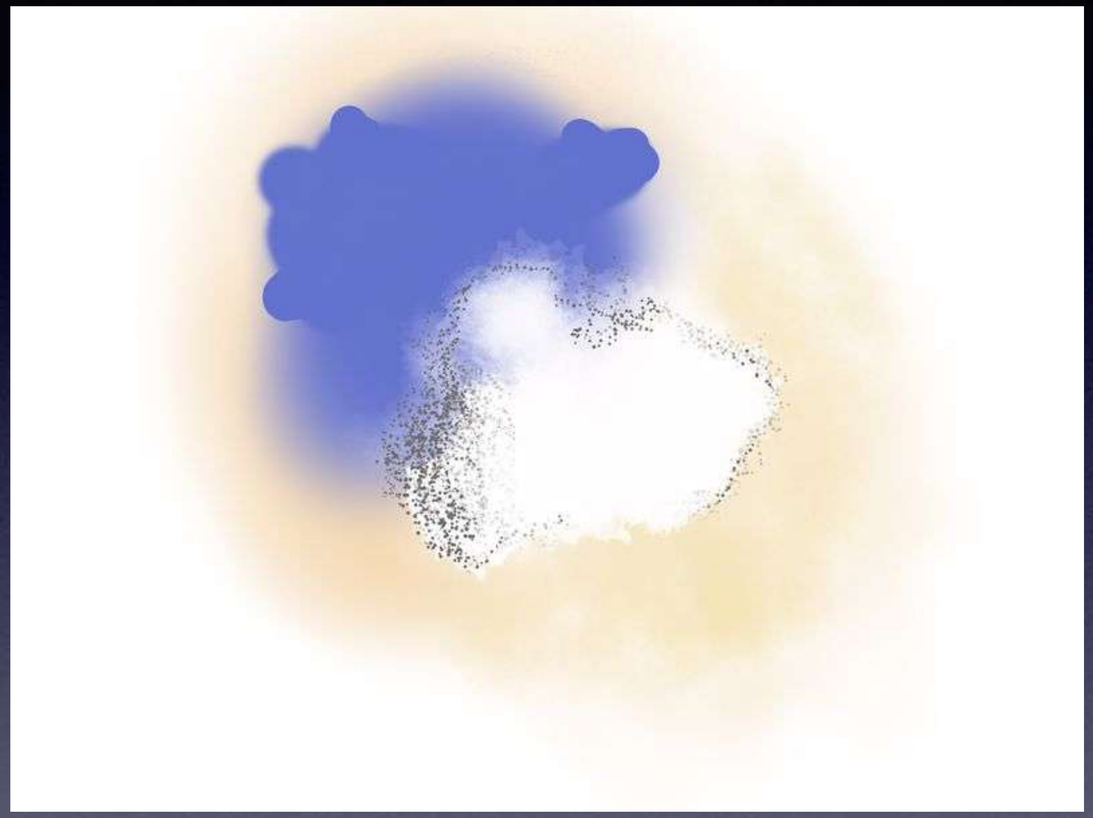
A blotch is defined as an area with a size that is at least 10% of the lesion's surface area and is heavily pigmented. In a blotch the melanin pigment is often present throughout the skin, including the stratum corneum, epidermis, and the dermis. The dark pigment in a blotch visually obscures the ability to discern any underlying structures. Blotches can be regular or irregular.



dermoscopedia

Regression structures

Peppering/granularity — Consists of fine dots with a blue-gray color



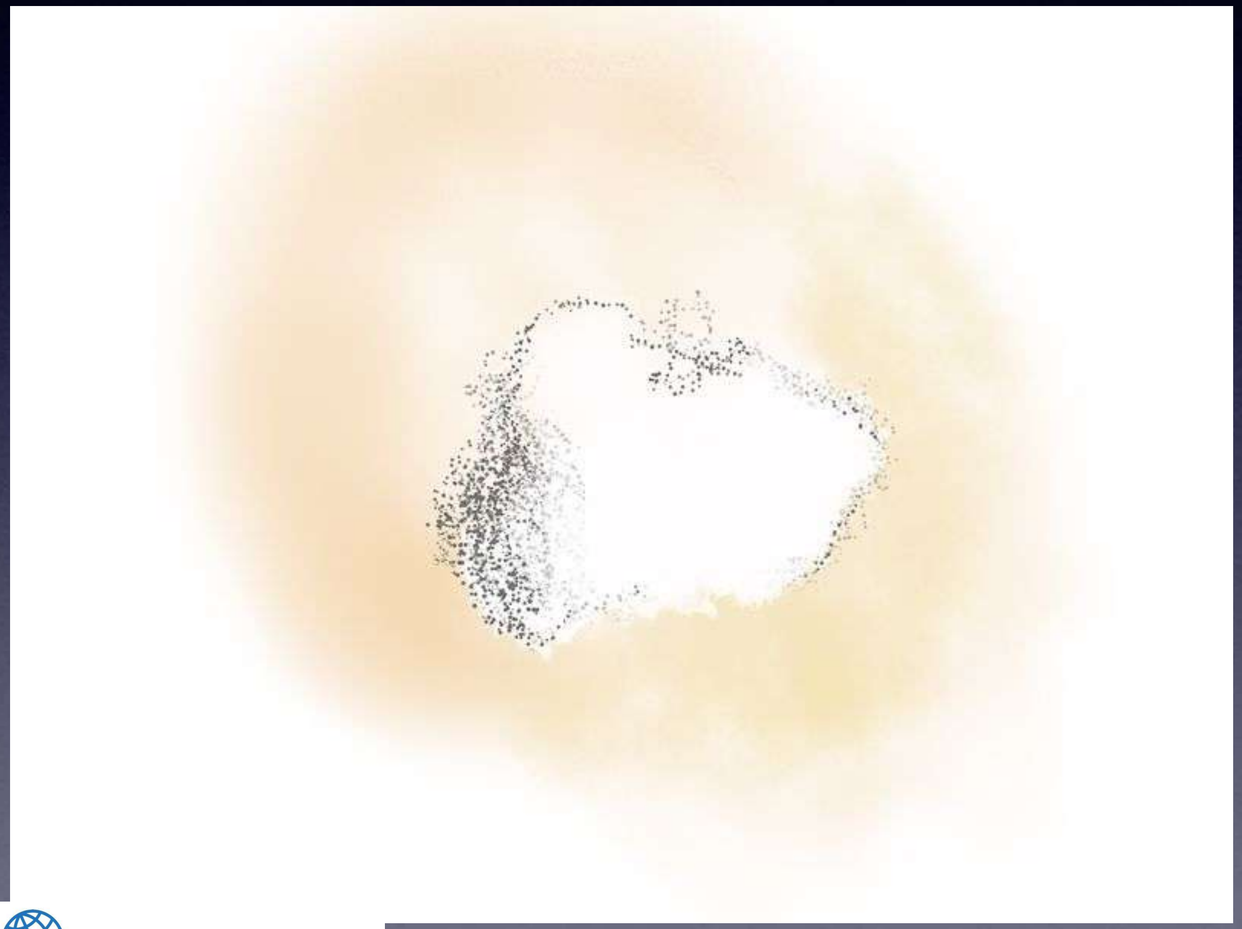
When granularity is encountered in nevi it tends to encompass less than 10% of the lesion's surface area. In contrast, in melanoma the granularity often encompasses more than 50% of the lesion's surface area.

Melanin in the superficial dermis, either as fine melanin particles in melanophages or extracellular "dust-like" particles

dermoscopedia

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Scarlike depigmentation	Area of white that is whiter than surrounding normal-appearing skin (true scarring); it should not be confused with hypopigmentation or depigmentation caused by simple loss of melanin; shiny white structures and blood vessels are not seen in areas of regression



White scar depigmentation

On histopathology fully evolved regression shows fibrosis and melanosis (infiltrate of melanophages), and sparse lymphocytic infiltrates

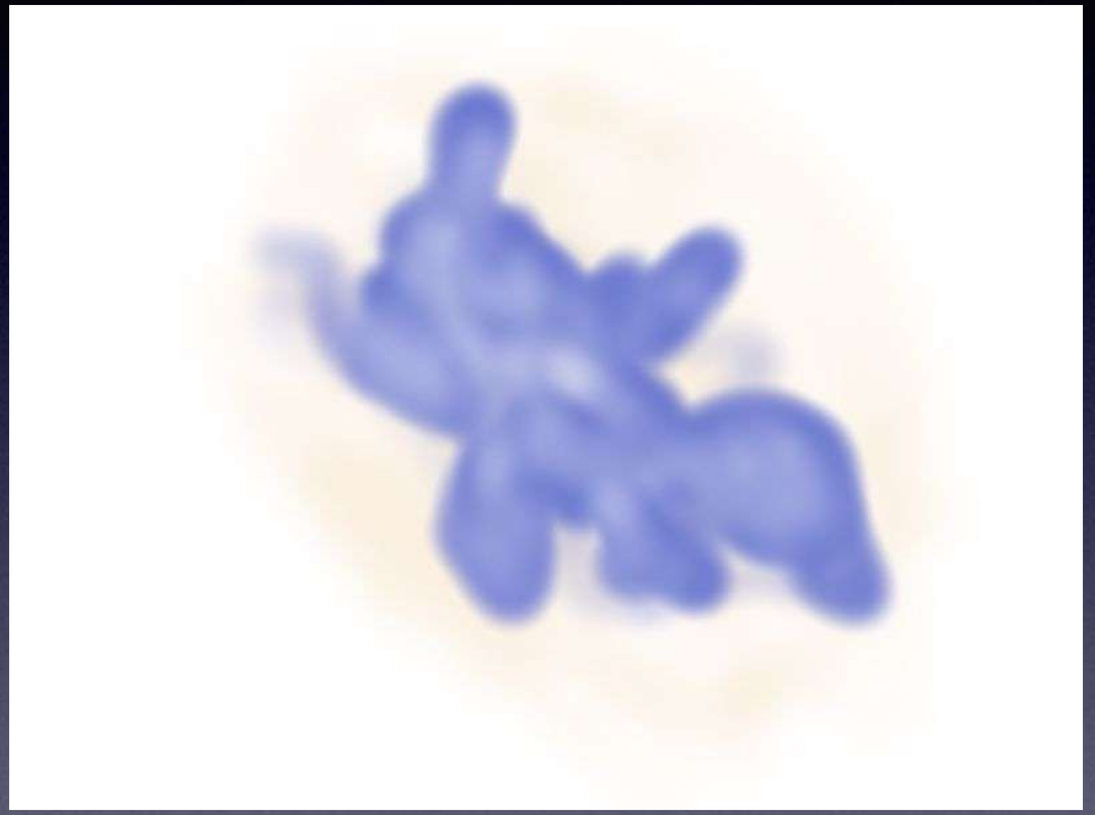
Fibrosis

dermoscopedia

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Blue whitish veil	An irregular shaped blotch of blue hue with an overlying whitish ground-glass haze

Blue-whitish veil



Aaggregation of heavily pigmented cells (melanocytes and/or melanophages) or melanin in the dermis (blue color) in combination with compact orthokeratosis

dermoscopedia

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Angulated lines (polygons, zig-zag pattern)	Gray-brown lines that are connected at an angle or coalescing to form polygons

Angulated lines are geometrical lines in a zig-zag pattern, which may coalesce forming polygons. These structures are called rhomboids or zig-zag pattern when observed in the face or neck and are associated with lentigo maligna (LM). In other locations, the angulated lines appear to be larger than the rhomboids seen in LM and are highly suspicious of lentiginous melanomas from chronically sun-exposed skin

Histologically, the polygonal nature of these lines is still unknown. However, angulated lines seem to correspond to a flattened dermoepidermal junction (DEJ) with fewer and more blunted rete pegs due to a proliferation of atypical melanocytes at the DEJ together with a focal accumulation of melanophages in the superficial dermis

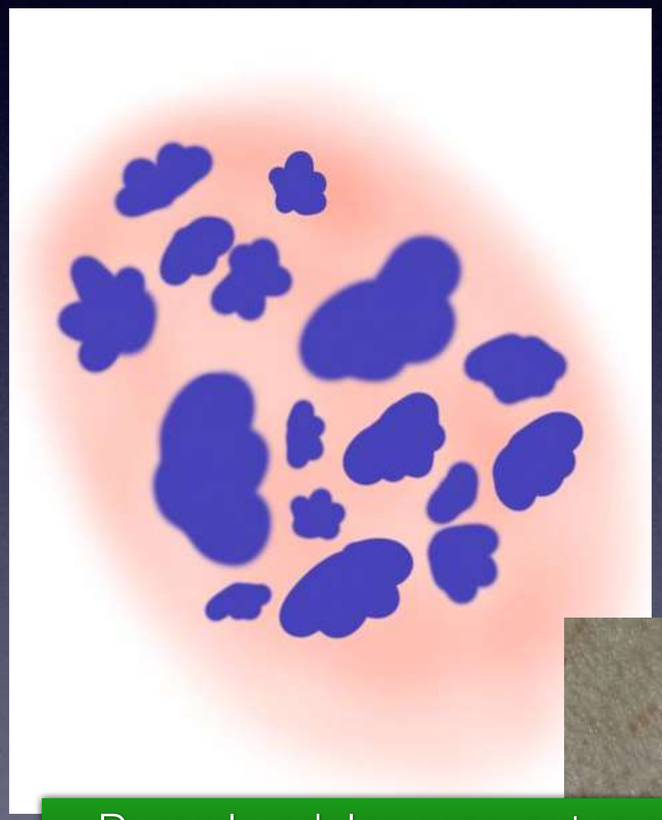
dermoscopedia

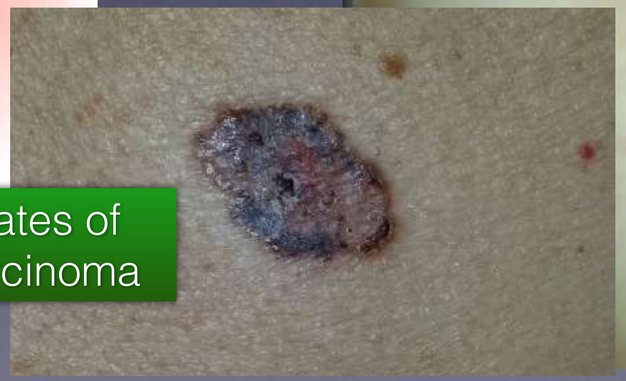
(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

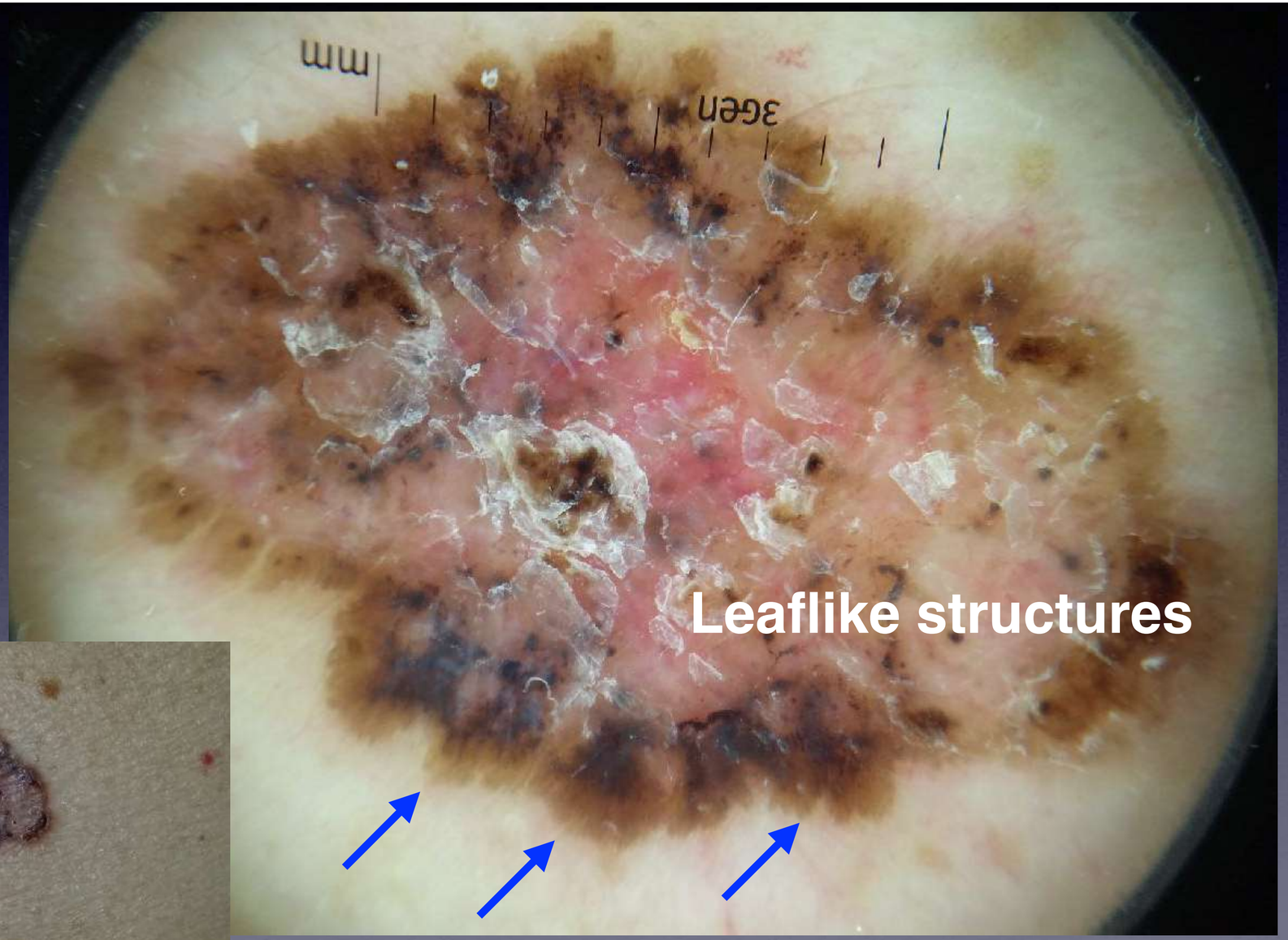
Leaflike areas	Brown to gray/blue discrete linear or bulbous structures coalescing at a common off-center base creating structures that resemble a leaflike pattern

dermoscopedia





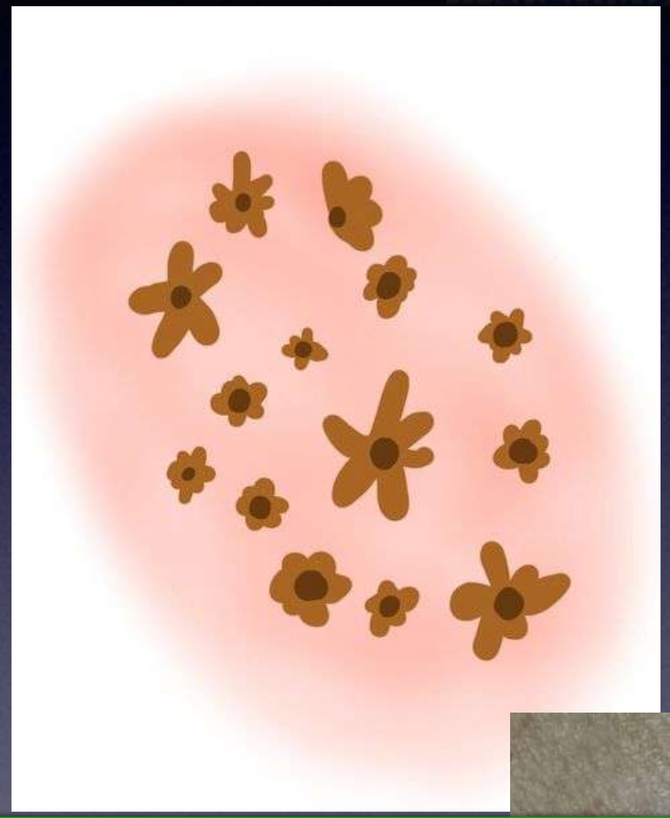
Dermal nodular aggregates of pigmented basal cell carcinoma



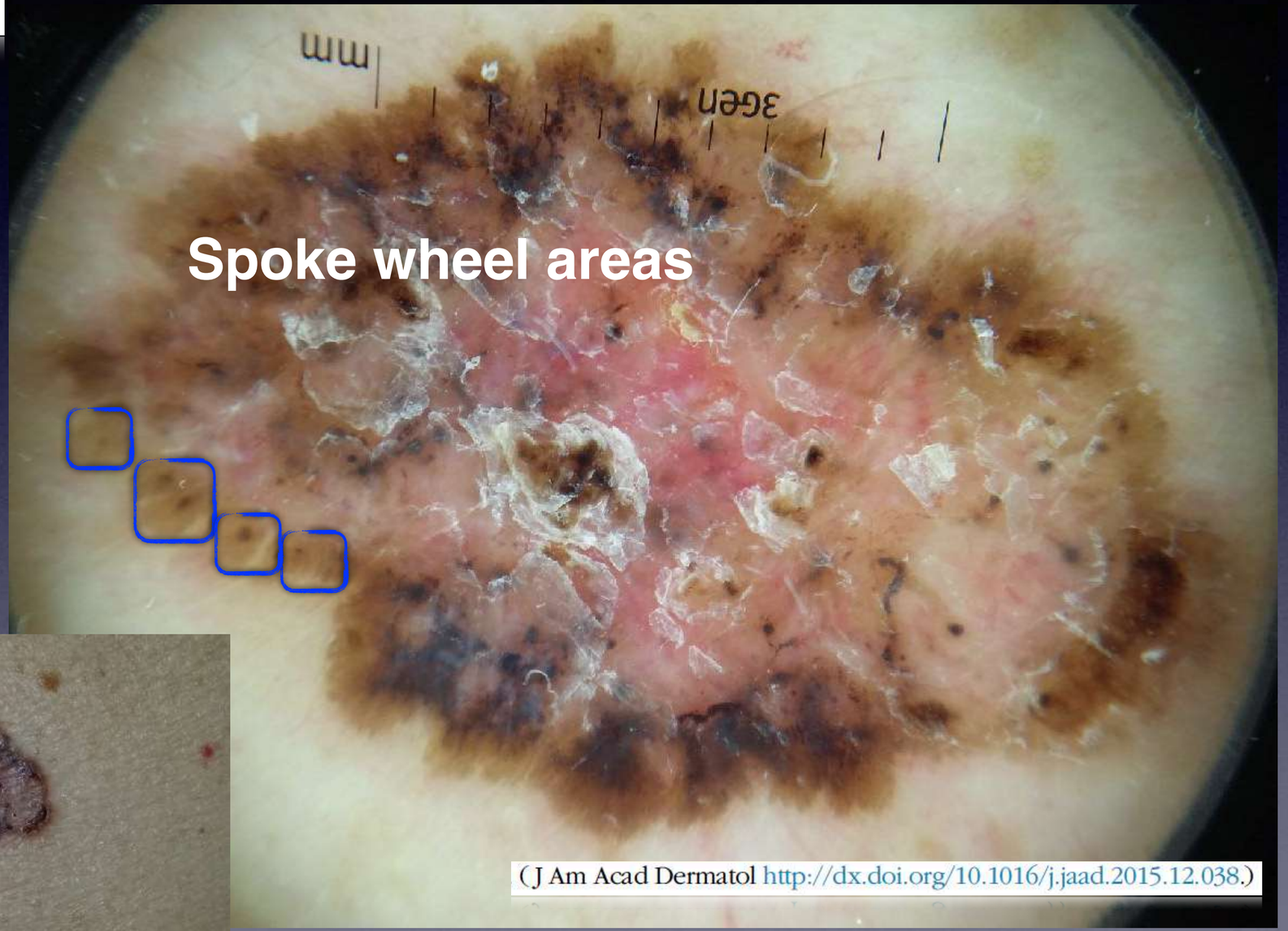
Leaflike structures

Spoke wheel area	Well-circumscribed radial projections, usually light brown but sometimes blue or gray in color meeting at a central darker clod that has a dark brown, black, or blue color

dermoscopedia



Nests of basal cell carcinoma emanating from the undersurface of the epidermis; a common finding in superficial basal cell carcinoma

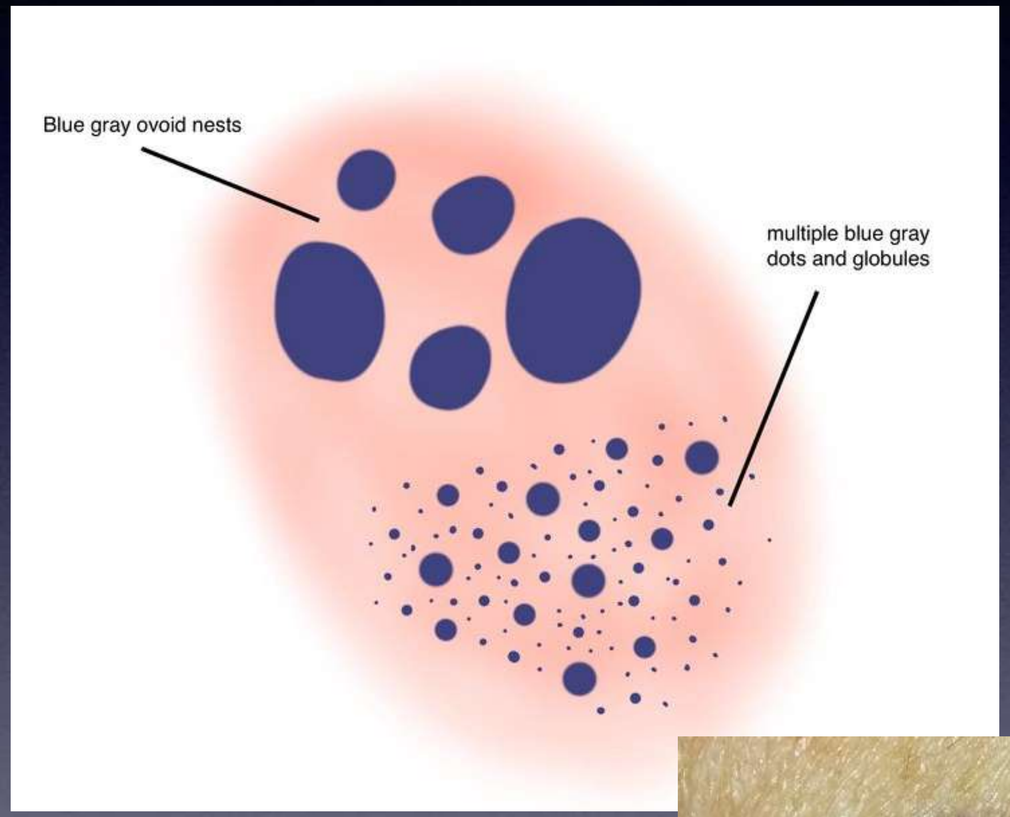


(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Blue gray ovoid nest

Well-circumscribed ovoid structures with confluent or near confluent blue-gray pigmentation

dermoscopedia



Dermal aggregates of pigmented basal cell carcinoma

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

DERMATOLOGY PRACTICAL & CONCEPTUAL
www.derm101.com

The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma

Aimilios Lallas[1], Zoe Apalla[2], Giuseppe Argenziano[2], Caterina Longo[1], Elvira Moscarella[1], Francesca Specchio[1], Margaritha Raucci[1], Iris Zalaudek[3]

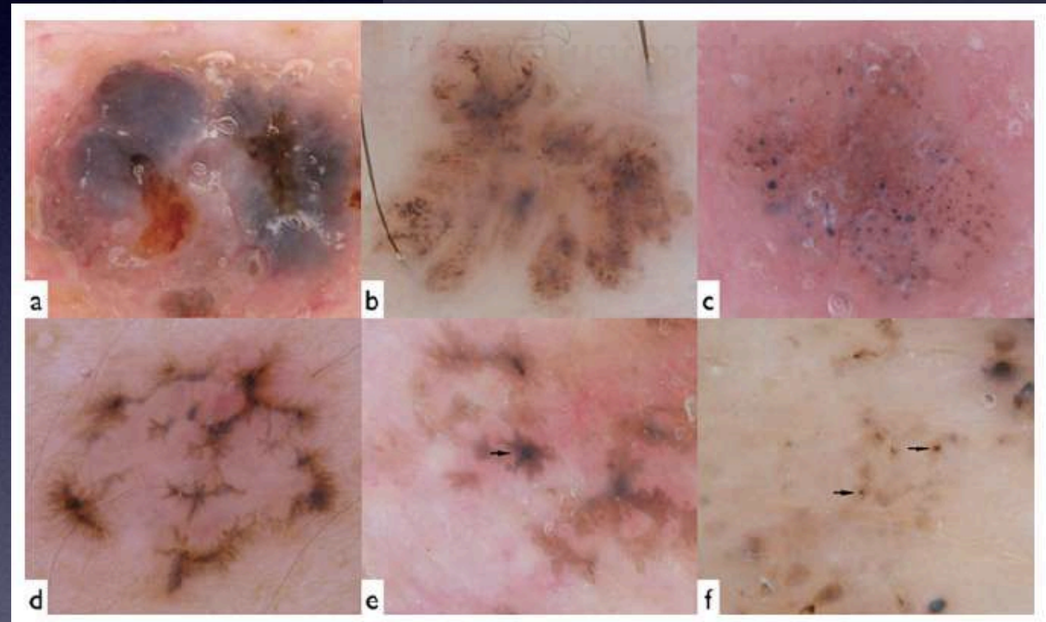
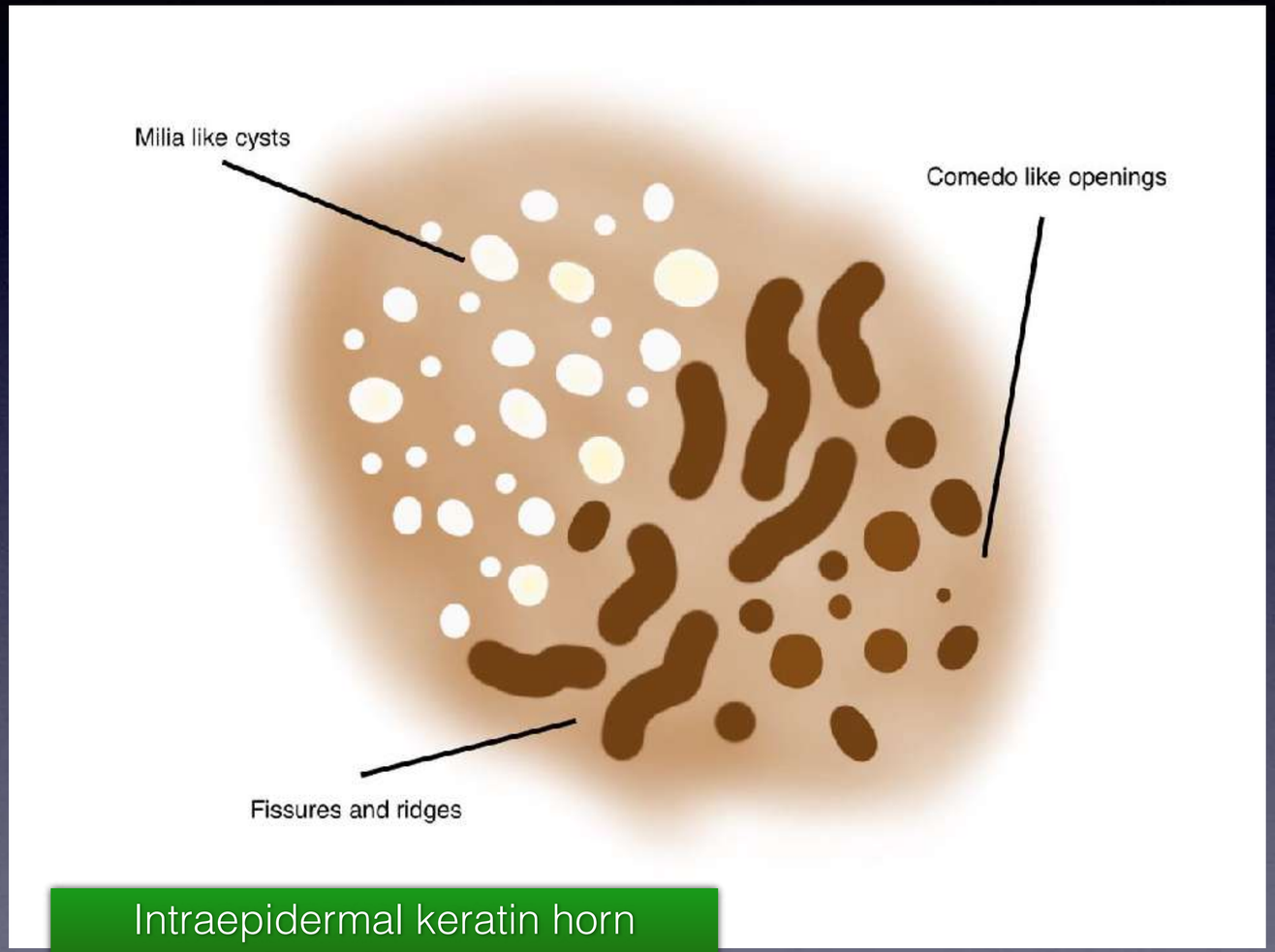


Figure 2. Pigmented BCC may display, in addition to the criteria shown in Figure 1, one or more of the following features: (a) blue-gray ovoid nests, (b) multiple blue-gray dots/globules, (c) in-focus dots, (d) maple leaf-like areas, (e) spoke wheel areas (arrow) and (f) concentric structures (arrows). [Copyright: ©2014 Lallas et al.]

Clues for pigmented BCC

- Blue-gray ovoid nests
- Multiple blue-gray dots/globules
- In-focus dots
- Multiple leaf-like areas
- Spoke wheel areas
- Concentric structures

Milia-like cyst (cloudy or starry)	White to yellowish round opalescent structures corresponding to intraepidermal cysts; when they are small and bright they are called starry; when they are larger and less bright they are called cloudy

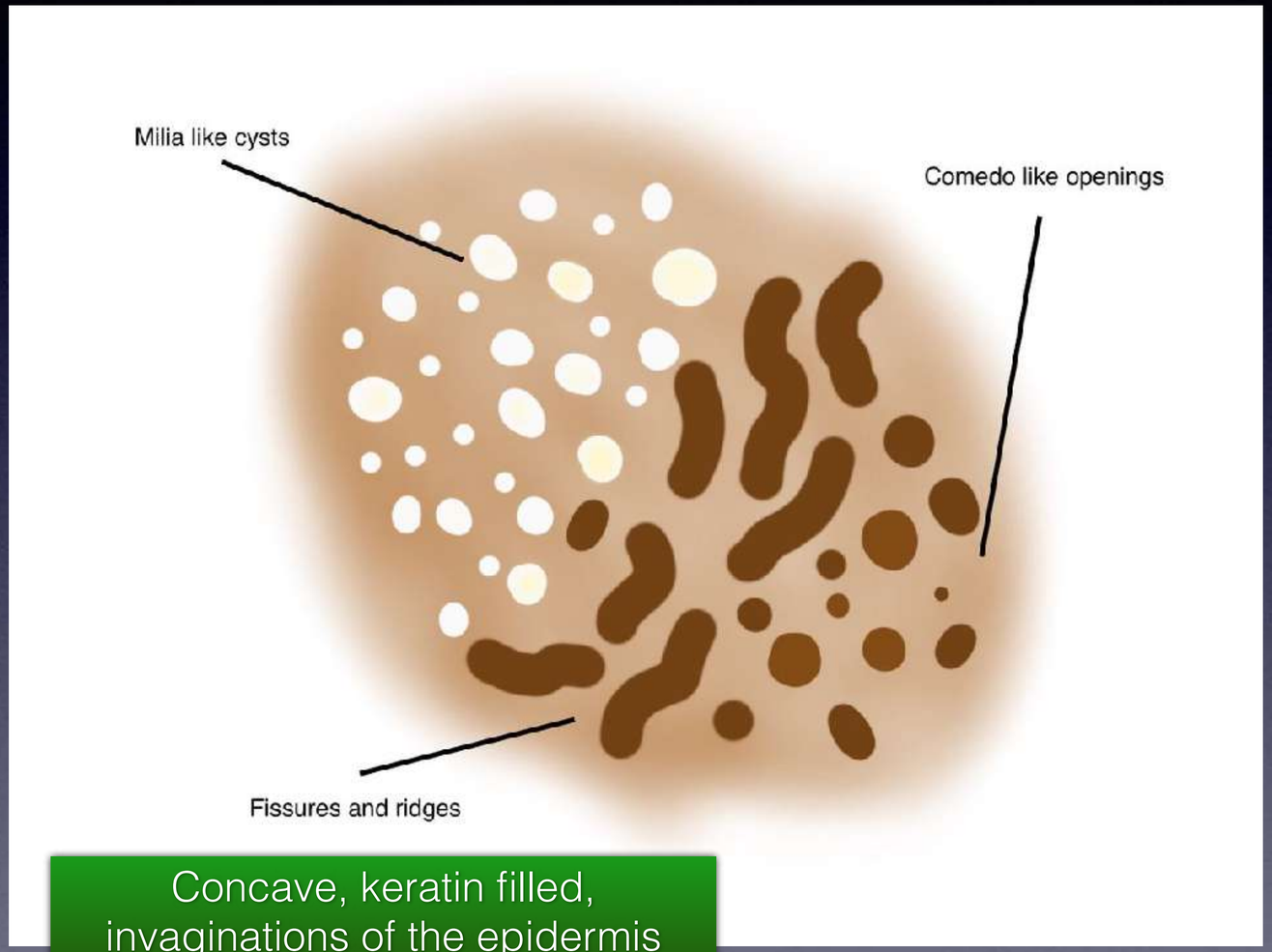


Intraepidermal keratin horn pseudocysts

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

dermoscopedia

Comedo-like opening	Round to oval keratin-filled clefts
Crypts	Keratin-filled invaginations that are larger than comedo-like openings



Concave, keratin filled, invaginations of the epidermis

dermoscopedia

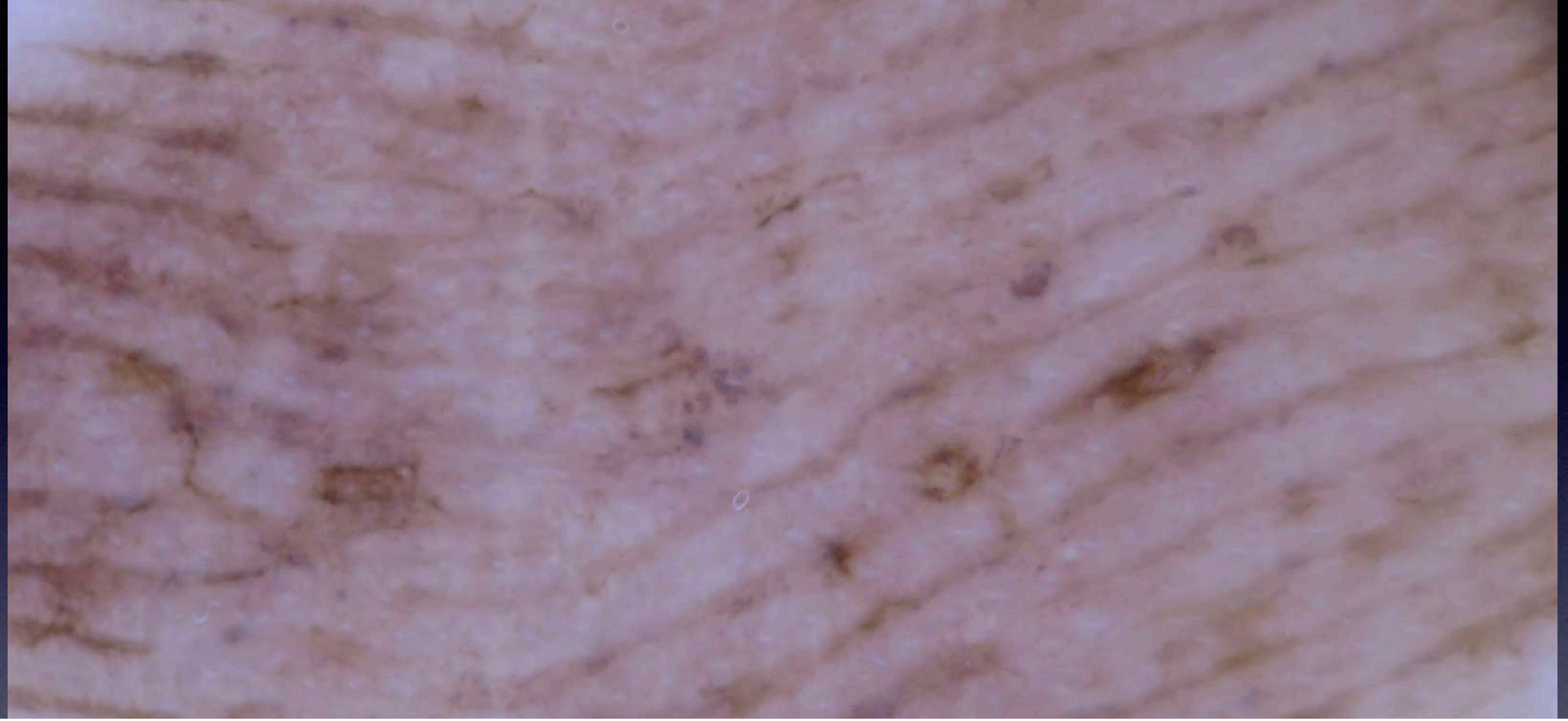
(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Milky-red areas	Milky-white appearance or pinkish structureless areas (strawberry and ice cream—like), consisting a red vascular blush with no specific distinguishable vessels

Amelanotic melanoma

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Palms and soles



Parallel furrow pattern

Volar pigmentation forming solid or dotted lines, parallel, thin, on the furrows (sulci superficiales or invaginations in dermatoglyphics); the lines are occasionally doubled, each line is beside the furrows

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

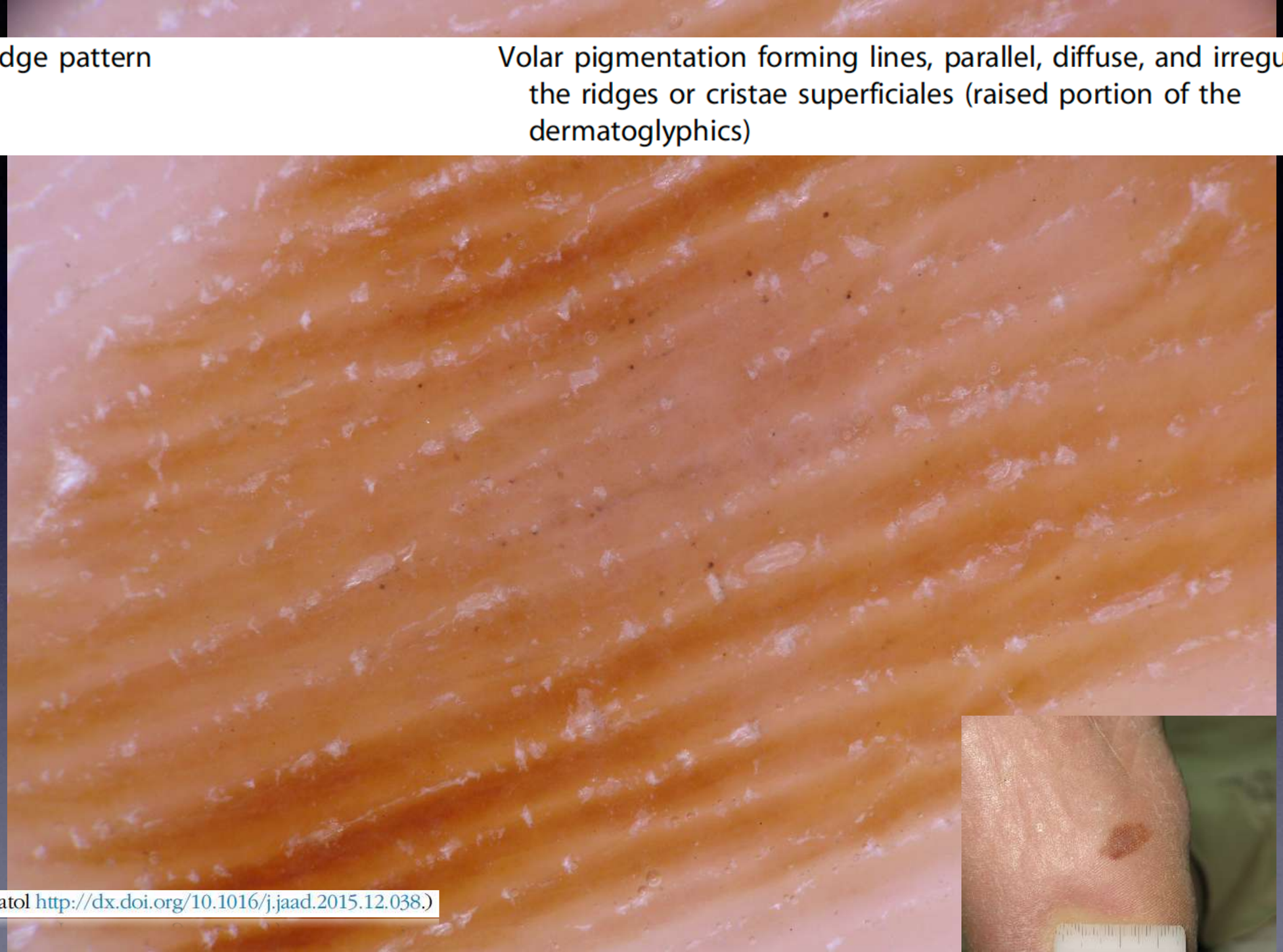
Latticelike pattern

Volar pigmentation forming thin lines, parallel on the furrow or sulci superficialis (invaginations in dermatoglyphics) and crossing perpendicular on the ridges

(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Parallel ridge pattern

Volar pigmentation forming lines, parallel, diffuse, and irregular, along the ridges or cristae superficiales (raised portion of the dermatoglyphics)



(J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.038.)

Kutana porfyrisjukdomar – översikt och uppdatering

Mikael Alsterholm
överläkare
Verksamhet Hud- och könssjukvård
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Jävsdeklaration

Mikael Alsterholm has received speaker honoraria and/or been in advisory boards for AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Essity, Incyte, LEO Pharma, Pfizer, and Sanofi-Genzyme, and is/has been an investigator for AbbVie and Sanofi-Genzyme

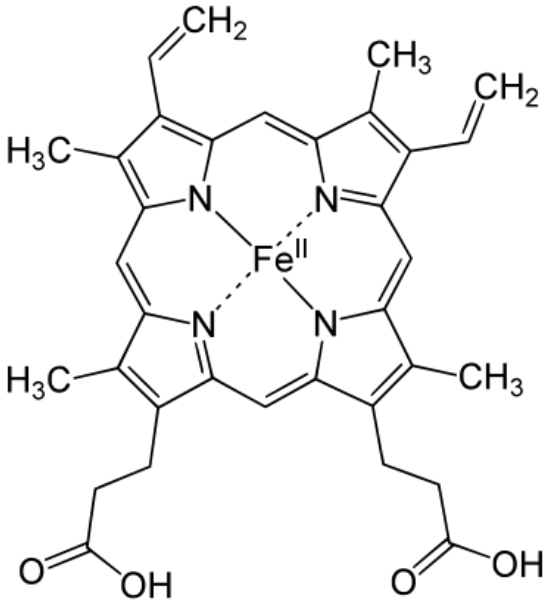
Porfyrisjukdomar

- Vad?

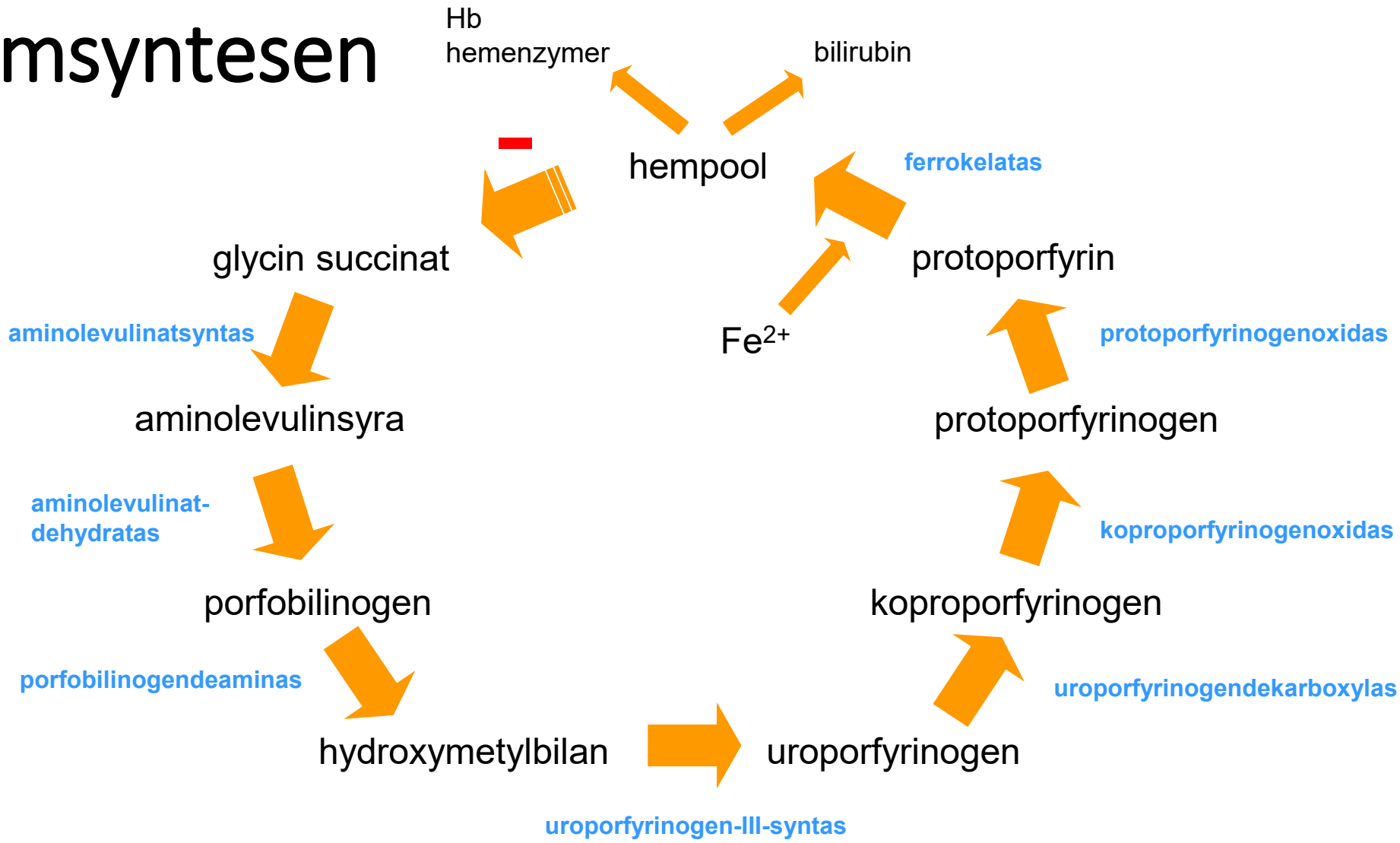
En grupp sjukdomar med neuropsykiatriska symtom, buksmärtor &/eller hudsymptom

- Varför?

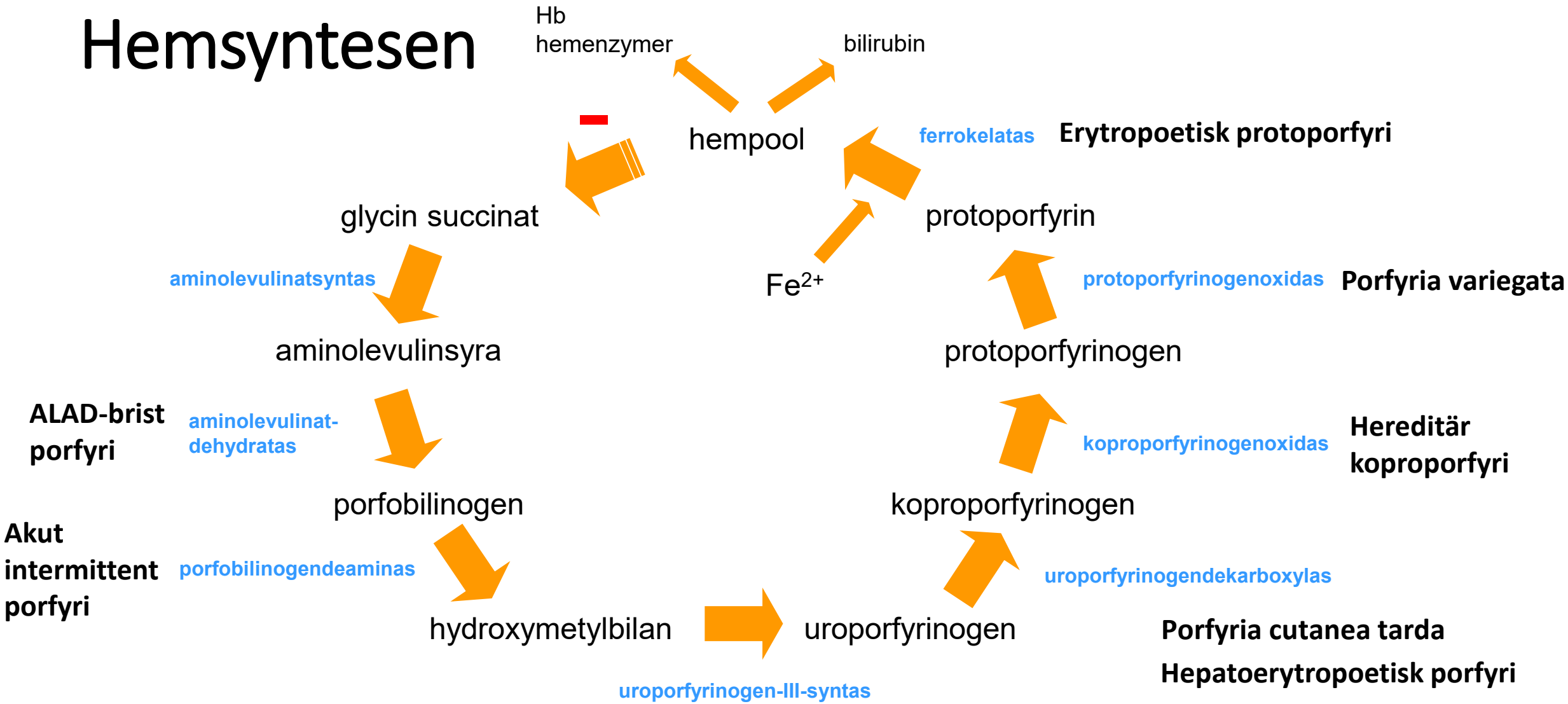
Rubbning i enzymfunktion i syntesen av hem



Hemsyntesen



Hemsyntesen



Porfyrisjukdomarna

Akuta

- ALAD-brist porfyri
- Akut intermittent porfyri
- Porfyria variegata
- Hereditär koproporfyri

Icke-akuta

- Kongenital erytropoetisk porfyri
- Porfyria cutanea tarda
- Hepatoerytropoetisk porfyri
- Erytropoetisk protoporfyri

Porfyrisjukdomarna

Akuta

- ALAD-brist porfyri
- Akut intermittent porfyri
- Porfyria variegata
- Hereditär koproporfyri

Icke-akuta

- Kongenital erytropoetisk porfyri
- Porfyria cutanea tarda
- Hepatoerytropoetisk porfyri
- Erytropoetisk protoporfyri

För oss mer praktiskt att dela in i porfyrier utan och med hudsymptom!

Ref: Stolzel, U., M.O. Doss, and D. Schuppan, Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology, 2019. 157(2): p. 365-381 e4.

Porfyrisjukdomarna

Akuta

- ALAD-brist porfyri
- Akut intermittent porfyri
- **Porfyria variegata = VP**
- Hereditär koproporfyri

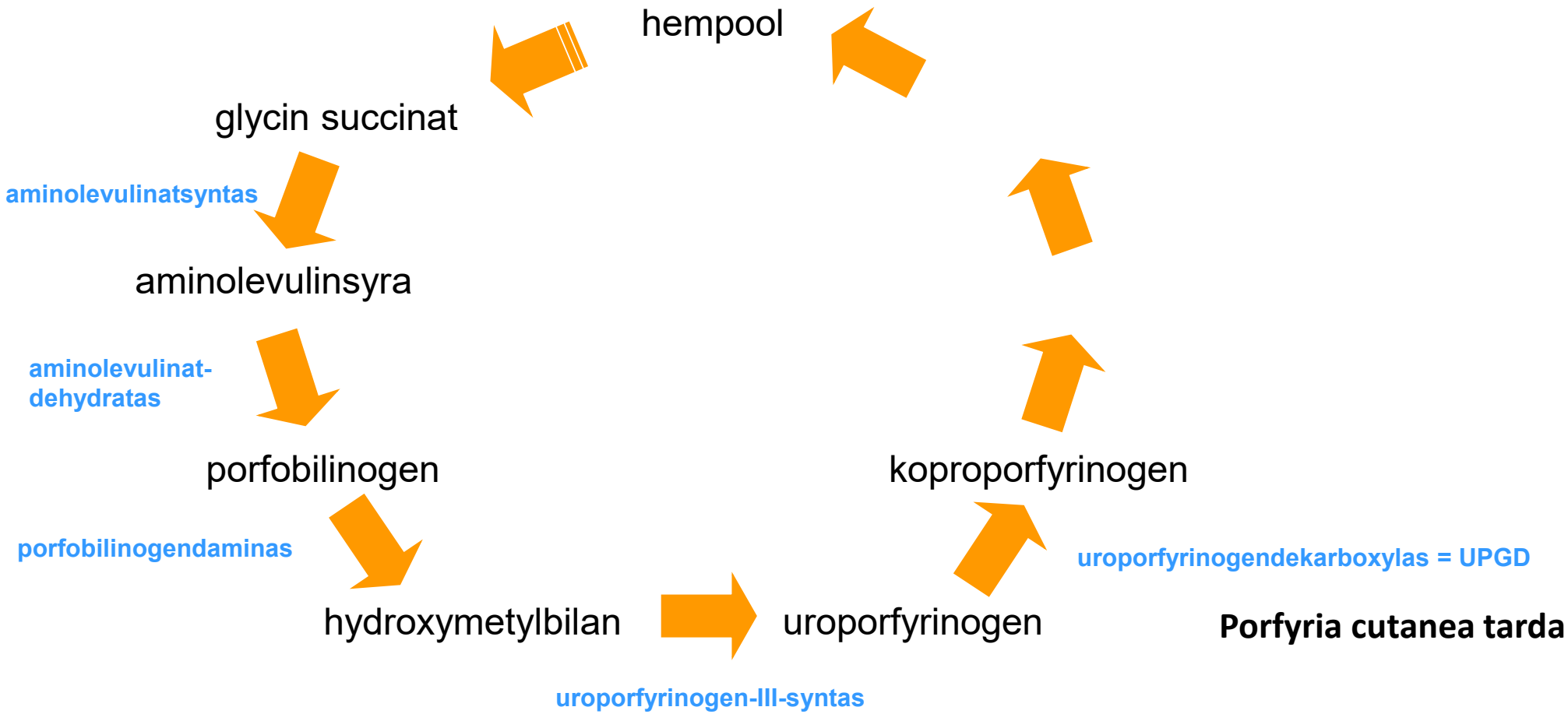
Icke-akuta

- Kongenital erytropoetisk porfyri
- **Porfyria cutanea tarda = PCT**
- Hepatoerytropoetisk porfyri
- **Erytropoetisk protoporfyri = EPP**

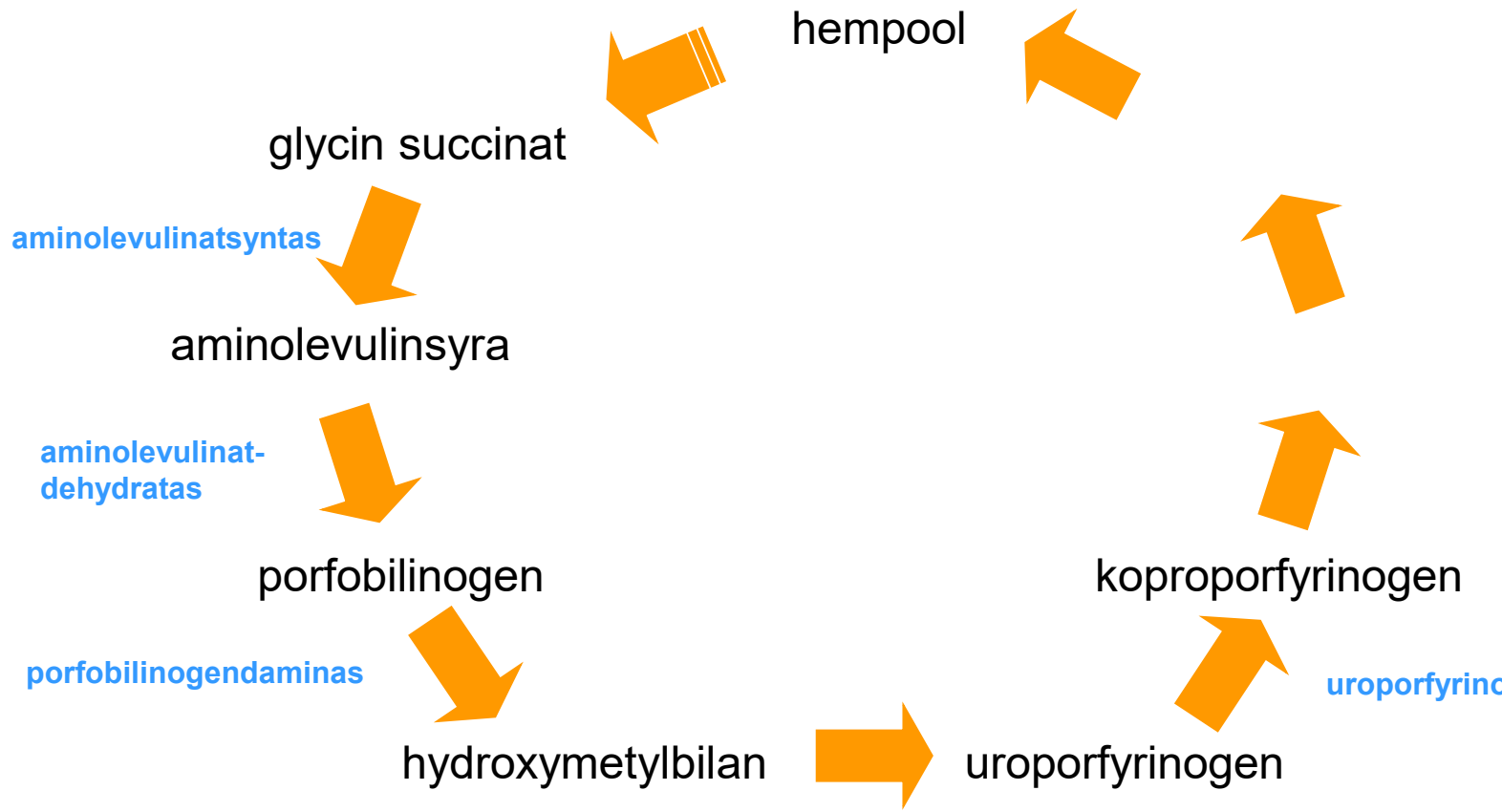
För oss mer praktiskt att dela in i porfyrier utan och med hudsymptom!

Ref: Stolzel, U., M.O. Doss, and D. Schuppan, Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology, 2019. 157(2): p. 365-381 e4.

Porfyria cutanea tarda



Porfyria cutanea tarda



Den vanligaste porfyrin =
1:10 000 ≈ 900 patienter

På ljusexponerade ytor:
- Erosioner
- Blåsor
- Milier
- Hypertrikos

Förvärvad form: 75 %
Familjär form: 25 %

Ref: Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se

Ref: Horner et al. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. Int J Dermatol. 2013 Dec;52(12):1464-80.

Porfyria cutanea tarda

- Symtom i medelåldern (tarda)
- Ärftlig form kan debutera tidigare
- Ökad förekomst av homozygot eller heterozygot bärarskap av patogena varianter av *HFE*-genen (förknippat med hemokromatos) vilket medför ökad absorption av järn över tid.

Ref: Horner et al. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. Int J Dermatol. 2013 Dec;52(12):1464-80.

Ref: Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se

Porfyria cutanea tarda

- Vanliga överväganden innan diagnos:
  - Blåsdermatos
  - Fytofotodermatit eller annan toxisk reaktion
  - Impetigo

Kvinna, 53 år

Avidentifierat enskilt patientfall

Bild: Mikael Alsterholm

Porfyria cutanea tarda

Bild: Mikael Alsterholm

Bild: Mikael Alsterholm

Kvinna, 53 år

Avidentifierat enskilt patientfall

Porfyria cutanea tarda

Bild: Mikael Alsterholm

Kvinna, 67 år

Avidentifierat enskilt patientfall

Bild: Mikael Alsterholm

Vad krävs för att utveckla symtomgivande porfyria cutanea tarda?

- Minskad aktivitet i uroporfyrinogendekarboxylas (UPGD) som är förvärvad eller familjär
- Nedsatt aktivitet kan förvärvas och förstärkas av faktorer som påverkar hepatisk järnhomeostas
  - Alkohol
  - Hemokromatos
  - Östrogen
  - Hepatit
  - HIV
- Ljus (särskilt 400-410 nm) för hudsymptom

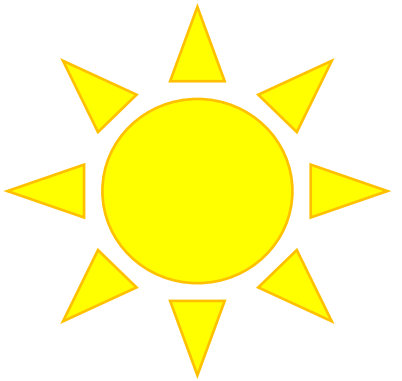
Ref: Horner et al. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. Int J Dermatol. 2013 Dec;52(12):1464-80.

Ref: Singal, A.K., Porphyria cutanea tarda: Recent update. Mol Genet Metab, 2019. 128(3): p. 271-281.

- Patogen variant i *UROD*-genen på kromosom 1

UPGD-aktivitet → **Urinporfyriner** +

400-410 nm

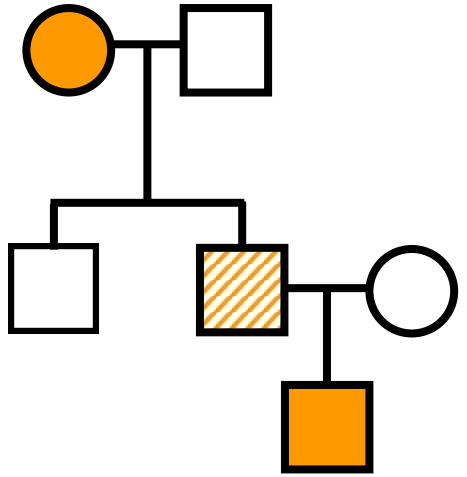


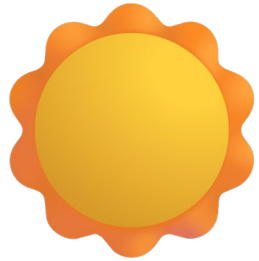
- Alkohol
- Hemokromatos
- Östrogen
- HCV
- HIV

Bild: Mikael Alsterholm

Diagnostik

- Klinisk bild
- Anamnes
  - PCT i släkten
  - Ökade symtom i sol
  - Alkohol
  - Östrogen
  - NSAID
- Woods lampa på urinprov
- Urinanalys för urinporfyriner
- Rutinlaborationer
  - Hb, Fe, ferritin, transferrinmättnad, transaminaser





Ref: Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se

Ref: Lokalt PM, Verksamhet Hud- och könssjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Woods lampa

- Lys på nykastad urin med Woods lampa!
- Röd fluorescens?

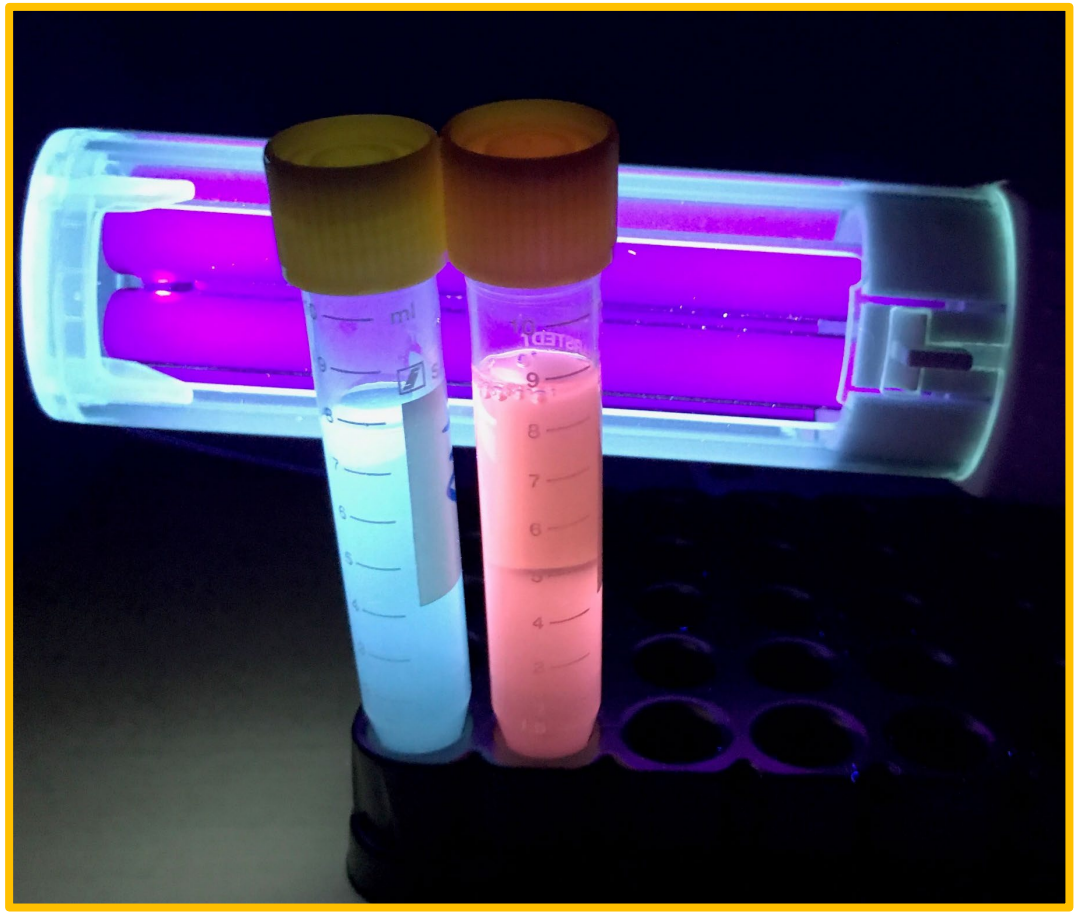
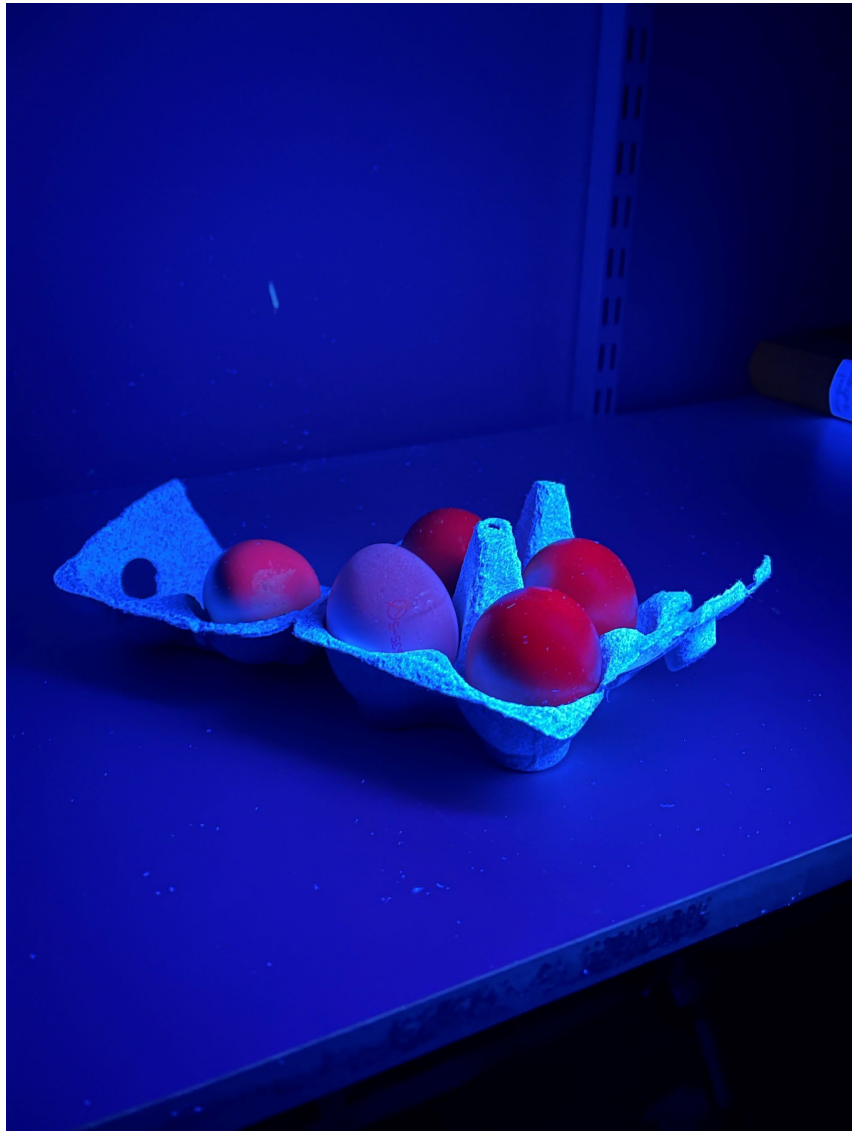
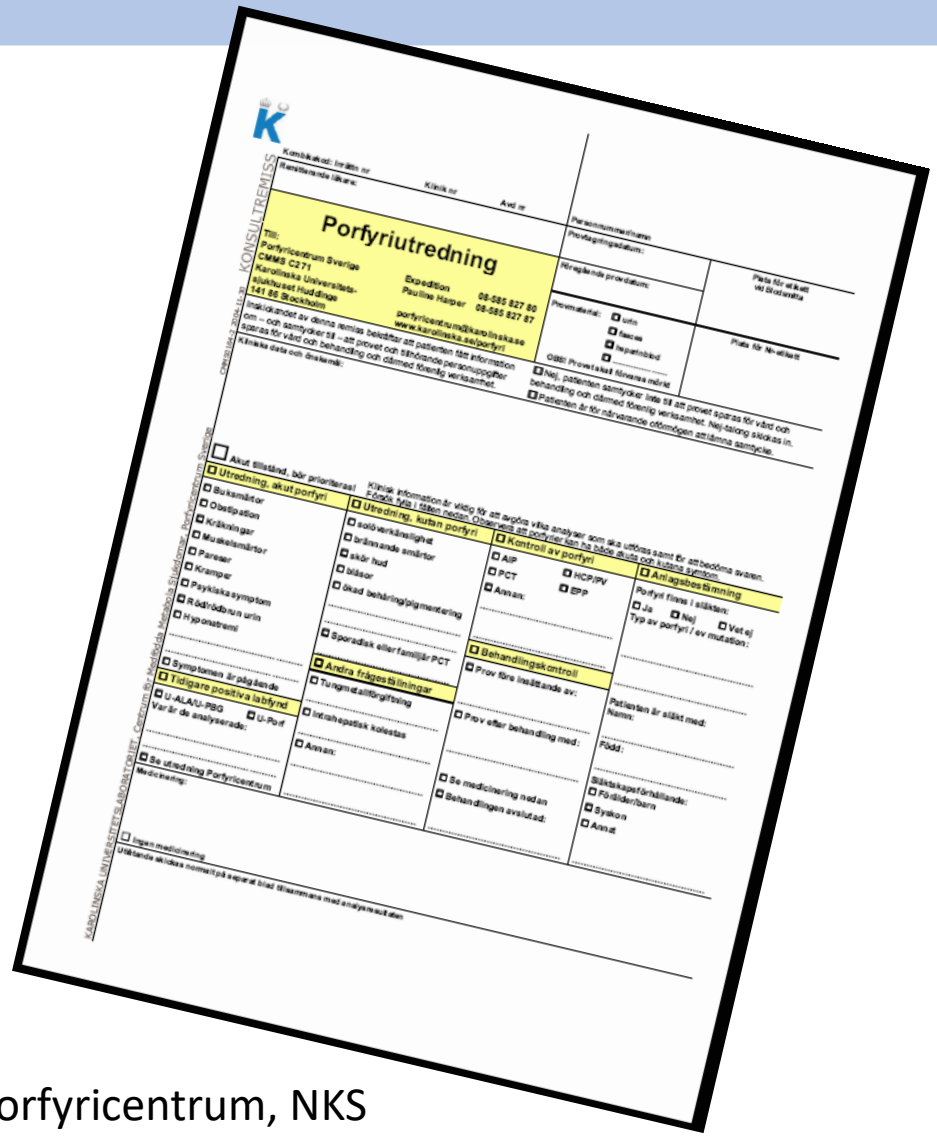


Bild: Mikael Alsterholm



Urinanalys för urinporfyriner

- Urinprov från första morgonurinen
- Vätskekarens 12 timmar innan
- Ren plastbehållare utan tillsats
- Minst 20 ml urin krävs
- Ljusskydda med aluminiumfolie
- Förvara i kylskåp
- Lämnas mån-ons på sjukhuslaboratorium



Porfyriutredning

Bild: Remiss Porfyricentrum, NKS

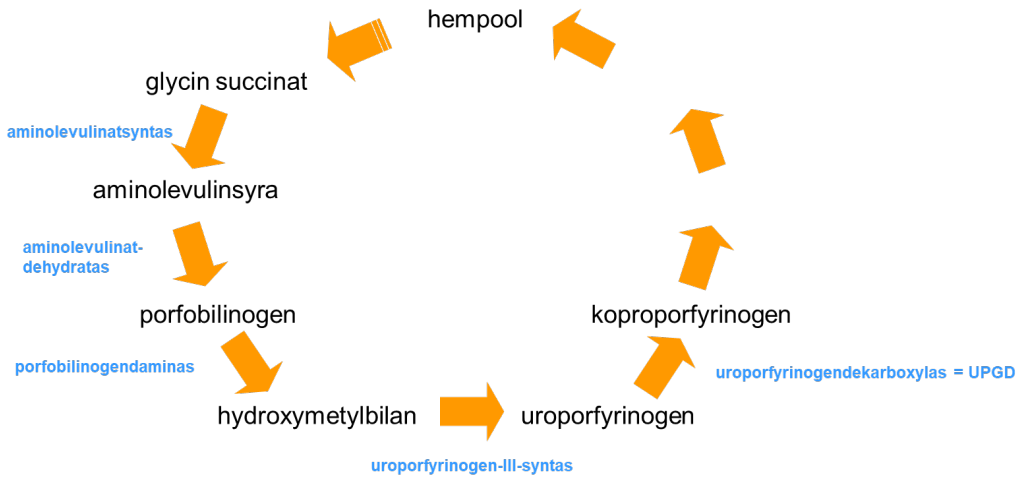
Vidare utredning

- Urinanalysen bekräftar diagnosen
- Om PCT vidare utredning med
  - *HFE*-gen (blodprov för genetisk analys för hemokromatos)
  - Hepatitserologi
  - HIV
  - Ultraljud lever
  - Genetisk utredning

Ref: Lokalt PM, Verksamhet Hud- och könssjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Behandling

- Venesectio
  - Syfte: Sänker järnhalten i levercellerna > minskar hämningen av UPGD > normalisering av porfyrinnivåerna
  - Tappa 400 ml 1 gång varannan vecka (modifiera!)
  - Målvärde: Sänka ferritin till nedre delen av referensintervallet (stopp vid Hb 120)



Ref: Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se

Ref: Lokalt PM, Verksamhet Hud- och könssjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Behandling

- Klorokinfosfat/Hydroxyklorokin
  - Ökar utsöndringen av porfyriner ur levern
  - 125 mg 2 ggr/vecka / 100 mg 2 ggr/ vecka

  - Begränsat underlag för att rekommendera behandling
  - I praktiken som tillägg till venesectio (när transaminaser normaliserats)
  - Observera att kontraindikationer finns
    - Graviditet/amning
    - Avancerad leversjukdom
    - Ögonsjukdom
    - Undvik vid hemokromatos, svår njursvikt

Ref: Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se

Ref: Lokalt PM, Verksamhet Hud- och könssjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Uppföljning

- Provtagning och återbesök/telefonkontakt 5 månader efter venesectio
  - Nytt urinprov – visar biokemisk remission
  - Hb, Fe, ferritin, transferrinmättnad, transaminaser
  - Anamnes/undersökning – visar klinisk remission

  - Upprepa information!

- Fortsatt uppföljning varje eller vartannat år med urinporfyriner, Hb, Fe, ferritin och transaminaser

Ref: Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se

Ref: Lokalt PM, Verksamhet Hud- och könssjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Genetisk utredning

- Sekvensering av *UROD*-genen på kromosom 1 som kodar för uroporfyrinogendekarboxylas, UPGD
  - 25 % har familjär form
  - Autosomalt dominant nedärvning med begränsad penetrans
- Varför utreda?
  - Kännedom om eventuellt bärarskap hos efterföljande generationer
- Homozygoti för patogen genvariant ger hepatoerytropoetisk porfyri

- Blodprov skickas till Porfyricentrum

Ref: Lokalt PM, Verksamhet Hud- och könssjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

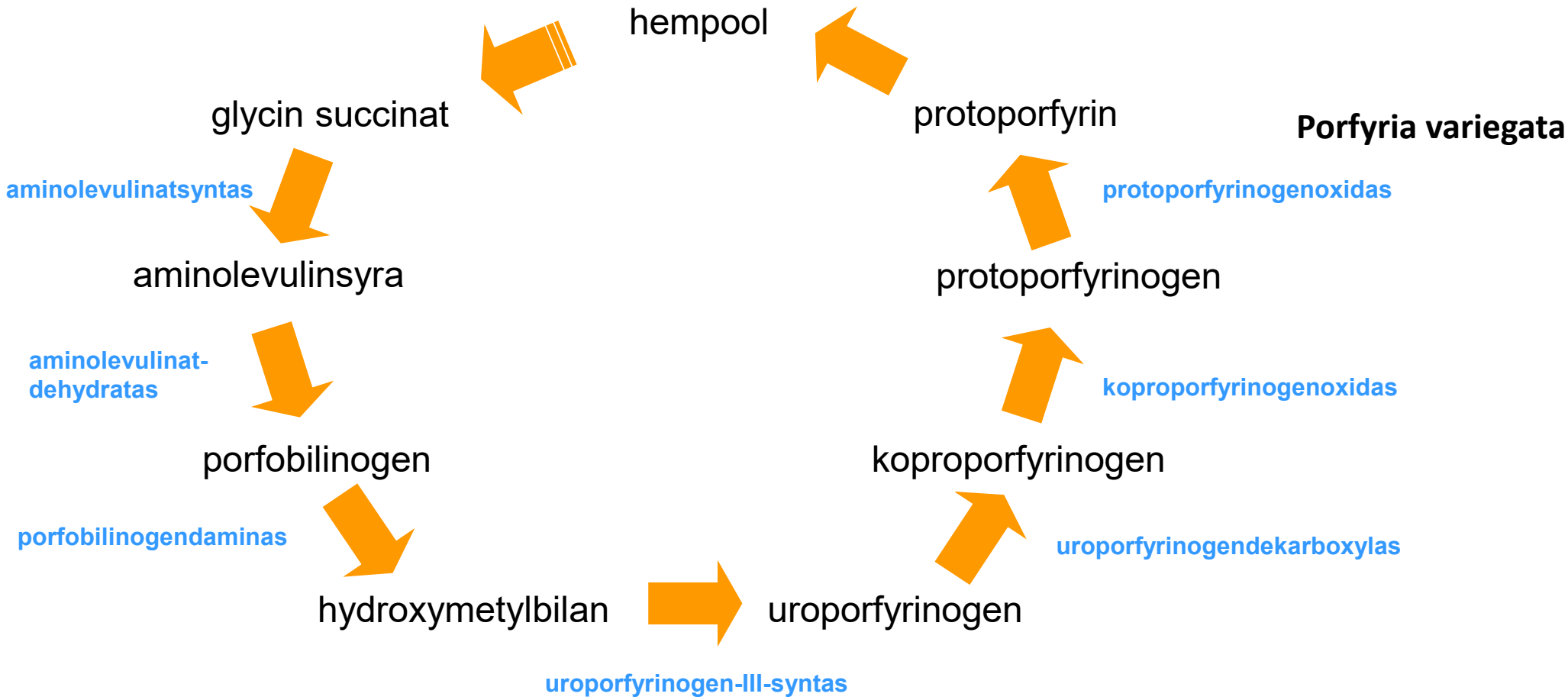
Hepatocellulär cancer

- PCT utan andra riskfaktorer har inte påvisats ge ökad risk för hepatocellulär cancer
- Vid annan samtidig leversjukdom (cirros, hepatit) rekommenderas regelbunden screening

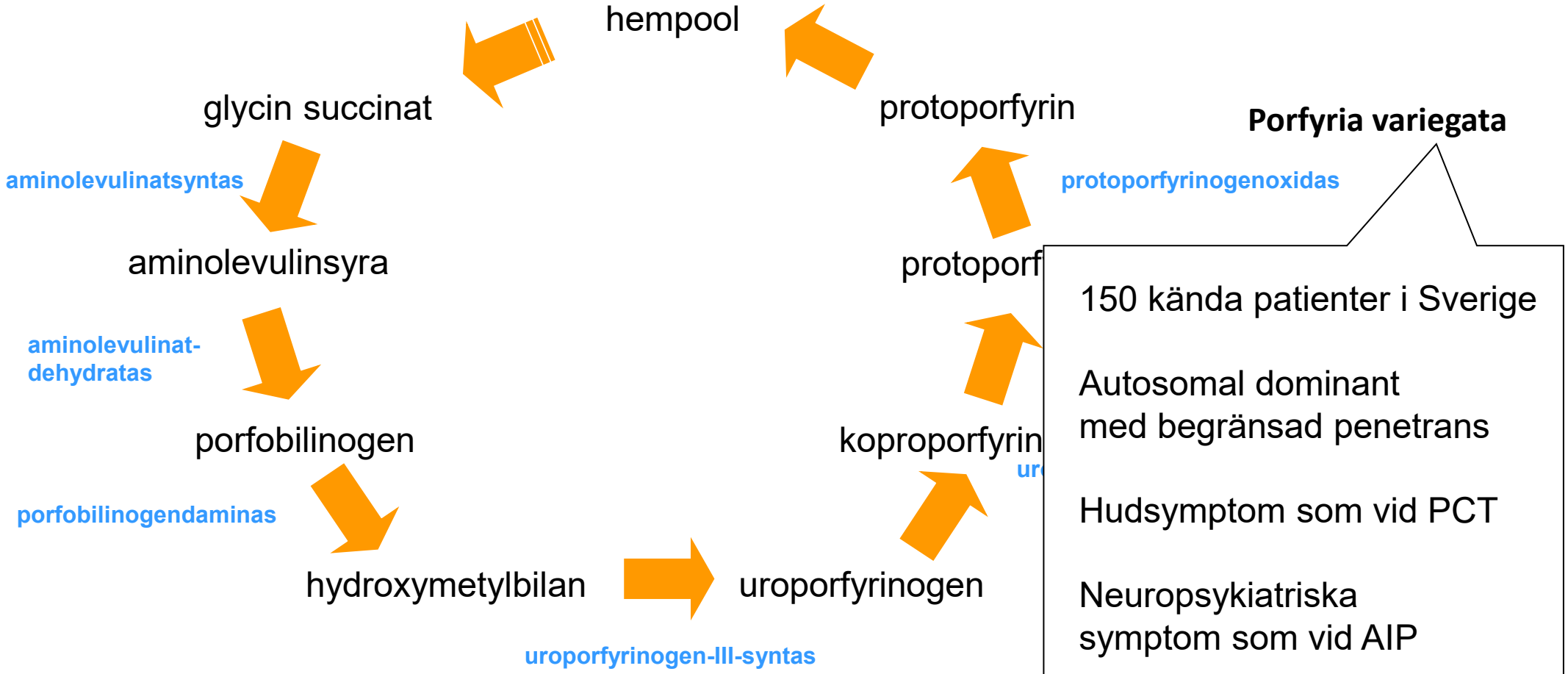
Ref: Christiansen, A.L., et al., Increased mortality in patients with porphyria cutanea tarda-A nationwide cohort study. J Am Acad Dermatol, 2020. 83(3): p. 817-823.

Ref: Baravelli et al. Porphyria cutanea tarda increases risk of hepatocellular carcinoma and premature death: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 3;14(1):77.

Porfyria variegata



Porfyria variegata



Ref: Akuta hepatiska porfyrier, Socialstyrelsens kunskapsstöd

Porfyria variegata

- Den vanligaste akuta porfyrin i Sydafrika & Chile
- Hudsymptom och neuropsykiatriska symptom (buksmärtor, förlamningar, psykiska symtom) tillsammans eller var för sig
- Läkemedel och stress kan utlösa
- Ökad risk för njursjukdom och levercancer
- Diagnos:
  - urin visar förhöjda nivåer av aminolevulinsyra och porfobilinogen vid akut attack, annars normalt
  - feces visar förhöjda nivåer av protoporfyrin och koproporfyrin, även mellan attacker
  - sekvensering av genen för protoporfyrinogenoxidas, PPOX

Ref: Singal AK, Anderson KE. Variegate Porphyria. 2013 Feb 14 [updated 2019 Dec 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 23409300.

Ref: Stolzel et al, Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology, 2019. 157(2): p. 365-381 e4.

Porfyria variegata

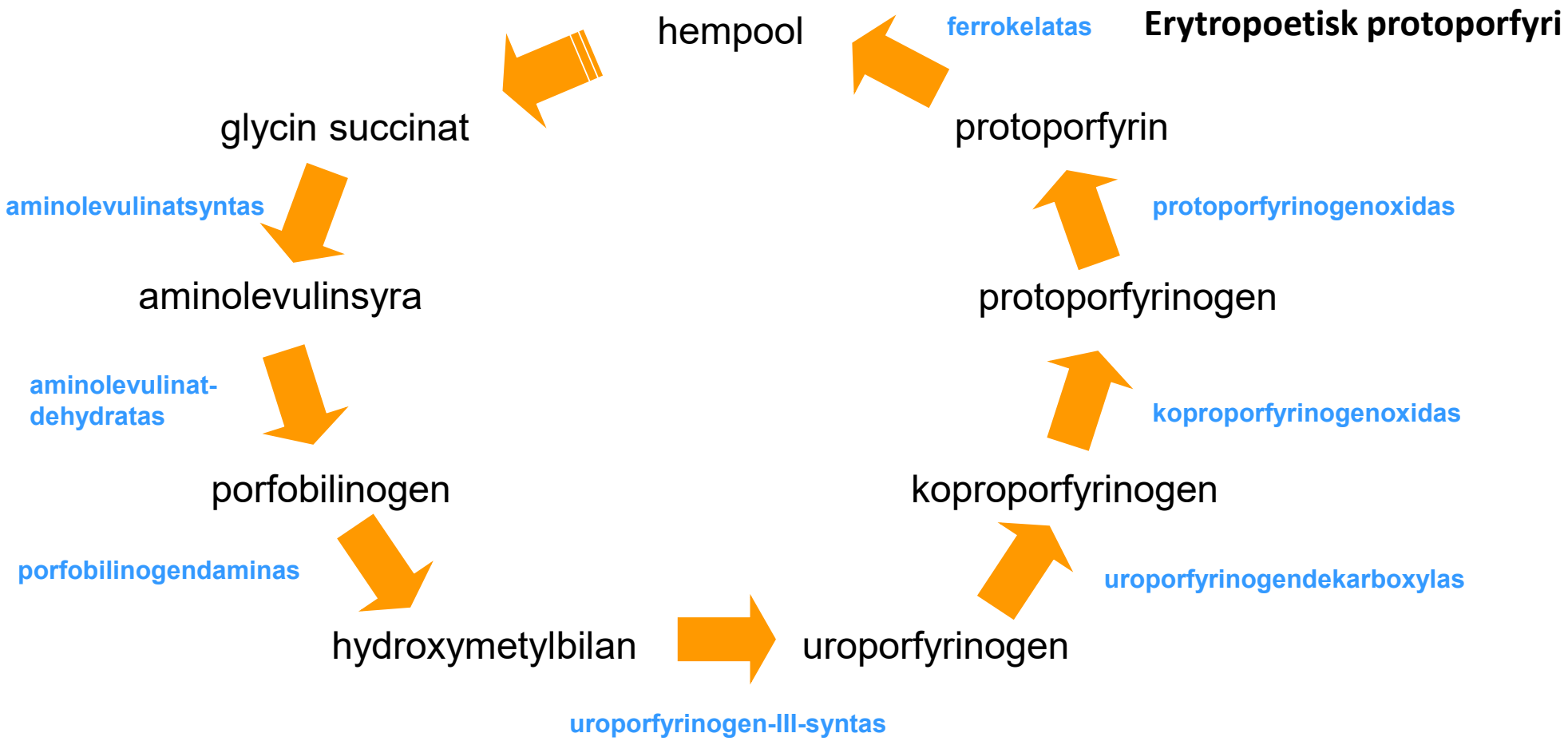
Kvinna, 44 år

Avidentifierat enskilt patientfall

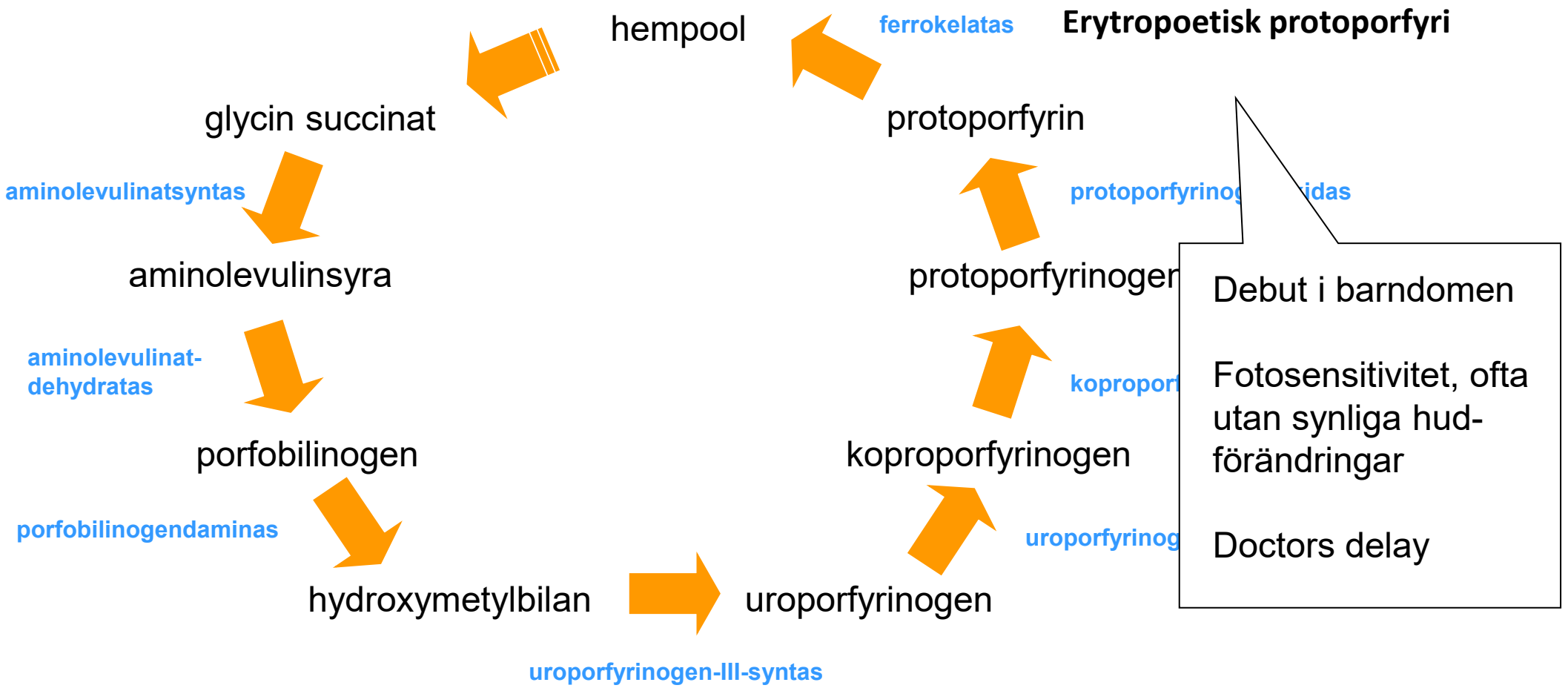
Bild: Mikael Alsterholm

Bild: Mikael Alsterholm

Erytropoetisk protoporfyri



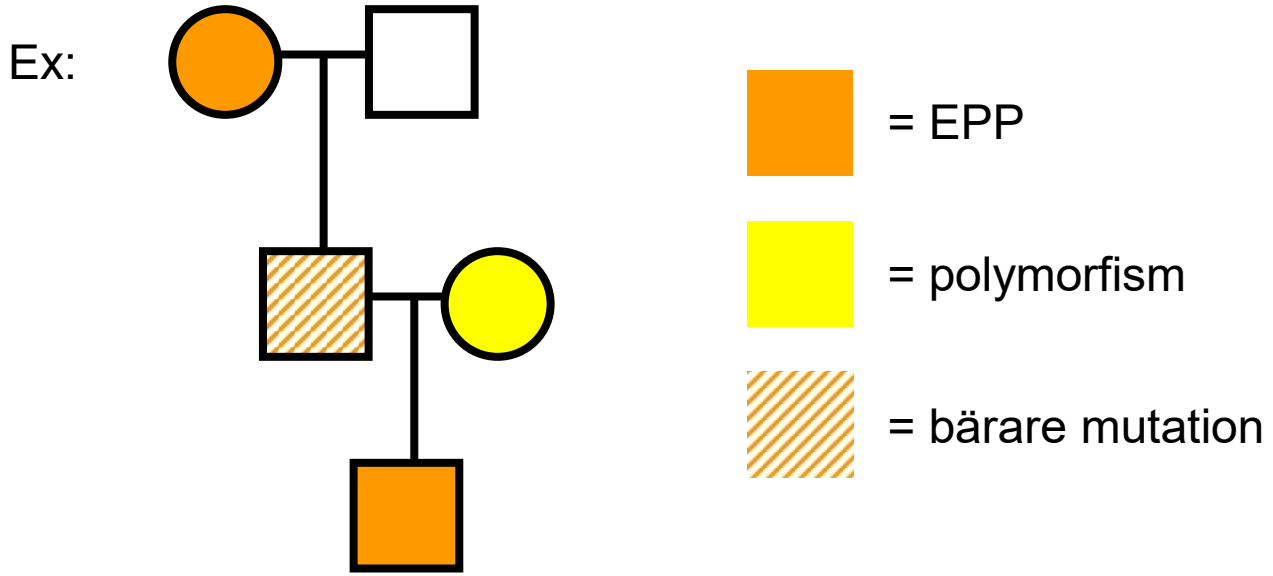
Erytropoetisk protoporfyri



Ref: Minder AE et al. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. Liver Int. 2025 Jan;45(1):e16027. doi: 10.1111/liv.16027. Epub 2024 Jul 16.

Erytropoetisk protoporfyri

- Krävs muterad ferrokelatas-allel + allel med polymorfism
- Ungefär 8 % av befolkningen har en ferrokelatas-allel med polymorfism



Ref: Minder AE et al. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. Liver Int. 2025 Jan;45(1):e16027. doi: 10.1111/liv.16027. Epub 2024 Jul 16.

Erytropoetisk protoporfyri

- Ovanligt! 75 kända patienter i Sverige
- Bränner och svider i huden vid solljusexponering
- Inom minuter efter solljusexponering
- Kvarstår i timmar eller dagar
- ´Priming phenomenon´

Ref: Erytropoetisk protoporfyri, Socialstyrelsens kunskapsstöd

Erytropoetisk protoporfyri

- Lätt anemi och lätt sänkt järn
- Eventuellt D-vitaminbrist
- 25-30 % har lindrig leverpåverkan (lätt stegrade transaminaser)
- Gallsten (protoporfyrin fäller ut) tidigt i livet (4-20 %)
- Ett fåtal (5 %?) utvecklar leversvikt (protoporfyrinogen hepatopati) och kan kräva transplantation!

Diagnos

- Anamnes
- Blodprov: ökade fria protoporfyriner i erytrocyter
- Fecesprov: de flesta har ökad utsöndring av protoporfyriner
- Urinprov: i regel normalt
- Genanalys: ferrokelatasmutation och polymorfism

Ref: Minder AE et al. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. Liver Int. 2025 Jan;45(1):e16027. doi: 10.1111/liv.16027. Epub 2024 Jul 16.

Behandling

- Skyddande kläder
- (Solskyddsmedel) – protoporfyrin absorberar 400-410 nm (synligt ljus)
- Gula filter för fönster/bilfönster?
- Betakaroten till 11-15 µmol/l (180-300 mg po dagligen)
- Ljushärdning?
- Zink?
- Nya läkemedel?

Behandling

- Afamelanotide (melanotan-1)
  - analog till α-melanocyte stimulating hormone, MSH
- Färre fototoxiska episoder
- Mindre smärta
- Godkänt EMA
- Ingår ej i läkemedelsförmånen
- Implantat vid höftbenskammen (16 mg varannan månad, max 4 stycken/år)
- Ett implantat kostar 163 000 SEK

- Dersimelagon, po preparat i klinisk prövning
- Bitopertin – hämmare av glycine transporter 1 (GlyT1) - klinisk prövning på gång

Ref: https://www.discmedicine.com/our-pipeline/bitopertin/

Ref: Minder AE et al. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. Liver Int. 2025 Jan;45(1):e16027. doi: 10.1111/liv.16027. Epub 2024 Jul 16.

Ref: Balwani M et al; Endeavor Investigators. Dersimelagon in Erythropoietic Protoporphyrias. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1376-1385. doi: 10.1056/NEJMoa2208754. PMID: 37043653.

Referenser

- Akuta hepatiska porfyrier, Socialstyrelsens kunskapsstöd
- Balwani M, Bonkovsky HL, Levy C, Anderson KE, Bissell DM, Parker C, Takahashi F, Desnick RJ, Belongie K; Endeavor Investigators. Dersimelagon in Erythropoietic Protoporphyrias. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1376-1385. doi: 10.1056/NEJMoa2208754. PMID: 37043653.
- Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Tollånes MC. Porphyria cutanea tarda increases risk of hepatocellular carcinoma and premature death: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 3;14(1):77.
- https://www.discmedicine.com/our-pipeline/bitopertin/
- Christiansen, A.L., et al., Increased mortality in patients with porphyria cutanea tarda-A nationwide cohort study. J Am Acad Dermatol, 2020. 83(3): p. 817-823.
- Erytropoetisk protoporfyri, Socialstyrelsens kunskapsstöd
- Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DM, Hand JL. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. Int J Dermatol. 2013 Dec;52(12):1464-80. doi: 10.1111/ijd.12305. PMID: 24261722.
- Minder AE, Kluijver LG, Barman-Aksözen J, Minder EI, Langendonk JG. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. Liver Int. 2025 Jan;45(1):e16027. doi: 10.1111/liv.16027. Epub 2024 Jul 16.
- Porfyria cutanea tarda, internetmedicin.se
- Singal, A.K., Porphyria cutanea tarda: Recent update. Mol Genet Metab, 2019. 128(3): p. 271-281
- Stolzel, U., M.O. Doss, and D. Schuppan, Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology, 2019. 157(2): p. 365-381 e4.
- Tintle S, Alikhan A, Horner ME, Hand JL, Davis DM. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies. Int J Dermatol. 2014 Jan;53(1):3-24. doi: 10.1111/ijd.12016. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24134210.

Tack för uppmärksamheten!

mikael.alsterholm@vgregion.se

Novartis tillsammans med kursrådet inbjuder till

Fortbildningskurs för dermatologer

Bergendal, Sollentuna

6-7 februari och 6-7 november 2025

Dermoscopy of lesions on the scalp and the face

Vincenzo Piccolo, MD

Pediatric dermatology

University of Campania

Naples, Italy

piccolo.vincenzo@gmail.com

+393281859403

Co-Chair Task Force Pediatric Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology

EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY & VENEREOLOGY

Main references

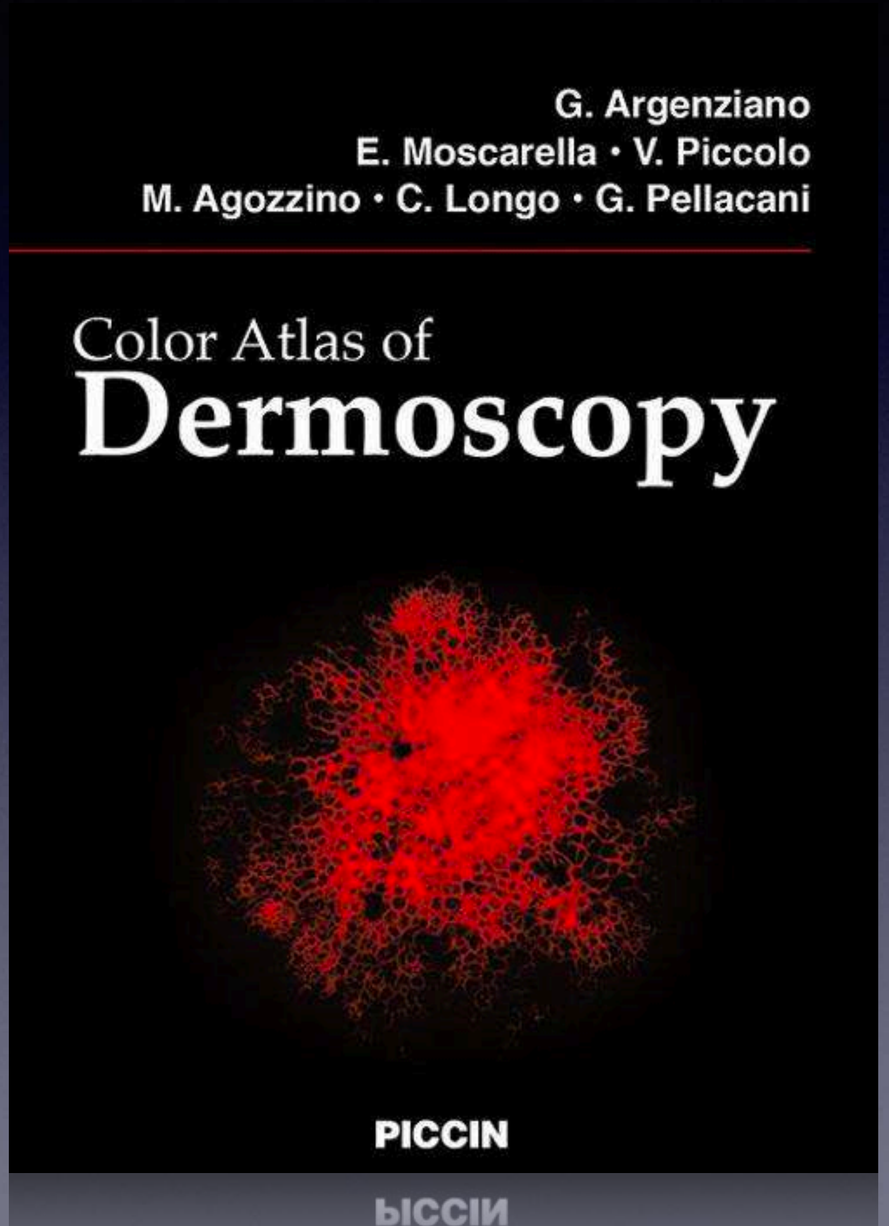
dermoscopedia

DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04188.x JEADV

ORIGINAL ARTICLE

Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the international dermoscopy society

I. Stanganelli,[†] G. Argenziano,[‡] F. Sera,[§] A. Blum,[¶] F. Ozdemir,[††] I.K. Karaarslan,[††] D. Piccolo,[‡‡] K. Peris,[‡‡] H. Kirchesch,[§§] R. Bono,[¶¶] M.A. Pizzichetta,[†††] S. Gasparini,[‡‡‡] R.P. Braun,[§§§] O. Correia,[¶¶¶] L. Thomas,[††††] P. Zaballos,[‡‡‡‡] S. Puig,[§§§§] J. Malvehy,[§§§§] M. Scalvenzi,[¶¶¶¶] H. Rabinovitz,[†††††] A. Bergamo,[‡‡‡‡‡] G. Pellacani,[§§§§§] C. Longo,[§§§§§] M. Pavlovic,[¶¶¶¶¶] C. Rosendahl,[†††††] R. Hofmann-Wellenhof,[‡‡‡‡‡‡] H. Cabo,[§§§§§§] A.A. Marghoob,[¶¶¶¶¶¶] D. Langford,[†††††††] S. Astorino,[‡‡‡‡‡‡‡] A.M. Manganoni,[§§§§§§§] J.-Y. Gourhant,[¶¶¶¶¶¶¶] J. Keir,[†††††††] J.M. Grichnik,[‡‡‡‡‡‡‡‡] G. Fumo,[§§§§§§§§] H. Dong,[¶¶¶¶¶¶¶¶] A.M. Sortino Rachou,[†††††††††] G. Ferrara,[‡‡‡‡‡‡‡‡‡] I. Zalaudek[§§§§§§§§§,*,1]



Face

Facial lesions are challenging to diagnose for many reasons, including the unique histology that affects the typical patterns displayed by the same lesion on other areas of the body.

dermoscopedia

Basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas are two of the most common malignant non-melanocytic facial neoplasms. The clinical manifestations of these lesions are the same as they are on other anatomical body sites.

dermoscopedia

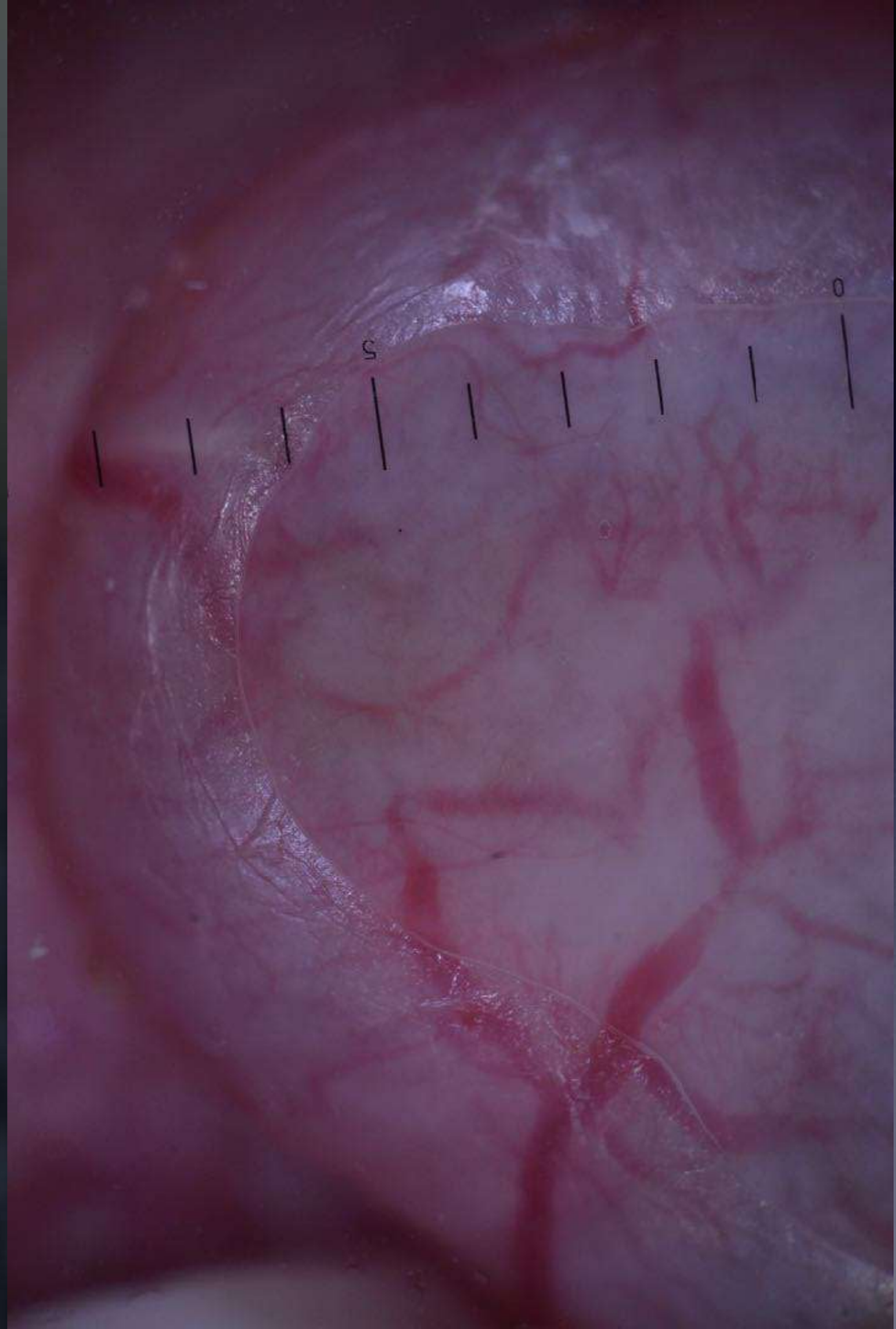
Manifestations of Facial BCC

Clinically BCC may appear as flat pink macules or papules, pearly lesions, rodent ulcers, cystic papules, white scar-like macules, or pigmented papules.

Dermoscopically, the characteristics of non-pigmented BCC include pink white areas; serpentine branched vessels; shiny white structures; and areas of erosions/ulcerations.

P**igmented BCC** dermoscopically may display one or more of the following features: leaf-like structures; multiple non-aggregated blue-gray dots or blue globular structures; spoke-wheel-like structures or concentric structures; brown dots in-focus; absence of a pigmented network; serpentine branched vessels; areas of erosions/ulcerations; pink-white areas; and shiny white structures.

dermoscopedia


5
0

Manifestations of Facial SCC

Clinically SCC present as pink papules, plaques or nodules that are smooth, hyperkeratotic or ulcerating.

Dermoscopically, non-pigmented SCC may display one or more of the following structures: vessels appearing as red dots, coiled, twisted looped, or surrounded by a halo; keratin lines; scale; blood spots; shiny white structures; and white circles with a central yellow plug.

Pigmented SCC dermoscopically display vessels appearing as red dots, coiled, or vessels in a linear arrangement; brown or gray dots, circles or oval structures in a linear arrangement; structureless zones; and shiny white structures.

dermoscopedia

Manifestations of Actinic keratoses

Actinic keratoses, both pigmented and non-pigmented, considered by some to be insipient squamous cell carcinomas, are also common on the sun-exposed skin of the face.

Actinic keratoses **clinically** are characterized by rough, scaly 2-10mm pink to red macules and patches.

Dermoscopically non-pigmented actinic keratoses display a white to yellow surface scale; erythema with a pink to red pseudonetwork surrounding the hair follicles; fine, linear wavy vessels surrounding the follicular openings; and follicles with yellowish keratotic plugs and/or surrounded by a white halo.

Pigmented actinic keratoses are collision tumors, a lentigo with an overlying actinic keratosi They are characterized dermoscopically by an annular pattern (pseudonetwork); moth-eaten borders; gray dots/granules; white circles; rosettes; inner gray halo; evident follicles; and an associated red pseudo network; and a ‘dermoscopic’ scale.

dermoscopedia

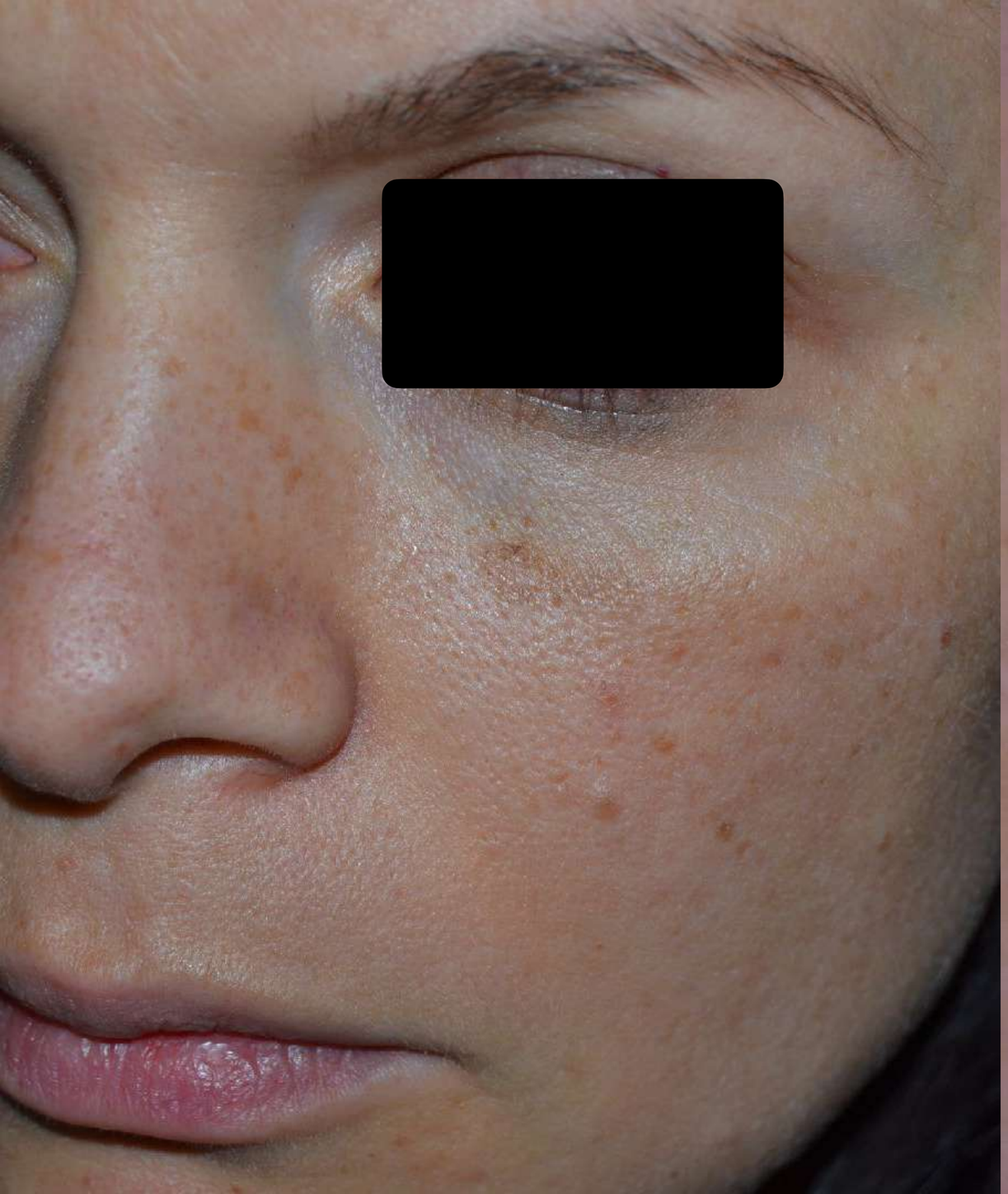
Solar lentigines, seborrheic keratoses and lichen-planus like keratoses are common benign non-melanocytic pigmented lesions present on the face. Due to the fundamental histologic anatomy of the face, adnexal structures and epidermal thinning due to years of UV exposure, the neoplasms display patterns that may differ from the same lesion found on other anatomic sites.

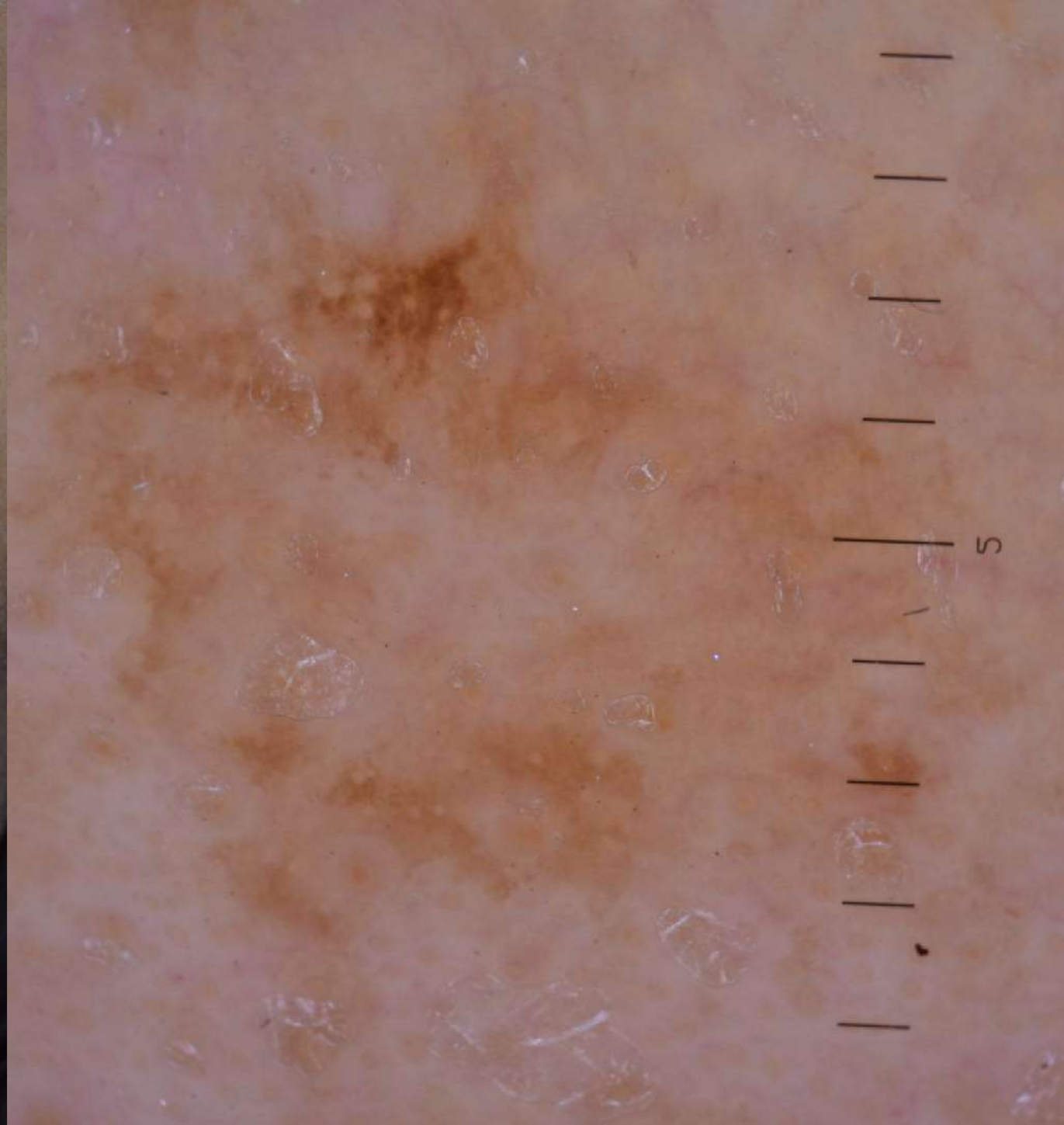
Manifestations of Facial Solar Lentigines

Clinically the lesions appear as small, well circumscribed, pigmented macules. Histologic findings may include hyperplasia of the epidermis and increased pigmentation of the basal layer. A variable number of melanocytes are present and may be increased in number; however, they do not form nests. Pigmentation may be homogeneous or variegated, with color ranging from brown to black.

Dermoscopically two patterns, an annular and reticular pattern may be visualized. An annular pattern (pseudonetwork) is characterized by small circles (follicular openings) surrounded by light brown to dark brown pigmentation. Whereas a reticular pattern features fine lines, which may be curved, straight, and interrupted (fingerprinting). The borders are sharp and/or moth-eaten. [11]

dermoscopedia



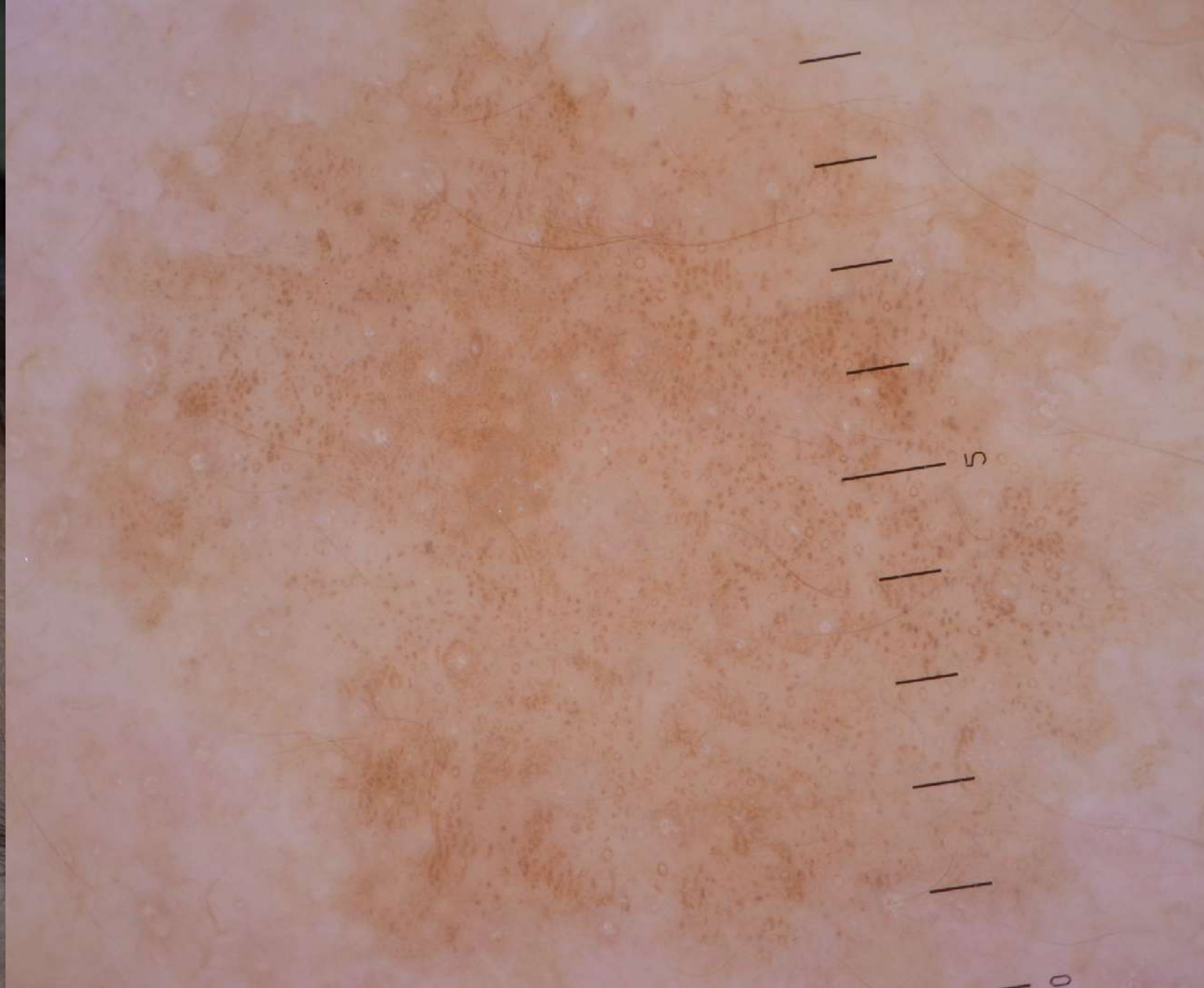

5

Manifestations of Facial Seborrheic keratoses

Seborrheic keratoses **clinically** appear as round or oval smooth, waxy or scaly flesh colored, tan, brown, or black papules 1-2.5 cm in size. As lesions evolve they have a “stuck-on” appearance.

D**ermoscopically** early seborrheic keratoses (flat lesions) share the characteristics of solar lentigines with the addition of fine interrupted lines that have become thicker; bulbous projections and ridge formation (gyri); a few milia cysts (shiny white circles); and comedo-like openings (crypts). A more evolved lesion (elevated lesion) will have the same dermoscopic features as a typical seborrheic keratosis found on other anatomic sites: sharply demarcated borders, milia-like cysts, comedo-like openings, ridges, fissures, and hairpin vessels surrounded by a halo.

dermoscopedia


5

Manifestations of Lichen planus-like keratoses

Lichen planus-like keratoses that appear on the face, **clinically** and **dermoscopically** display the same characteristics as LPLKs on other anatomic sites. As the lesions may mimic malignancies such as squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and melanoma warrants the term ‘great masquerader.’

dermoscopedia

Common nevi

Common melanocytic nevi often measure less than 6 mm to 10 mm, with smooth and regular borders. Relative to size and elevation, common acquired nevi can present as pigmented pale flesh-tone, tan to light brown, brown to brownish-black macules, papules and nodules. Congenital nevi are present at birth and result from a proliferation of benign melanocytes in the dermis, epidermis, or both. Occasionally, nevi that are not present at birth but are histologically identical to congenital nevi may develop during the first 2 years of life. They are referred to as congenital nevus tardive. Blue nevi appear as flat to slightly elevated, smooth surfaced macules or papules that are gray-blue to bluish black in color. Lesions are usually solitary.

Nevi that are flat are characterized **dermoscopically** with an annular pattern. The circles (follicular openings) tend to have the same size and shape, with uniform pigmentation and display a relatively symmetric pattern. However, the most common nevi on the face are intradermal nevi. Dermoscopically these neoplasms display the same characteristics as on other anatomic sites, a globular homogeneous pattern. One exception are intradermal nevi that are pale, flesh-tone papules with serpentine vessels. These lesions may mimic basal cell carcinomas. The blue nevus dermoscopically presents as a homogeneous blue, blue-white, dark purple macule or papule.

dermoscopedia

One of the most important roles for dermoscopy of facial lesions remains the early diagnosis of melanoma on sun-damaged skin” The diagnosis of melanoma on sun-damaged skin is challenging, since there are many neoplasms that may mimic this cancer, including lichen planus-like keratosis (LPLK), pigmented basal cell carcinoma (BCC), and pigmented actinic keratosis (PAK). Special attention should be given to isolated pigmented lesions (to one facial quadrant) acquired during adulthood. In addition, knowing the dermoscopic features of facial neoplasms, including melanoma-specific facial features, can aid in the differentiation between melanoma simulators and melanoma.

dermoscopedia

ORIGINAL ARTICLE

Standardization of terminology in dermoscopy/ dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy

Harald Kittler, MD,[a] Ashfaq A. Marghoob, MD,[b] Giuseppe Argenziano, MD,[c] Cristina Carrera, MD,[d] Clara Curiel-Lewandrowski, MD,[e] Rainer Hofmann-Wellenhof, MD,[f] Josep Malvehy, MD,[d] Scott Menzies, MBBS,[g] Susana Puig, MD,[d] Harold Rabinovitz, MD,[h] Wilhelm Stolz, MD,[i] Toshiaki Saida, MD,[j] H. Peter Soyer, MD,[k] Eliot Siegel, MD,[l] William V. Stoecker, MD,[m] Alon Scope, MD,[b,n] Masaru Tanaka, MD,[o] Luc Thomas, MD,[p] Philipp Tschandl, MD,[a] Iris Zalaudek, MD,[f] and Allan Halpern, MD[b]

Vienna and Graz, Austria; New York, New York; Reggio Emilia, Italy; Barcelona, Spain; Tucson, Arizona; Camperdown and Brisbane, Australia; Plantation, Florida; Munich, Germany; Matsumoto, Japan; Baltimore, Maryland; Columbia, Missouri; Tel Aviv, Israel; Tokyo, Japan; and Lyon, France

Main findings in facial melanocytic lesions

Facial skin	
Annular granular pattern	Dots and structureless areas arranged around follicle openings (and involving adnexal opening)
Rhomboids	Gray-brown angulated lines forming a polygonal shape around adnexal ostial openings
Pseudonetwork	A structureless pigment area interrupted by nonpigmented adnexal openings
Asymmetric pigmented follicular openings	Pigment associated with adnexal opening that does not uniformly surround the entire opening or curved (or crescent-shaped) pigment

The inverse approach in the diagnosis of facial melanoma

Scales (pigmented or non-pigmented)

White follicles (white circles, follicular white clods and/or 4-dot-clods (rosettes))

Erythema/reticular vessels

Reticular lines/parallel lines (fingerprints)

Brown structureless

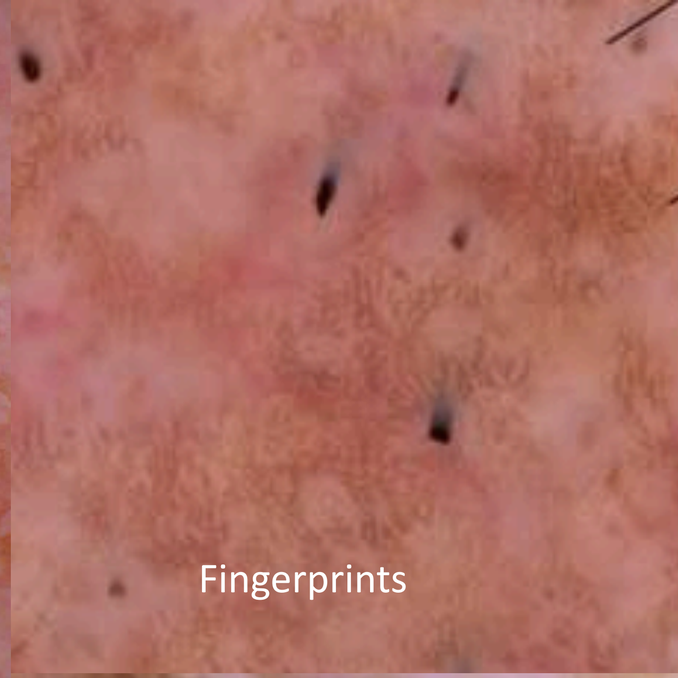
Sharp demarcation

Seborrhoeic keratosis features

Tschandl P, Gambardella A, Boespflug A, Deinlein T, de Giorgi V, Kittler H, Lallas A, Malvehy J, Moscarella E, Puig S, Scalvenzi M, Thomas L, Zalaudek I, Alfano R, Argenziano G. Seven Non-melanoma Features to Rule Out Facial Melanoma. Acta Derm Venereol. 2017

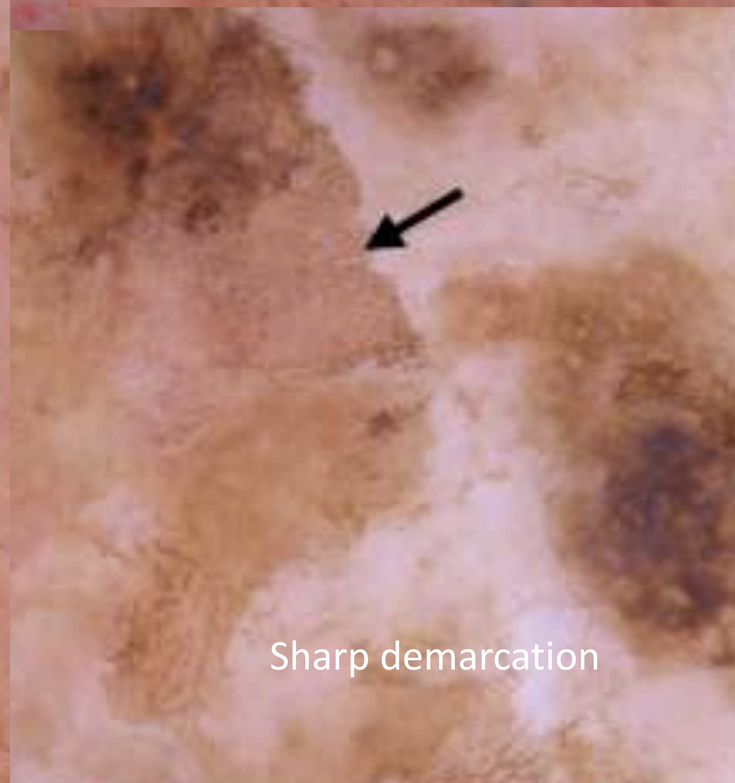
Erythema- scales (pigmented or non-pigmented)

White follicles


Fingerprints

Milia-like cysts

Brownish homogeneous areas


Sharp demarcation

DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04188.x JEADV

ORIGINAL ARTICLE

Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the international dermoscopy society

I. Stanganelli,[†] G. Argenziano,[‡] F. Sera,[§] A. Blum,[¶] F. Ozdemir,[††] I.K. Karaarslan,[††] D. Piccolo,[‡‡] K. Peris,[‡‡] H. Kirchesch,[§§] R. Bono,[¶¶] M.A. Pizzichetta,[†††] S. Gasparini,[‡‡‡] R.P. Braun,[§§§] O. Correia,[¶¶¶] L. Thomas,[††††] P. Zaballos,[‡‡‡‡] S. Puig,[§§§§] J. Malvehy,[§§§§] M. Scalvenzi,[¶¶¶¶] H. Rabinovitz,[†††††] A. Bergamo,[‡‡‡‡‡] G. Pellacani,[§§§§§] C. Longo,[§§§§§] M. Pavlovic,[¶¶¶¶¶] C. Rosendahl,[††††††] R. Hofmann-Wellenhof,[‡‡‡‡‡‡] H. Cabo,[§§§§§§] A.A. Marghoob,[¶¶¶¶¶¶] D. Langford,[†††††††] S. Astorino,[‡‡‡‡‡‡‡] A.M. Manganoni,[§§§§§§§] J.-Y. Gourhant,[¶¶¶¶¶¶¶] J. Keir,[†††††††] J.M. Grichnik,[‡‡‡‡‡‡‡‡] G. Fumo,[§§§§§§§§] H. Dong,[¶¶¶¶¶¶¶] A.M. Sortino Rachou,[†††††††††] G. Ferrara,[‡‡‡‡‡‡‡‡] I. Zalaudek[§§§§§§§§§,*,1]

323 **excised tumors** of the scalp

- 59.8% (193) melanocytic
- 40.2% (130) non melanocytic

Mean age: 52 years

M > F

Melanocytic

- Common nevi (34.2%)
- Blue nevi (14%)
- Atypical nevi (6.2%)
- Melanoma (38.9%)
- Melanoma metastasis (6.7%)

Non-melanocytic

- BCC (50%)
- Seborrheic keratoses (14%)
- Other (20.8%)
  - SCC
  - Lichenoid keratosis
  - Wart
  - Dermatofibroma
  - Neurofibroma
  - Pilomatricoma
  - Sebaceous nevus

Melanocytic

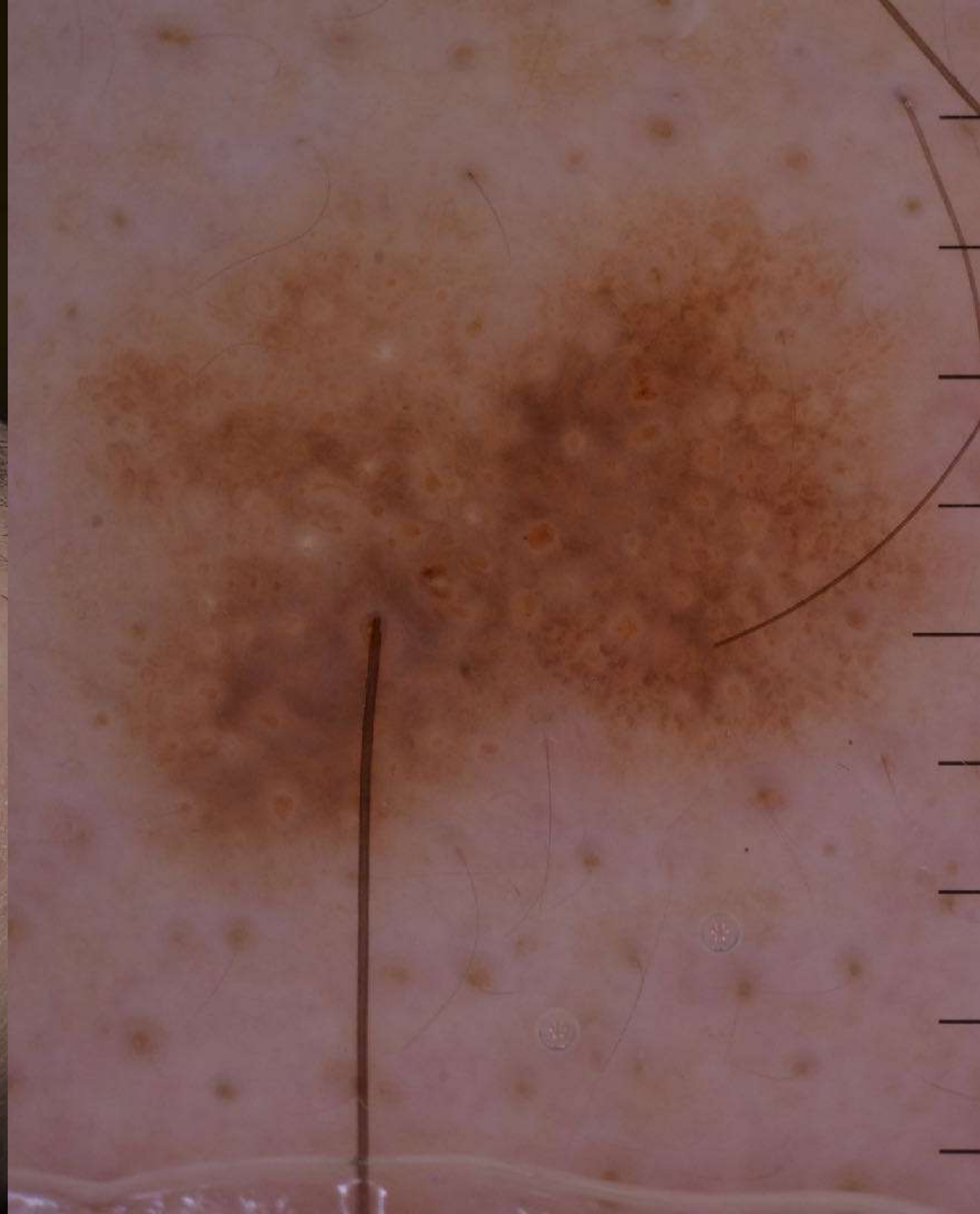
Eclipse nevus

Non-melanocytic

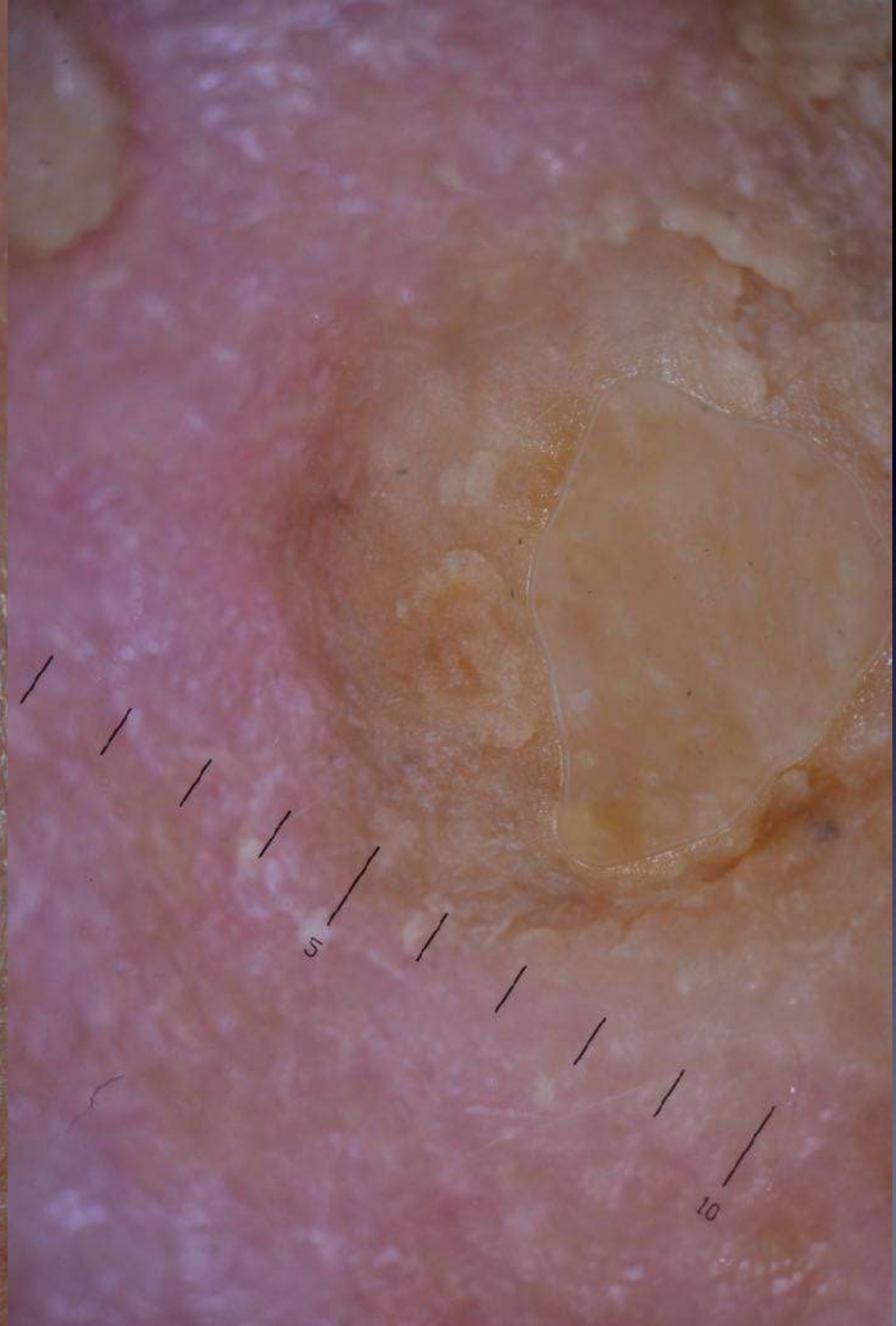
BCC

BCC

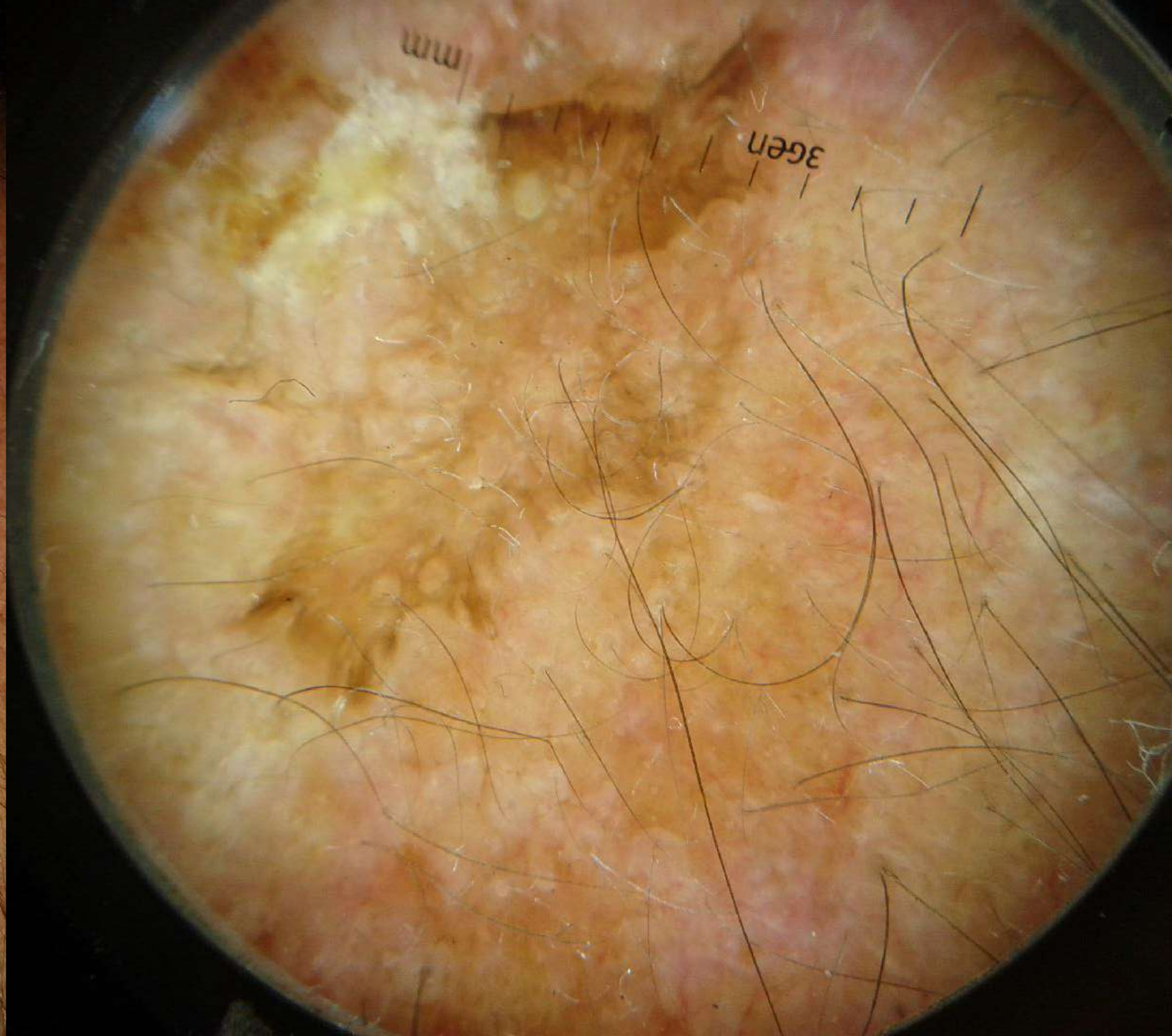
Seborrheic keratosis



Hyperthrophic AK



Pigmented AK



Poorly differentiated SCC

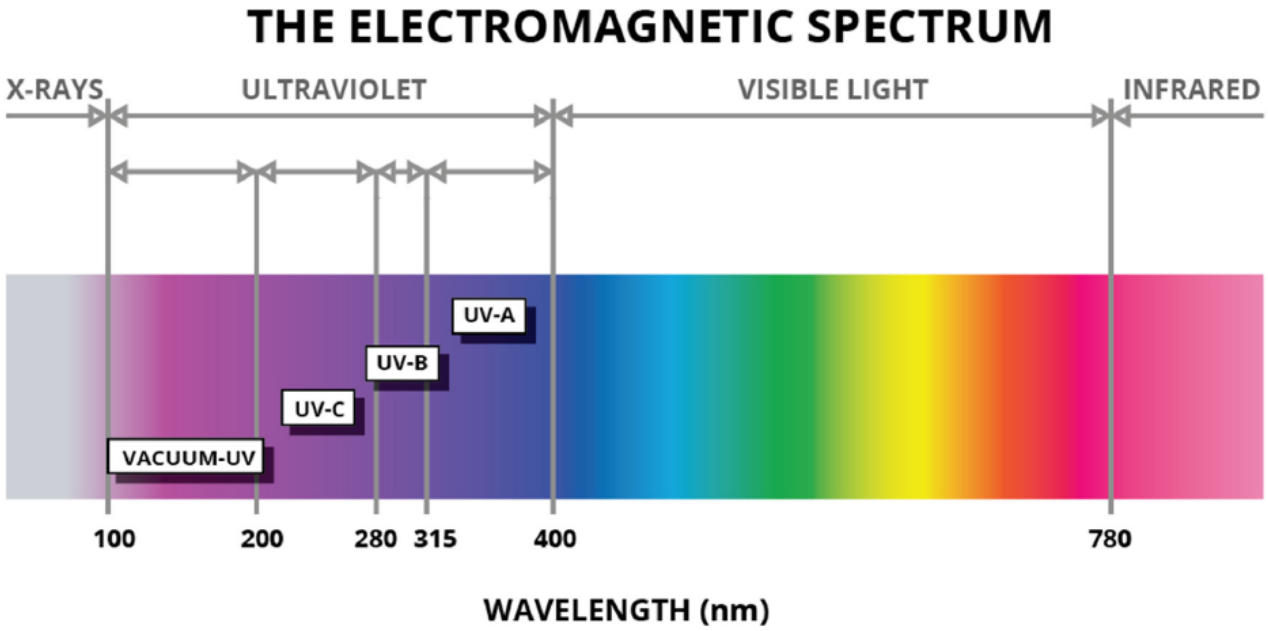
Fotodermatoser och ljustester

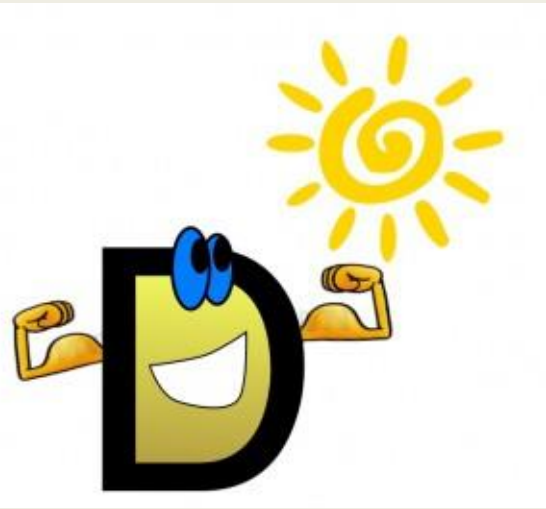
Maria Vandikas, MD, PhD
Överläkare
Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Agenda

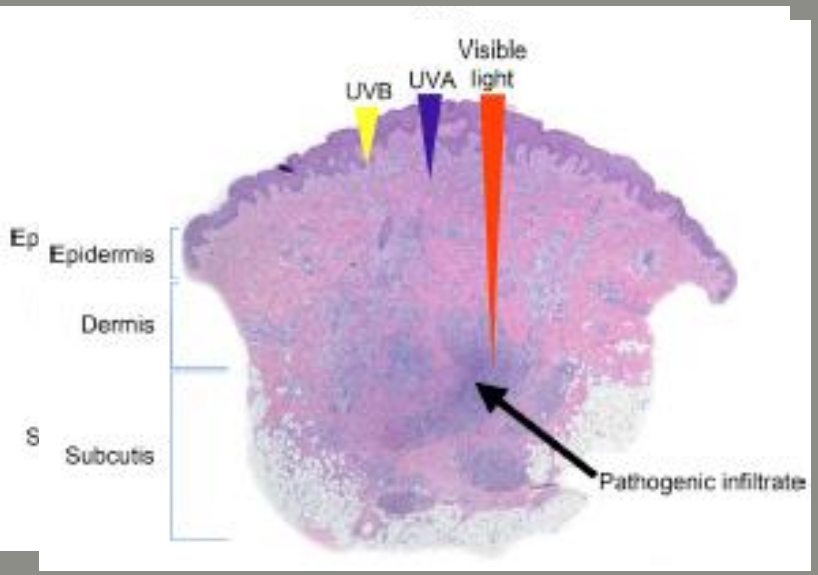
- Det elekromagnetiska spektrumet
- Ultraviolett strålning
- Fotodermaser
  - *Indelning*
  - *När misstänka och vilken utredning*
  - *Exempel från varje grupp med kliniska bilder*
- Ljustestning inklusiv fotoepikutantest
  - *Testutförande och tolkning*
- Kliniska fall
- Frågor

SOLEN
Källan till allt liv på jorden





UV strålning



A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer

Pablo A. Vieyra-Garcia *, Peter Wolf *

Department of Dermatology, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 8, Graz A-8036, Austria

UVA (320-400 nm)

- Penetrerar djupare i huden (epidermis + dermis)
- Immediate pigment darkening (IPD) och melanogenes
- Högre dos och längre tid innan det ger erytem
- Penetrerar fönsterglas + vatten
- Carcinogenes + hudåldrande

UVB (290-320 nm)

- Penetrerar i epidermis och övre dermis
- Erytematogent (rodnad efter 12-24 timmar), mindre pigmentering
- Vitamin D produktion i huden
- Absorberas av fönsterglas, penetrerar vatten
- Carcinogenes + hudåldrande

UVC (200-290 nm)

- Ska inte nå jorden (ska i normala fall absorberas av ozonlagret)

Fotodermatoser

- En grupp heterogena sjukdomar som har en gemensam nämnare
- En onormal kutan reaktion sker efter exposition för UV eller synligt ljus

- Antingen utlöses eller försämras av solen

Efter solexposition, i solexponerade områden

Fotodermatoser

- Immunologiskt medierade (idiopatiska)
- Läkemedel/kemikalier inducerad ljuskänslighet
- Dermatoser som försämras av ljus
- Ärftliga sjukdomar med defekt DNA reparationssystem

Utredning 1

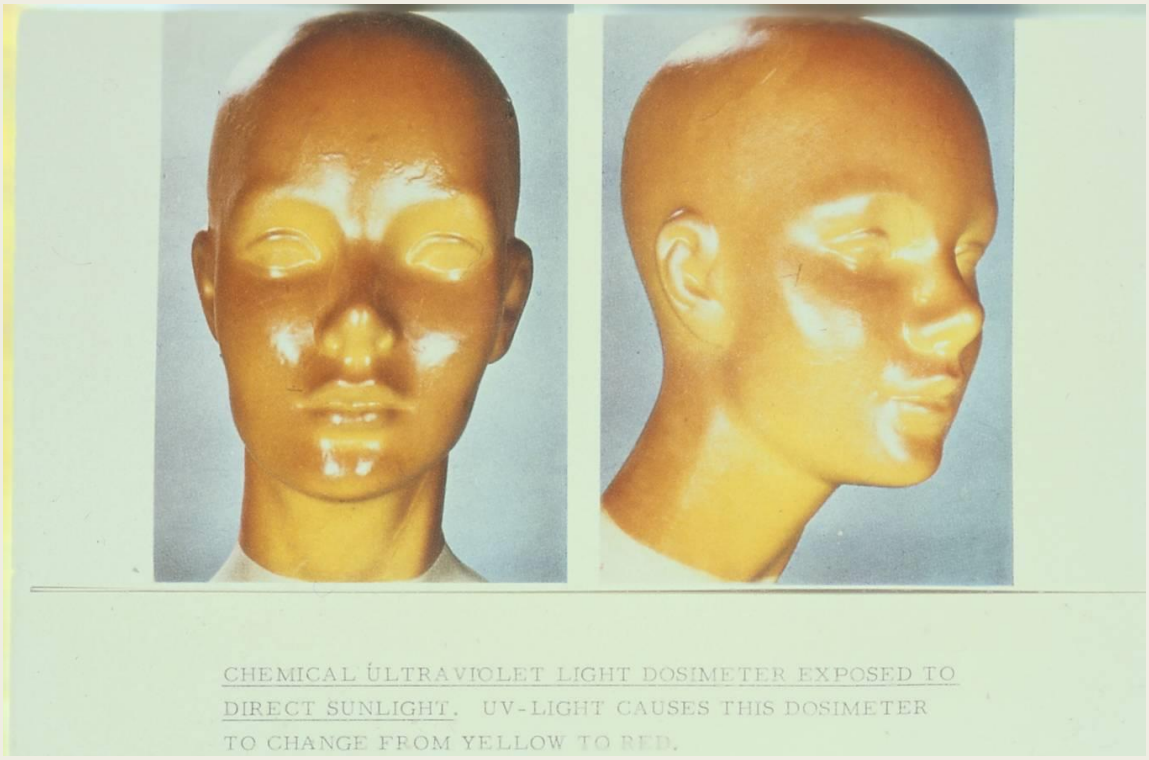
Detaljerad anamnes

- Relation mellan solexposition+hudutslag
- Tidsintervall mellan solexposition+hudutslag
- Hur länge sitter hudutslagen?
- Efterlämnas några spår där utslagen satt?
- Photosensibiliserande substanser (topikala och/eller systemiska)?
- **Försämring efter användning av solskyddsmedel?**
- Hereditet
- Debutålder
- Säsongsvariation
- Systemiska symptom?

Utredning 2

- **Klinisk undersökning**: lokalisation, utbredning och morfologi
- **Tips!**
  - *Solskyddade områden: övre ögonlock, nedom läpparna, under hakan, postaurikulärt*
  - *Kroniskt solexponerad hud t ex ansikte och handryggar, mer tolerant-härdning*

Efter solexposition, i solexponerade områden



Utredning 3

Vid behov:

- Hudbiopsi
- Blodprover: t ex blodstatus, inflammationsparametrar, ANA screen
- Porfyri prover, leverstatus
- **Ljustest**
- **Epikutantest, växtserien**
- **Fotoepikutantest**

Fotodermatoser

- **Immunologiskt medierade**
- Läkemedel / kemikalier inducerad ljuskänslighet
- Dermatoser som försämras av ljus
- Ärftliga sjukdomar med defekt DNA reparationssystem

Polymorf ljusdermatos (”soleksem”)

- Poly (πολύ=många) + morf (μορφή=utseende)
- =många utseenden
- Vanligt
- Oftast unga vuxna kvinnor
- 10-20 % av befolkning
- Patogenes
  - *Fördröjd immunologisk reaktion*
  - *Fotoantigen (=en molekyl i huden som förändras efter exposition till ultraviolett strålning)*

Klinisk bild

- Polymorf: många olika efflorescenser
  - *Papler, noduli, vesikler, erytem, plaque, sällan purpura*
- På en och samma individ brukar utslagen återkomma med samma utseende
- Klåda

Klinisk bild

- Försommar
- Några timmar efter solexposition, varar några dagar
- Solexponerade områden (dock ovanligt ansikte och handryggar)
- **Härdningsfenomen (immunologisk tolerans)**

Polymorf ljusdermatos

- **Behandling:**
  - *Undvika solen: täckande kläder (ev med UV skydd) och solhatt*
  - *Solskyddskrämer (UVA+UVB), tjockt lager*
  - *Långsam exponering*
  - *Härdning med smalbands UVB alt UVA*
  - *Vid besvär: lokala steroider, eventuellt perorala steroider*
  - *Anti-malaria medicin*
  - *Azatioprin*
  - *Carotaben?*

Obs! Klinisk diagnos

Solurticaria

- Ovanlig
- Fotoallergen (typ I allergi, IgE medierad)
- UVA, UVB och/eller synligt ljus
- Fler kvinnor än män
- Urtikor och/eller rodnad
- Några minuter efter solexponering
- Klåda ibland brännande känsla
- Man kan ibland få allvarliga symptom

Solurticaria

Behandling

- Antihistamin, hög dos
- Eventuellt ljushärdning, om lindriga symptom och härdningsfenomen förekommer
  - *smalbands UVB alt UVA, utifrån ljustestets resultat*
- Biologisk behandling

Kronisk aktinisk dermatit/retikuloid

- Män >50 år
- Eksematösa, kliande, röda, makulae och plaque och lichenifiering
- I anamnesen atopiskt eksem, kontaktallergi (växter), fotokontaktallergi
- Persisterande, värre sommaren men kan fortsätta året runt
- Solexponerade områden (men även under kläder…)
- Efter kort exposition, några timmar efter
- Sänkt MED för UVA och/eller UVB och/eller synligt ljus

Kronisk aktinisk dermatit

Behandling

- Undvika solen
- UV kläder
- Hög solskyddsfaktor
- Lokala steroider
- Ev korta kurer perorala steroider
- Azatioprin, Cyklosporin, Cellcept
- PUVA?

Hydroa vacciniforme

- Ovanlig
- Barn
- Okänd etiologi, ev associerad med EBV infektion
- 30´ -2 timmar efter solexposition
- Papler, blåsor, svullnad, krustor-nekros på en rodnad bas
- Ansikte, öron, händer
- Brännande, kliande
- Ev systemiska symptom och fotofobi

Fotodermatoser

- Immunologiskt medierade
- **Läkemedel / kemikalier inducerad ljuskänslighet**
- Dermatoser som försämras av ljus
- Ärftliga sjukdomar med defekt DNA reparationssystem

Fototoxiska reaktioner

- **Icke allergisk mekanism**
  - *Tillräcklig hög dos av ett läkemedel*
    - Per os eller lokalt
  - *Tillräckligt mycket ljus*

Fototoxisk reaktion

- Oftast UVA
- Kliniskt som en kraftig solbränna
  - *Rodnad*
  - *Blåsor*

Fototoxiska reaktioner

- Systemiska läkemedel; NSAID, doxycyklin, tiazider, furosemid
- Lokala läkemedel: ketoprofen (Orudis gel)
- Ämne från växter, **fytofotodermatit**: saft från jättebjörnloka, selleri, vild palsternacka, morotsblast, citrusfrukter (citron+lime), fikon
  - *Linjära sträck, i solexponerade område.*
- Parfymämne-bergamottolja (furokumarin)= Berloque dermatit

Fotoallergisk reaktion
(systemiska och topikala ämnen)

- **Efter solexposition, bildas ett fotoantigen, fördröjd typ IV reaktion**
- Vanligaste topikalaorsaken; solskyddsfilter, ketoprofen
- Klinisk bild som vid kontakteksem

Fototoxisk *versus* fotoallergisk reaktion

	Fototoxicitet	Fotoallergi
Incidens	Hög	Låg
Dosberoende	Ja	Nej
Förutsätter tidigare exponering	Nej	Ja
Mängd läkemedel som krävs	Stor	Liten
Inkubationstid	Minuter – timmar	Timmar – dagar
Kliniskt utseende	Solbränna (erytem)	Eksem
Hyperpigmentering	Vanligt	Ovanligt

Källa: Janus info, "**Toxiska och allergiska reaktioner på ljus och läkemedel i förening",** dr Desiree Wiegleb-Edström, bearbetad från Stein och Schenfeld.

- Risk för korsreaktivitet med andra ämnen vid fotoallergisk men inte vid fototoxisk reaktion.

Systemiskt verkande läkemedel som orsakar fototoxisk reaktion

Läkemedelsklass	Läkemedel
Antimikrobiella	Doxycyklin
	Ciprofloxacin
	Levofloxacin
	Vorikonazol
Diuretika	Furosemid
	Hydroklortiazid
NSAID	Ketoprofen
	Naproxen
Antimalariamedel	Klorokin
	Hydroxiklorokin
Övrigt	Retinoider
	Kalciumflödeshämmare

Källa: Janus info, "**Toxiska och allergiska reaktioner på ljus och läkemedel i förening",** dr Desiree Wiegleb-Edström, bearbetat från Stein och Schenfeld.

Systemiskt verkande läkemedel som orsakar fotoallergisk reaktion

Läkemedelsklass	Läkemedel
NSAID	Piroxicam
	Celecoxib
Svavelhaltiga läkemedel	Hydroklortiazid
	Sulfonamider*)
	Sulfonureider
Antimalariamedel	Klorokin
	Hydroxiklorokin
Antimikrobiella läkemedel	Kloramfenikol**)
Övrigt	Dapson
	Ranitidin

Källa: Janus info,"**Toxiska och allergiska reaktioner på ljus och läkemedel i förening",** dr Desiree Wiegleb-Edström, bearbetad från Stein och Schenfeld*). Ingår i den fasta kombinationen sulfametoxazol, trimetoprim.**), ögondroppar.

Porfyrisjukdomar med symtom från huden

1.Akuta (symtom från nervsystemet och huden)

-Porfyria variegata – PV

-Hereditär koproporfyri – HCP

2. Kutana (de ger sig endast till känna i form av symtom från huden)

-Porfyria cutanea tarda (PCT)

-Erytropoetisk protoporfyri (EPP)

-Kongenital erytropoetisk porfyri (CEP)

Fotodermatoser

- Immunologiskt medierade
- Läkemedel / kemikalier inducerad ljuskänslighet
- **Dermatoser som försämras av ljus**
- Ärftliga sjukdomar med defekt DNA reparationssystem

Dermatoser som försämras av ljus

- **Kutan lupus erytematosus**
  - *ingen härdningseffekt*
  - *utslagen sitter längre*
  - *efterlämnar ärr*

Dermatoser som försämras av ljus

Dermatomyosit

- Heliotropism

Dermatomyosit

- Gottrons tecken

Dermatomyosit

- Poikilodermi= spräcklig hud

Dermatoser som försämras av ljus

- Blåsdermatoser
- Psoriasis
- Atopiskt eksem

Fotodermatoser

- Immunologiskt medierade
- Läkemedel / kemikalier inducerad ljuskänslighet
- Dermatoser försämrade av ljus
- **Ärftliga sjukdomar med defekt DNA reparationssystem**

Xeroderma pigmentosum

- Autosomal recessiv genetisk sjukdom
- DNA:s reparationssystem är muterat, och inte längre effektivt kan reparera DNA-skador till följd av ultaviolett ljus
- Europa 2.3 per 1 milj födda barn
- Extrem ljuskänslighet; bränner sig lätt
- Fotofobi
- Huden åldras snabbt
- 10 000 ggr ökad risk för NMSC
- 2000 ggr ökad risk för MM

Ljustest (fototest, tröskeltest)

Vilka ska testas?

- Patienter med suspekt generell onormal ljuskänslighet
- Suspekt solurtikaria
- Inte alla PMLE patienter

Ljustest

- Definierade hudområden, belyses successivt med ökade doser av ljus för att identifiera tröskeln där patienten reagerar (rodnad)
- Minimal erythema dose (**MED**) för **UVA, bredbands UVB** och **smalbands UVB**
- Eventuellt test med **synligt ljus (monokromator)**
- **Testet avläses 24 timmar efter**

- **Direkt efter testet** (inom 30'):
  - *immediate pigmentation darkening (**IPD**) för UVA*
    +,++,+++ subjektiv bedömning,
    hur snabbt patienten pigmenterar
  - *minimal urticaria dose (MUD): urtikor (även erytem)*
  - *om utanför testområdet (värmeutslag/värmeurtikaria)*

Ljustest

Inför testet (inkl fototoepikutantest)

- Ingen ljusbehandling, solning, solarium 4 v innan
- Ingen lokal steroid 2 v innan
- Inga immunosuppressiva läkemedel inkl perorala steroider
- Ingen antihistamin 3 dagar innan

Ljustest

Bedömning

Bredbands UVB

- MED <= 0,030 J/cm^2 bedöms som patologiskt för hudtyp I-II
- MED <=0,040 J/cm^2 bedöms som patologiskt för hudtyp III-IV

UVA

- MED <20 J/cm^2 bedöms som patologiskt för alla hudtyper

Smalbands UVB

- Mest för att veta tröskeln, inför eventuell behandling

Testning vid utredning av fotokontaktallergi

1. Standard epikutantest (inklusiv växtserie)

2. Standard ljustest i anslutning till fotoepikutantest

3. Fotoepikutantest (tidigast 6 veckor efter standardepikutantest)

Fotoepikutantest

Vad är det vi testar?

- Solskyddsfilter
- Ketoprofen

Vilka ska testas?

- Patienter med anamnes på eksembesvär som uppkommer på solexponerad hud
- Solutlöst eksem där man har använt solskyddsmedel eller ketoprofen (lokalt eller systemiskt)
- Inte alla patienter som uppger ljuskänslighet och inte PMLE patienter

Testutförande vid fotoepikutantest

Dag 1 (måndag)

- Testpaneler sättes på ryggen, i dubblett
- Standard ljustest utföres

Dag 2 (tisdag)

- Alla testremsor borttages
- Avläsning av standardljustest
- Belysning av ena panelen med 5 j/cm^2 UVA (Obs! Dosjustering vid låg UVA-tröskel)
- Den andra testpanelen täcks väl under belysningen

Dag 3 (onsdag)

- Avläsning av fotoepikutantest

Dag 5 (fredag)

- Avläsning fotoepikutantest

Testavläsning av fotoepikutantest densamma som för epikutantest

Nr	Testämne	Konc %
1	Butyl Metoxydibensoylmetan, Parsol 1789, Eusolex 9020	10.0
2	4-Metylbensyliden Kamfer, Eusolex 6300, Mexoryl SD	10.0
3	Oktyl Dimetyl PABA, Eusolex 6007, Escalol 507	10.0
4	Bensofenon-3, Eusolex 4360, Oxybenzon	10.0
5	Oktyl Metoxycinnamat, Parsol MCX, Eusolex 2292	10.0
6	Fenylbenzimidazol Sulfonsyra, Eusolex 232, Novantisol	10.0
7.	Bensofenon-4, Sulisobenzon, Uvenyl MS-40	10.0
8.	Drometrisol Trisiloxan, Mexoryl XL	10.0
9.	Oktokrylen, Eusolex OCR	10.0
10.	Oktyl Salicylat, Eusolex OS	5.0
11.	Oktyl triazon, Uvinul T	10.0
12.	Isoamyl-p-metoxybensoat, Neo heliopan E 1000	10.0
13.	Homosalat	5.0
14.	Ketoprofen	1.0

SVENSK FOTOPATCHTESTSERIE (ENL SSDVS SSAMD)

SOLSKYDDSFILTER KETOPROFEN

Fotoepikutantest/Photopatch test

Fotoepikutantest
Tolkning av resultat

Table 3
Expected photopatch test results

Diagnosis	Unirradiated	Irradiated (UVA)
Photoallergy	Normal	+
Contact allergy	+	+
Both contact allergy and photoallergy	+	++

Data from Refs.[1,3,22]

Photoaugmentation

Phototherapy in the Evaluation and Management of Photodermatoses

Angela J. Jiang, MD, Henry W. Lim, MD*

Fotoepikutantest
Tolkning av resultat

Non-irradiated site	Irradiated site	Interpretation
+	+	Contact allergy
++	++	Contact allergy
+++	+++	Contact allergy
+	+++	Contact allergy and photocontact allergy
+	++	Contact allergy with photoaugmentation
++	+++	Contact allergy with photoaugmentation
+++	++	Contact allergy with photoinhibition
++	+	Contact allergy with photoinhibition
-	+	Photocontact allergy
-	++	Photocontact allergy
-	+++	Photocontact allergy

Enligt International Contact Dermatitis Group

Fotoepikutantest

- Vanligaste positiva reaktionerna: octocrylene, benzofenon och NSAID (ketoprofen)
- Fotokotaktallergi mot ketoprofen ger ökad risk för kontaktallergi mot andra NSAID, parfymämnen, solskyddsämne: benzofenon och octocrylene
- Ketoprofen numera receptbelagt

Refrenser:

1. *European photopatch test baseline series: A 3-year experience , Subiabre-Ferrer et al, Contact Dermatitis 2019*
2. *Photocontact Allergy to Ketoprofen and Simultaneous Contact Allergies, Marmgren Victoria, Doktorsavhandling vid Lunds Universitet*

Växtserien

- Kontaktallergi mot luftburna allergener
- Under sommaren
- Besvär med eksem , symmetriskt, i exponerade område, t. ex ansikte, hals, handryggar
- Obs! Till skillnad från äkta ljuskänslighet drabbas område som är naturligt solskydade t ex ögonlock+hals
- Yrkesrelaterad kontaktallergi:
  - *Blomsterhandel*
  - *Trädgårdsmästare*
  - *Restaurang/livsmedel*

Växtämne
Chamomilla Romana (Kamomill)
Diallyldisulfide (extrakt från vitlök)
Arnica Montana (Hästfibbla)
Taraxacum Officinale (Maskros)
Achillea Millefolium (Rölleka)
Propolis
Chrysanthemum Cinerariaefolium (Pyrethrum)
Sesquiterpene lactone mix
A-Methylene-y-butyrolactone (Tulipaline A)
Tanacetum Vulgare (Renfana)
Alantolactone
Lichen acid mix (extrakt från lavar)
Parthenolide
Chamomilla recutita (german chamomille)
Trämix (tall, gran, björk och teak)
Eget ämne

Fall 1

- Kvinna med dishydrotiskt eksem samt
- Solutlösta hudutslag

Fall 1

- Kvinna med dishydrotiskt eksem samt
- Solutlösta hudutslag

Fall 1

- MED UVA 15 j/cm^2
- MED UVB 0,052 j/cm^2
- MED TL01 0,63 j/cm^2

Fall 1

- Fick behandling, ljushärdning med sbUVb
- Blev bra både i eksemet och i PMLE

Fall 2

- Kvinna, idag 57 år gammal
- Aktuell på ljusmottagningen 2019 med 4 års anamnes på solutlösta hudutslag ansikte och handryggar
- Efter kort tids solexponering (sekunder till minuter): rodnad, svulnad, sveda och klåda
- Får besvär även vid sol genom fönstret och i soliga vinterdagar
- Reaktionen sitter kvar flera dagar, epidermal komponent med fjällning innan det går över
- I anamnesen:
  - *synoviter, morgon stelhet*
  - *hjärklappning som behandlas med Seloken*

Fall 2

- Patienten tvingas byta jobb, går över till nattarbete som personlig assistant för att undvika solaxponering
- Epikutantestutredning via privatvårdgivare: + nickel, parfym mix, kolofonium, epoxiharts, perubalsam, kobolt, parabenmix och metylisotiazolinon
- PAD I akut skede: spongiotisk dermatit, ingen PMLE
- Utredning utesluter SLE, dermatomyosit, porfyri,
- Ljustest normal för UVB och sbUVB men patologiskt för UVA (MED 15j/cm^2)
- Utsättning Seloken

Fall 2

- Fotoepikutantest neg
- Ljushärdning med sbUVB utan effekt (2022)
- Hydroxiklorokin i kombination med högdos antihistamin samt sbUVB utan effekt (2023)
- Inför vår/sommar 2024 beslut om att testa biologisk behandling då inslag av en snabb reaktion, misstänkt solurtikaria
- Uppföljning höst 2024: helt besvärsfri under sommaren
- DLQI från 14 ner till 1

Tack för uppmärksamheten

Frågor?

Hudbiverkningar vid Medicinsk onkologisk behandling

ÖL Natalia Kuzmina

PO Gastro/**HUD**/Reuma,

Karolinska Universitetssjukhuset

ÖL Ismini Vassilaki Patologi

ME Klinisk **Patologi** och Cancerdiagnostik

Karolinska Universitetssjukhuset

Onkologisk behandling

Kirurgi

Strålbehandling

Medicinsk onkologisk behandling

Monoterapi: cytostatika / målriktad behandling / immunoterapi
Kombinationsterapi:

- Cytostatika + målriktad behandling
- Cytostatika + immunoterapi
- Målriktad behandling + immunoterapi

Neoadjuvant terapi: syftar framför allt till att krympa tumören så att det blir lättare att operera bort den (kemoterapi, strålbehandling, hormonbehandling, immunterapi, hypertermi osv)

Adjuvant terapi: tilläggsbehandling som ges efter huvudbehandlingen för att minska risken för återfall

https://lakemedelsboken.se/terapiomradet/cancersjukdomar/medicinsk-onkologisk-behandling

Principer för bedömning

av hudbiverkningar

ESMO: European Society for Medical Oncology (ESMO)
ASCO: American Society for Clinical Oncology (ASCO)
RCC: Svenska riktlinjer, finns på webbplats för Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland (RCC) + nationella vårdprogram

Utbredning: Grad I: < 10%
Grad II: 10-30%
Grad III: > 30%
Grad IV: biverkan krävande intensivvård oavsett utbredning
Grad V: dödsfall

Typ av hudbiverkan (diagnos): blåsdermatoser på ≥30 % BSA med elektrolytrubbning motsvarar Grad IV

Påverkan på aktiviteter i dagliga livet (**ADL - A**ctivities of **D**aily **L**iving)

- **instrumentell ADL** (laga mat, göra inköp, städa, tvätta, sköta barn)
- **personlig ADL** (äta och dricka, klä på och av sig, sköta sin personliga hygien, göra toalettbesök och byta inkontinensartiklar)

Medicinsk onkologisk behandling

I. cytostatika (kemoterapi) Cytostatika hämmar celldelning och tillväxt av maligna celler

II. målriktad behandling**.** Målinriktade läkemedel angriper cellulära mål involverade i cancerpatogenesen, t.ex. EGFR, Tyronsinkinas, BRAFm MEK, mTOR.

III. Immunterapi. Stärker immunförsvarets förmåga att bekämpa cancern genom att hämma immunologiska bromsar som PD-L1 och CTLA-4

IV. endokrin behandling: östrogenhämning, androgenhämning, övriga antihormonella terapier (gestagenhämning, tyroxinhämning, somatostatin och serotoninsynteshämmare)

https://lakemedelsboken.se/terapiomradet/cancersjukdomar/medicinsk-onkologisk-behandling/

I. Cytostatika

Cytostatika hämmar på olika sätt celldelning och tillväxt av maligna celler genom:

1. direkt skadeverkan på DNA

- Alkylerarnde (Cyklofosfamid, Ifosfamid, Melfalan, Klorambucil, Lomustin, Karmustin, Temozolomid).
- Platinaföreningar (Cisplatin, Karboplatin, Oxaliplatin)

2. påverkan på DNA-syntesen

- Antimetaboliter (Metotrexat, Pemetrexed, 5-Fluorouracil, Cytarabin, Capecitabin, Tegafur, Gemcitabin, Trifluridin (TAS-102), Fludarabin, Merkaptopurin.

3. hämning av celldelningen

- Mikrotubulihämmare (undergrupper: vincaalkaloider och taxaner)
- Topoisomerashämmare (Etoposid, Teniposid, Irinotekan, Topotekan).

4. celldödande effekt

- Antracykliner (Cytotoxiska antibiotika: Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Bleomycin)

https://lakemedelsboken.se/terapiomradet/cancersjukdomar/medicinsk-onkologisk-behandling

“Evaluation of chemotherapy-induced

cutaneous side effects in cancer patients”

Cutaneous side effects	Number (%)
Alopecia	**158 (65.6)**
Mucositis	**95 (39.4)**
Hand–foot syndrome	**85 (35.3)**
Papulopustular rash	**53 (22)**
Dermatitis	44 (18.3)
Xerosis	34 (14.1)
Nail changes	29 (12)
Generalized rash	14 (5.8)
Pruritus	13 (5.4)
Paronychia	11 (4.6)
Pigmentation disorders	8 (3.3)
Thrombophlebitis	3 (1.2)
Hand–foot skin reaction	2 (0.8)
Flagellate dermatitis	1 (0.4)
Ichthyosis	1 (0.4)
Intertriginous eruption	1 (0.4)
Radiation recall dermatitis	1 (0.4)
Photosensitive dermatitis	1 (0.4)
Total	558

Alopeci: alkylerare, mikrotubulihämmare, antimetaboliter, topoisomeras-hämmare

Mukosit: antimetaboliter, platinaföreningar, taxaner, antracykliner och alkylerare

Hand-fot syndrom: capecitabin, 5-FU (5-fluorouracil), taxaner och doxorubicin

Naglelrubbningar: taxaner, GFR-hämmare

Pigmentstörningar: cyklofosfamid, cisplatin, bleomycin, antracyklin och antimetaboliter

International Journal of Dermatology 2022, 61, 1519–1526

Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

Toxiskt erytem av kemoterapi (TEC) är ett resultat av accumulering cytostatika i svettkörtlar.

Typiska symtom:

- intertriginous eruption of chemotherapy= malignant intertrigo (MI)
- hand-fot syndrom (HFS=palmoplantar erythrodysesthesia)

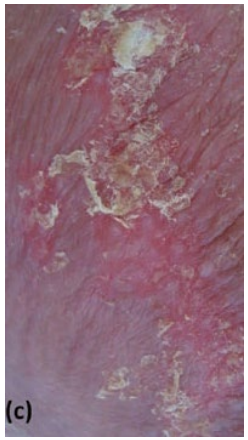
Atypiska:

Periorbital, perioral (Singapore Med J, 2012, 53(11): e244)

Bolognia, J Am Acad Dermatol 2008;59:524-9.
Cutaneous and Ocular Toxicology, 2011; 30(4): 309–311

Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

1: intertriginous eruption of chemotherapy = malignant intertrigo (MI)



Debut: 2 dagar till 3 veckor efter start av behandling med cytostatika

Symtom: erytematösa fjällande plaque/makulae i intertriginösa områden. Smärta, parestesi

Läkemedel: antimetaboliter (cytarabin), antracykliner (doxorubicin)

DIFF: SDRIFE, candida dermatit, intertrigo, kontakt dermatit

SDRIFE - Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema

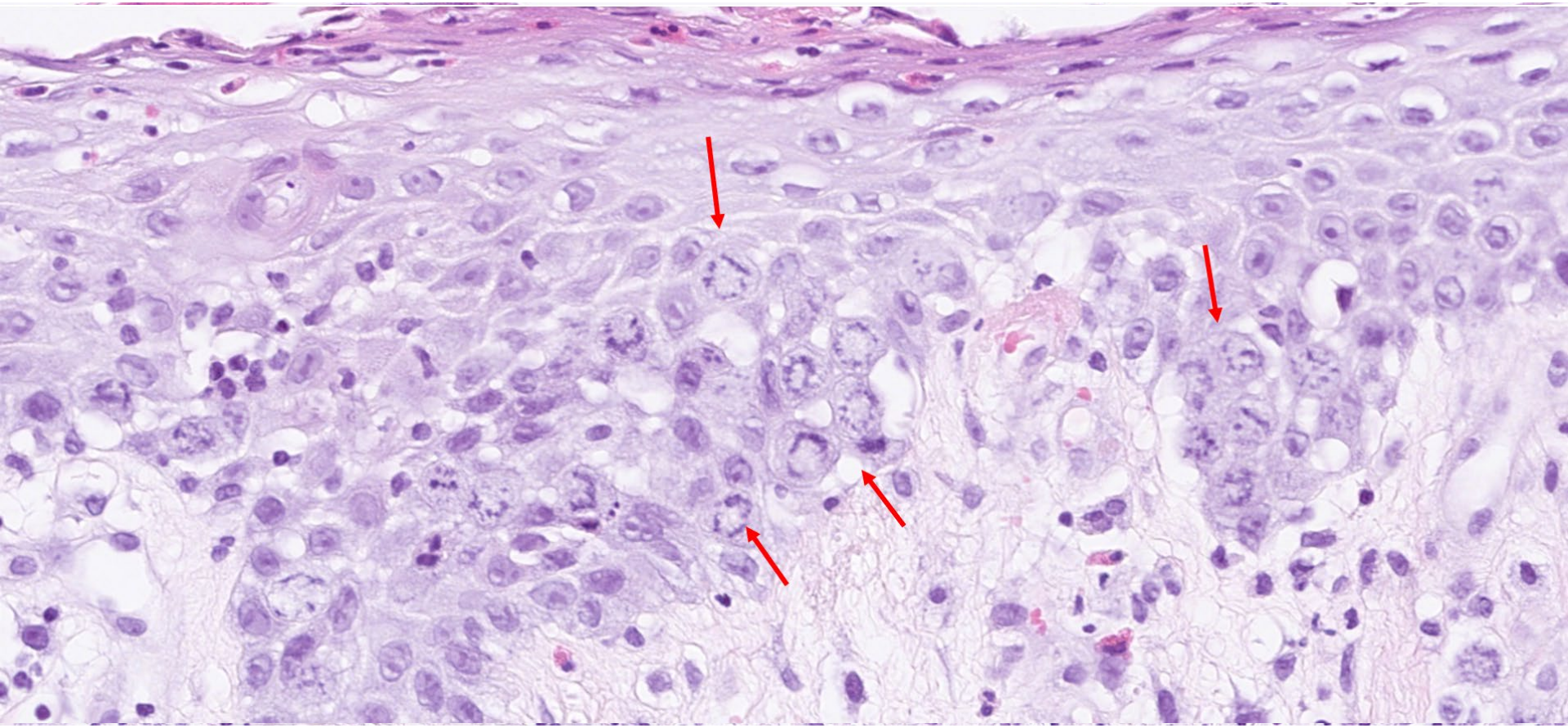
JAAD Case Reports 2016;2:476-81.

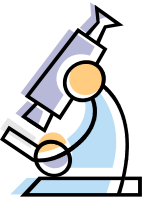
79 årig patient med diagnos HER-2 pos bröstcancer

För tre veckor efter start av behandling med cytostatika **Paklitaxel** (grupp taxaner) samt målsökande terapi **Phesgo** (Pertuzumab + Prastuzumab). Kort därefter debut av klåda, rodnad och sårbildning under bysten samt genitalt/perineum.

Läkemedelsbiverkan? Eksem? Svamp?

Betydande biverkningar i form av sänkt aptit, viktnedgång samt betydande neuropatier såväl i fingrar och i fötter med påverkad motorik. Därmed avslutas behandling





J Am Acad Dermatol 2008;59:524-9.

COMMENTARY

Toxic erythema of chemotherapy: A useful clinical term

Jean L. Bolognia, MD,[a] Dennis L. Cooper, MD,[b] and Earl J. Glusac, MD[a,c]

Table IV. Histologic features of the major entities within the spectrum of toxic erythema of chemotherapy

Entity	Histologic features				
	ESS	Apoptosis and necrosis of keratinocytes	Keratinocyte dysmaturation*	Vacuolar degeneration	Other
Eccrine squamous syringometaplasia, chemotherapy-induced	+++	+	+	+	
Epidermal dysmaturation	−	+	+++	+	
Erythrodysesthesia†	++	++	++	++	Apoptosis of eccrine ductal cells; focal necrosis; NEH occasionally observed
Intertriginous eruption associated with chemotherapy	++	++	+++	++	
Neutrophilic eccrine hidradenitis, chemotherapy-associated	+	+	−	−	Neutrophilic infiltrate in some patients; necrosis of eccrine ductal cells

ESS, Eccrine squamous syringometaplasia; *NEH*, neutrophilic eccrine hidradenitis.

*Includes distortion of the epidermal maturation process (crowding of keratinocytes, enlarged keratinocytes, nuclear pleomorphism, and loss of polarity).

†Including types listed in Table II.

(Am J Dermatopathol 2024;46:337–345)

Clinical and Histopathologic Spectrum of Toxic Erythema of Chemotherapy: A Series of 56 Cases From a Single Institution

Daniel W. Cole, MD, Tyler D. Menge, MD,†‡ Lori Lowe, MD,§ May P. Chan, MD,§ and Scott C. Bresler, MD, PhD§*

Downloaded from http://journals.lww.com/amjdermatopathology by BhDMf5ePHKav1zEoum1tQfN4a+kJLhEZgbsIHo4XMi0hCywCX1AWnYQp/IlQrHD3i3D0OdRyi7TvSFl4Cf3VC1y0abggQZXdgGj2MwlZLeI= on 01/08/2024

Introduction: Although many individual cases and small series of toxic erythema of chemotherapy (TEC) have been described, the full spectrum of findings is not well understood.

Objective: To provide a comprehensive review of the clinical and histopathologic features of TEC with an emphasis on novel histopathologic findings.

Methods: We searched our electronic medical record for "toxic erythema of chemotherapy" or "neutrophilic eccrine hidradenitis." Fifty-six cases meeting clinical and histopathologic criteria were identified. The electronic medical record and accompanying hematoxylin and eosin–stained slides were retrospectively reviewed.

Results: The clinical findings were heterogeneous but included classic presentations such as intertriginous eruptions (34%) and acral erythema (25%). The most common histopathologic features were apoptotic keratinocytes (95%), basal vacuolar change (91%), and epithelial dysmaturation (79%). Eccrine squamous syringometaplasia was seen in over half of the cases (33/56; 59%), whereas neutrophilic

LEARNING OBJECTIVES

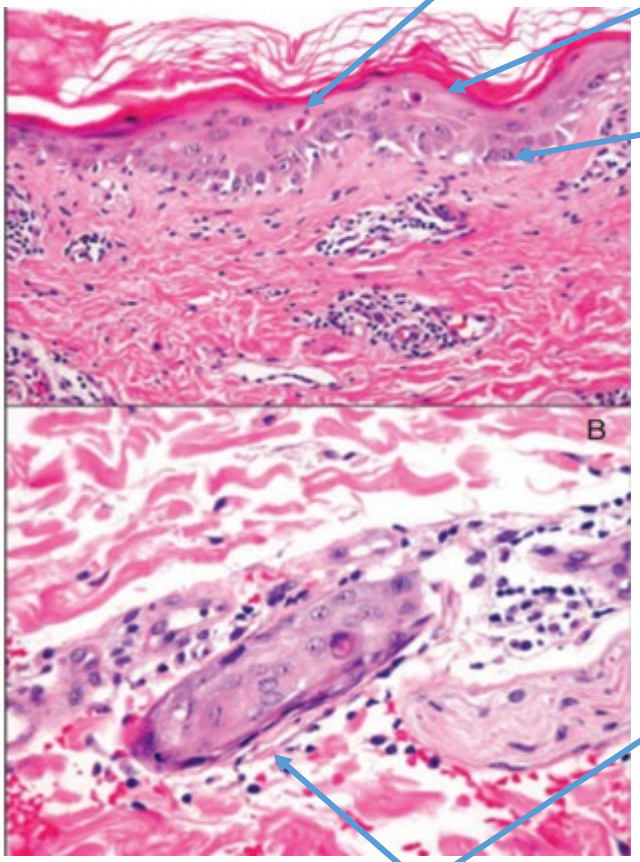
After participating in this activity, physicians should be better able to

1. Identify TEC and its subtypes
2. Describe key histopathologic features of TEC and
3. Explain the pathogenesis of TEC.

INTRODUCTION

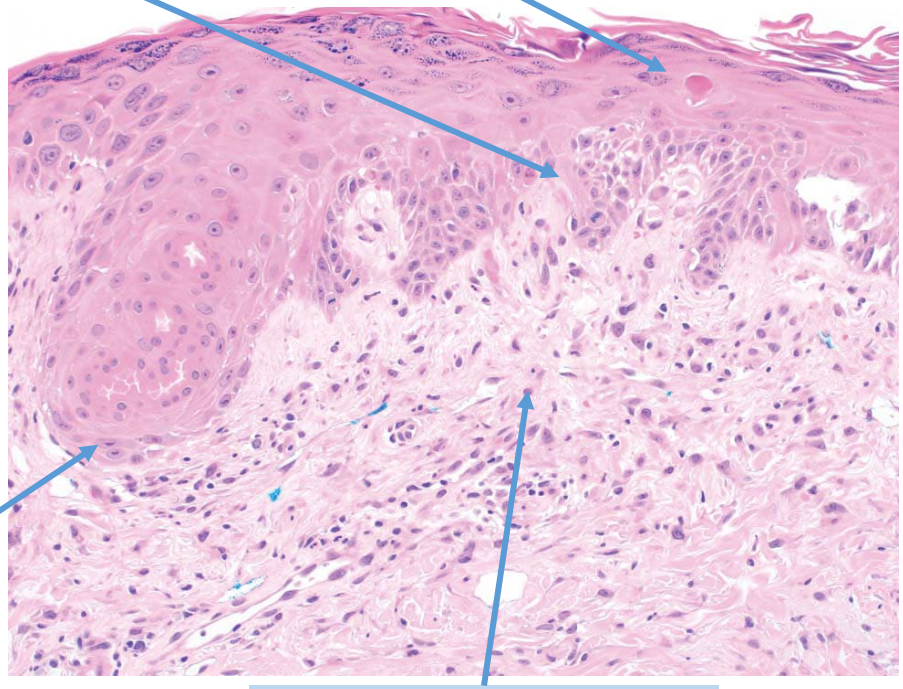
Toxic erythema of chemotherapy (TEC) is a term first proposed in 2008 by Bolognia et al[1] in an effort to provide a unifying concept of the wide range of adverse cutaneous findings in patients undergoing chemotherapy. A variety of chemotherapeutic agents have been implicated in TEC, most commonly cytarabine, anthracyclines, 5-fluorouracil, capecitabine, taxanes, and methotrexate. The eruption seems to be dose-dependent, typically occurring 2–3 weeks after administration.[2] In the existing literature, TEC is described to most commonly manifest as painful erythema on intertriginous zones or acral skin.[3,4] Other reported sites of involvement

Toxic erythema of chemotherapy (TEC)



keratinocyte dysmaturation -necrosis

Vacuolar change



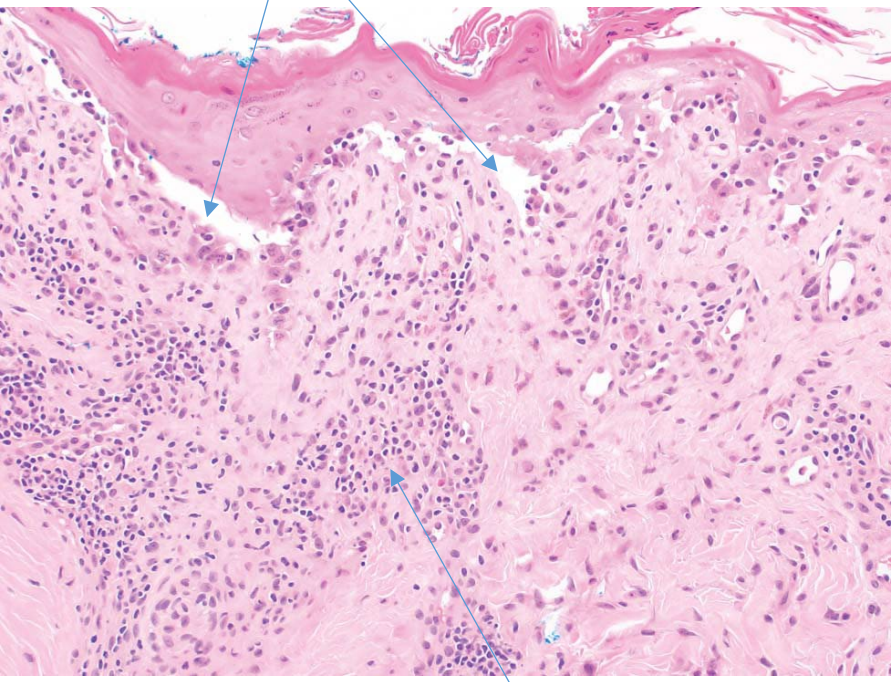
interstitial histiocytes

eccrine syringosquamous metaplasia

Am J Dermatopathol 2024;46:337–345)

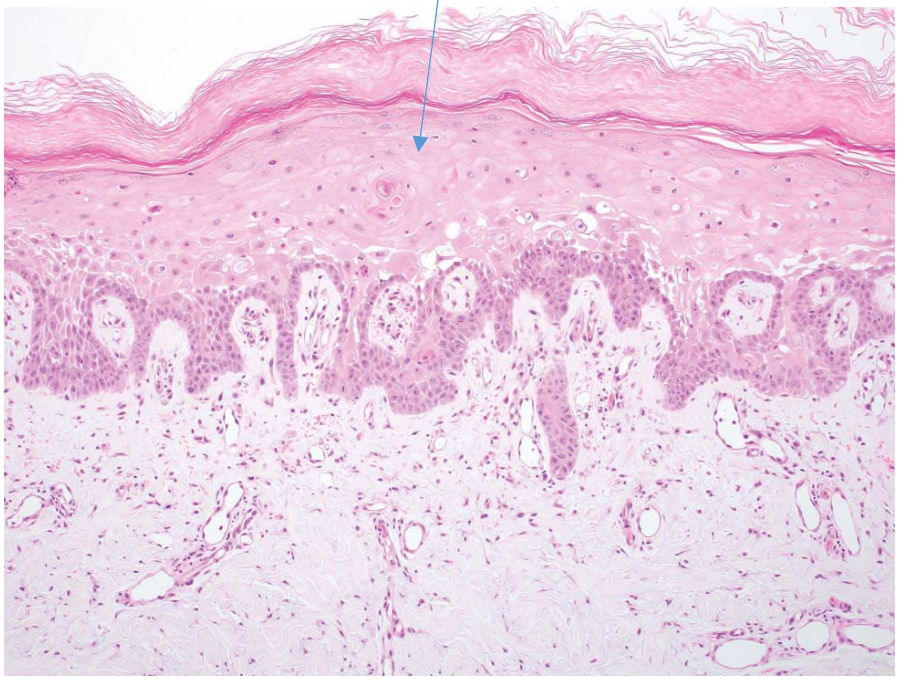
Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

vacuolar change with acantholysis



Lympho-histiocytic infiltrate

Hypertrophic TEC
epidermal hyperplasia /glassy eosinophilia-dysmaturation



Am J Dermatopathol 2024;46:337–345)

Toxic erythema of chemotherapy (TEC)

2: hand-fot syndrome (HFS) = palmoplantar erythrodysesthesia (PPE)

Utvecklas upp till 2-3 veckor efter påbörjad behandling.

Läkemedel:
5-fluorouracil (5-FU)
capecitabine (Xeloda®)
docetaxel (Taxotere®)
cytarabine (Cytosar®)
doxorubicin (Adriamycin®)
liposomal doxorubicin (Doxil®)

DIFF: allergic drug eruptions, contact dermatitis and eczema, erythema multiforme, erythromelalgia

PATEO syndrom: (**P**eri**a**rticular **t**henar **e**rythema with **o**nycholysis) - a rare subtype of hand-foot syndrome associated with **taxane**-based chemotherapy (paclitaxel, docetaxel)

Oncology Reviews 2020; 14: 442
J Dtsch Dermatol Ges 2010 Sep;8(9):652-61

Hyperkeratotic hand- foot skin reaction (HFSR)

HFSR förekommer hos cirka 30 % av patienterna med målriktade läkemedel, immunoterapi

1) multikinashämmare: sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib
2) BRAF-hämmarna vemurafenib och dabrafenib

Mekanism: Anti-VEGF motverkar patologisk angiogenes men även påverkar kärlens reparationsförmåga vid mikrotrauma som uppstår vid mekanisk trauma (tryck) på bl.a. fötter.

J Dtsch Dermatol Ges 2010 Sep;8(9):652-61

Hyperkeratotic hand- foot skin reaction (HFSR)

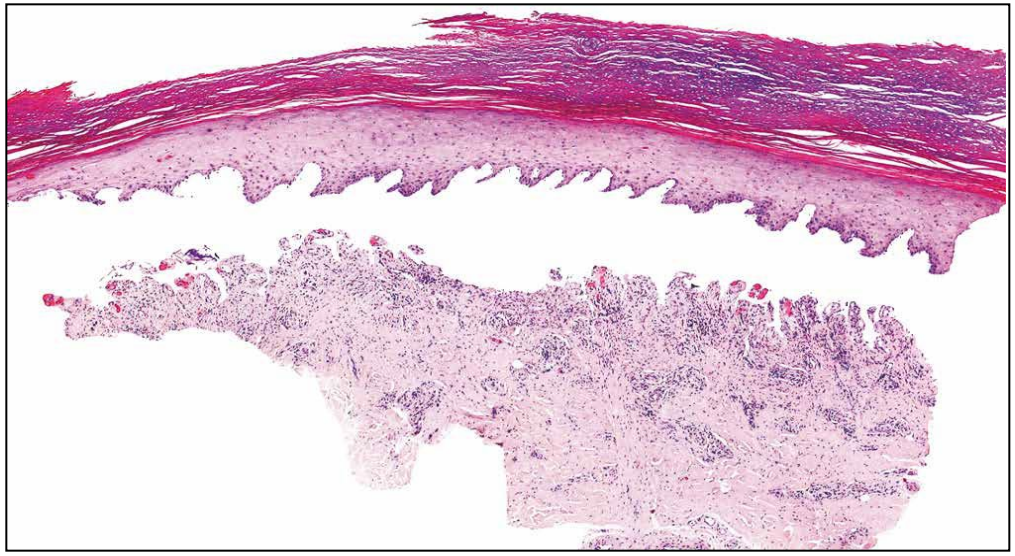
Ipilimumab (CTLA4)/Nivolumab(PD1)

Hand-fot syndrome (HFS) *vs* Hyperkeratotic hand-foot skin reaction (HFSR)

	Multikinashämmare	Cytostatika
Debut av symtom efter start av behandling	Sorafenib: 2-4 v, kan debutera senare – 1-3 månader	med högdos pulsterapi efter 1-21 dagar, med kontinuerlig lågdosbehandling - månader
Utläkning	1-2 v	1-2 v
Lokalisation	tryckbelastade områden på handflator och fotsulor	Plaque handflator och fotsulor. Även andra lokaler: intertriginösa områden, dorsala sidan av händerna och fötterna
Klinisk bild	smärtsamma hyperkeratoser, Blåsor med omgivande rodnad	smärtsam erytema, edema, blåsbildning, fjällning
Patogenes	möjlig vaskulär mekanism	möjlig toxicitet kopplad till svettkörtlar

J Dtsch Dermatol Ges 2010 Sep;8(9):652-61

Hand-foot syndrome (HFS)



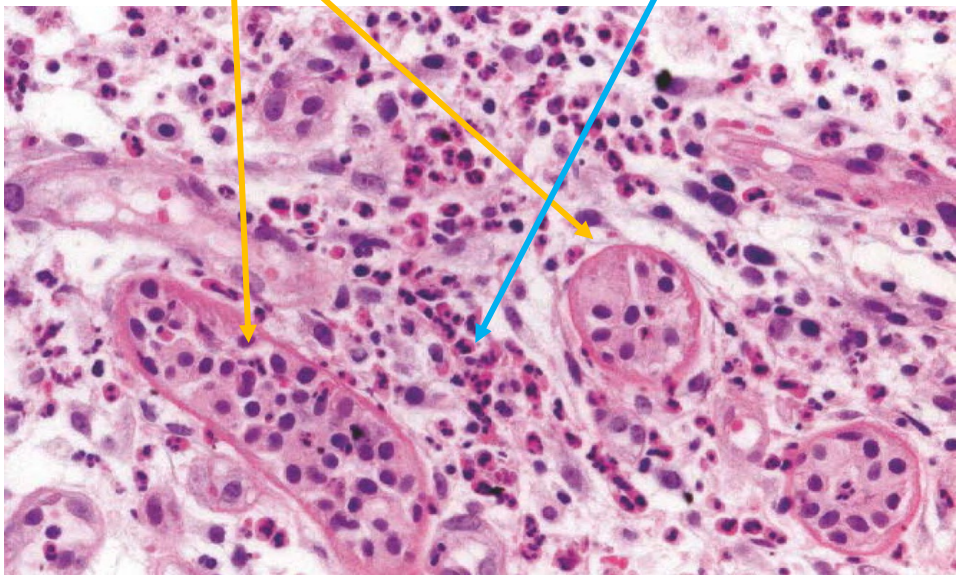
Histopathology (hand-foot syndrome)

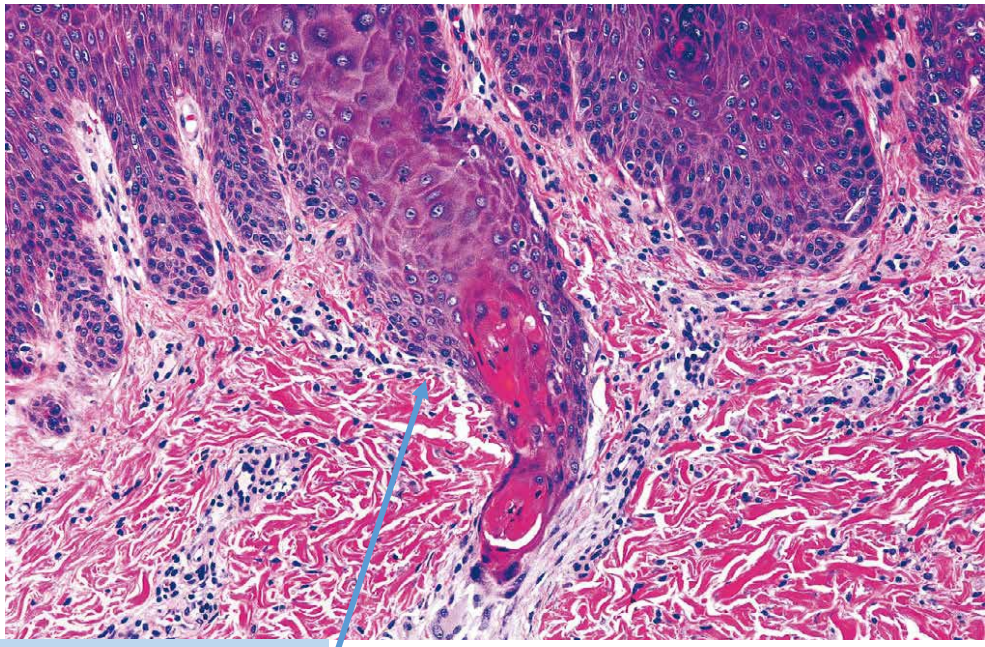
- Focal basal vacuolar change at the dermo-epidermal junction, few scattered necrotic keratinocytes, mild spongiosis. More severe grades reveal epidermal necrosis
- Epidermal hyperplasia, hyperkeratosis; occasionally subepidermal blister
- Sparse superficial lymphocytic infiltrate, dilated vessels; dermal edema
- In addition epidermal dysmaturation, eccrine squamous metaplasia or neutrophilic eccrine hidradenitis after excretion of cytotoxic agents may be evident

In patients with neutropenia, neutrophils may be absent from biopsy specimens !

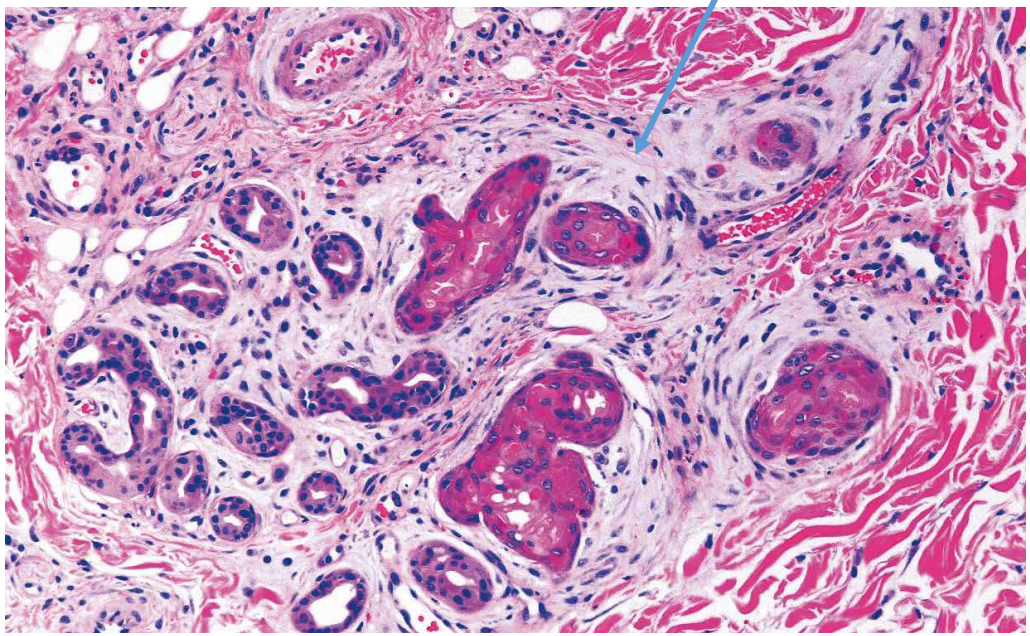
eccrine units

Neutrophilic eccrine hidradenitis



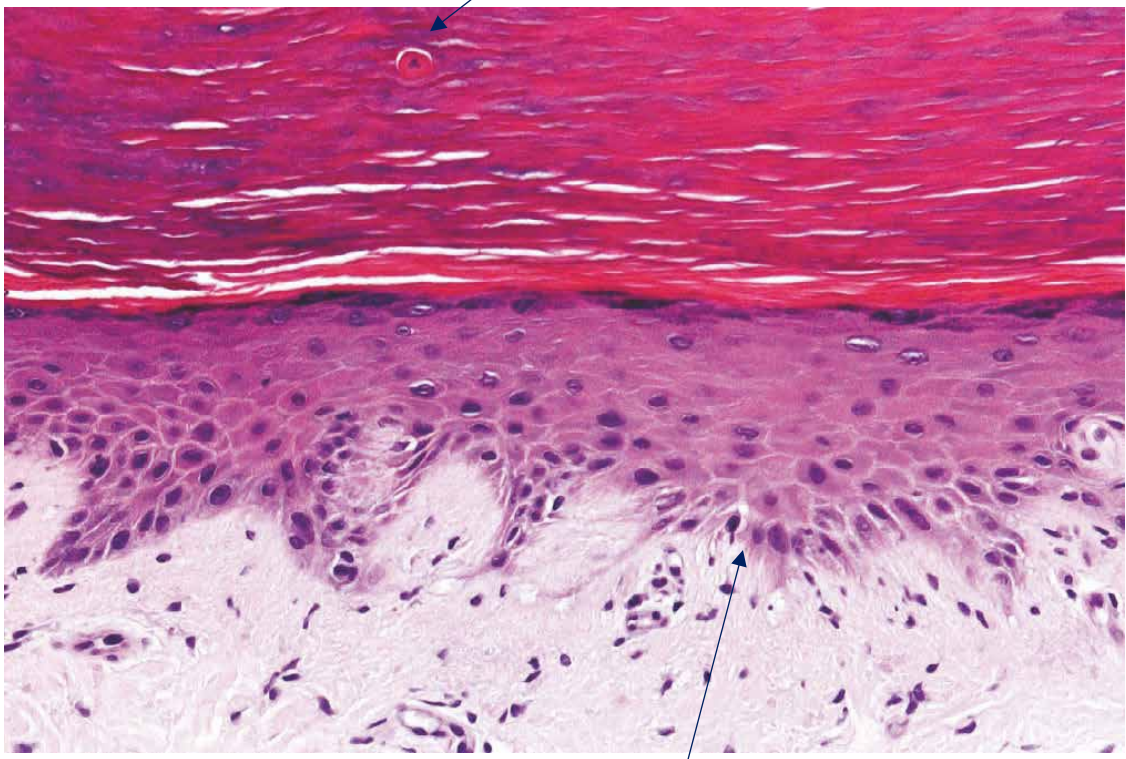


Eccrine squamous syringometaplasi



Textbook -Helmut Kerl's 'Diagnostic Cutaneous Pathology'.

Hyperkeratotic hand- foot skin reaction (HFSR)



Textbook -Helmut Kerl's 'Diagnostic Cutaneous Pathology'.

Hand-foot syndrom

Handläggning

Grad	Symtom	Handläggning
GI	minimala hudförändringar (erytem, ödem eller hyperkeratos) utan smärta	profylax med mjukgörande kräm två gånger dagligen, och klobetasol 0,05 % kräm en gång dagligen. ingen dosjustering behövs
GII	hudförändringar (+blåsor, blödningar) med måttlig smärta	som G I möjlig dosjustering tills svårighetsgraden minskar till grad 0–1
GIII	svåra hudsymtom med smärta begränsande instrumentell ADL	som GII + NSAIDs / GABAagonister / opiater dosreduktion med 50 % bör övervägas tills svårighetsgraden minskar till grad 0–1
GIV	mycket allvarliga hudsymtom med smärta som begränsar personlig ADL	som G III paus ICI tills svårighetsgraden minskar till Grad 0 –1

ADL - activities of daily living
instrumentell ADL (laga mat, göra inköp, städa, tvätta, sköta barn)
personlig ADL (äta och dricka, klä på av sig, sköta sin personliga hygien, göra toalettbesök och byta inkontinensartiklar)

J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 Jan; 27(1):11-8
J Dtsch Dermatol Ges 2010 Sep;8(9):652-61

II. Målriktad behandling

Målriktade läkemedel är designade för att påverka specifika strukturer eller signalvägar som är unika eller överaktiva i cancerceller. Det finns över 100 godkända läkemedel

1. **Antikroppar** riktade mot målprotein **på cellytan** eller **fritt cirkulerande** tillväxtfaktorer (t.ex. VEGF) ***(-mab)***

- vid lymfoida och hematologiska maligniteter: Alemtuzumab, Daratumumab, Ipilimumab**,** Rituximab.
- vid solida tumörer: Bevacizumab (VEG) / Ramucirumab (VEGF)/ Cetuximab (EGFR) / Denosumab, Panitumumab (EGFR)/ Pertuzumab, Trastuzumab (HER-2).

2. Små molekyler, verkar **intra**cellulär, ofta som proteinkinashämmare *(**-nib** eller **–mib**).*

- Tyrosinkinashämmare (TKI)
- Multikinashämmare
- Specifika hämmare mot onkogener
- Serin-treoninkinashämmare
- Cyklinberoende kinashämmare (CDK4/6-hämmare)

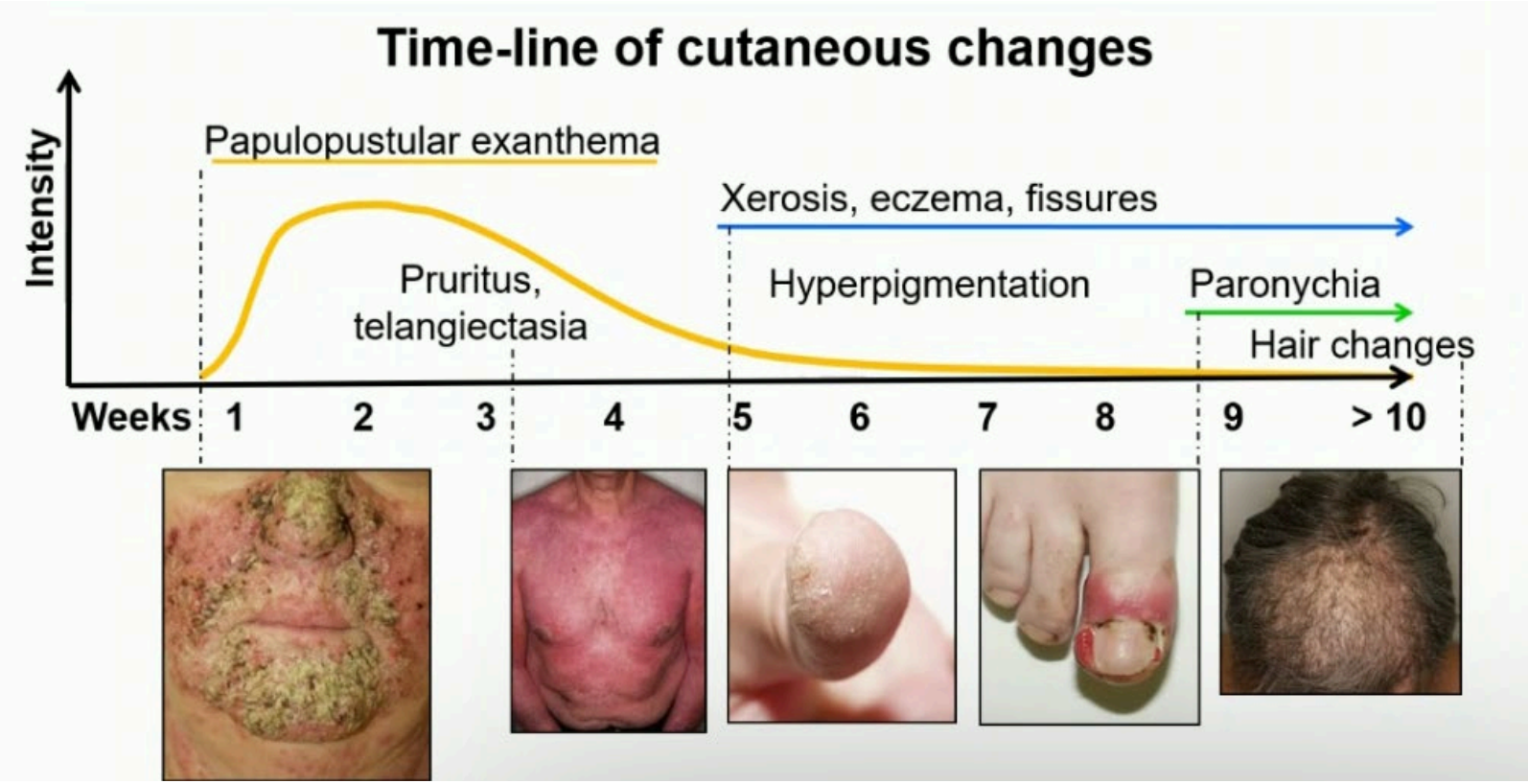
3. Andra substanser

Proteasomhämmare: Poly (ADPribos) polymeras (PARP)-hämmare, mTOR-hämmare, HDAC-hämmare, BCL2-hämmare

https://lakemedelsboken.se/terapiomradet/cancersjukdomar/medicinsk-onkologisk-behandling

Målriktad behandling

1: Antikroppar (VEG, EGFR)



EGFR - antikroppar mot tumörspecifika cellantigen (epidermal growth factor- (EGF)-receptor)

VEG - antikroppar mot cirkulerande tillväxtfaktorer, som till exempel vascular endothelial growth factor (VEGF)

JDDG; 2011 • 9:195–202
Jan Ricar EADV 2024

Målriktad behandling

1: Antikroppar (VEG, EGFR)

Behandling Papulopustular exanthema (PPE)

Grad	%	Hudsymtom	Handläggning
GI <10%	80% drabbas	Papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta	Lokalbehandling Metronidazol kräm, insättning av Doxyciklin 100 mg/d kan övervägas
GII 10-30% BSA		Papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta, påverkan på instrumentell ADL	
G III >30% BSA	20% drabbas	Papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta, psykosocial påverkan. Superinfektion med indikation för systemisk antibiotikabehandling Påverkan på personlig ADL	som GII + Doxycyklin 200 mg/d; Isotretinoin 10-30 mg/d dosjustering eller utsättning av EGFR-hämmare
G IV		Utbreda papler och/eller pustler med eller utan klåda eller smärta. Omfattande superinfektion med indikation för intravenös antibiotikabehandling; livshotande förlopp	som GIII utsättning av EGFR-hämmare

ADL - activities of daily living
instrumentell ADL (laga mat, göra inköp, städa, tvätta, sköta barn)
personlig ADL (äta och dricka, klä på och av sig, sköta sin personliga hygien, göra toalettbesök och byta inkontinensartiklar)

JDDG vol 9, issue 3, March 2011, ss 195-202
J. Clin. Med. 2021, 10, 3219.
Jan Ricar EADV 2024

Målriktad behandling

2: små molekyler (t.ex, proteinkinashämmare)

Typ	Biverkningar
Tyrosinkinashämmare (TKI) Hämmar KIT-receptorn, en tyrosinkinas som ofta är muterad *Exempel: Imatinib*, *Erlotinib*, *Gefitinib*, *Lapatinib* *Indikation:* KML, GIST (Gastrointestinala stromacellstumörer) EGFR-muterad lungcancer, HER2-positiv bröstcancer.**,** melanom, mastocytos.	Ansiktsödem MPE; AGEP, SJS/TEN Hypo/hyperpigmentering Lichenoid reaktion (Imatinib – oral lichen!) Psoriasiform reaktion Urtikaria, Fotosensitivitet
Multikinashämmare Hämmar flera kinastyper samtidigt (t.ex. **VEGFR**, PDGFR, KIT). *Exempel: Sorafenib*, *Sunitinib*, *Regorafenib*, *Lenvatinib* *Indikation:* GIST, njurcancer, levercancer, sköldkörtelcancer	Hyperkeratotisk hand-foot syndrome (HFS) VEGFR: Mukokutana blödningar (20-40%), störd sårläkning
Specifika hämmare mot onkogener ALK/ROS/c-Met/RET-hämmare: *Alectinib*, *Brigatinib*, *Lorlatinib.* **BRAF**-hämmare: *Vemurafenib*, *Dabrafenib* JAK-hämmare, PI3K-hämmare, IDH1/2-hämmare, NTRK-hämmare etc.	Follikular, keratosis-pilaris liknande reaktion MPE (64-75%) Hyperproliferativa lesioner: SCC, KA (keratoacanthoma), cuSCC, eriptiva nevi Hyperkeratotisk hand-foot syndrom (HFS)
Serin-treoninkinashämmare Hämmar andra typer av intracellulära signalvägar (**MEK**1/2) *Exampel: Trametinib*, *Cobimetinib*, *Binimetinib* *Indikation:* Melanom med BRAF-mutation	Papulopustular reaktion Xerosis cutis Hypo/hyperpigmentering MPE
Signalvägshämmare (ej klassisk kinasgrupp) Blockerar Hedgehog-signalvägen genom att hämma SMO (Smoothened). *Exampel:* Vismodegib, Sonidegib *Indikation:* avanserad BCC	Alopeci, hårpåverkan: ändrat textur, densitet Palmoplantar dysesthesia syndrome

J AM ACAD DERMATOL; Feb 2015; VOL 72, NR 2; ss 203-222

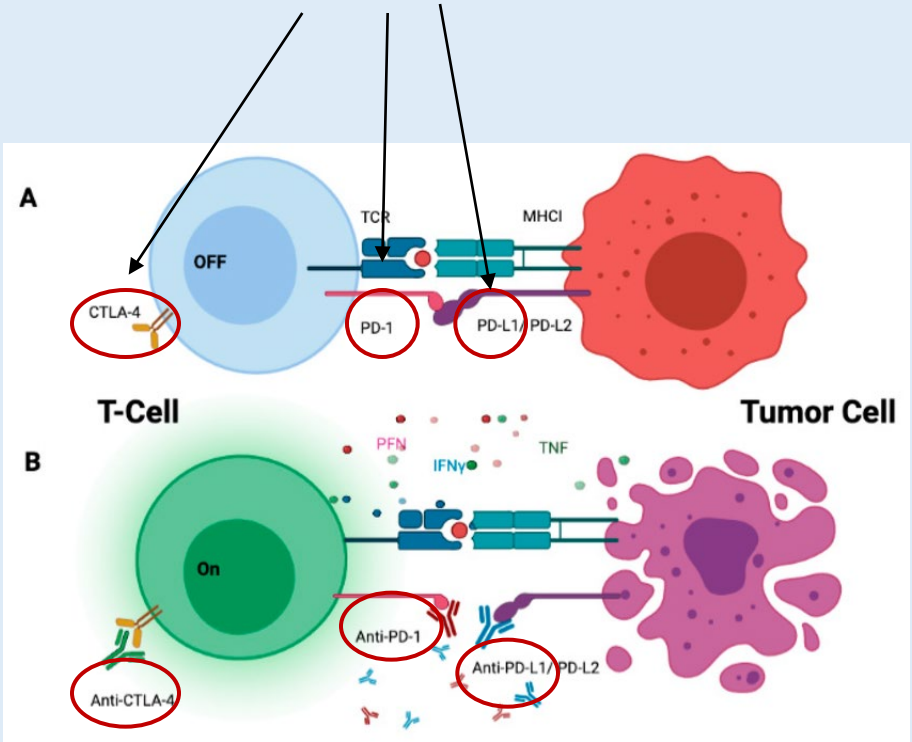
III. Immunterapi

Alison och Honjo

Nobelpriset i medicin 2018

Immunterapi är en helt ny behandling där man istället för att så specifik som möjlig döda cancerceller aktiverar det egna immunoförsvaret.

Skräddarsydda monoklonala antikroppar stimulerar T celler genom att blockera cellytereceptorer som bromsar T-cellens aktivitet.



Immunterapi:

- **ICI** - Immune Checkpoint Inhibitors:

PD-1 (Programmed death)

PD-L1 (2) (Programmed death ligand)

CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4

LAG-3 Lymphocyte-activation gene 3 (relatlimab)

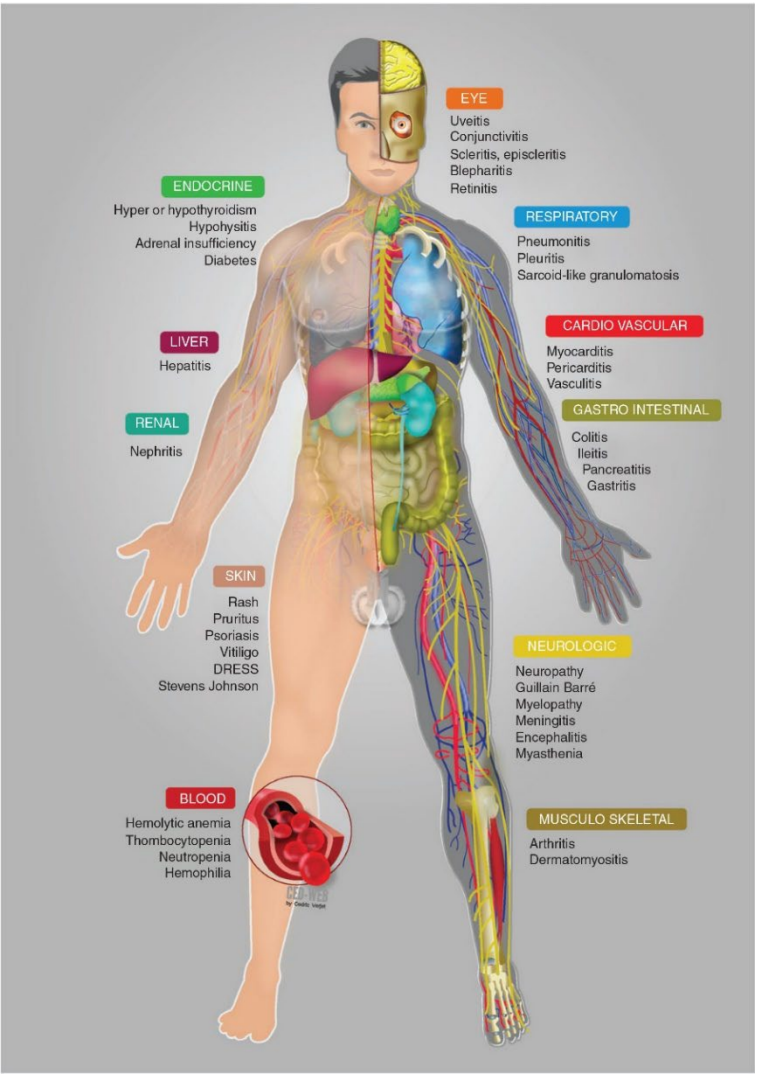
- **T-cellsterapi :**

CAR-T-celler (Chimeric Antigen Receptor T-cells);
Terapeutiska T-cellsreceptorer

https://lakemedelsboken.se/terapiomradet/cancersjukdomar/medicinsk-onkologisk-behandling

Immune checkpoint inhibitor (ICIs)

immune-related adverse events (irAE)



Nearly all organs can be affected by immune-related toxicities. As reported in the literature, dysimmune toxicities can affect the

- **skin** (maculopapular rash, vitiligo; psoriasis, eksem)
- **GI tract** (enterocolitis, gastritis, pancreatitis, celiac disease)
- **endocrine glands** (dysthyroidism, hypophysitis, adrenal insuffisiency, diabetes)
- **lung** (pneumonitis, pleural effusion, sarcoidosis)
- **nervous system** (peripheral neuropathy, aseptic meningitis, Guillain–Barré syndrome, encephalopathy, myelitis, meningo-radiculo-neuritis, myasthenia)
- **liver** (hepatitis)
- **kidney** (granulomatous interstisial nephritis, lupus-like glomerulonephritis)
- **hematological cells** (hemolytic anemia, thrombocytopenia, neutropenia, pancytopenia)
- **musculo-articular** system (arthritis, myopathies)
- **heart** (pericarditis, cardiomyopathy)
- **eyes** (uveitis, conjunktivitis, blepharitis, retinitis, orbital myositis)

Annals of Oncology, vol 27, issue 4, April 2016, pp 559-574

MEDICAL DERMATOLOGY

BJD
British Journal of Dermatology

Clinical associations and classification of immune checkpoint inhibitor-induced cutaneous toxicities: a multicentre study from the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force of Dermatology for Cancer Patients*

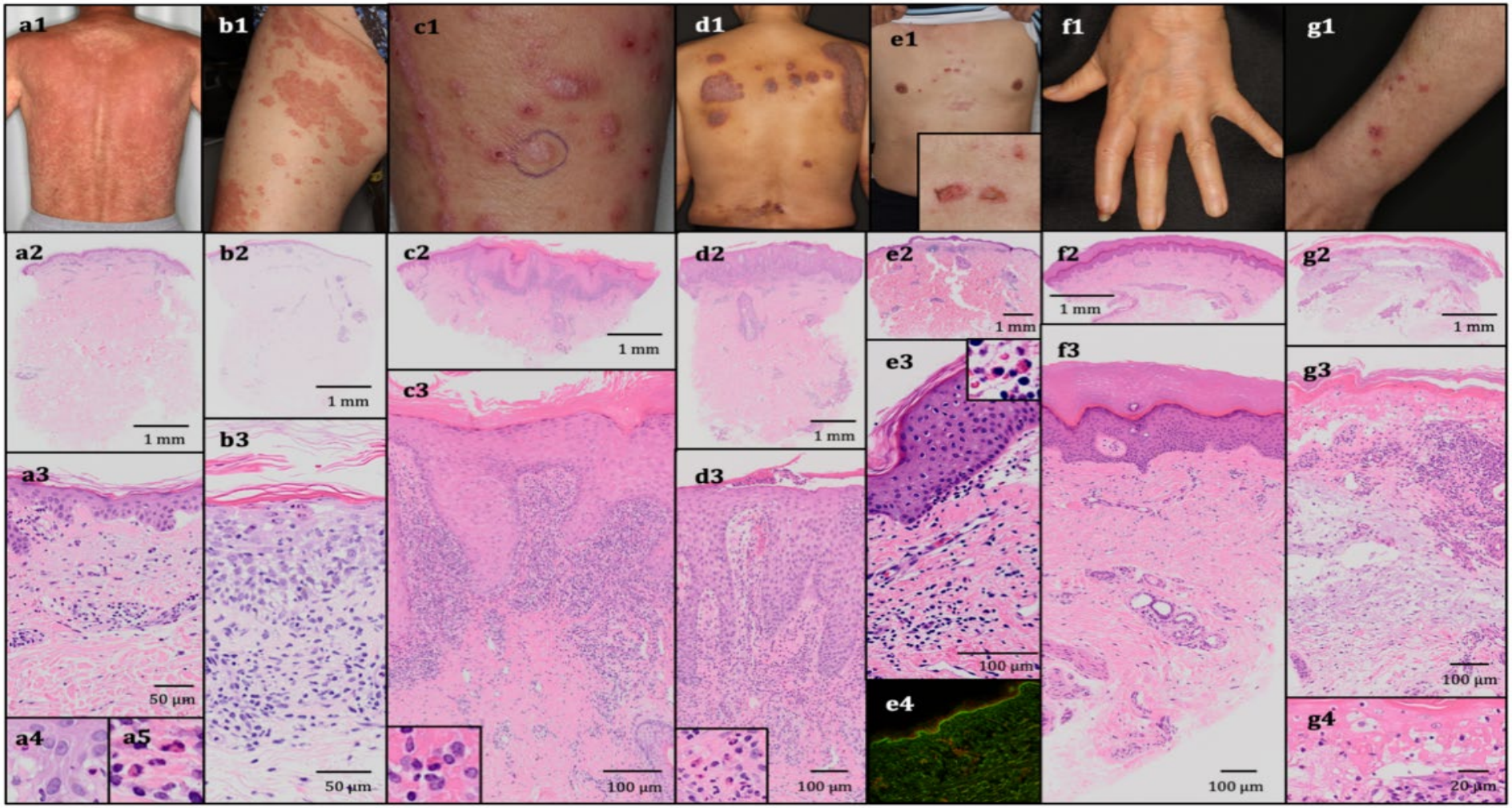
Retrospektiv multicenter cohort studie (2016-2020): 762 patienter med 993 fall av hudtoxicitet (1). 47% GI, 39% GII, 14% GIII; 0,5% GIV

- Psoriasis 23%
- Pruritius 22,4%
- MPE 21,1%
- Eksem 19,7%
- Lichenoid dermatit 10.9%
- Vitiligo: 6,0%
- Pemfigoid 3,8%

Ovanliga typer (23,4%): HS, sarcoidosis, granuloma anulare, erythema multiforme, SJS/TEN, DRESS, hudtumörer, alopecia areata, hypertrichos, Grover disease, lupus, dermatomyosit, skleroderma, vaslkulit, urtikaria, fototoxiskt reaktion, pannikulit, prurigo nodularis, Sweet syndrome, PLEVA….

1. Nikolaou V. Br J Dermatol 2022 Dec;187(6):962-969
2. J Immunother Cancer 2024;12:e007675

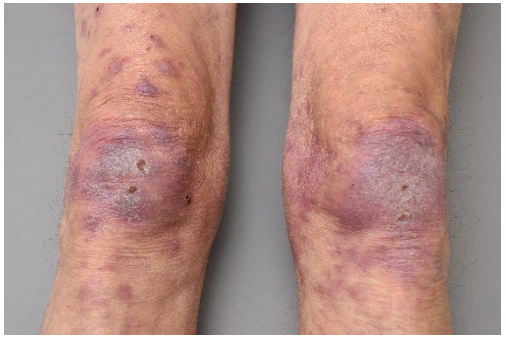
The Clinical and Histopathological Features of Cutaneous Immune-Related Adverse Events and Their Outcomes



J Clin Med 2021 Feb 12;10(4):728. doi: 10.3390/jcm10040728.

ICI – Psoriasis (23%)

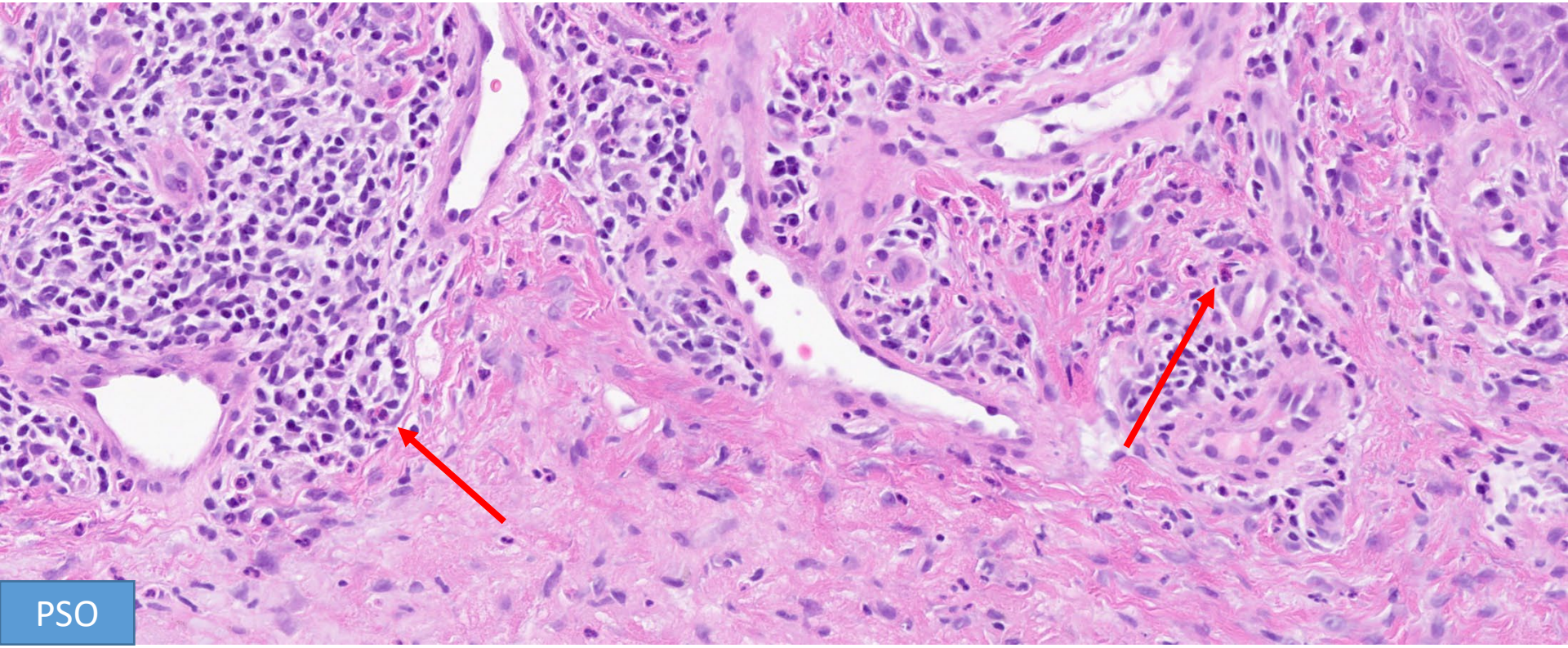
Psoriasis är en av de vanligaste ICI-inducerade cirAE
Debuterar 5–12 veckor efter behandlingsstart, oftast PD1 hämmare. 60% av pat med anamnes/hereditet för PSO kommer att förvärras signifikant i sina symtom (1)
Psoriasis vulgaris är den vanligaste typen; dock har alla kliniska varianter registrerats: invers, skalp- pustulär PSO



Man 76 år
2024-10-15 DS larynxcancer med regional och distal metastasering, kirurgi ej aktuellt.
2025-02-05 insatt Pembrolizumab, Karboplatin + Paclitaxel. 2025-02-20 – debut av klåda, hudutslag (Grad I-II).
Från 2025-04-24 monoterapi Pembro tom sept 2025 pga progess. Byte onk beh till Cetuximab + 5FU okt 2025

Maj 2025: Start Apremilast 30 mg x 2 i 2 månader – ingen effekt. Gaba 100 mg x 2

1: Geisler et al; J Am Acad Dermatol 2020;83:1255-68



PSO

Behandling ICI inducerad PSO

Grad	Behandling
Grad I ≤10%	Fortsätt ICI i nuvarande dos
	Topikala steroider Gr IV x 2 dagligen, kalcipotriol.
Grad II BSA 10-30% påverkan på I-ADL	Fortsätt ICI i nuvarande dos, monitorera tecken på försämring
	- Lokalbehandling som Grad II + systembehandling
	- NB UVB – ej melanompatienter - retinoider (acitretin 25-30 mg/d, alitretinoin) - MTX 15 mg/v - Apremilast 30 mg x 2
	En ny bedömning om 2 v. Vid försämring - gå till nästa steg
Grad III BSA>30% påverkan på P-ADL	Pausa ICI tills symtom förbättras till Grad I-II
	Lokalbehandling som Grad II + biologiska
	- Anti IL 17 (OBS! biverkningar av anti IL 17 kan likna immunrelaterad kolit!) - Anti IL23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab)
	ICI kan återinsättas vid förbättring av hudsymtom till ≤ Grad I

ICI – Lichenoid dermatitis (10%)

ICI - Lupus erythematosus

29 pat. 14% SLE, 86% SCLE, 9% Chilblain, 3% DLE

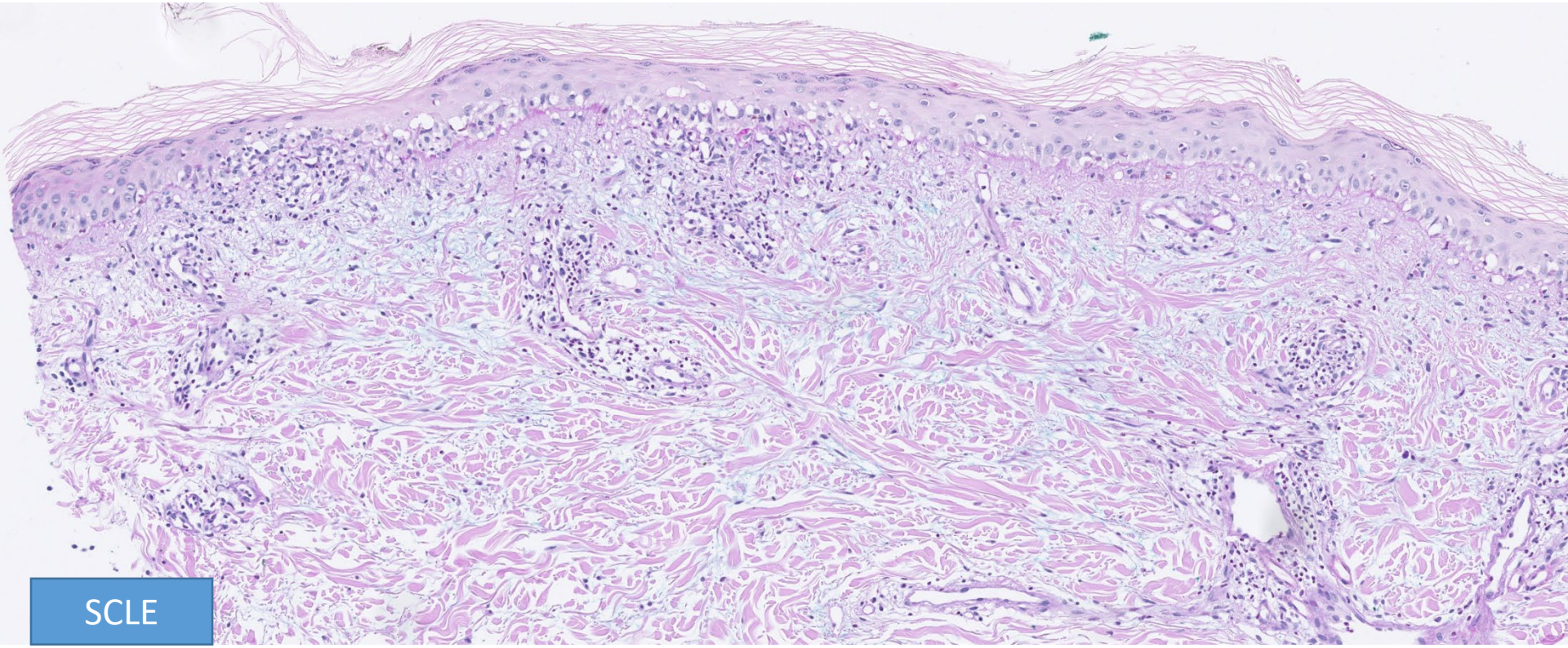
- 90 % vid monoterapi anti-PD-1/PDL-1
- 3,4% kombination (CTLA-4 + PD1)
- 3% monoterapi anti-CTLA-4

Behandling:

- 76 % topikala steroider
- 45 % hydroxiklorokin
- 34 % orala kortikosteroider

Kvinna – 46 år
Trippelnegativ bröstcancer, initialt neoadjuvant cytostatika. Mastektomi feb 2025, strålbehandling samt adjuvant cytostatikabehandling + Pembro tom aug 2025. Debut av rodnad över bröstet där hon fått strålning feb 2025.
PAD: subakut lupus

Pharmaceuticals (Basel). 2024 Feb 15;17(2):252.


SCLE

ICI – Lichenoid dermatitis

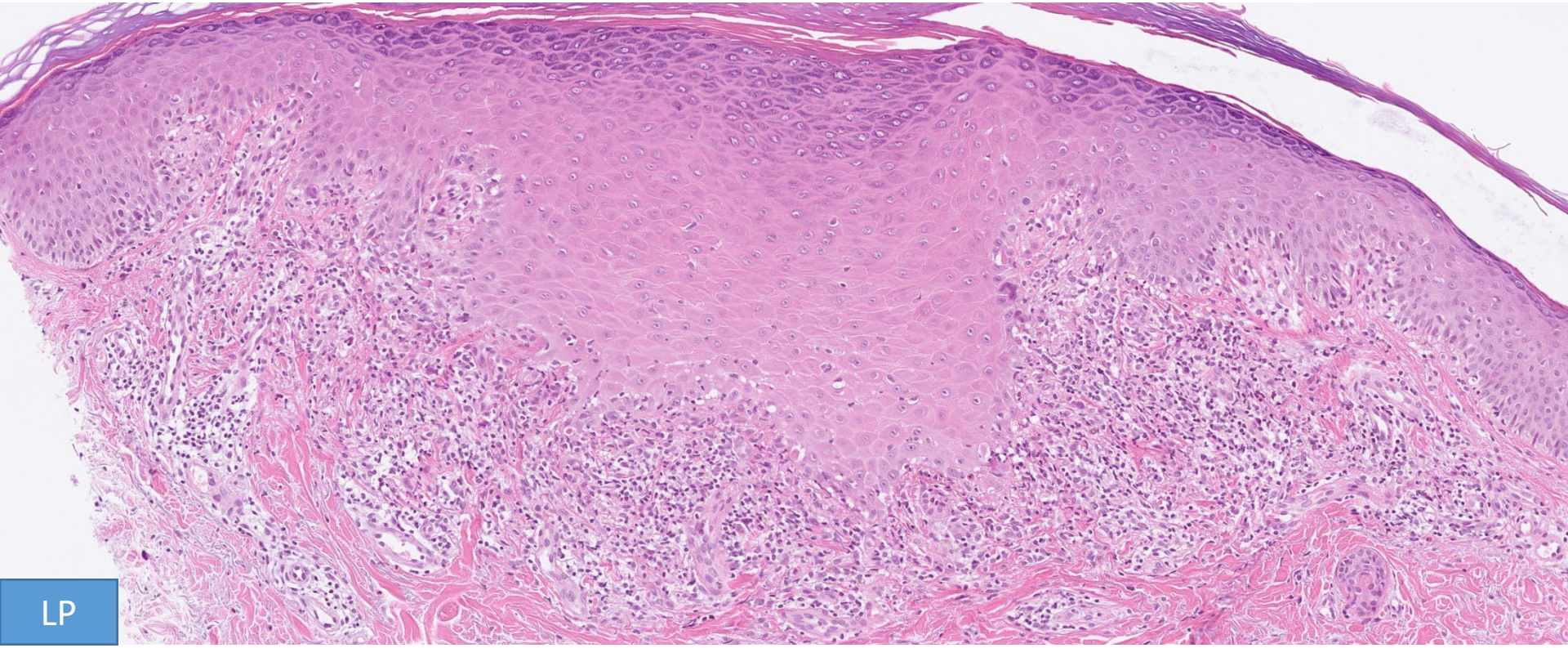
Lichen planus

ICI-relaterade lichen planus (LP) är mest associerade med anti-PD1/PD1L, frekvens: 0,5-6% av patietner med cirAR. Debut 6-12 v efter start av behandling.

Den kliniska bilden är varierande från typisk LP till hypertrofiska, atrofiska, ulcerösa, bullösa eller papuloskvamösa lesioner.

Man 81 år. Klarcellig njurcancer känd sedan sommaren 2024 och opererat bort vänster njure juli 2024. Nu pågående adjuvant behandling pembrolizumab sedan september 2024.
Debut av hudsymtom jan 2025

PAD: lichen planus


LP

Behandling ICI inducerad lichenoid dermatit

Grad	Behandling
Grad I < 10%	Fortsätt ICI i nuvarande dos
	Topikala steroider Gr IV x 2 dagligen, kalcipotriol.
Grad II BSA 10-30% Påverkan på I-ADL	Fortsätt ICI i nuvarande dos, monitorera tecken på försämring
	▪ Lokalbehandling som Grad II + systembehandling
	▪ Retinoider (acitretin 25-30 mg/d, alitretionin) ▪ Hydroxiklorokin 200 mg/d ▪ MTX 15 mg/v
	En ny bedömning om 2 v. Vid försämring - gå till nästa steg
Grad III BSA >30%, påverkan på P-ADL	Pausa ICI tills symtom förbättras till grad I-II
	▪ Som Grad II + ▪ Prednisolon 0,5-1 mg/kg
	ICI kan återinsättas efter nedtrappning av orala steroider till en dos på ≤10 mg/d, hudsymtom ≤ Grad I

Apalla Z, EADV 2022 Mar;36(3):332-350.

ICI - Maculopapular exanthema (21%)

MPE är en mycket vanlig cirAE

68% vid behandling med CTLA-4
20% anti PD-1/PDL-1
40% vid kombination

Debut – första 3-6v (kan varjera från några dagar till 20 v).

I de flesta fall – mild MPE, endast 5% - svår (grad 3-4)

SCARs kan debutera 1 till 20 veckor efter start av ICI behandling

ICI - immune check point inhibitors
SCARSs - **S**evere cutaneous **a**dverse **r**eactions
CTLA-4: T-lymphocyte-associated protein-4 inhibitors

Geisler; J Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1255-1268.

ICI - Maculopapular exanthema (MPE)

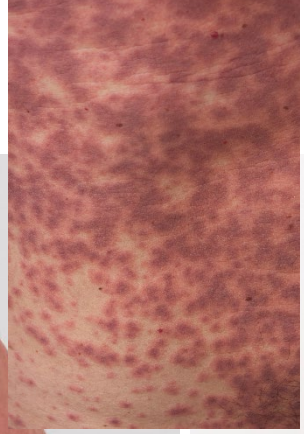
Patientfall

Patient med avancerad tungcancer, erhöll kur 1 (cytostatika: Karboplatin, Paklitaxel + checkpointhämmare: Pembrolizumab) 2024-11-10

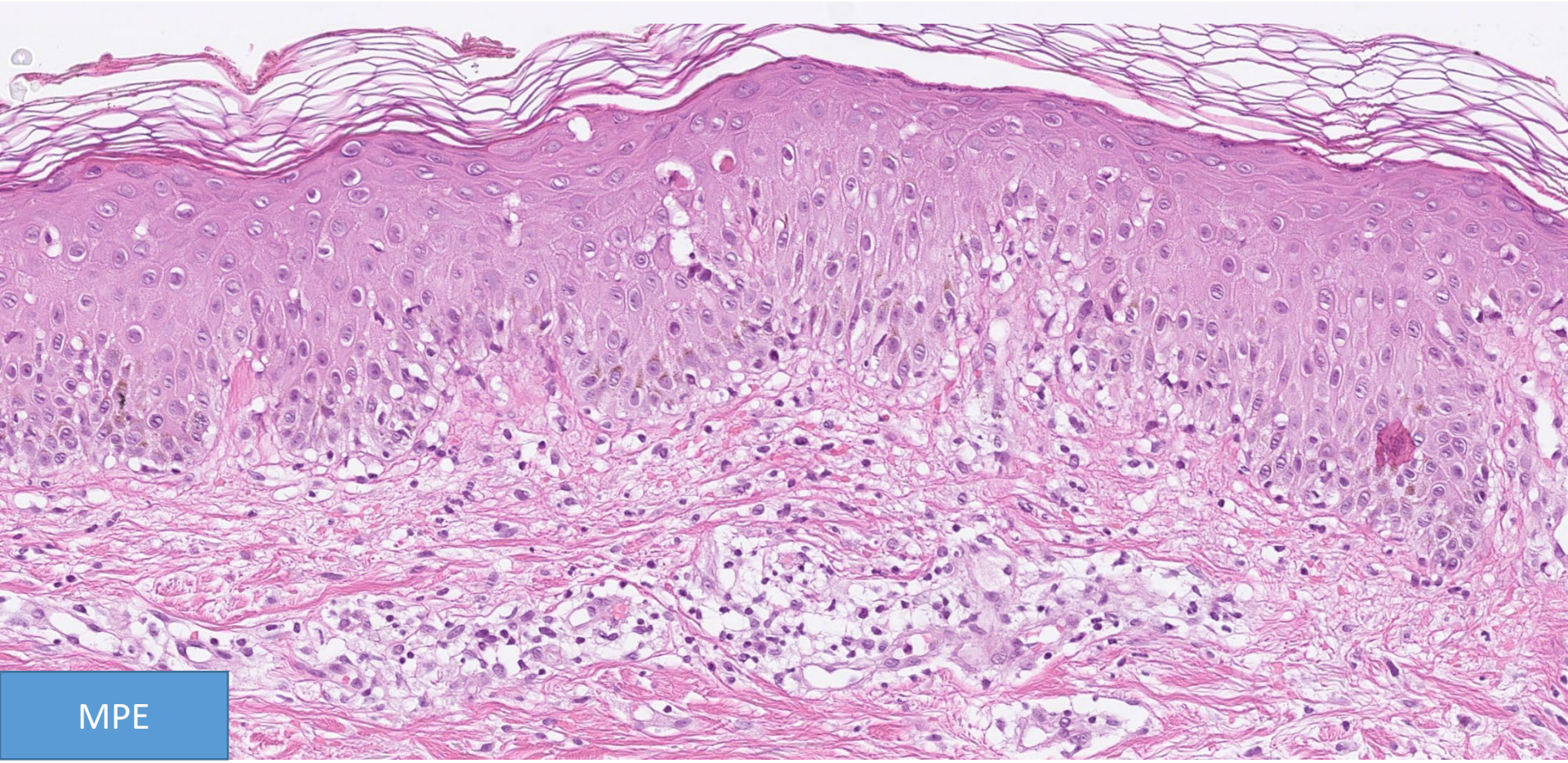
22/11 (12 d senare) utvecklat feber och snabbt progredierande hudutslag ansikte, bål, övre och nedre extremiteter. Klåda.

23/11 Insatt Prednisolon 1 mg/kg. Förbättrad några dagar efter insättning. Fortsatt behandling endast med Karboplatin/Paclitaxel. Pembrolizumab avslutades (gavs bara en dos).

ICI - immune check point inhibitors



ICI-MPE Patientfall



MPE

Behandling ICI inducerad MPE

Grad	Behandling
Grad I < 10%	Fortsätt ICI i nuvarande dos
	Topikala steroider Gr IV x 2 dagligen
Grad II BSA10-30% påverkan på I-ADL	Fortsätt ICI i nuvarande dos, monitorera tecken på försämring
	Lokalbehandling som Grad II + systembehandling
	- Prednisolon 0,5 – 1 mg/d
	En ny bedömning om 2-4 v. Vid försämring - gå till nästa steg
Grad III BSA>30% påverkan på P-ADL	Pausa ICI tills symtom förbättras till grad I-II.
	Som Grad II +
	- Prednisolon upp till 2 mg/kg
	En ny bedömning om 2 v.
	ICI kan återinsättas om hudsymtom förbättras till Grad I, orala steroider, dos av prednisolon efter nedtrappning < 10 mg/d

Apalla Z, EADV 2022 Mar;36(3):332-350.

Viktiga frågor:

Påverkar insättning av steroider resultat av immunoterapi?

Vad betyder hudbiverkningar för prognos?

irAEs - immune-related adverse events
cirAEs - cutaneous immune-related adverse events

Påverkar insättning av steroider resultat av immunoterapi?

Påverkar insättning av steroider effekten av immunterapi?

En retrospektiv analys inkluderade 475 patienter med avancerade solida tumörer som behandlades med immuncheckpoint-hämmare (ICI) som monoterapi. För varje patient registrerades den dagliga steroiddosen (i mg/kg prednison) fram till sjukdomsprogression eller död.

Tidpunkt för steroidexponering:
Den objektiva responsfrekvensen (ORR) var signifikant lägre hos patienter som exponerades för steroider under perioden 30 dagar före till 90 dagar efter den första ICI-kuren (C1) ($p = 0,01$). Däremot påverkade steroidexponering efter 6 månader från behandlingsstart inte behandlingseffekten.

Dosberoende effekt:
Högre steroiddoser observerades hos patienter som inte svarade på ICI. Dessutom var den kumulativa steroiddosen omvänt korrelerad med sjukdomskontrollfrekvensen (DCR).

Slutsats:
Effekten av steroider på ICI-behandling tycks vara både tids- och dosberoende, vilket understryker vikten av att noggrant överväga steroidanvändning i samband med immunterapi.

Cancer immunology, Immunotherapy (2024) 73:186; pp 2-9

Koppling mellan cirAE och prognos

Cutaneous irAE (cirAE)	Effect on cancer survival, overcome	Study
MPE in pts under PD1	**Improved OS**, statistically significant across alla severity	Freeman-Keller et al Clin Cancer Res. **2015** Oct 7;22(4):886–894
BP – case repport pat with mtsMM treated with pembrolizumab	Severe BP followed by complete regression of MM, mts MM	Rofe et al, Clin Exp Dermatol. **2017** Apr;42(3):309-312.
Granulomatous/sarcoid-like AE in melanoma pat	Better clinical outcomes	Tetzlaff et al; J Immunother Cancer. **2018** Feb 12;6:14.
Guttate PSO, PSO>10% BSA (*vs* other types or mild PSO)	Better responce rate to to ICI	Nikolau et al; J Am Acad Dermatol. **2021** May;84(5):1310-1320.
vitiligo in melanoma pats under ICI	Significantly associated with **favorable prognosis**	Lommerts et al; EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY **2021**, VOL. 20, NO. 8, 883–888
any cir AE (pruritis, drug eruption, xerosis, rush)	Significantly **protective** against mortality	Tang S JAMA Dermatol **2022** Feb 1;158(2):189-193.
any cirAE across alla cancer indications – 3731 patients	13% **reduction of the mortality rate** (living on average 10,5 month longer)	Zhang S et al. J Am Acad Dermatol. **2023** May;88(5):1024-1032.
More than one cirAE (eczema, lichenoid, vitiligo)	Improved PFS	Chan L J Am Acad Dermatol. **2020** Feb;82(2):311-316
Multiple cir AE in melanoma patientes	1 *vs* multiple cirAE: 69 *vs* 81% alive at the end of follow-up (12 y)	Edwards et al; Clin Exp Dermatol. **2021** Mar;46(2):338-341

cirAEs - cutaneous immune-related adverse events
OS - Overall survival, **PFS** - Progression-free survival

Medicinsk onkologisk behandling
sammanfattning

Hudbiverkningar är **mycket vanliga**

Svårighetsgrad **korrelerar med bättre prognos**, progress-fri intervall

Tidigt diagnos och adekvat terapi hjälper att fortsätta adekvat dos av onkologisk behandling och förbättrar prognos

Hudtoxicitet är hanterbar och behandlingsbar utan att man behöver avbryta behandlingen i de flesta fallen

Samarbete mellan hudläkare, patologer och onkologer är mycket viktigt för patienter!

Tack!

ÖL Natalia Kuzmina

PO Gastro/**HUD**/Reuma,

Karolinska Universitetssjukhuset

ÖL Ismini Vassilaki Patologi

ME Klinisk **Patologi** och Cancerdiagnostik

Karolinska Universitetssjukhuset

Förkortningar

- ADL - Activities of Daily Living
- ICI – immune checkpoint inhibitors
- EGFR – epidermal growth factor receptor inhibitors
- VEGF vascular endothelial growth factor inhibitors
- BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase inhibitors
- MEK: mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitors
- HER 2: human epidermal growth factor receptor-2 inhibitors
- mTOR: mammalian target of rapamycin inhibitors
- sHH sonic hedgehog inhibitors
- MKIs: multikinase inhibitors that target a combination of these pathways
- SMO smoothened-homologue inhibitors

- PD-1 (programmed death protein 1)
- PD-L1 (programmed death ligand 1)
- CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 inhibitors)

AKADEMISKA SJUKHUSET

Gendermatoser - när ska man utreda?

Katja Holmgren, Hudkliniken

Carina Frykholm, Klinisk genetik

Gendermatosteamet

Uppsala

Vad är gendermatoser och hur vanligt är det?

- Gendermatoser - ärftliga hudsjukdomar med varierande uttryck och klinisk och genetisk heterogenitet
  - Ca 350 klassiska gendermatoser.
  - Prevalens?

- 6353 monogena sjukdomar - 1518 symtom från huden
  - många är s.k. sällsynta diagnoser, <1/2000 individer eller 6 % av befolkningen

- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) innehåller information om alla kända monogena sjukdomar och över 16000 gener.

Tantcheva-Poór I. et al, 2016
Salik D. et al, 2022

AKADEMISKA SJUKHUSET

Gendermatoser

- Keratiniserings-rubbningar
- Sjukdomar associerade med malignitet
- Epidermolysis bullosa
- Ektodermal dysplasi
- Primär immunbrist
- Bindvävs sjukdomar
- Metabola sjukdomar
- Sjukdomar med avvikande pigmentering
- Vaskulära och lymfatiska sjukdomar

Tantcheva-Poór I. et al, 2016
(modified table 2)

AKADEMISKA SJUKHUSET

När ska man misstänka en gendermatos?

- Vid födseln
  - **Erytrodermi**: iktyos (ARCI, Nethertons syndrom), immunbrist (Omenn syndrom), metabol sjukdom (biotinidasbrist)
  - **Collodion baby:** iktyos (ARCI)
  - **Generaliserade blåsor eller blåsor på nötningsställe:** epidermolysis bullosa

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

- Barndom
  - **Terapiresistent eksem tillsammans med återkommande infektioner, multipla allergier och tillväxtproblem:** immunbristsjukdomar (hyper-IgE syndrom, SAM syndrom)
  - **Generaliserad fjällning med/utan erytrodermi och/eller blåsor, Palmoplantar keratodermi:** iktyos (syndromisk, icke-syndromisk)
  - **Fotosensitivitet:** DNA-reparationssjukdomar (XP, Rothmund-Thompson syndrom, Cockayne syndrom, Porfyri, Kindlers syndrom)
  - **Poikilodermi:** DNA-reparationssjukdomar (Kindlers syndrom)

- Ungdom/vuxen
  - **Multipla (ffa benigna) adnexala tumörer:** Familjära tumörsyndrom (Brooke-Spiegler syndrom, Gardner syndrom, Muir-Torres syndrom)
  - **Bruna keratotiska papler i seborré områden:** Dariers sjukdom
  - **Återkommande erosiv dermatit i stora hudveck:** Hailey-Hailey

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

- I alla åldrar
  - **Hudlesioner linjärt eller segmentellt och som respekterar mittlinjen:** incontinentia pigmenti, fokal dermal hypoplasi
  - **Multipla hypo- och hyperpigmenterade makula:** hypopigmenterade makula (piebaldism, Waardenburg sydrom, TS). Multipla café au lait-fläckar (NF, Legius syndrom, McCune Albright syndrom, LEOPARD syndrom)
  - **Hudsymtom som inte passar patientens ålder:** lös, hängande, skrynklig hud hos ett nyfött barn med cutis laxa
  - **Association med andra kongenitala avvikelser:** aplasia cutis congenita, acessoriska tragus
  - **Association med extrakutana manifestationer, ffa involverande CNS, skelett, tänder, ögon och öron:** Ektodermal dysplasi, neurokutana syndrom, epidermalt nevus syndrom
  - **Association med olika former av tidig intern cancer, Positiv familjehistoria:** familjära cancersyndrom

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

Anamnes

Förutom anamnes kring symtom

- Ärftlighet (framförallt AD, AR, X-bunden)
  Släktträd med tre generationer
- Etnicitet, ev släktskap
- Graviditet (missfall, komplikationer under graviditeten, prematur födsel, typ av förlossning)
  Symtom vid födseln (erytrodermi, kollodion baby, blåsor)
- Övriga sjukdomar

- En negativ släkthistoria utesluter inte en genetisk hudsjukdom. Sporadiska fall pga nymutation eller verka sporadiskt pga asymtomatiska kvinnliga bärare av X-bunden recessiv sjukdom, mosaicism, variabel klinisk bild eller nedsatt penetrans

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

Status

- Komplett klinisk undersökning inklusive hud, hår, naglar, tänder, mun- och genital slemhinna.

- Glöm ej extrakutana fynd!

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

Hud/Lab test

- Hudbiopsi
  - Histopatologi
  - Elektronmikroskopi
  - IF mapping
- Biokemiska och enzymatiska tester
- Genetiska tester

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

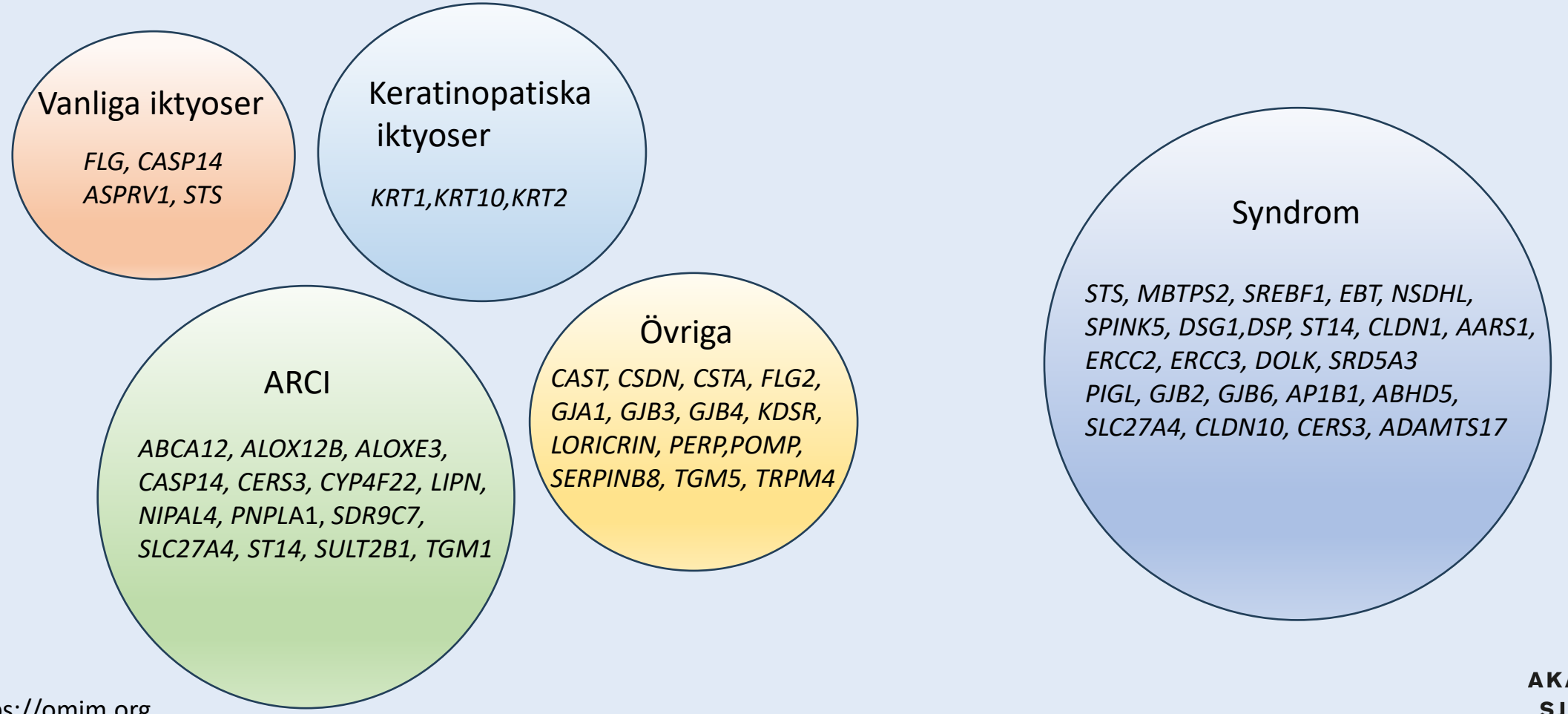
Gendermatoser – genetisk heterogena

- Klinisk undersökning och anamnes kan ofta bestämma vilken grupp av gener det rör sig om, men inte exakt vilken gen eller vilken typ avvikelse det rör sig om.

- Ibland blir fenotypen tydligare över tiden, men genetisk analys kan ge diagnos tidigare så att korrekt uppföljning/behandling kan erbjudas

- Ibland finns två eller fler tillstånd hos samma individ – kan ge svårbedömd bild.

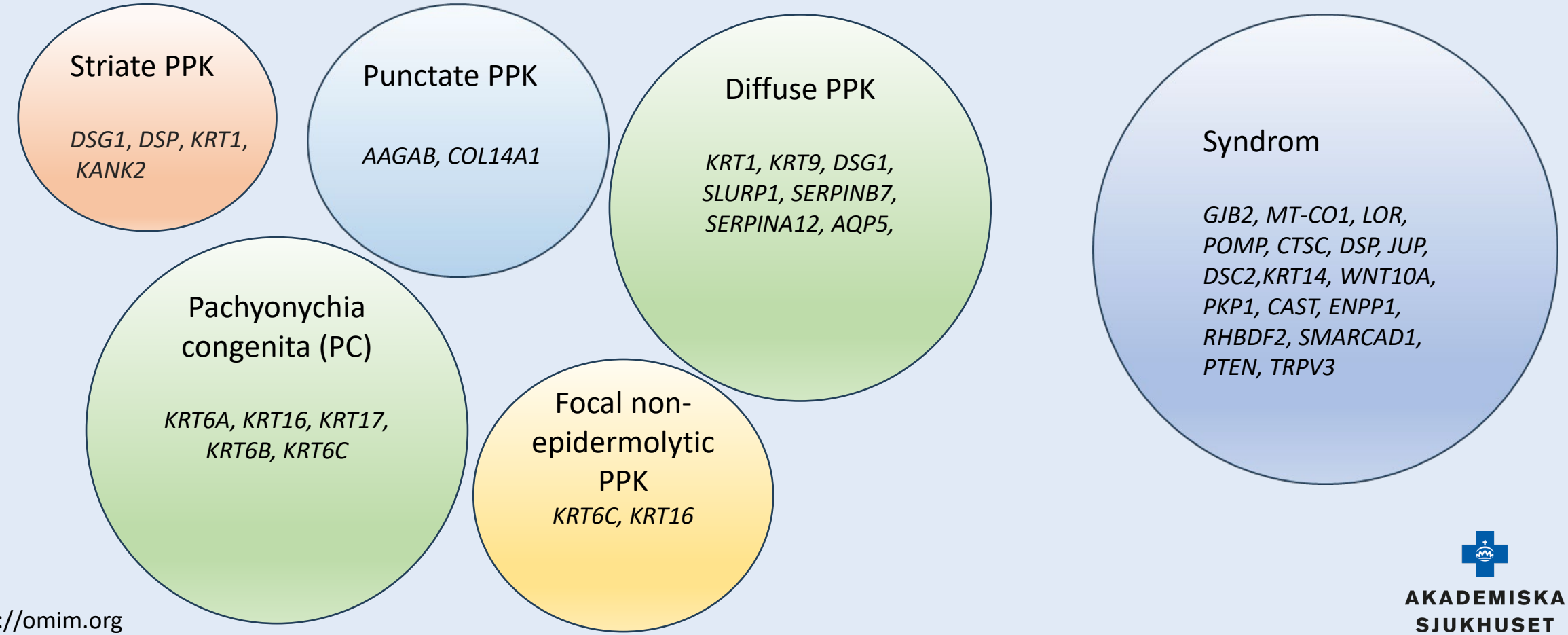
Gener som kan orsaka iktyos



https://omim.org

AKADEMISKA SJUKHUSET

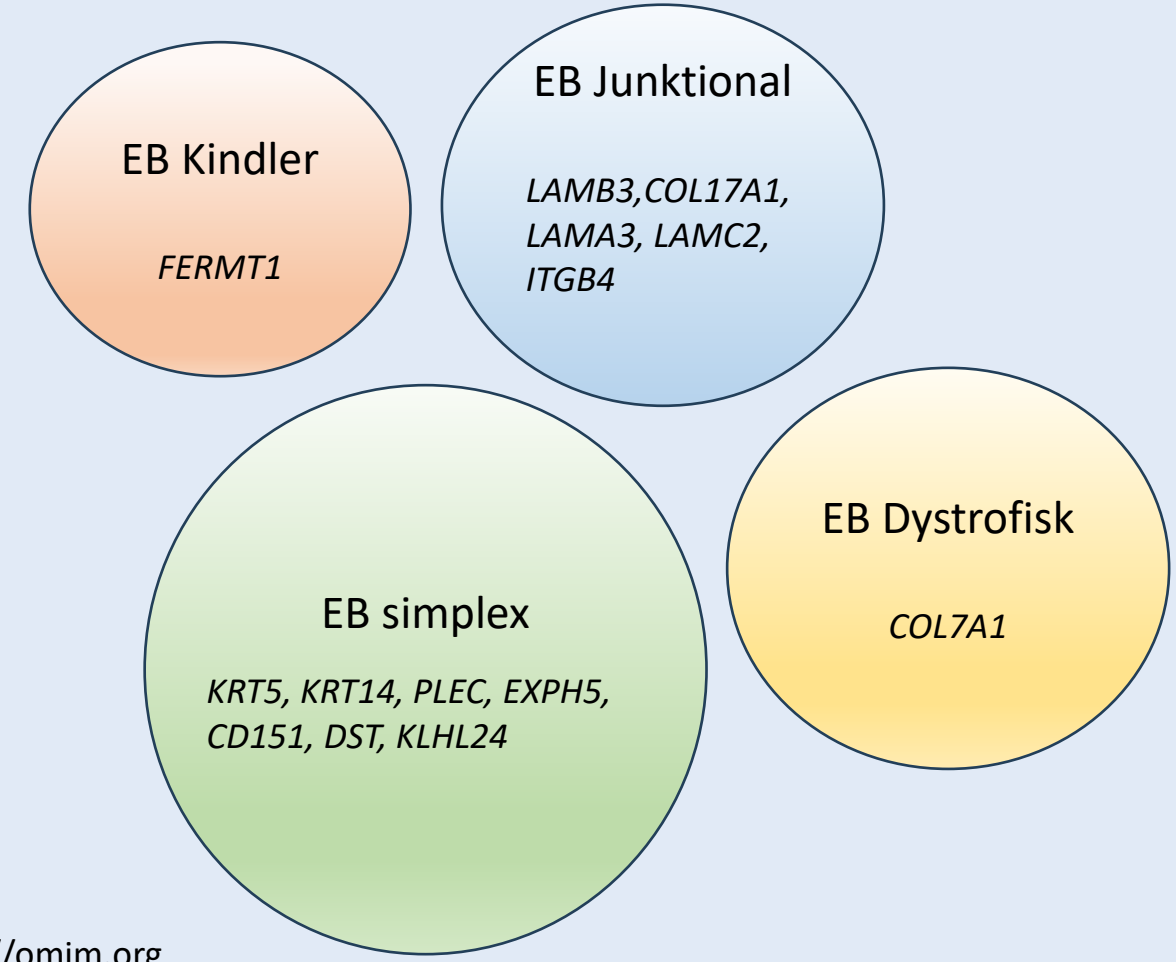
Gener som kan orsaka keratodermier



https://omim.org

AKADEMISKA SJUKHUSET

Gener som kan orsaka epidermolysis bullosa

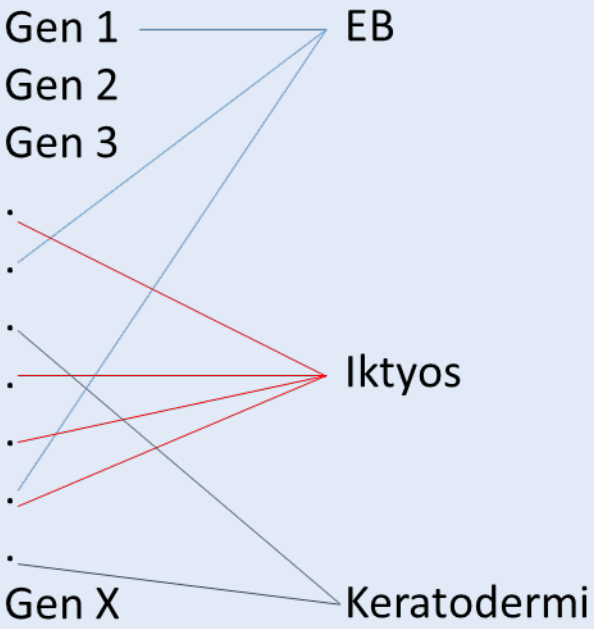


https://omim.org

AKADEMISKA SJUKHUSET

Genetisk diagnostik vid gendermatoser

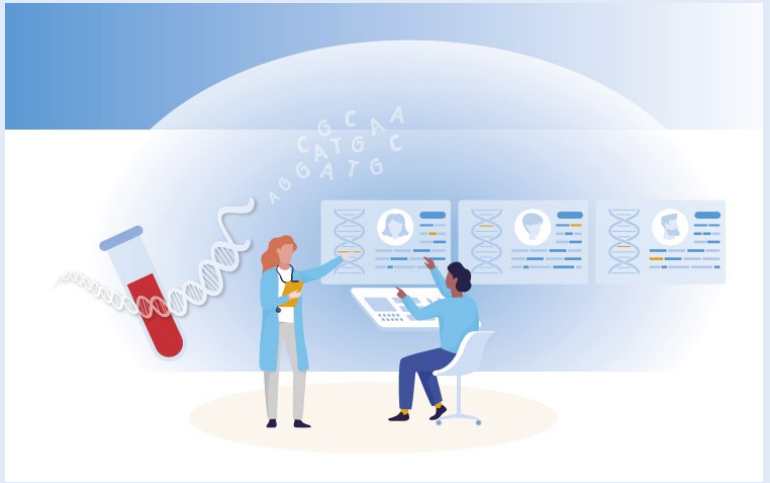
- **Vid misstanke om gendermatos:**
  - Alla gener sekvenseras med helgenom/helexomsekvensering på DNA från blod
  - Specifik genlista (*in silico* panel) för varje sjukdomsgrupp
  - Endast gener i den aktuella genpanelen analyseras



AKADEMISKA SJUKHUSET

Genetisk orsak till gendermatos hittas hos ca 50%

Varför hittar vi inte avvikelse hos alla?



- Inte genetisk orsak?
- Fel vävnad testad
- Inte tillräckligt heltäckande genetisk testning?
  - Vissa tillstånd svåranalyserade:
    - Låggradig mosaicism
    - Svårt att skilja homologa gener
    - Introniska varianter hittas ej med exomsekvensering
- Nya gener?
  - Förändringar i gener som ännu inte kopplats ihop med gendermatos
  - Utökad analys inom forskning för att hitta nya gener

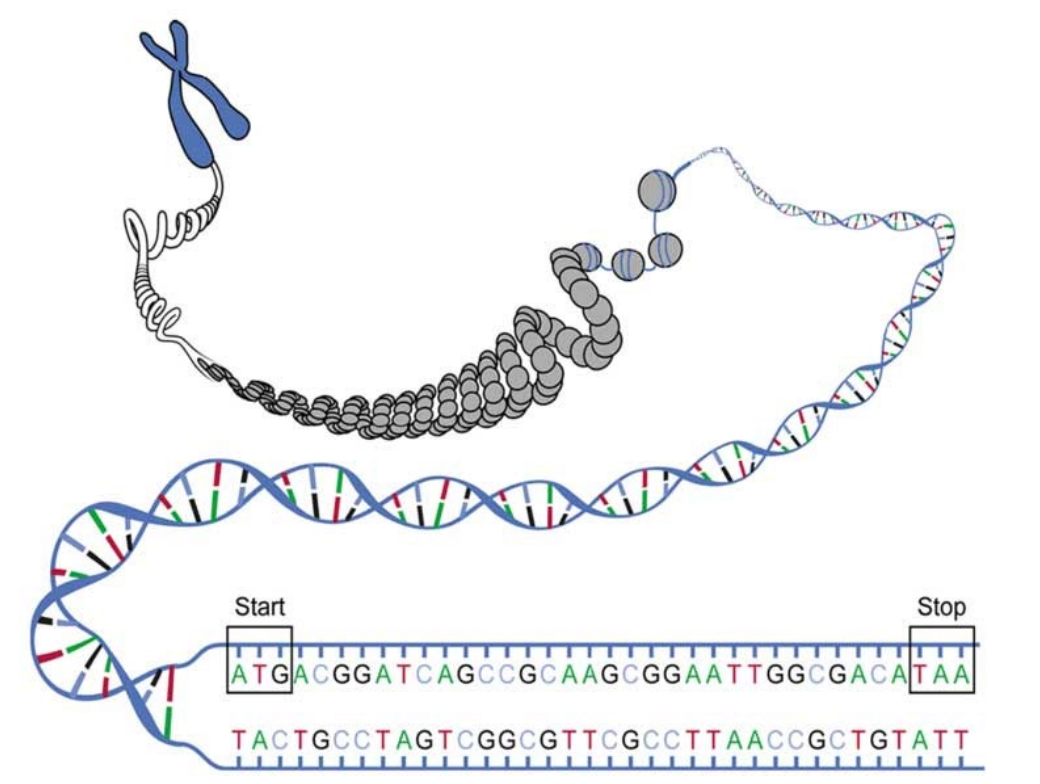
AKADEMISKA SJUKHUSET

Genotyp-fenotyp-bedömning

- Om en genetisk diagnos har bekräftats kan prognos ges utgående från
  - Publicerade fall i litteraturen
  - Information från databaser, HGMD, ClinVar, ClinGen, Decipher mm
  - Fenotyp beror av
    - Typ av mutation(er)
    - Var i genen mutationen ligger
    - Modifierande gener

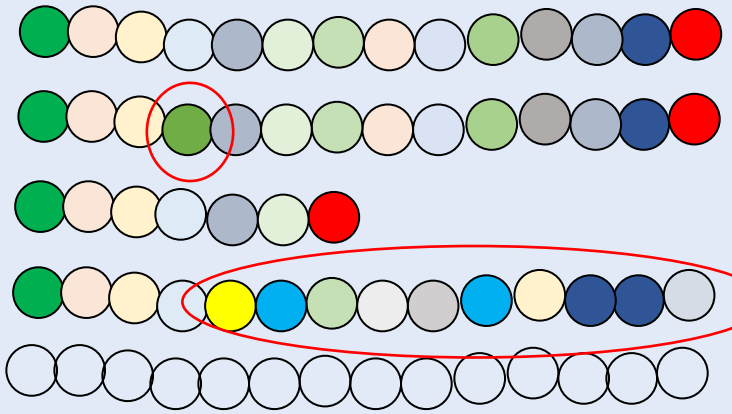
AKADEMISKA SJUKHUSET

Mutationer i DNA



Om fel uppstår i generna, kan det leda till att proteinet

- förändras och tappar sin funktion
- får en ny funktion
- saknas helt i cellen
- utför rätt uppgift, men i för liten eller för stor grad



Normalt protein

Utbyte av aminosyra (missense variant)

Introduktion av stop signal (nonsense variant)

Frame-shift (leder ofta till trunkerat protein)

Inget protein alls (haploinsufficiens)

AKADEMISKA SJUKHUSET

Klassifikation av varianter

Genetiska förändringar i DNA:t klassificeras enligt ACMGs riktlinjer (2015)

- Patogen
- Troligen patogen
- VUS (Variant av oklar klinisk betydelse)
- Troligen benign
- Benign

Richards S. et al, 2015

AKADEMISKA SJUKHUSET

Genetisk vägledning

- Information om:
  - betydelsen av fyndet för patienten.
  - upprepningsrisk i familjen (syskon, kommande graviditeter)
- Information till för släktingar
  - Speciellt i familjer där ett barn med svår autosomalt recessivt nedärvd sjukdom fötts
  - Vanligare vid familjer med konsangvinitet
  - Även om risken hos ett par överstiger 1/400
    - anlagsbärarfrekvens i populationen vanligare än 1/100
- Vid hudsjukdomar som t.ex. associerats med cancer där uppföljning av släktingar är indicerad
- Om patienten har nytta av genetisk diagnos för att få rätt stöd från sjukvård /samhälle.

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 1

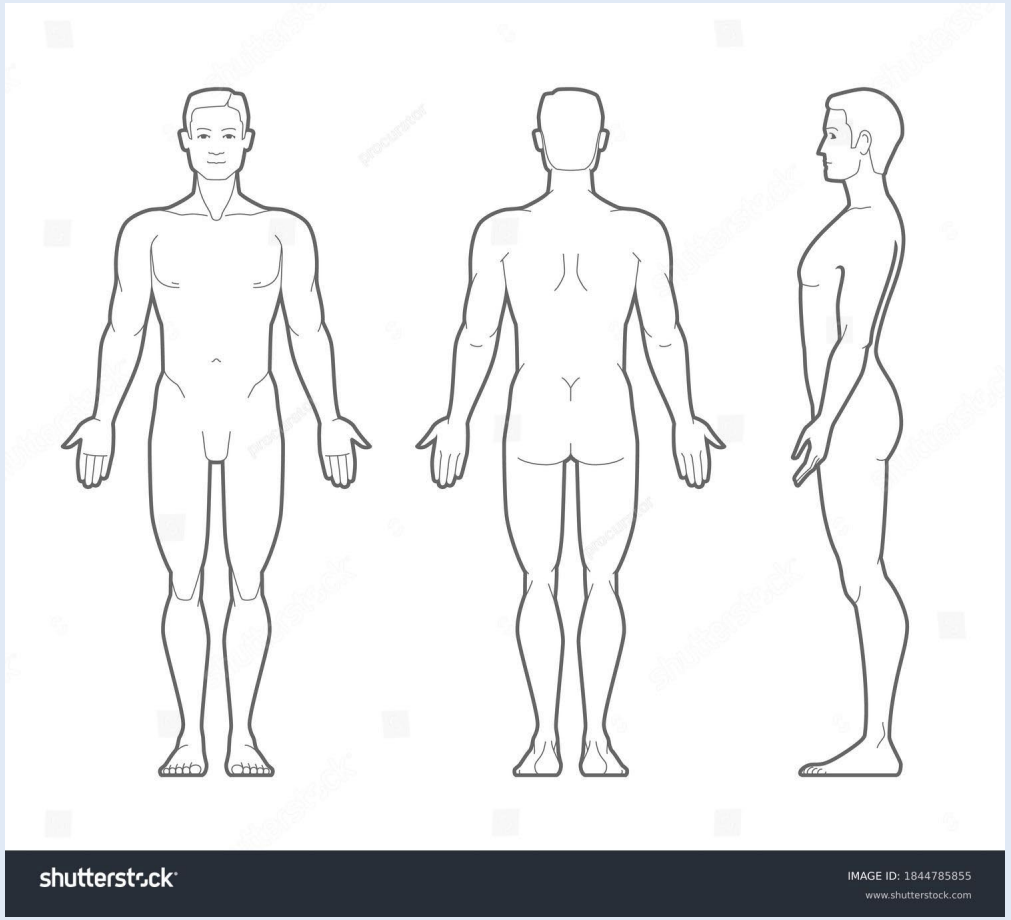
- Patient söker för NF1.
  - Neurofibrom
  - Fräknar i armhålorna
  - Bara 2 CAL-fläckar

- Stark oro för att barnen ärvt NF1

- Ingen avvikelse i NF1-genen vid sekvensering/del/dupl-analys (blod)
- Ingen avvikelse i NF1-genen (RNA-analys, blod)

AKADEMISKA SJUKHUSET

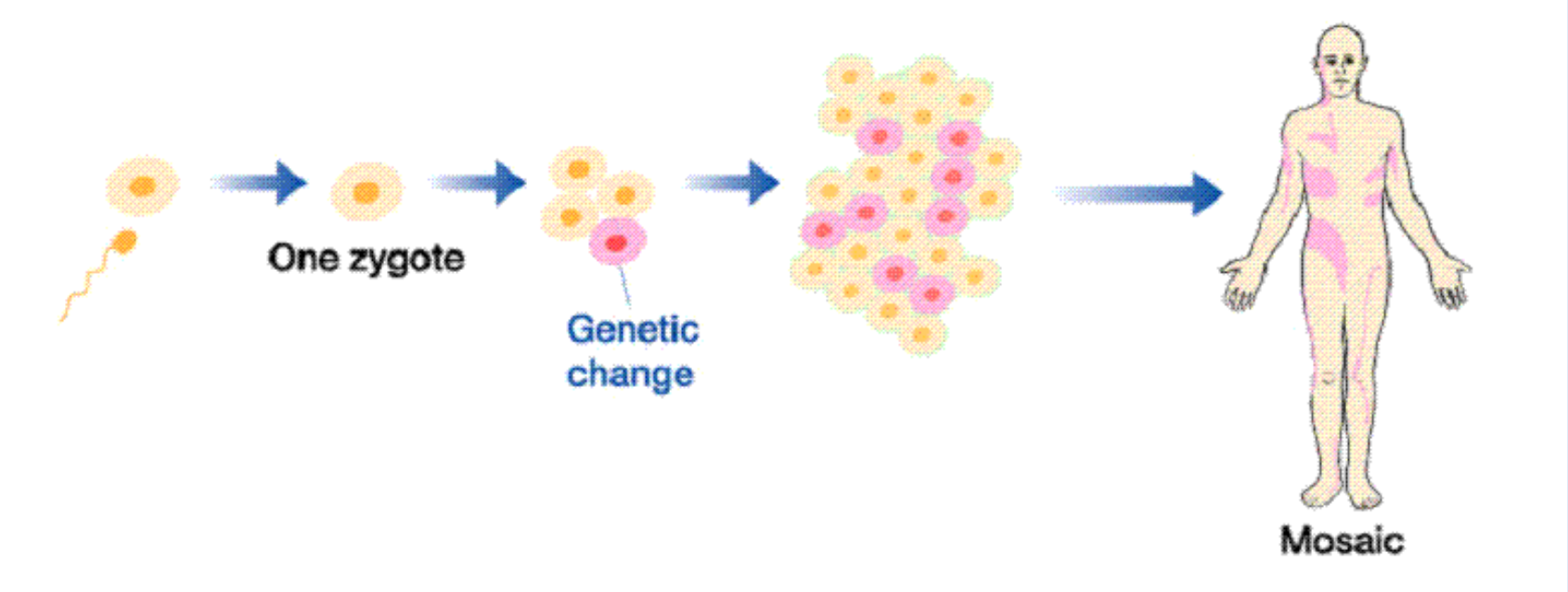
Patient 1



- Hur skulle ni gå vidare?
- Hudstans togs från två anatomiskt separata neurofibrom
- Resultat 1:
  - c.484C>T/c.3207_3208delinsTT i NF1
- Resultat 2:
  - c.484C>T/c.5546_5546+1delinsAA i NF1
- c.484C>T gemensam patogen variant
- Anlagsbärarutredning kunde erbjudas för barnen – ingen nedärvning

AKADEMISKA SJUKHUSET

Mosaicism



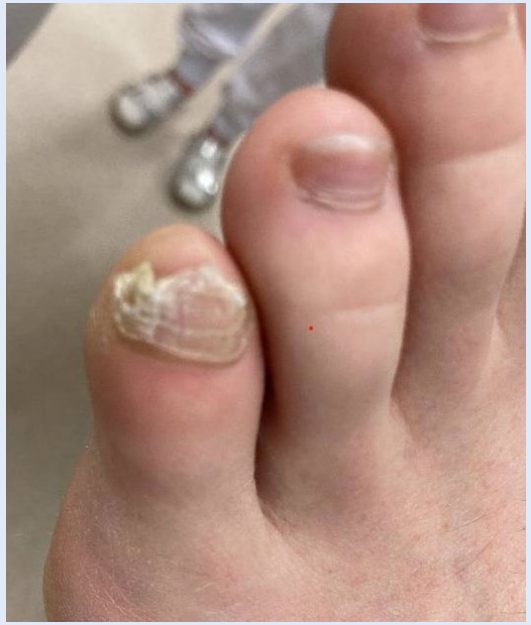
- En mutation inträffar tidigt efter befruktningen
- En blandning av friska och sjuka celler uppstår
- Personen kan ev. föra mutationen vidare till sina barn om mutationen finns i könscellerna

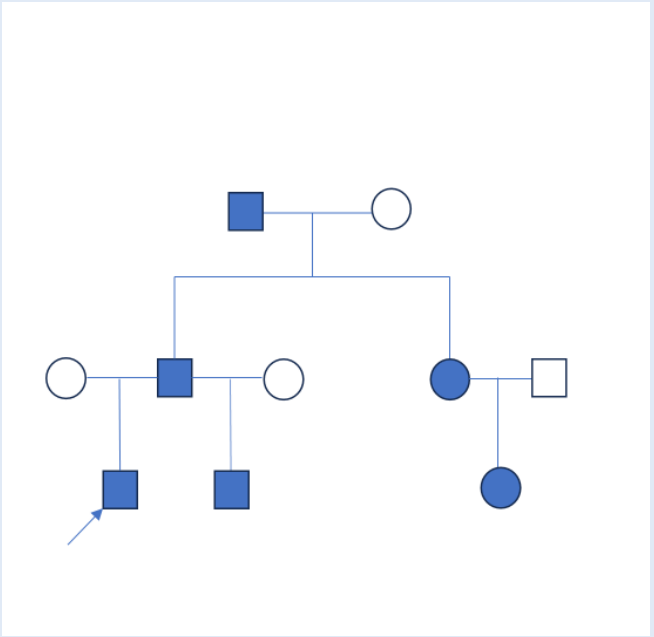
Kinsler VA et al, 2020

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 2

- Patient med "painful callosities". Svårt gå och stå länge. Ibland blåsor runt förhårdnaderna. Påverkad livskvalitet.
- Hyperkeratoser under fötterna. Avvikande naglar tå V bilat.
- Botox hjälper (sövning behövs) - behöver fastställd diagnos för att inte behöva betala själv.
- Besvären finns i släkten.
- Tidigare diagnostik i familjen:
  - Kusin utretts för EBS (*KRT5+14* ua)
  - senare för pachyonychia congenita (*KRT6B*-avvikelse)





AKADEMISKA SJUKHUSET

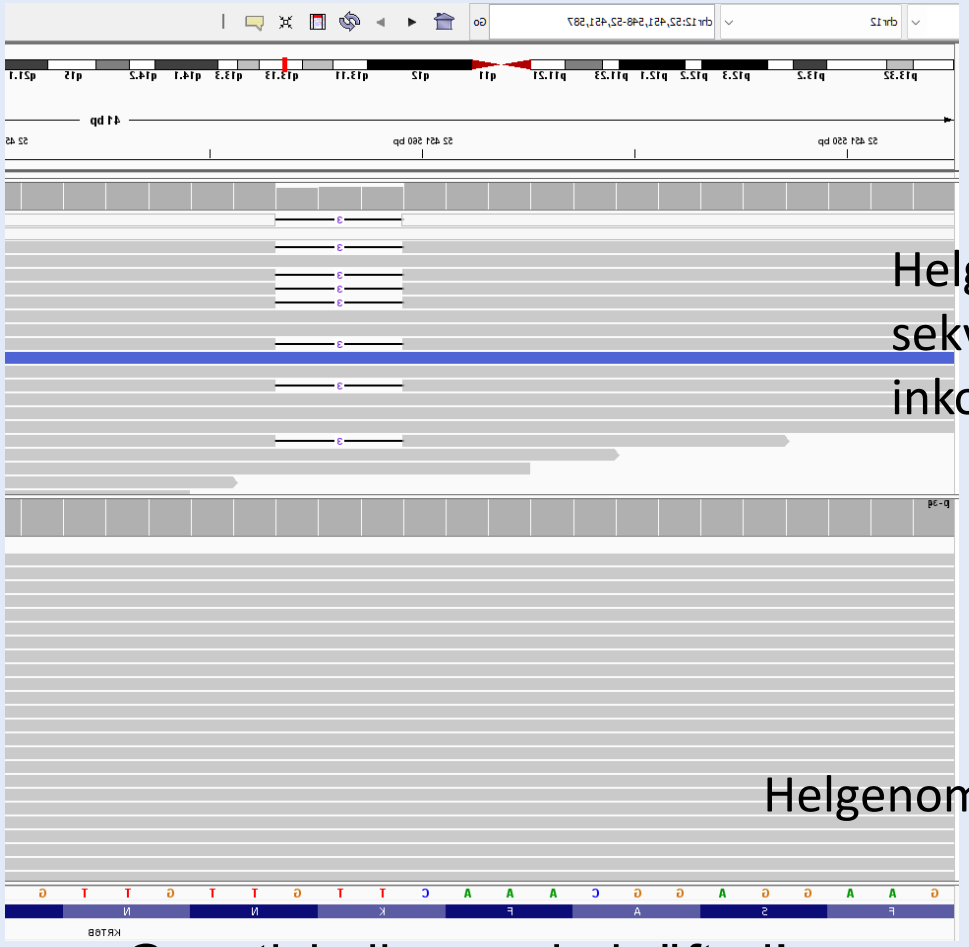
Genetisk diagnostik

- Riktad analys *KRT6B* – mycket svag signal
  - Ingen säker avvikelse i PC-panel (19 gener)
- Hur gå vidare?

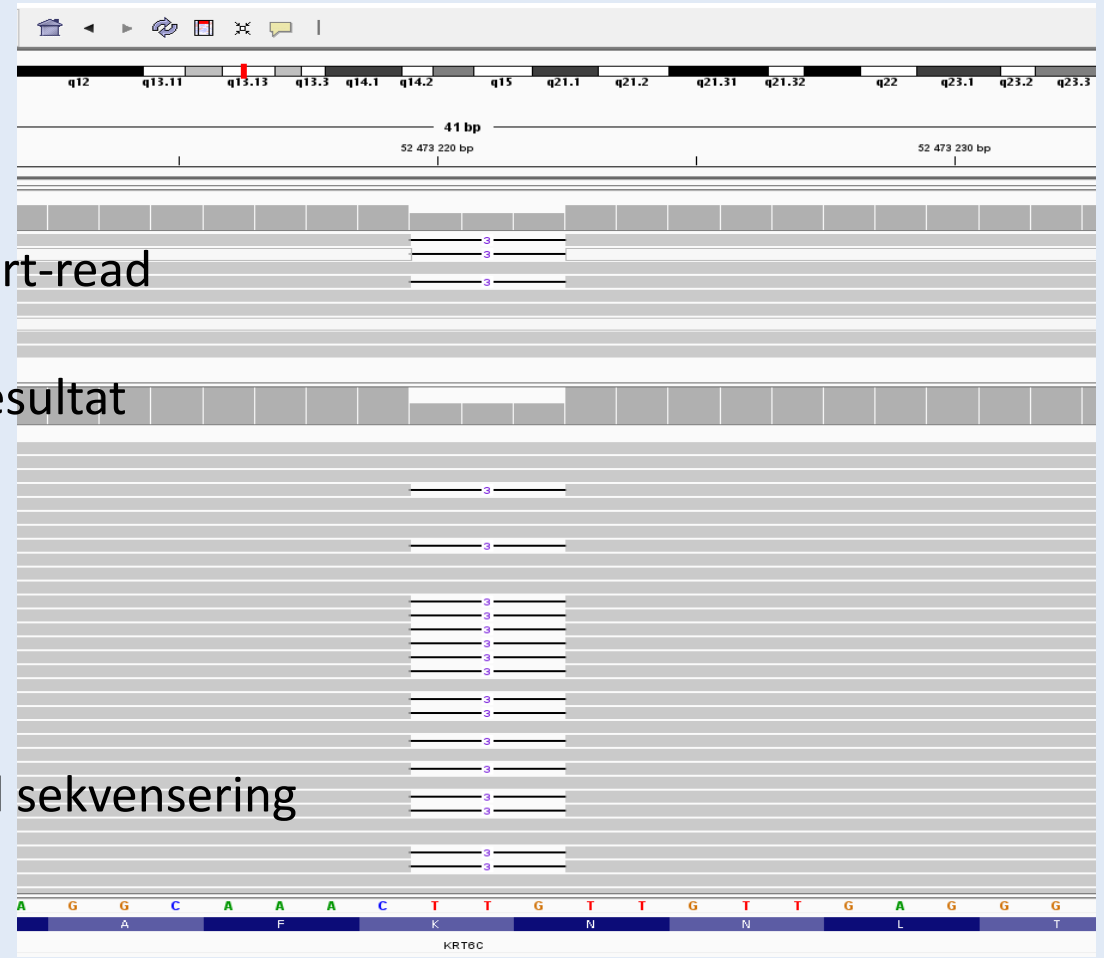
AKADEMISKA SJUKHUSET

Long-read sekvensering påvisar deletion i *KRT6C*

KRT6B c.516_518del



KRT6C c.516_518 del



Helgenom short-read sekvensering: inkonklusivt resultat

Helgenom long-read sekvensering

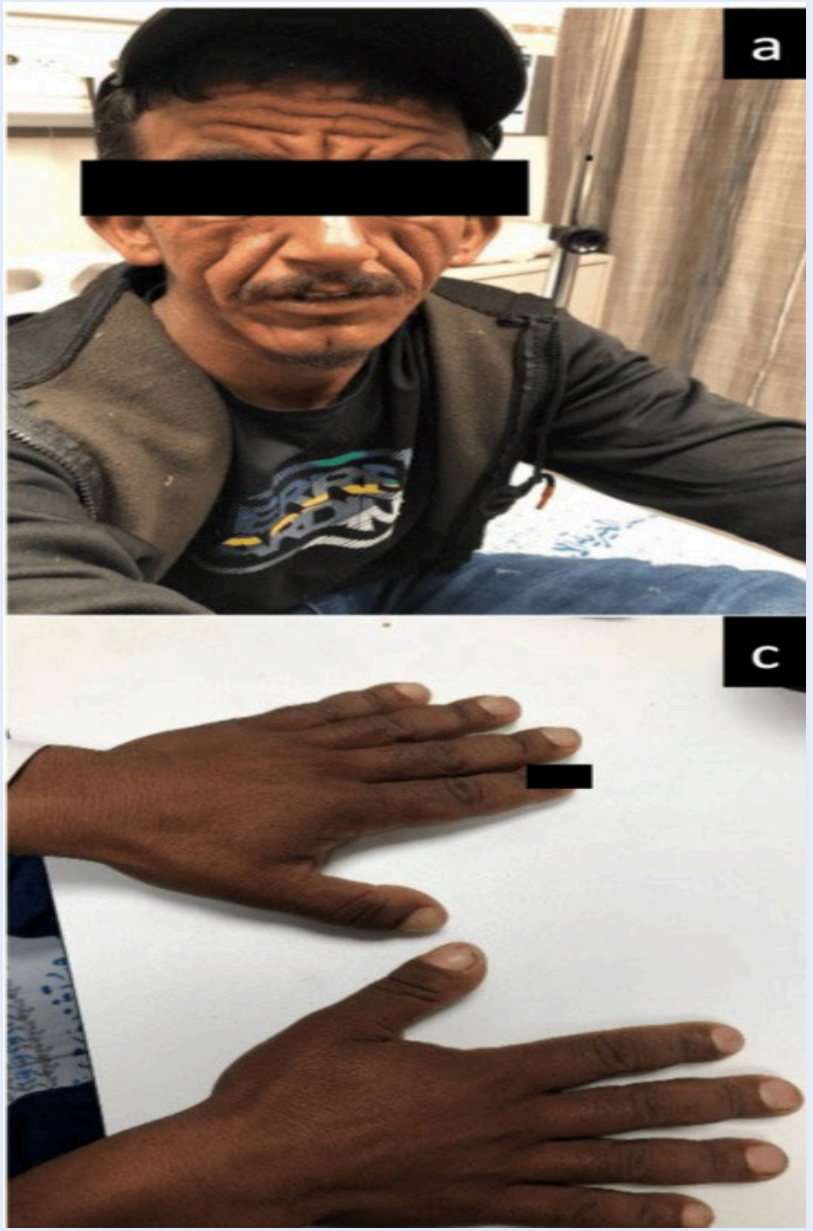
- Genetisk diagnos bekräftad!
- Får anpassat omhändertagande inom sjukvården, intyg för skolgång, militärtjänstgöring mm

Patient 3

- Inremitterad pga förtjockade ögonlock.

- Akne.
- Förtjockad, fårad, glansig hud i hela ansiktet.
- Trumpinnefingrar.
- CT lunga med ground-glass förändring.
- Mjältförstoring.

- Diagnos?



Mohammad M, et al 2025

AKADEMISKA SJUKHUSET

Databassökning

- Viktigt att ta hänsyn till hela klinisk bilden!
- Misstänkt primär hypertrofisk osteoarthropati.
- Analys av två gener: HPGD och SLCO2A1
- En homozygot troligen patogen c.290G>A, p.(Arg97His) variant i *SLCO2A1*-genen
- Behandling med selektiv COX2-hämmare sätts in.

Albawa'neh A, 2022

AKADEMISKA SJUKHUSET

Genetisk diagnostik för förbättrad medicinsk behandling

- Genetisk diagnos
  - Kan ge förståelse för sjukdomsmekanism
    - Finns riktad behandling?
      - Finns genterapi?

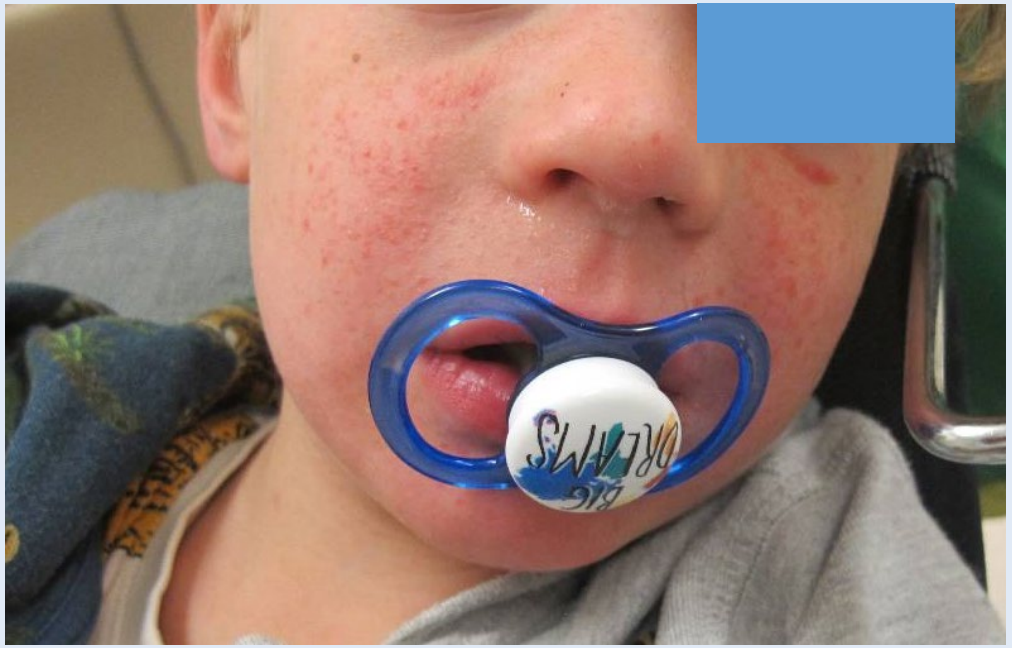
- Europeiskt samarbete
- Samarbete med grundforskare
- Patientregister

- Allt för utveckling av "personalized medicine"

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 4

- Pojke
- Ingen hereditet för gendermatos
- Intrauterint diagnosticerad rhabdomyom
- Infantila spasmer 5 månaders ålder
- Försenad psykomotorisk utveckling
- Ögon, retinal påverkan (hamartom)
- Bilat njurcystor, angiomyolipom
- Angiofibrom i ansiktet sedan ca 2åå
- SEGA
  (subependymal giant cell astrocytoma)



- Diagnos?

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 4 - genetiskt testresultat

- Sekvensanalys påvisat heterozygot patogen variant, c.3131+1G>A, i TSC2-genen.

- Föräldrar ej anlagsbärare (i blod)
- Andelen med de-novo mutation 2/3
- Upprepningsrisk 1-2% (gonadal mosaicism kan inte uteslutas)

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 5
Oklar hudtumör på benet

- Flicka. Tumör noterades vid 5 mån ålder.

- PAD bindvävsnaevus av kollagen typ.
  - Har associerats ffa med tuberös skleros (Shagreen patch) och Buschke Ollendorf syndrom, men även Cowden syndrom, feokromocytom, Proteus syndrom

  - Genetisk utredning i blod:
    - Ingen avvikelse i tuberös skleros (*TSC1/2)* resp. Buschke Ollendorf (*LEMD3*) generna.

- Hur går vi vidare?

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 5 – kompletterad genetisk utredning

- Genetisk analys av tumör (*TSC1*/2)
  - Heterozygot patogen deletion av exon 8 till 41 i *TSC2* genen
    - Inga tecken till deletion av exon 8 till 41 i blodanalysen
  - Analysen gjord på tumörvävnad - innebär INTE att diagnosen Tuberös skleros bekräftats
    - Räcker en heterozygot avvikelse för att kollagennaevus skall uppkomma? Ja, troligen
  - Inga avvikelser i *AKT1*, *LEMD3*, *MEN1*, *NF1*, *PIK3CA*, *SDHB/C/D* i tumörvävnaden
  - Ingen deletion exon 8 till 41 i *TSC2*-genen i frisk hud
- Troligen bara isolerad tumörbildning pga TSC2- avvikelse
  - Följs ändå som vid tuberös skleros

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 6 a

- Pappa som söker pga hudbesvär då en son (född utomlands) har medfödd erytrodermi med fjällning/hyperkeratos.
- PAD från hud:
  epidermolytiskt epidermalt naevus
- Genetisk analys av pappan (affekterad hud, blod) visade inga avvikelser.
- Hur gå vidare?

AKADEMISKA SJUKHUSET

Patient 6 b

- Sonen och mamman flyttar till Sverige.

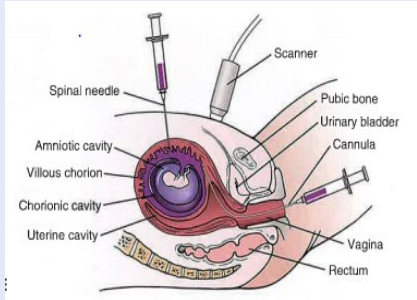
- Genetisk analys på sonen (blod)
  - Het. c.536G>C, p.(Arg179Pro) troligen patogen variant i *KRT1*-genen.
  - Epidermolytisk ichtyos
- Fosterdiagnostik kan erbjudas

- Eftergranskning av pappans hudbiopsi:
  - 30 % mosaicism för avvikelsen (hudbiopsin)

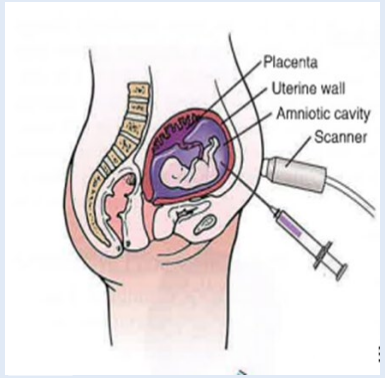
AKADEMISKA SJUKHUSET

Fosterdiagnostik kan erbjudas om genetiska orsaken till gendermatosen är känd

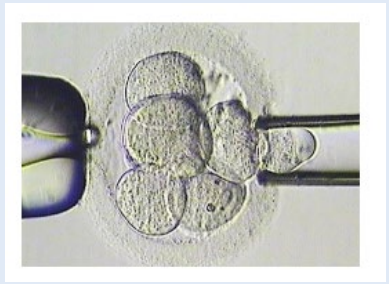
Moderkaksprov (CVS) graviditetsvecka 12



Fostervattenprov graviditetsvecka 15



Preimplantatorisk genetisk testning (PGT)



AKADEMISKA SJUKHUSET

Vad gäller för PGT?

- En allvarlig genetiskt diagnos har bekräftats.
- Hög upprepningsrisk

- Kvinnan 25 år eller äldre
- Kvinnan ej över 40 år vid behandlingsstart
- Kvinnokliniken där man är bosatt beslutar om behandling skall erbjudas eller inte – egenremiss är dock möjlig
- Fertilitetsutredning ingår i utredningen
- Svårare få beviljat om ett friskt syskon finns

Genetiska tester - när ska de göras?

- Oklar fenotyp
  - Speciellt om svåra besvär
- För genotyp-fenotyp bedömning, prognosbedömning
- Om prenatal/preimplantatorisk diagnostik efterfrågas
- Anlagsbärarutredning av släktingar:
  - Hög upprepningsrisk
  - För att se vilka som behöver uppföljning vid hudsyndrom med ökad risk för cancer
  - Genetiskt fastställd diagnos behövs för att få rätt stöd inom sjukvård/samhälle
- För anpassad uppföljning/behandling – "personalized medicine"

Tantcheva-Poór I. et al, 2016

AKADEMISKA SJUKHUSET

NHV gendermatoser

Beslut

- Socialstyrelsen beslutar att viss vård vid gendermatoser ska utgöra nationell högspecialiserad vård, enligt definition nedan, och bedrivas vid en enhet.

Definition

- Rådgivning, utredning, behandling och uppföljning av personer med gendermatoser som debuterat under barn- och ungdomsår. Fortsatt livslång behandling av dessa tillstånd ska sedan ske i samråd med en nationell högspecialiserad vårdenhet.

AKADEMISKA SJUKHUSET

Förtydliganden till definitionen
Med gendermatos avses exempelvis, men inte uteslutande:

- Kongenital iktyos
- Epidermolysis bullosa
- Pachyonychia congenita
- Dariers sjukdom
- Incontinetia pigmenti
- Svåra keratodermier
- Liknande tillstånd med genetisk orsak

AKADEMISKA SJUKHUSET

Kontakt

Gendermatosteamet (på hud) når du via:

- Koordinator: 018–617 40 97
  Telefontider för vårdgivare och patienter måndag och torsdag klockan 12.45–13.45.
- E-post: nhv.hudmott@akademiska.se
- Sök hudkonsulten via växeln 018-611 00 00.

- https://www.akademiska.se/for-vardgivare/specialistsjukvard/nationell-hogspecialiserad-vard/gendermatoser---for-dig-som-vardgivare/

- Remiss skickas till:
  Gendermatosteamet, hudmottagningen
  Akademiska sjukhuset
  751 85 Uppsala

AKADEMISKA SJUKHUSET

ERN / ERN Skin

- Europeiskt referens nätverk, 24 olika nätverk, startades 2017
  Idag 900 enheter i 26 länder
- Europeiskt samarbete för att främja behandling, forskning, vård kring komplexa/ovanliga sjukdomar
- ERN skin
  58 center, 9 temagrupper
- www.ern-skin.eu

European Reference Networks | SKIN

AKADEMISKA SJUKHUSET

RaraSwed
Sällsynta diagnoser
Nationellt kvalitetsregister

CSD Centrum för sällsynta Diagnoser i samverkan

Tack! Frågor?

katja.holmgren@akademiska.se
carina.frykholm@akademiska.se

AKADEMISKA SJUKHUSET

Tips på databaser

- GeneReview
- Orphanet
- OMIM

AKADEMISKA SJUKHUSET

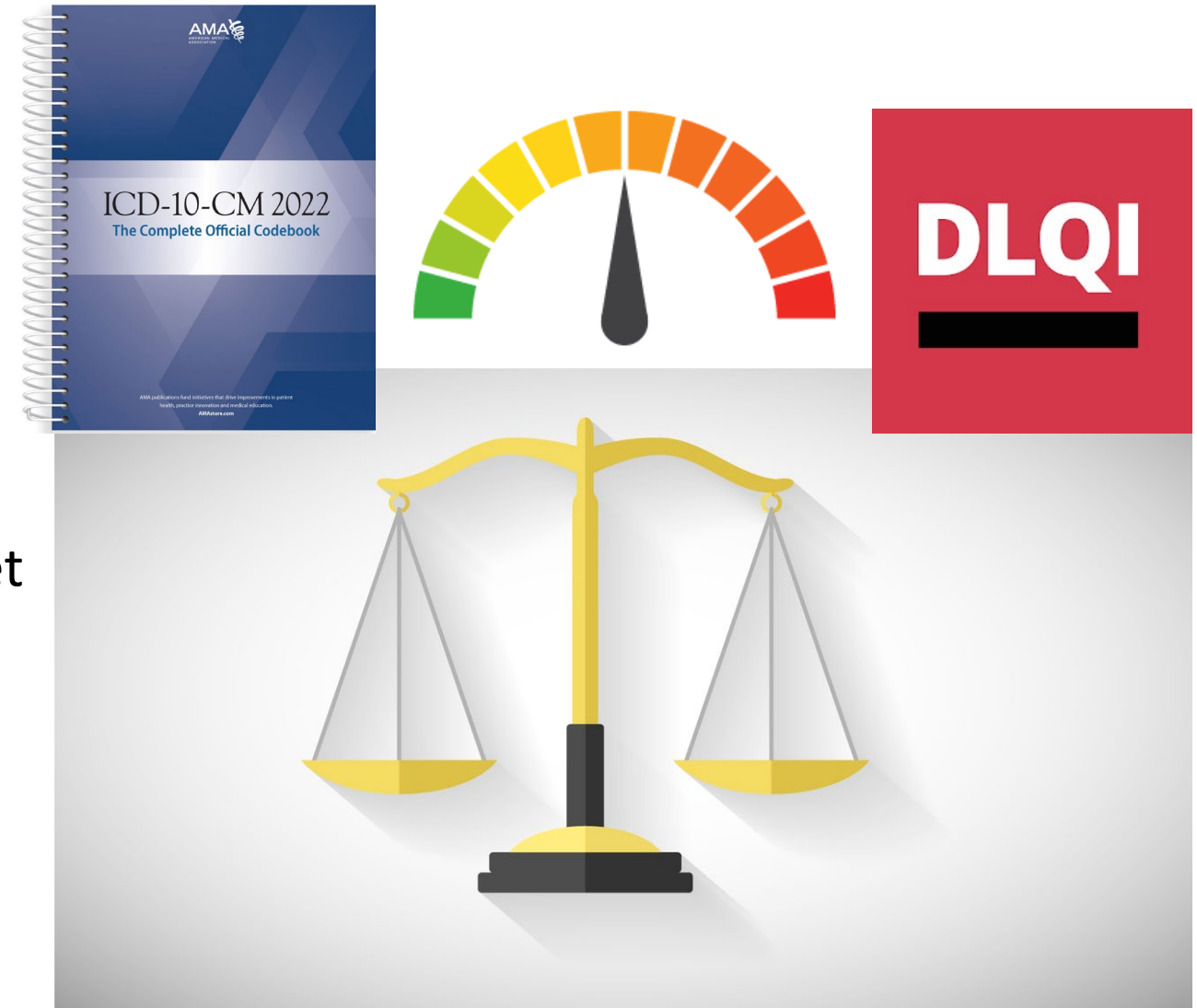
Laser: Indikationer, möjligheter och utmaningar

Fortbildningskurs för dermatologer
Bergendal, Sollentuna, den 6/2 och 6/11 2025

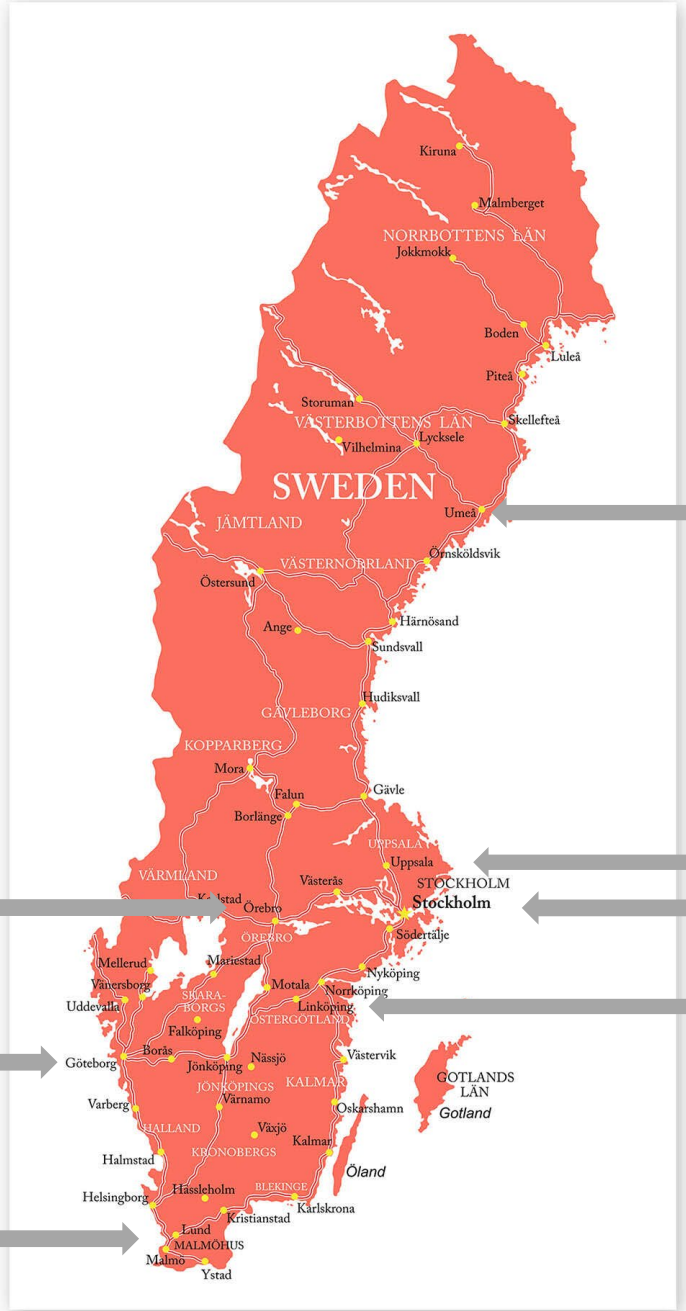
SINJA KRISTIANSEN, BITR ÖVERLÄKARE, MED DR
LISA ALENMYR, ÖVERLÄKARE, MED DR
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUNDS UNIVERSITET

Vad bör utgöra indikation för behandling?

Diagnos
Svårighetsgrad
Påverkan på livskvalitet
Rättvisa



Nationellt lasersamarbete



Alexander Shayesteh Afshar

Hanna Velin, Lotta Sandelin Franke

Karolina Evenhamre, Ellen Ekstedt

Andrés Metz Erlendsson

Cecilia Branzell

Victoria Marmgren, Anna Stukát von Feilitzen, Jenna Pakka

Lisa Alenmyr

Laserriktlinjer, indikationer för remittering

Denna sammanställning ger vägledning för vilka indikationer som kan erbjudas laserbehandling inom offentligt finansierad sjukvård och vilka som ska hänvisas till privata vårdgivare, utanför den offentliga finansieringen, alternativt inte behandlas. Foto bör bifogas vid remittering då detta underlättar bedömningen avsevärt.

Diagnos	Remiss till laserenheten SUS	Hänvisning till privata vårdgivare	Kommentar
Akneärr		X	
Acne keloidalis nuchae	X		Terapiresistent.
Angiofibrom	X		Utbredda, vid syndrom (e.g. tuberös skleros).
Angiokeratom	X		Utbredda, symptomgivande, vid syndrom (e.g. Fabrys sjukdom).
Angiom (cherry)		X	
Beckers naevus			Dåligt resultat med laser/IPL.
Café au lait fläckar		X	Tveksamt resultat, repigmenteras ofta.
Cylindrom	X		
Epidermal verruköса			
Hidradenit			
Hypertriko 1. Transse 2. Läkemed 3. Håriga transplantat 4. Håriga nevi 5. Pilonidalcysta			
Hypertrikos/hirsutism: övriga indikationer och/eller lokaler		X	Undantag enligt regionala rutiner (hormonell avvikelse och Ferriman-Gallway ≥3).
Infantila hemangiom, resttillstånd	X		Telangiektasier, laxitet.
Kapillär kärlmissbildning (PWS, geografisk CM, CM-AVM)	X		Ansikte, hals, dekolletage.
Kapillär kärlmissbildning (N simplex, CMTC, diffus CM)		(X)	Tveksam effekt.
Karpmun	X		Vid systemisk skleros.
Keloid	X		Terapiresistent, symtomgivande. Restriktivt. Tveksam effekt.

Diagnos	Remiss till laserenheten SUS	Hänvisning till privata vårdgivare	Kommentar
Kongenitalt melanocytnevus	X		Restriktivt, i utvalda fall. Kirurgi ej möjligt, i ansiktet, generande.
Lentigo solaris		X	
Lymfatisk missbildning	X		Vid mikrocystor i huden. Ffa vid läckage (CO2, ej kärllaser).
Melasma		(X)	Tveksam effekt.
Morbus Osler (HHT)	X		
Neurofibrom	X		Restriktivt. Symtomgivande, kraftigt störande neurofibrom.
Nevus of Ota	X		
Nevus sebaceus	X		I ansiktet om excision inte är möjligt. I första hand expektans.
Rhinophyma: måttlig till svår	X		Alternativt ÖNH. Lätt hänvisas till privat vårdgivare.
Rosacea: lätt/måttlig		X	
Rosacea: svår och	X		Endast om topikal och systemisk
		X	aftigt stigmatiserande på synlig lokal.
Tatueringar	X		Om traumatisk, strålmarkörer, överkänslighetsreaktion.
Telangiektasier: -Strålinducerade -Steroidorsakade	X		Ansikte, hals, dekolletage. Uttalad klinisk bild. I undantags-fall vid systemisk sjukdom.
Fibrofolliculom/ Trichoepiteliom	X		Om multipla vid Birt-Hogg-Dubés /Brooke-Spieglers syndrom.
Venös sjö		X	
Venös missbildning	X		Inklusive BRBNS, VVM, GVM.
Verruca vulgaris	(X)		Tveksam effekt. I undantagsfall vid immunosuppression. Restriktivt!
Xantelasma		X	
Ärr – efter brännskada, trauma eller kirurgi	X		Om svåra, symtomatiska. I ansikte, hals, händer. Stramande lednära.
Ärr – övriga		X	

Nej: Cherry angiom, spiders, venös sjö, akneärr, cafe-au-lait fläck, beckers, melasma

Diagnos	Ja	Nej
Hirsuitism (hormonell)	Stockholm, Örebro, Göteborg	Malmö, Linköping, Uppsala
Svår rosacea	Malmö, Örebro, (Göteborg, Linköping)	Stockholm
Vårtor (immunosuppr)	(Malmö, Örebro, Linköping)	Göteborg, Stockholm

PWS hos barn (ansikte)
Vaket som spädbarn? Åldersgräns?
Premedicinering?
Söva från vilken ålder?

SDKO

Sektionen för Dermatologisk Kirugi och Onkologi

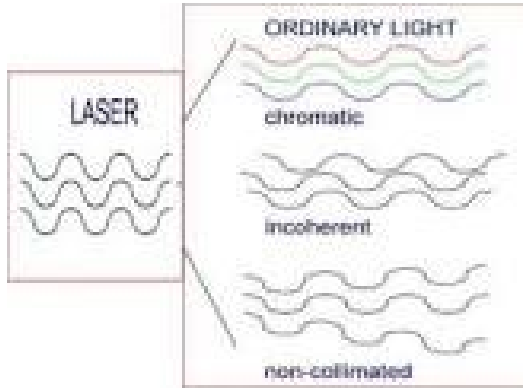
Riktlinjer för Laser- och IPL-behandlingar
Juli 2011

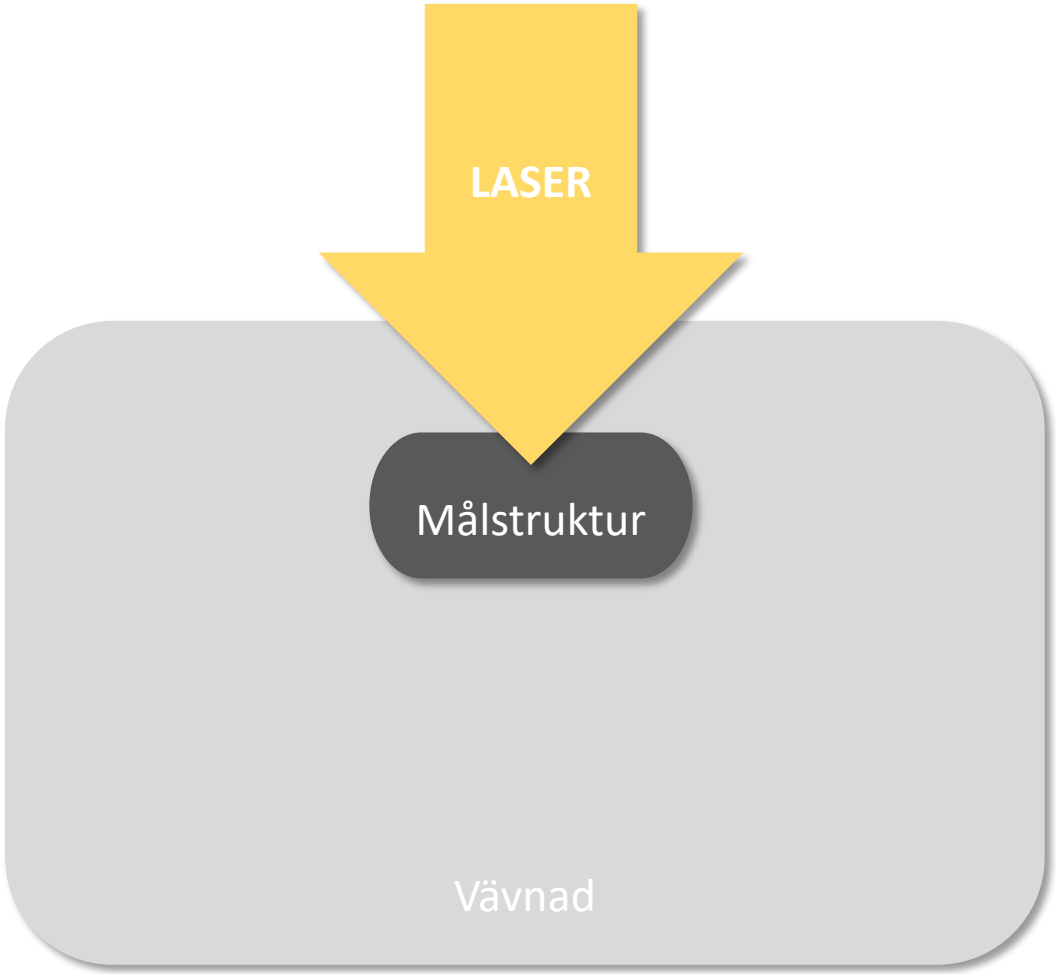
Peter Norén
Maria Palmetun Ekbäck
Agneta Troilius

Interaktion laser-vävnad

LASER: Akronym för ”Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”

Monokromatiskt, koherent, likriktat

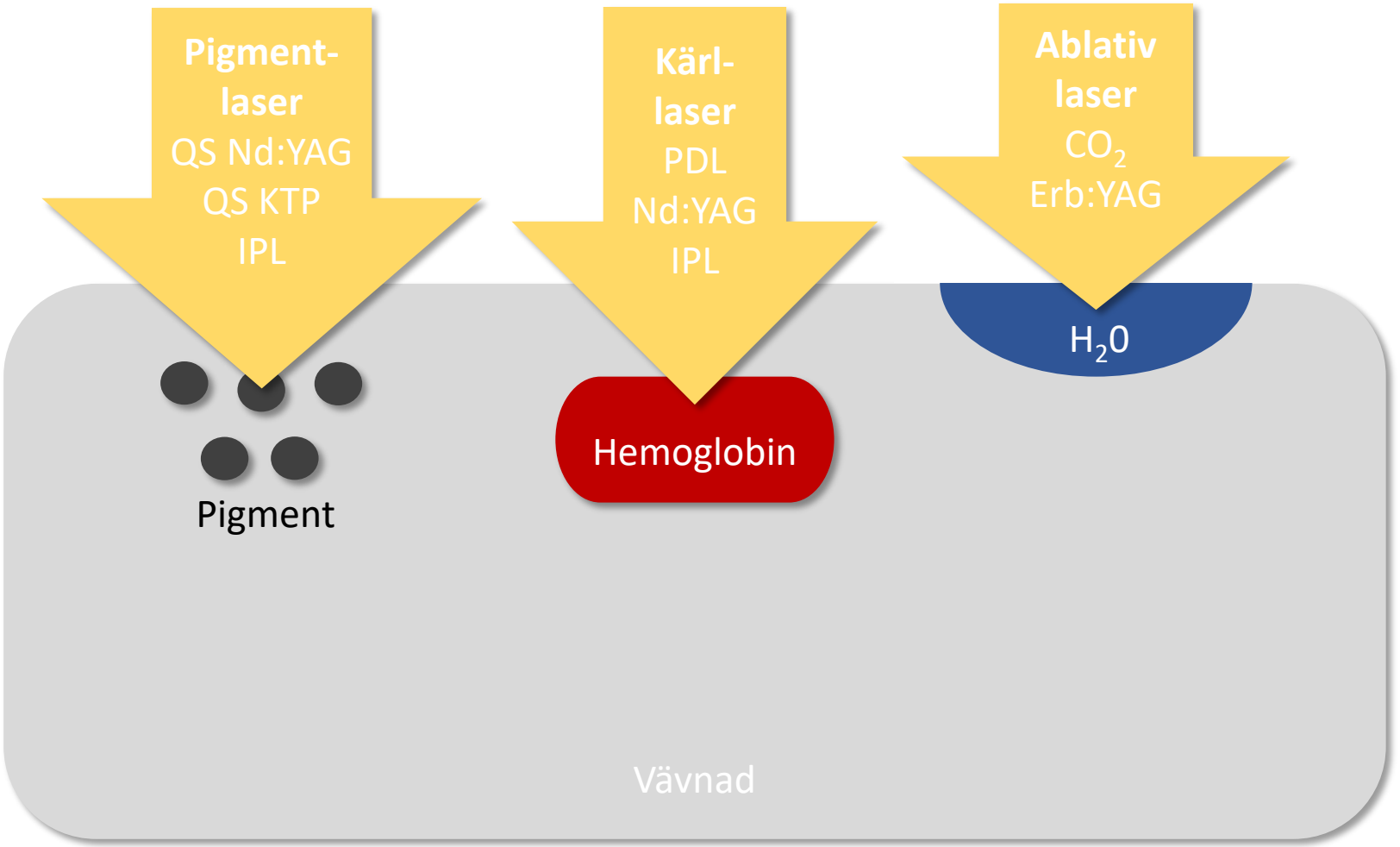




Absorption
Värme
Destruktion

Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science. 1983;220:524-7.

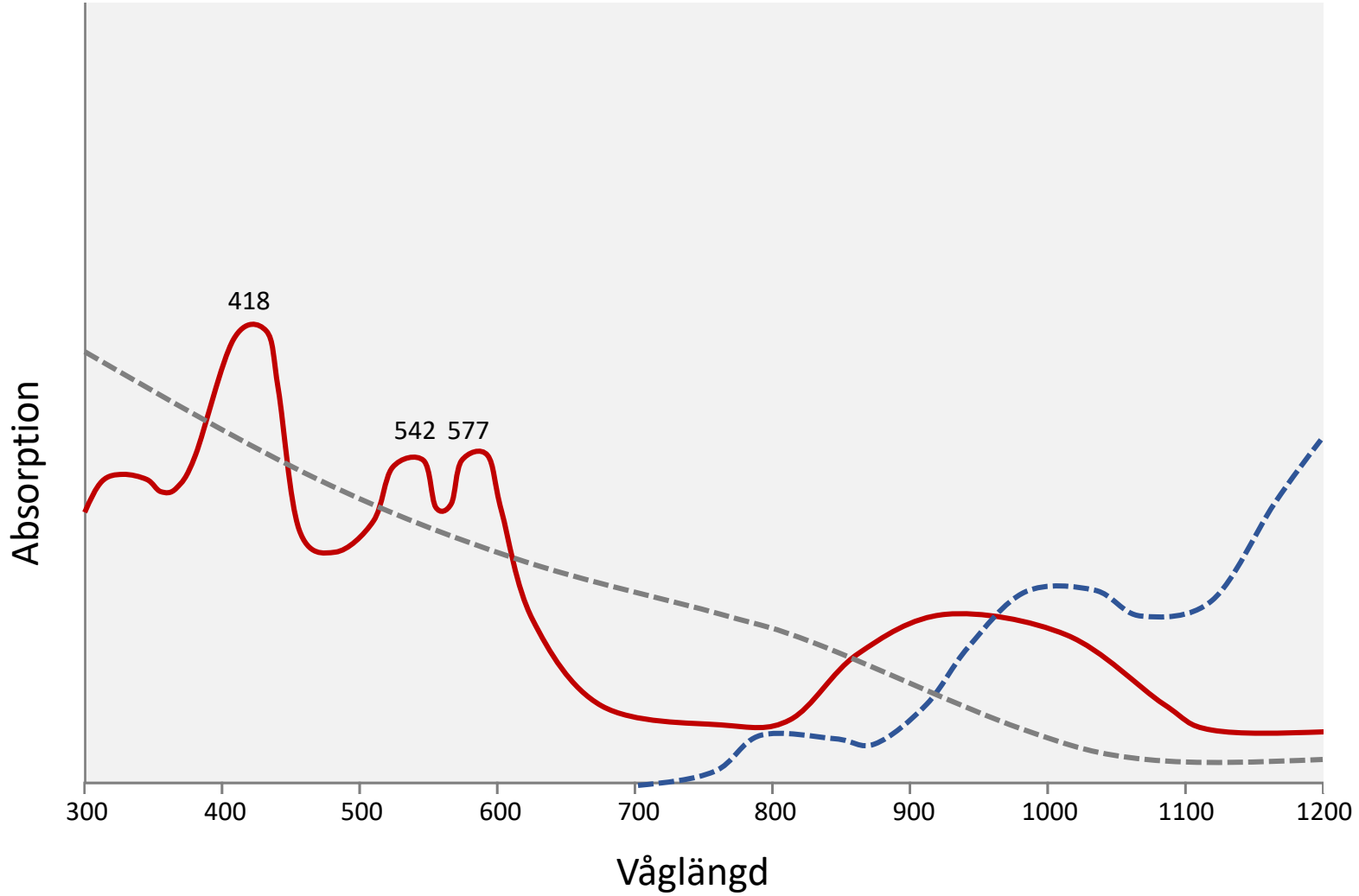
Interaktion laser-vävnad



Absorption
Värme
Destruktion

Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science. 1983;220:524-7.

Kromoforer



Olika strukturer i huden absorberar olika våglängder av ljus.

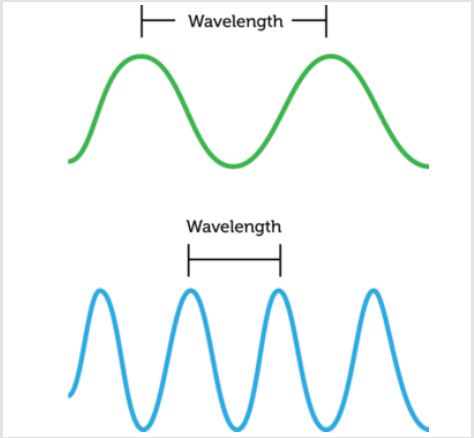
Oxyhemoglobin
Kärl

Melanin
Pigmenterade förändringar

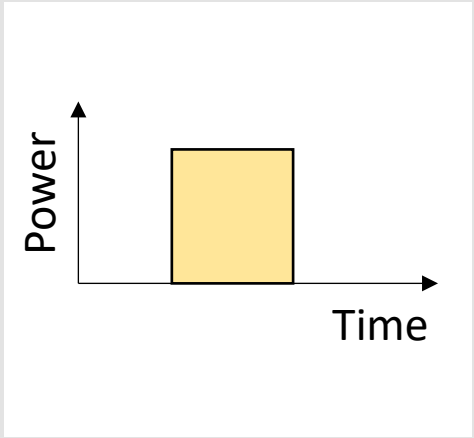
H_20
Vävnad

Laser inställningar

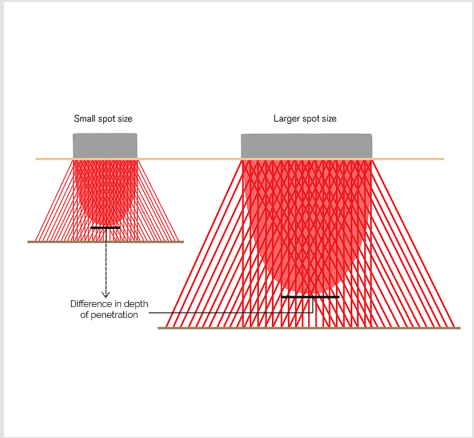
Våglängd



Pulsduration



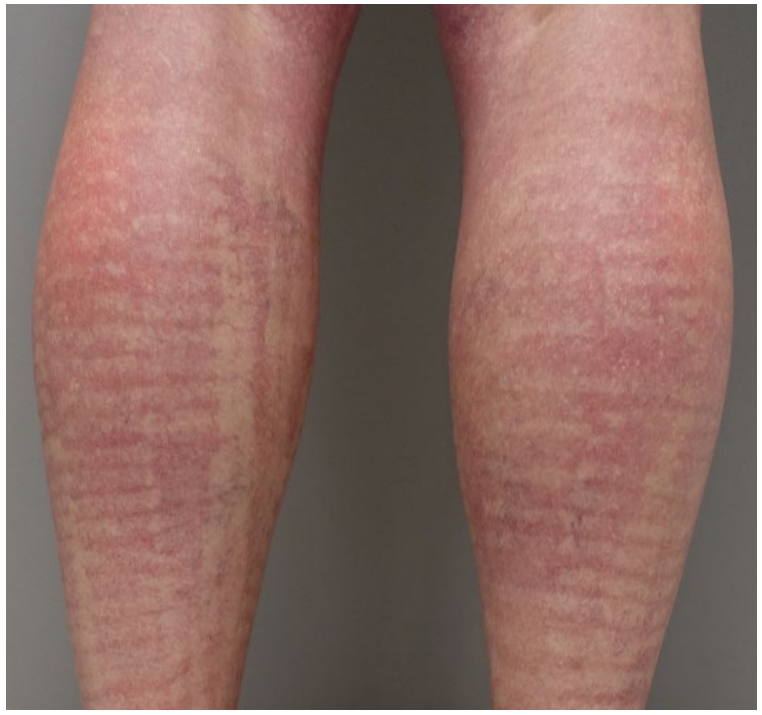
Spot size



Fluence

Utmaningar

Ojämn effekt



Hyperpigmentering

Utmaningar

Sår/ärr

Utmaningar

Infektion/hypertrofiskt ärr

Utmaningar

Olämpliga diagnoser t ex cafe-au-lait fläck

QS KTP 532 nm x flera, CO_2 ablation, repigmentation…

Före, tidigt efter QS KTP, längre tid efter (repigmentation) & test ablativ Erb:YAG

Indikationer

Kärl-laser

Rosacea

Kapillära malformationer

Venösa malformationer

Hereditär hemorragisk telangiektasi

Pigment-laser

Traumatiska tatueringar

Stigmatiserande tatueringar

Ablativ laser

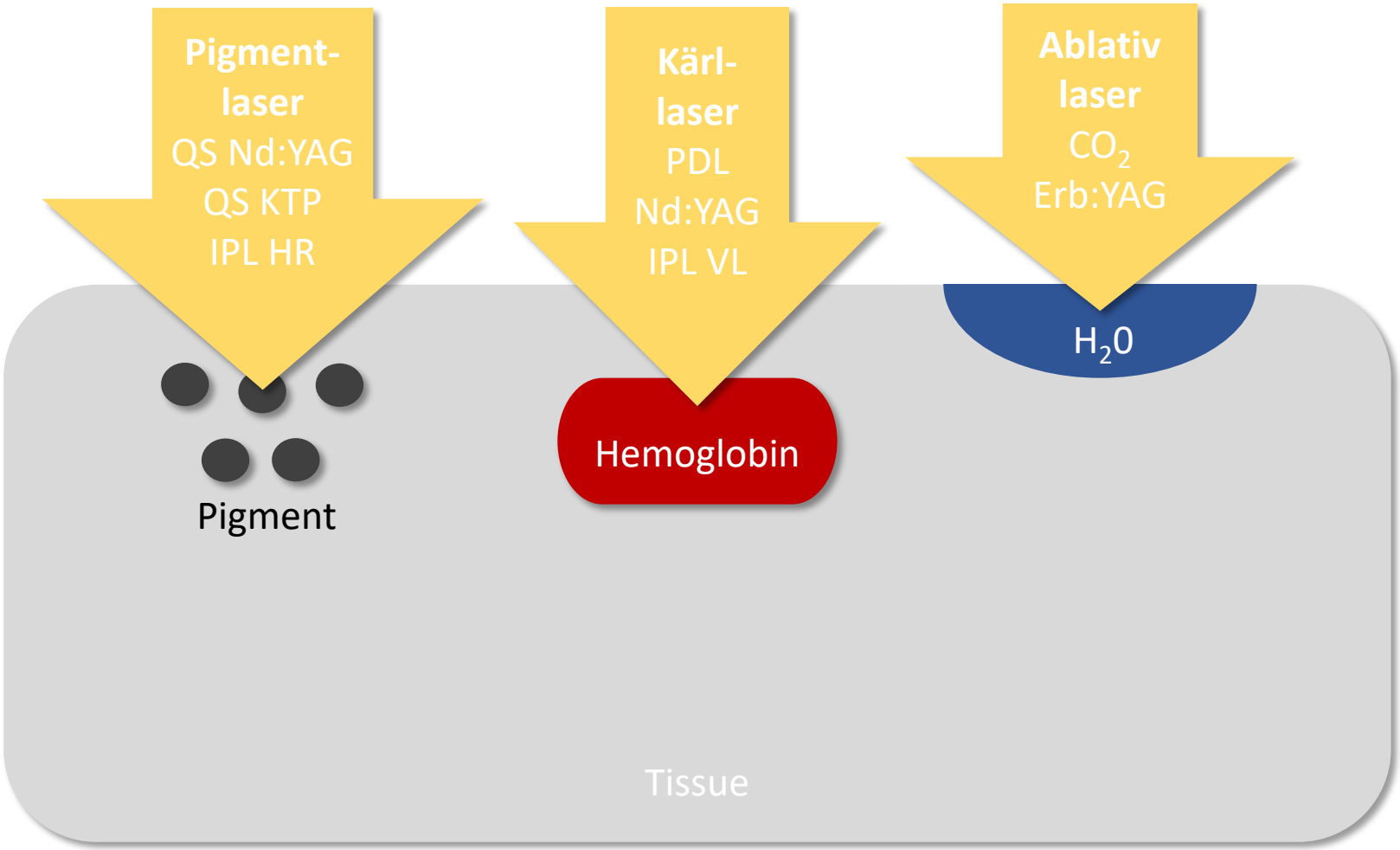
Hidradenitis suppurativa

Rhinophyma

Kongenitala nevi

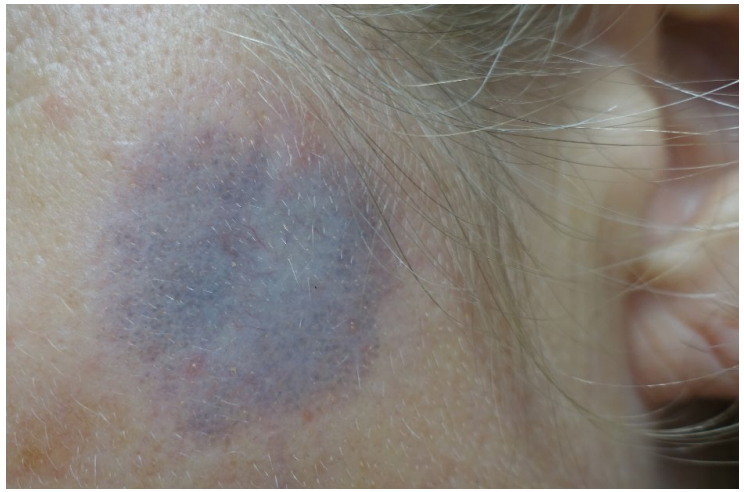
Benigna tumörer i syndrom

Interaktion laser-vävnad: PIGMENT



Absorption
Värme
Destruktion

Traumatiska tatueringar



Traumatisk tatuering

- Deposition av exogena pigmenterade partiklar och ofta ärrbildning.
- Q-sw laser (ruby 694 nm, KTP 532 nm, alexandrite 755 nm and Nd:YAG 1064 nm) rekommenderas.
- Tillägg av CO_2 AFL har föreslagits.

Uwe Paasch U et al. S2k guideline: Laser therapy of the skin. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20:1248-1267.
Yang et al. Laser treatment for traumatic facial tattoo. Lasers Med Sci. 2023; 38:20.

Kvinna 50 år

Cykelolycka

<u>7 sessioner:</u>

Q-sw Nd:YAG 1064 nm x 5
(3-4 mm, 2.7-4.6 J)

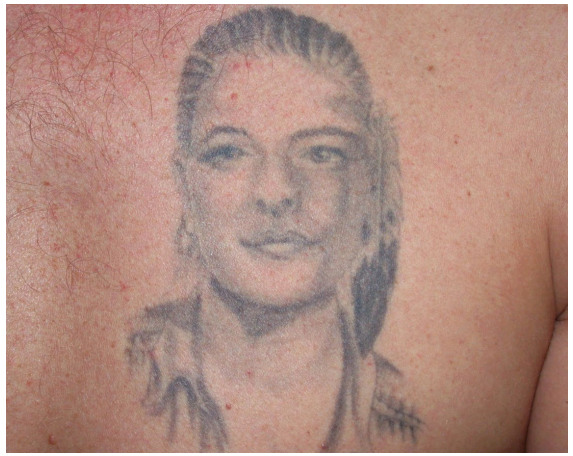
IPL x 4
(PR 13 ms, 11 J, PR 2.5 ms 7.4-8 J/2, VL 2 ms, 7 J)

NAFL 1550 nm x 2
(3.4-3.9 ms, 51-60 mJ/mtz, 30%, 4 pass)

Stigmatiserande tatueringar

Man 18 år
Tatuering föreställande swastika korsad av en röd linje.

Q-sw Nd:YAG x 14
(3-4 mm, 2.2-4.2 J/cm^2)
Q-sw KTP 532 nm x 9
(3-4 mm, 1.2-2.2 J/cm^2, 5-10 Hz)

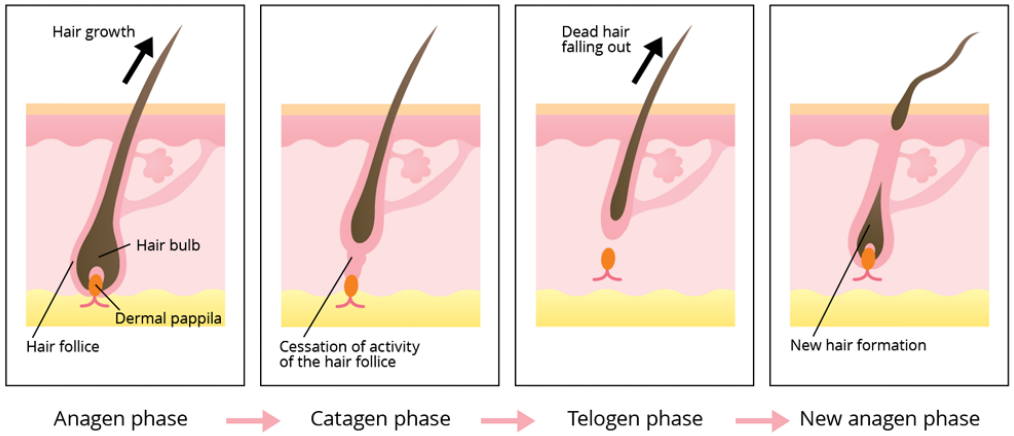


Man 34 år
Tatuering av ex flickvän.
Q-sw Nd:YAG x 3
(3 mm, 4 J/cm^2, 5-10 Hz)

Flicka 15 år
Psykatrisk historia. BUP-kontakt.
Tatuerad av en vän.
Q-sw Nd:YAG x 5
(3-4 mm, 3.9-4.9 J/cm^2, 6-10 Hz)

Generande hårväxt

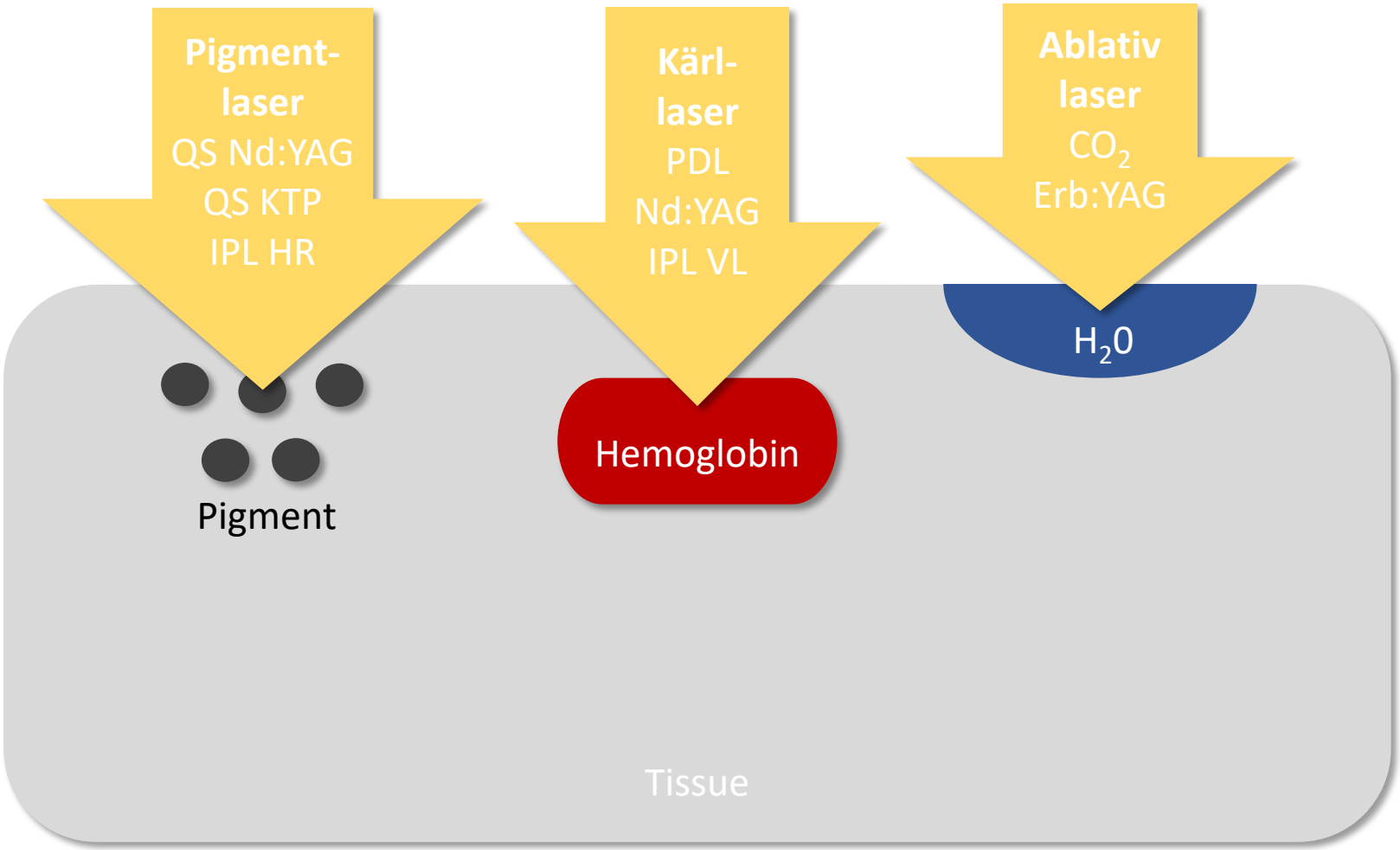
- Indikation inom Region Skåne
  - Transsexuella
  - Håriga transplantat
  - Läkemedelsinducerad hirsuitism
  - Pilonidalcystor/HS
- Hårreduktion snarare än hårborttagning
- 4-12 beh med 1-3 mån intervall
- Mörkt hår på ljus hud bäst
- EJ solbränd!



Hypertrikos vid transexualism

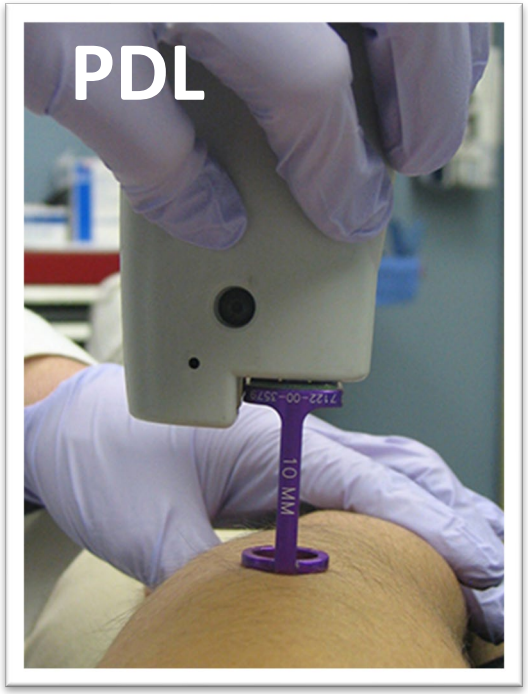
IPL HR x 12

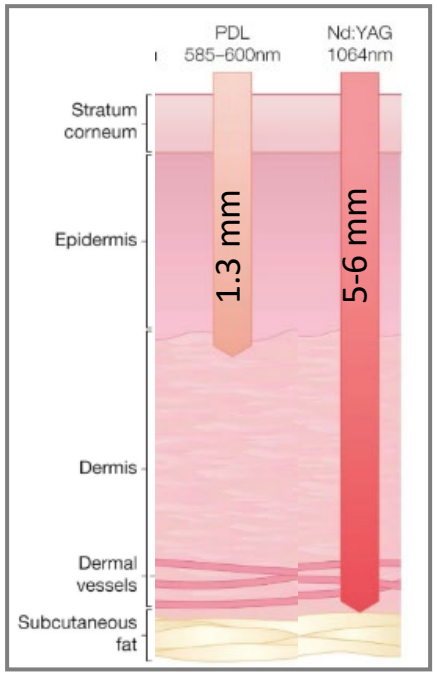
Interaktion laser-vävnad: KÄRL



Absorption
Värme
Destruktion

Kärl-laser och IPL





Rosacea

- PDL och IPL rekommenderas för behandling av erytem.
- PDL och IPL har likvärdig effekt avseende reduktion av erytem vid rosacea.
- IPL kan föredras (större spot size och ger mindre purpura).

M Schaller M et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. Br J Dermatol. 2020;182:1269-1276.

Chang HC & Chang YS. Pulsed dye laser versus intense pulsed light for facial erythema of rosacea: a systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2022;33:2394-2396.

Kvinna 30 år

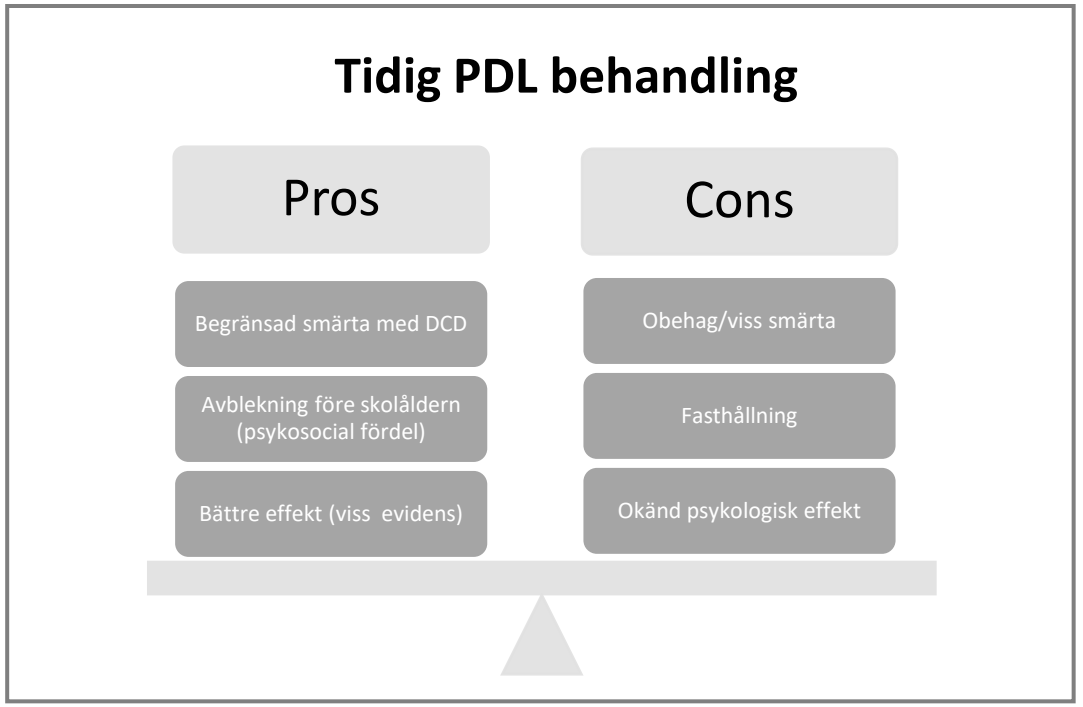
Svår rosacea under graviditet efter IVF.
Behandlad med prednisolon, erythromycin, topikal ivermectin och pimecrolimus innan IPL.
IPL PR x 3 (2.3-2.5 ms 7-7.8 J/cm^2)

Kapillära malformationer: PWS

- Kongenital kärlmalformation (0.5%).
- Kan bli mörkare och hypertrofisk med tiden.

- Behandling
  - PDL verkar vara att föredra framför IPL, Nd:YAG och PDT.
  - 4-10 sessioner (4-8 v intervall).
  - ≥75% clearance i 43% (63-90% hos småbarn).

  - Vår rutin (barn):
    - Behandling vaket upp till ca 1 års ålder (Inställningar: 10-12 mm, 6.5-9.0 J/cm^2, 0.45-1.5 ms.)
    - Behandling i generell anestesi från 3 års ålder.



Cinkara G et al. Therapeutic Strategies for Untreated Capillary Malformations of the Head and Neck Region: A Systematic Review and Meta-Analyses. Am J Clin Dermatol. 2021;22:603-614.
Jeon H et al. Pulsed Dye Laser Treatment of Port-Wine Stains in Infancy Without the Need for General Anesthesia. JAMA Dermatol. 2019;155:435-41.

Kapillära malformationer: PWS

Kvinna 55 år

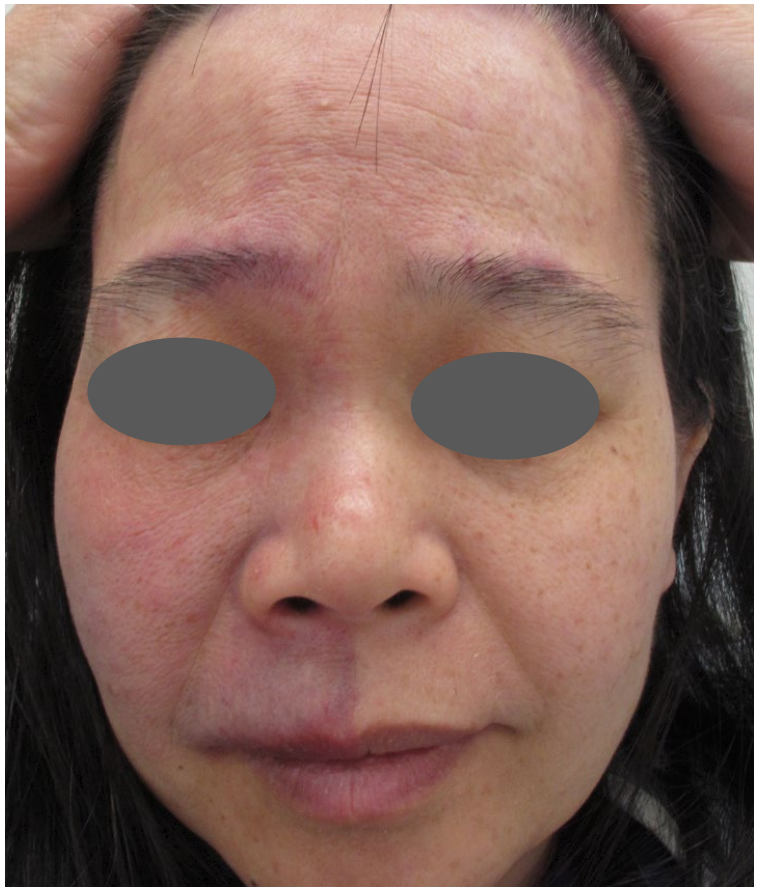
Multipla PDL & IPL från 35 års ålder, sista behandlingarna med IPL PR.
(1.5-1.7 ms 6.7-7.3 J/cm^2)

Kvinna 50 år

Multipla PDL & IPL i perioder med 5-10 sessioner, Nd:YAG för papler.

Agneta Troilius Rubin, MD, Ass Prof.

Kapillära malformationer: PWS



Kvinna 50 år
Flertalet PDL, IPL och Nd:YAG. Kirurgi för hypertrofi av överläppen. MR normal.

Pojke 6 år
IPL i narkos x 4
(IPL PRS 1.7 ms 7.4-8.9 J/cm^2)

Kapillär malformation: Angioma serpiginosum

Pojke 17 år
IPL VL x 4 (2.5-2.8 ms, 8.6-9.0 J/cm^2)

Hereditär Hemorragisk Telangiektasi (HHT)

Kvinna 62 år

Nd:YAG x 1 (3 mm, 32 ms, 170 J/cm^2)

Venösa malformationer

Behandling med Nd:YAG

- För ytliga lokaliserade lesioner
- Kontroll snarare än bot
  - Ta bort blå missfärgning
  - Minska storlek
- Endpoint: ↑ fasthet
- Lokaliserade lesioner tillräckligt behandlade med laser i >50% (medel 2 sessioner).

Kvinna 56 år

Nd:YAG x 1 (5 mm, 55 ms, 100-140 J/cm^2)

Scherer K, Waner M. Nd:YAG lasers (1064 nm) in the treatment of venous malformation of the face and neck: challenges and benefits. Lasers Med Sci. 2007;22:119-26

Venösa malformationer

Flicka 12 år
Medfödd VM. Ul vid 3 åå (9 mm). Tillvuxit vid 5 åå. MR vid 5,5 åå (1,7 cm).
Nd:YAG i narkos vid 6 och 6,5 åå (3 mm 32 ms 300 J/cm^2, 5 mm 55 ms 170 J/cm^2)
2 behandlingar vaket vid 7 och 8 åå, fint, paus till 12 åå, 3 behandlingar vaket (Nd:YAG 5 mm 55 ms, 140 J/cm^2)

Venösa malformationer

Kvinna 32 år

Ett års anamnes. Utredd med ul, MR och biopsi.
Nd:YAG x 6 under ett år – symtomfri, normalt ultraljud.

3 mm, 55 ms, 170-220 J/cm^2; 5 mm, 55 ms, 180 J/cm^2; 3 mm, 32 ms, 330 J/cm^2

Kvinna 35 år

Venös malformation på övre ögonlocket.
Behandlad med corneaskydd intraokulärt.
Nd:YAG x 2

1.5 mm, 25 ms, 250-260 J/cm^2; 3 mm, 32 ms, 150-170 J/cm^2

Glomuvenösa malformationer

Man 48 år

Hereditära glomuvenösa malformationer.

Nd:YAG x 2

3 mm, 32 ms, 250 J/cm^2; 5 mm, 55-64 ms 130-150 J/cm^2

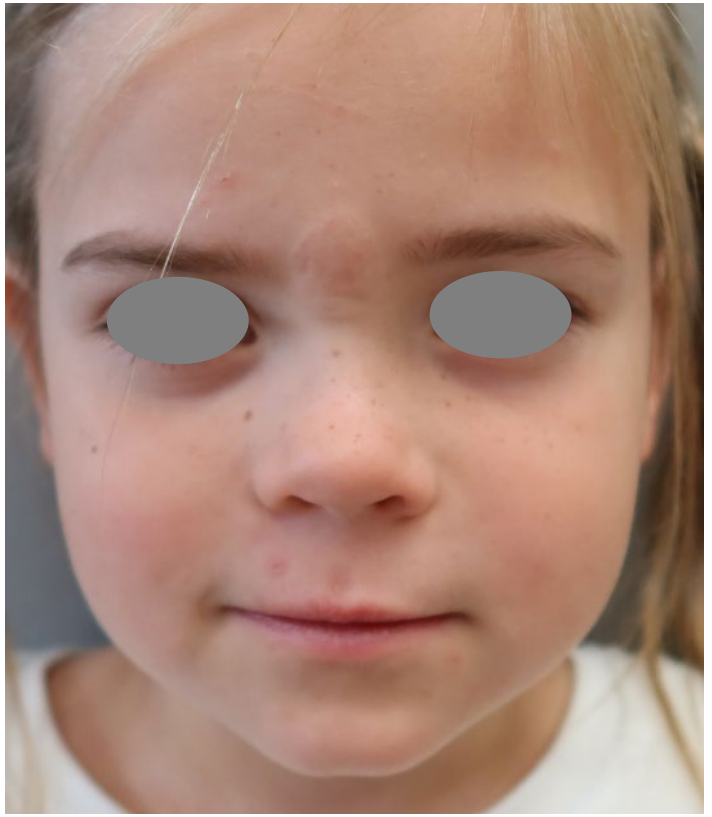
Röda ärr

Man 21 år
Episod med acne fulminans.

Behandling med PDL och NAFL x 5

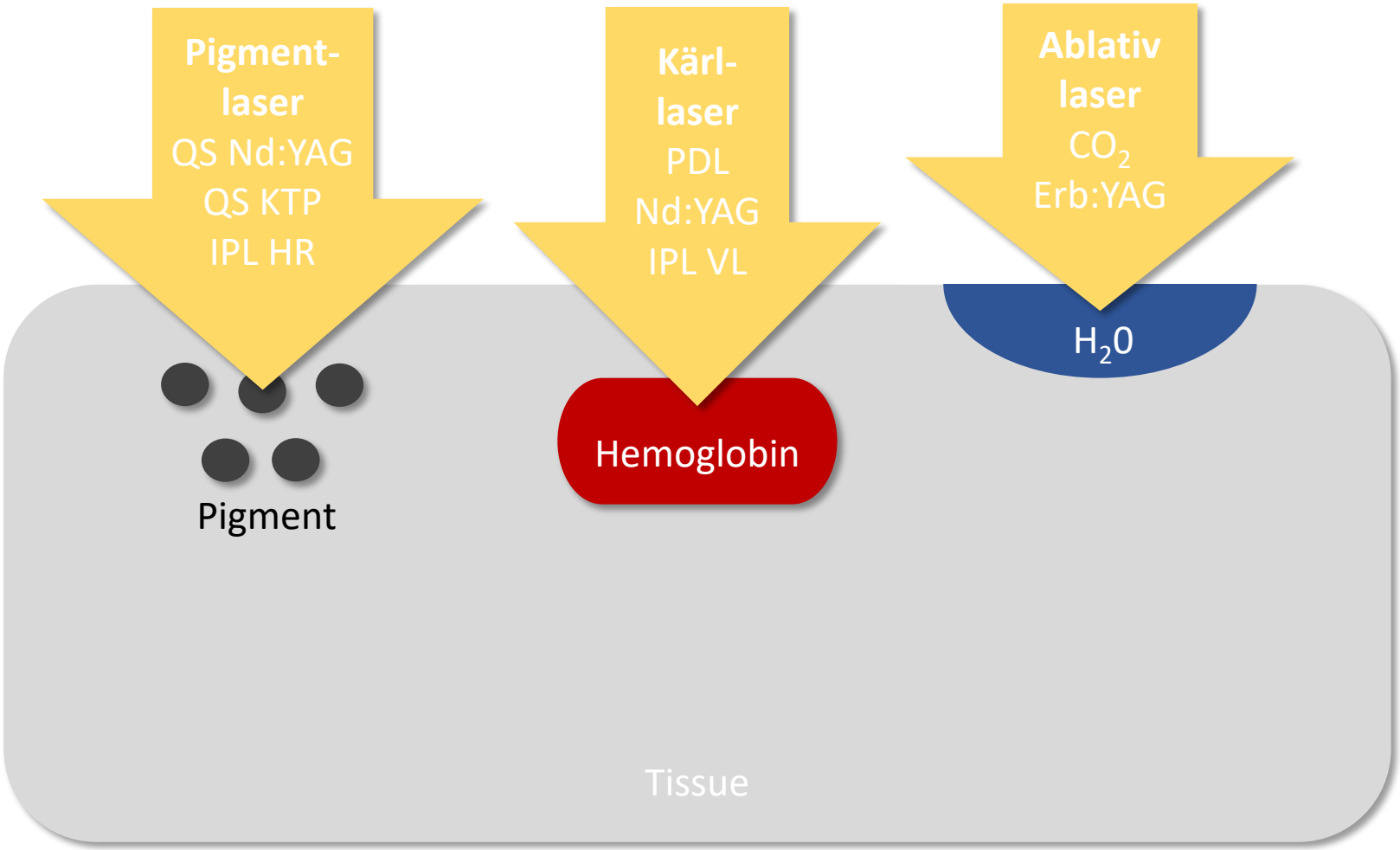
PDL 7-10 mm, 1.5-3 ms, 7.25-7.75 J/cm^2
NAFL 1550 nm 40 mJ/MTZ, 2.7 ms, 30% täckning

Infantilt hemangiom



Flicka 6 år
Infantilt hemangiom över glabella. Resttillstånd. PDL x 2 vid 5-6 års ålder (10 mm, 1.5 ms, 8.0 J/cm^2)

Interaktion laser-vävnad: ABLATION



Absorption
Värme
Destruktion

Hidradenitis suppurativa

- CO_2 laserkirurgi med sekundärläkning är säkert och effektivt vid hidradenitis suppurativa.

- Rekommendation:
  - Borttagning eller deroofing av abscesser och fistlar med CO_2 laser.
  - Hårreduktion med laser (Nd:YAG, diod, alexandrite) eller IPL kan övervägas.

Finley EM & Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. J Am Acad Dermatol. 1996;34:465-9.
Uwe Paasch U et al. S2k guideline: Laser therapy of the skin. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20:1248-1267.

Man 34 år
HS sedan 2 år. Systemisk behandling med tetracykliner.
CO_2 laser CW 10-12 W x 1

Kvinna 67 år
Mångårig HS. Tveksam effekt av tetracykliner & biologiska inkl. adalimumab, ustekinumab och ixekizumab. Effekt av prednisolon.
CO_2 laser CW 12-13 W ett område/session

Kvinna 45 år

Mångårig HS. Systemisk behandling med adalimumab.

CO_2 laser CW 14 W x 1

Pojke 18 år
Multipla keloider

Under 2 år totalt 14 besök:
NAFL + Kenacort + PDL x 8
PDL + Kenacort x 2
Kenacort enbart x 4

Rhinophyma

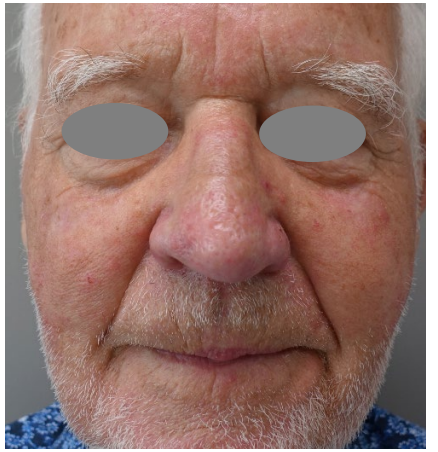
Laserbehandling

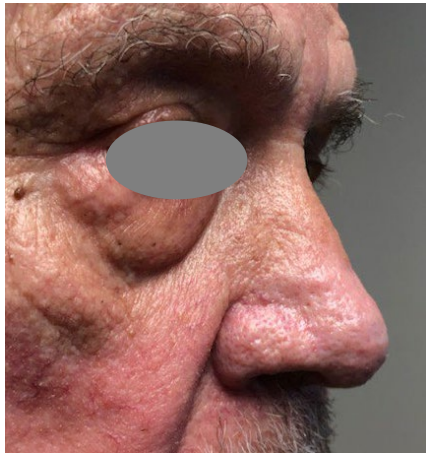
- CO_2 laser eller Er:YAG (traditionell ablativ) rekommenderas (fraktionerad CO_2 för tidiga stadier).

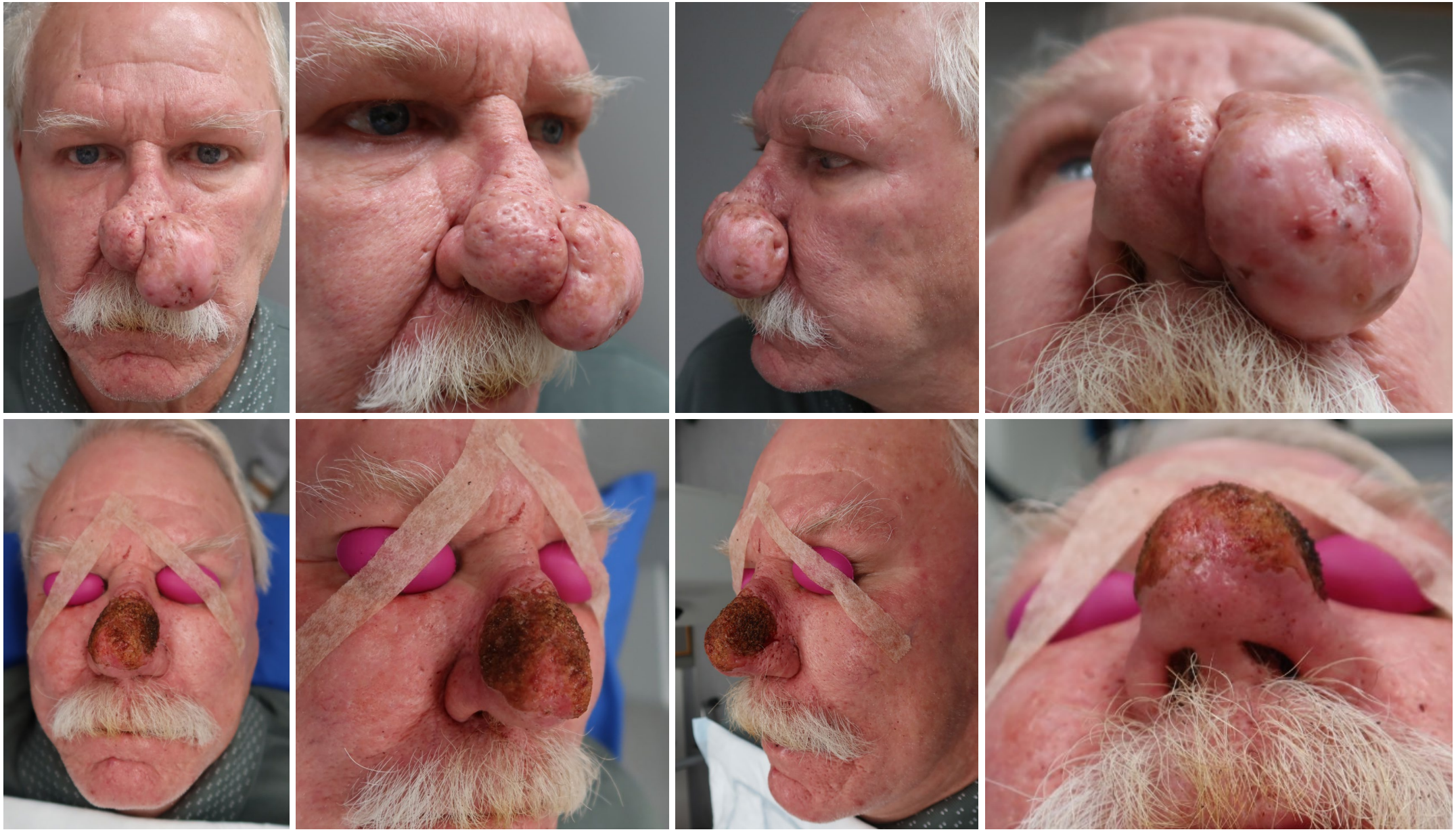
- CO_2 laser:
  - Precis skulpturering.
  - Effektiv hemostas.
  - Kort läkningstid.
  - Mycket hög patientnöjdhet.

Uwe Paasch U et al. S2k guideline: Laser therapy of the skin. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20:1248-1267.

Madan V, Ferguson JE, August PJ. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. Br J Dermatol. 2009;161:814-8.



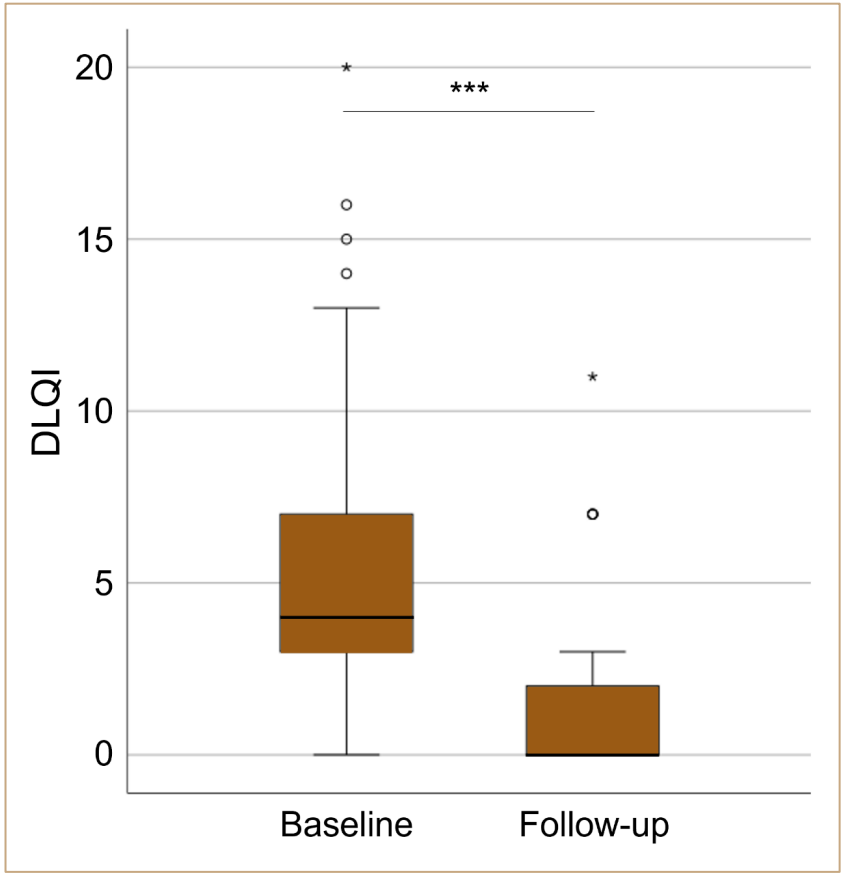




Man 66 år

Tillväxande näsa sedan ca 10 år. Stör synfält och ger nästäppa. Påverkar sociala kontakter. En session CO_2 laser 16 W CW.

Rhinophyma

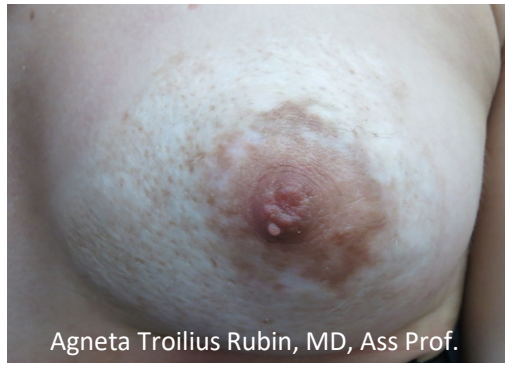


Patient characteristics	
Gender	37 men/3 women
Age	70 (56-89) years
Severity	Mild: 10 Moderate: 13 Severe: 17
Treatment time	25 (10-60) min
Procedural pain, 0-10	1 (0-7)
Healing time	2.5 (1-8) weeks

Results	Baseline	Follow-up
Satisfaction with result	Very satisfied: 73% (29/40) Satisfied: 18% (7/40) Moderately satisfied: 8% (3/40) Slightly satisfied: 2.5% (1/40)	
Would recommend	98% (39/40)	
Surgical result	Excellent: 44% (17/39) Good: 56% (22/39)	

Sandström M & Alenmyr L. Manuscript. 2023

Kongenitala melanocytära nevi



CO_2 laser (scanned continous wave) eller Er:YAG kan övervägas i noggrant utvalda fall.

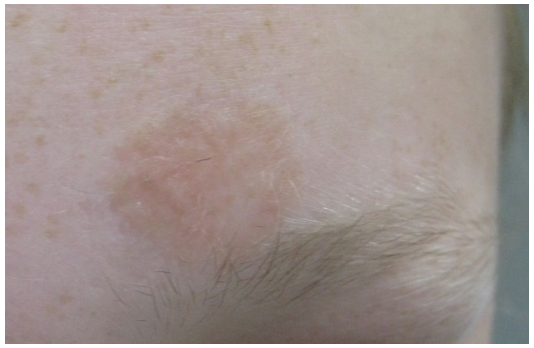
Kombination av ablativ laser och Q-Sw laser kan vara av värde (låggradig evidens).

IPL HR kan läggas till vid hypertrikos.

Exempel på inställningar:

Erb:YAG 3-4 mm, 6-10 W, 8-10 Hz

FD Nd:YAG 532 nm 3-4 mm, 1-1.6 J/cm^2



Uwe Paasch U et al. S2k guideline: Laser therapy of the skin. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20:1248-1267.
Eggen CAM et al. Laser treatment of congenital melanocytic naevi: a systematic review. Br J Dermatol. 2018;178:369-83.

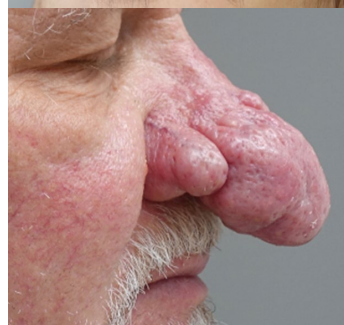
Adnexala benigna tumörer vid syndrom

Man 60 år
Fibrofolliculom vid Birt-Hogg-Dubé syndrom.
CO_2 laser 2 W x 1/ansiktshalva. Kontaktkyla.

Man 18 år
Trichoepitheliom vid misstänkt Brooke Spiegler syndrom.
CO_2 laser x 5 (CO_2 CW 0,5-2 W/PW 1.1 W), en narkos, övriga LA.

Sammanfattning

- ❖ Principer
  - Selektiv fototermolys: riktad absorption – minimal skada på omgivande vävnad.
  - Val av våglängd, pulsbredd och energi styr effekt och säkerhet.
- ❖ Indikationer
  - Kärl: PWS, venösa malformationer
  - Pigment: hår, traumatisk tatuering
  - Ablation: HS, rhinophyma, CMN
- ❖ Möjligheter
  - Precisa behandlingar med gott kosmetiskt resultat.
  - Samarbete nationellt – gemensamma riktlinjer och erfarenhetsutbyte.
- ❖ Utmaningar
  - Ojämn effekt, hyper-/hypopigmentering, ärrbildning.
  - Behov av rätt indikation och realistiska förväntningar.
  - Etiska och psykosociala aspekter (t.ex. stigmatiserande tatueringar).
- ❖ Slutsats
  - Laser är ett kraftfullt verktyg – kräver rätt indikation och kunskap.
  - Nationellt samarbete stärker både kompetens och patientsäkerhet.



Tack för er uppmärksamhet!

Skåne University Hospital

LUND UNIVERSITY
Faculty of Medicine

Immunmekanismer vid inflammatoriska hudsjukdomar, en överblick.

Pontus Jonsson

Specialistläkare

Hud, Karolinska Universitetssjukhuset

Doktorand, Institutionen för Medicin, Solna

Disposition

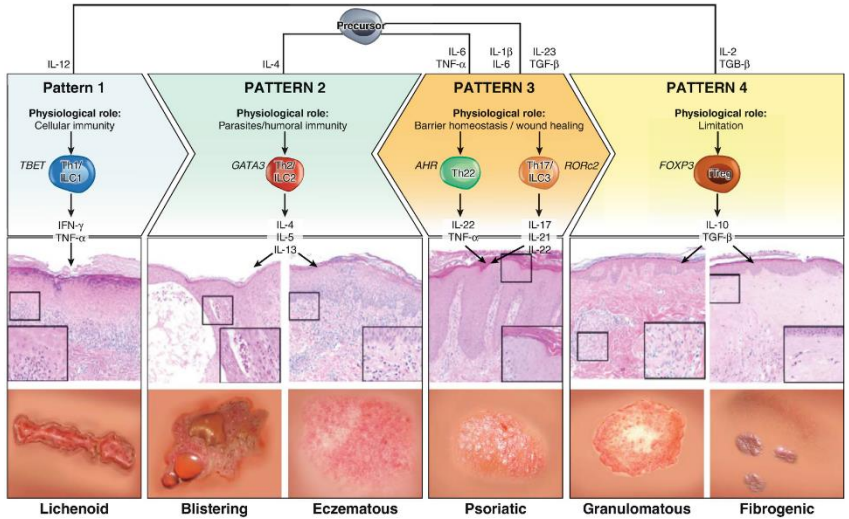
- Immunologiska mekanismer– Indelning

- Inflammatoriska reaktionsmönster vid hudsjukdomar:
  - Lichenoid (Typ 1)
  - Eksematös (Typ 2a)
  - Bullös (Typ 2b)
  - Psoriasiform (Typ 3)
  - Fibrotiserande (Typ 4a)
  - Granulomatös (Typ 4b)

- Implikationer för precisionsmedicin och behandlingsval

Kunskap om underliggande immunmekanismer underlättar förståelse av hudsjukdomar…

Klassisk deskriptiv diagnosindelning.

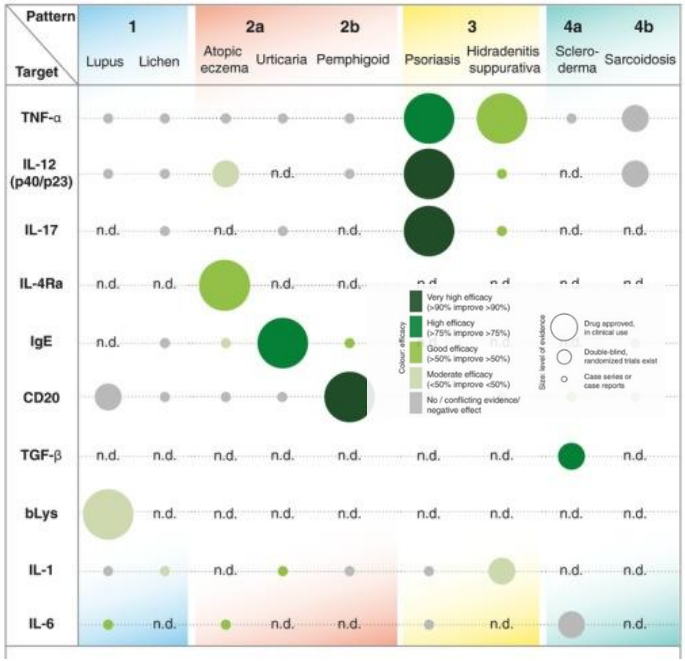


Mekanistisk indelning av inflammatoriska hudsjukdomar.

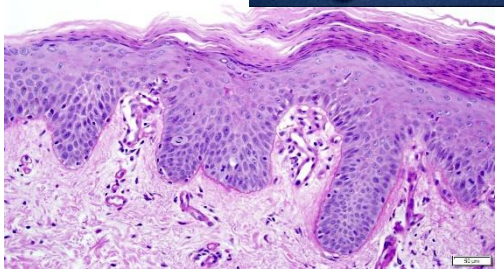
Livre - 1833 - Clinique de l'hôpital Saint-Louis, ou Traité complet des maladies de la peau... par M. le Bon J.-L. Alibert
Kilian Eyerich, Johannes Ring, Atopic Dermatitis - Eczema, 2nd Edition, Switzerlnad, Springer Cham, 29 July 2023, https://doi.org/10.1007/978-3-031-12499-0

… och resonemang kring behandling.

- Val av effektiv behandling vid känd diagnos.

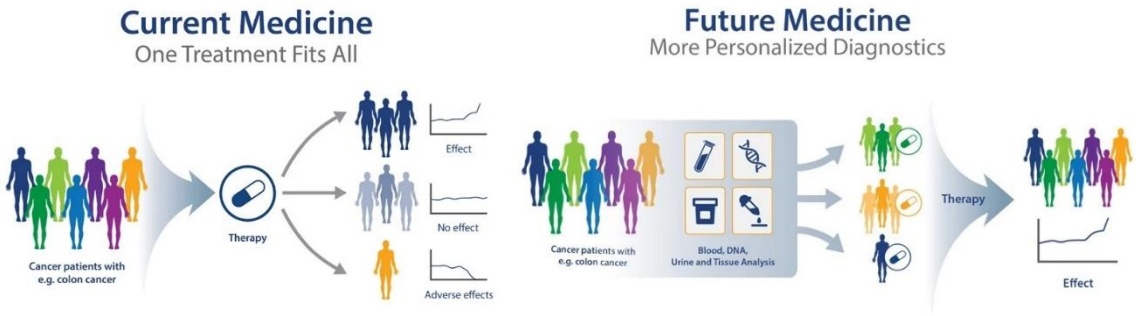


- Behandling utifrån bakomliggande mekanism vid osäker klinisk diagnos.

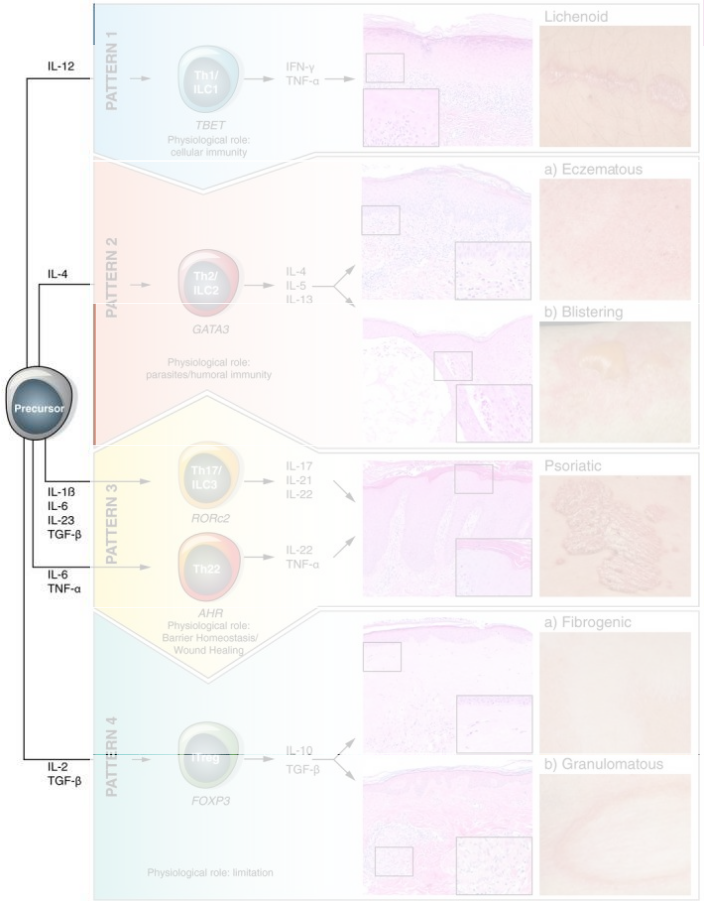


Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;32(5):692-703. doi: 10.1111/jdv.14673. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29114938; PMCID: PMC5947562.
Pathologyoutlines.com

Stratifiering av patienter utifrån immunprofil som möjlig grund för precisionsmedicin inom dermatologi.



Immunologiska mekanismer - Indelning



Funktion – Försvar mot:	Roll i sjukdom	Diagnosexempel
Intracellulära mikrober. DNA-skadade celler.	Inflammation. Autoimmunitet.	Lichen planus, lupus erythematosus
Extracellulära parasiter	Allergi. Astma	Eksem
Toxiner		Blåsdermatoser
Extracelullära bakterier och svamp	Inflammation. Autoimmunitet.	Neutrofila dermatoser – psoriasis.
Sårläkning. Avgränsning av inflammation.	Immunmodulering. Induktion av extracelullärmatrix (fibros).	Sklerodermi
Isolera och eliminera skadliga antigen– T.ex. mykobacterier	Infektion. Inflammation	Sarkoidos, granuloma annulare

Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl J Med. 2000

Diagnosklassificering – Mekanistisk indelning

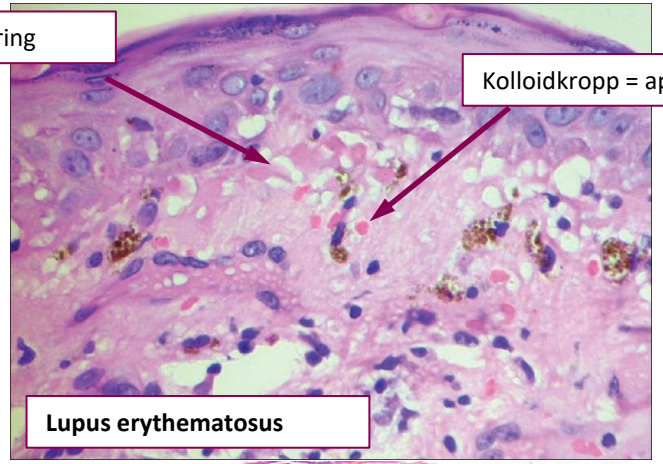
1 Lichenoid - Cytotoxic	2a Eczematous	2b Bullous	3 Psoriatic	4a Fibrogenic	4b Granulomatous
Alopecia areata	Atopic eczema/ dermatitis	Adult linear IgA bullous dermatosis	Acne vulgaris	Amyloidosis (Ear amyloid; nodular)	Actinic granuloma
Ashy dermatosis (Erythema dyschronicum perstans)	Childhood granulomatous periorificial dermatitis[a]	Brunsting-Perry cicatricial pemphigoid	Acne keloidalis (Folliculitis keloidalis nuchae)	Atrophoderma (Pierini-Pasini)	Annular elastolytic giant cell granuloma
Benign lichenoid keratosis	Chronic urticaria	Bullous pemphigoid	Hidradenitis suppurativa	Eosinophilic fasciitis (Shulman)	Cheilitis granulomatosis
Contact dermatitis[a], allergic/ photo-allergic/ photo-toxic/ irritant/ systemic	Contact dermatitis[a], allergic/ photo-allergic/ photo-toxic/ irritant/ systemic	Chronic bullous dermatosis of childhood	Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)	Graft-vs.-host disease, sclerodermatous[a]	Childhood granulomatous periorificial dermatitis[a]
Dermatomyositis	DRESS syndrome	Cicatricial pemphigoid	Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet)	Lichen amyloidosis	Drug reaction, interstitial granulomatous
Drug eruption (lichenoid, fixed)	Dyshidrotic eczema	Dermatitis herpetiformis (Duhring)	Acute generalized exanthematous pustulosis	Keloid	Facial aseptic granuloma
Erythema multiforme/TEN	Drug eruption, spongiotic	Epidermolysis bullosa acquisita	Dissecting cellulitis of the scalp	Lichen myxedematosus	Foreign body granuloma
Graft-vs.-host disease	Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome)	Lichen planus pemphigoides[a]	Drug eruption, psoriasiform	Lichen sclerosus et atrophicus	Granuloma annulare
Lichen nitidus	Lichen simplex chronicus	Pemphigoid gestationis (Herpes gestationis)	Folliculitis decalvans	Morphea/ scleroderma (linear/ profunda)	Interstitial granulomatous dermatitis
Lichen striatus	Nummular eczema/ dermatitis	Pemphigus foliaceus	Impetigo herpetiformis	Pretibial myxedema	Necrobiosis lipoidica
Lichen planus	Perioral dermatitis	Pemphigus erythematosus (Senear-Usher)	Palmoplantar pustulosis	Reticular erythematous mucinosis (REM)	Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis
Lichen planus pemphigoides[a]		Pemphigus herpetiformis	Pityriasis rubra pilaris	Scleromyxedema	Rosacea[a]
Lupus erythematosus	Polymorphic eruption of pregnancy	Pemphigus, IgA type	Prurigo pigmentosa[a]	Systemic sclerosis	Sarcoidosis
Lymphocytic infiltration (Jessner-Kanof)	Polymorphic light eruption[a]	Pemphigoid vegetans	Psoriasis		
PLEVA/PLC	Prurigo nodularis	Pemphigus vulgaris	Rosacea[a]		
Polymorphic light eruption[a]	Prurigo pigmentosa[a]				
Vitiligo	Seborrhoeic dermatitis				

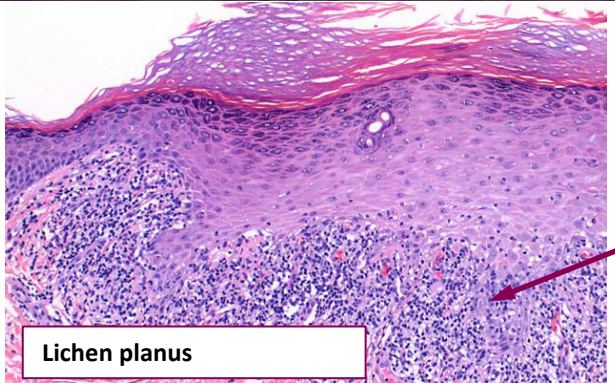
Eyerich K et al, JEADV 2018

[a]More than one pattern, dominant pattern unresolved.

Typ 1 inflammation – Cytotoxisk

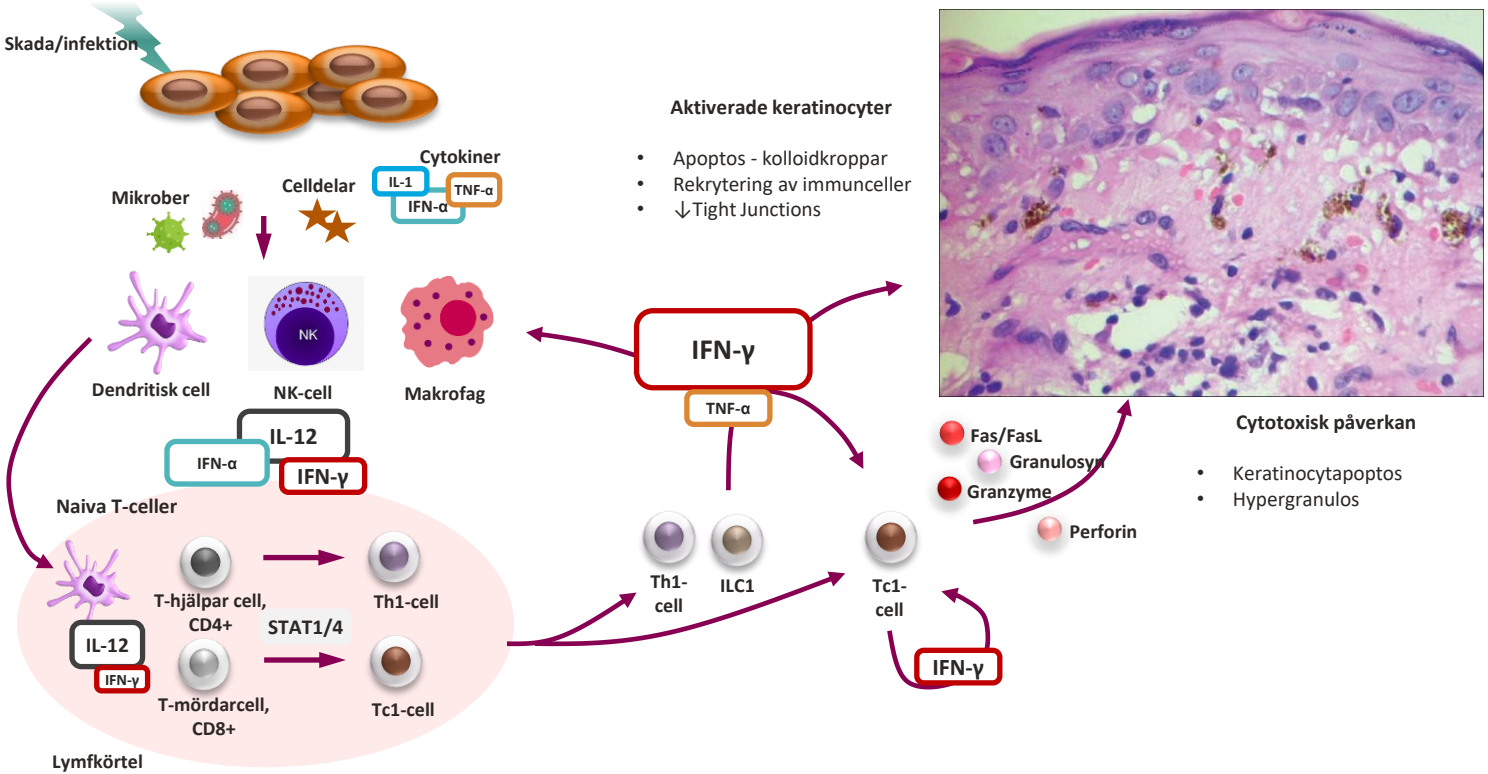
- Syftar till att avlägsna celler med intracellulär infektion eller DNA-skada.
- Kännetecknas av en cytotoxisk (celldriven) immunreaktion mot keratinocyter basalt i epidermis = interfasdermatit.
- Immunologisk profil med T-mördarceller (CD8+), T-hjälparceller av Th1-typ (CD4+), NK-celler och makrofagaktivering
- Huvudcytokiner: Interferoner (IFN-α/β, IFN-γ)





1. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. 2.Joshi R. Interface dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):349-359. doi:10.4103/0378-6323.110780 3. https://dermnetnz.org/topics/lichen-planus-pathology. 4. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar. 4. Hile GA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. The influence of interferon on healthy and diseased skin. Cytokine. 2020 Aug;132:154605. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.022. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30527631; PMCID: PMC6551332.

Typ 1 inflammation i huden - Mekanismer

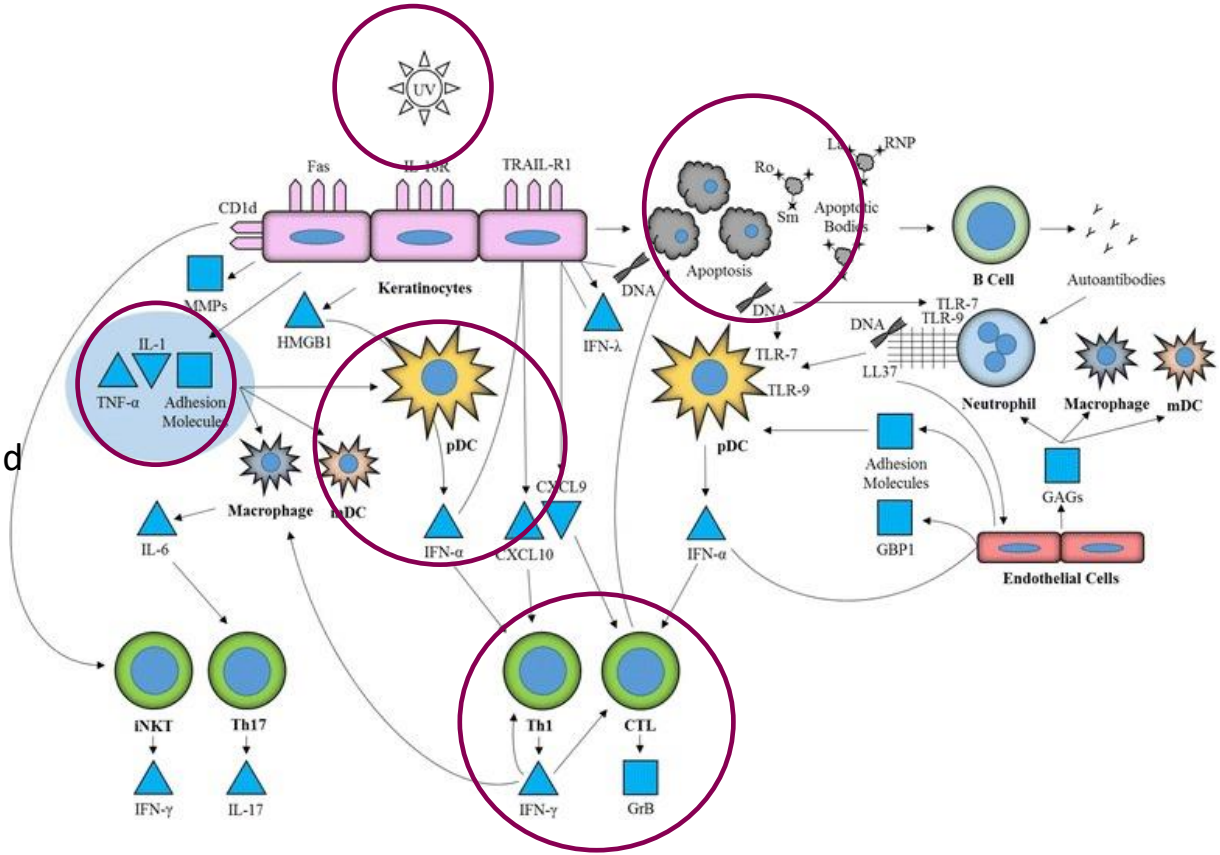


IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T-helper; Tc1, type 1 T-cell (CD8+)

Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015.
Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
Zhou X, Yan J, Lu Q, Zhou H, Fan L. The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: The aberrant distribution and function of different cell types in skin lesions. *Scand J Immunol*. 2021;93(1):e12933. doi:10.1111/sji.12933Bhat P, Leggatt G, Waterhouse N, Frazer IH. Interferon-γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. Cell Death Dis. 2017 Jun 1;8(6):e2836. doi: 10.1038/cddis.2017.67. PMID: 28569770; PMCID: PMC5520949.

Kutan Lupus - Immunmekanismer

- Cytotoxiskt immunrespons mot keratinocyter efter initial trigger såsom UV-skada.
- Kännetecknas av typ I interferonsignalering (IFN-α)
- Leder till CD8+ T-cellsmedierad apoptos av keratinocyter



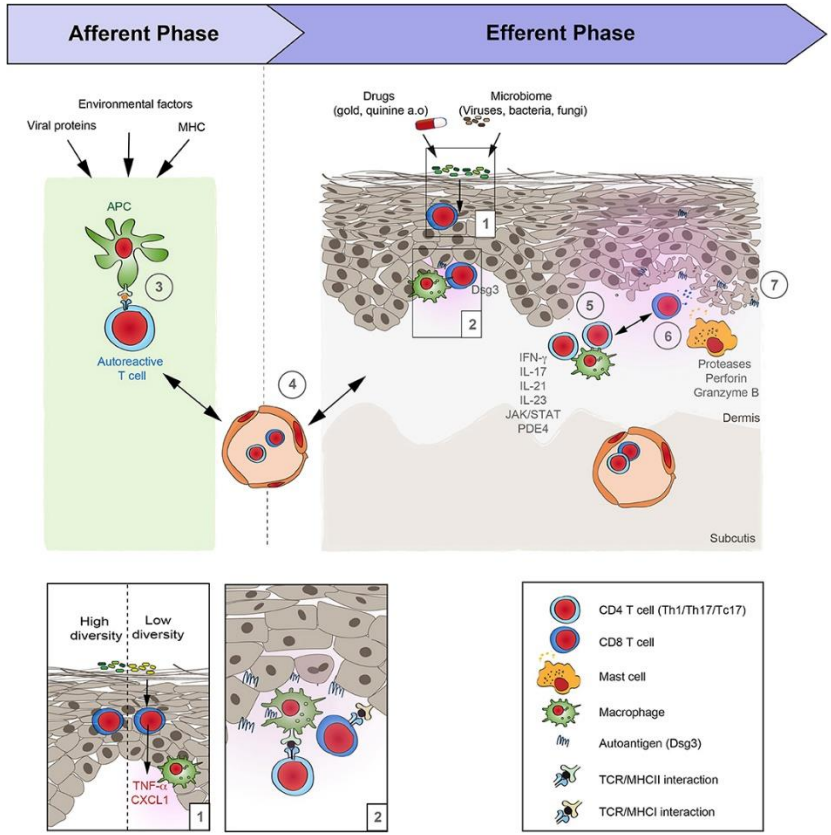
Achtman JC, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):182. Published 2015 Aug 10. doi:10.1186/s13075-015-0706-2

Zhou X, Yan J, Lu Q, Zhou H, Fan L. The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: The aberrant distribution and function of different cell types in skin lesions. *Scand J Immunol*. 2021;93(1):e12933. doi:10.1111/sji.12933

. Hile GA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. The influence of interferon on healthy and diseased skin. Cytokine. 2020 Aug;132:154605. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.022. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30527631; PMCID: PMC6551332.

Lichen Planus - Immunmekanismer

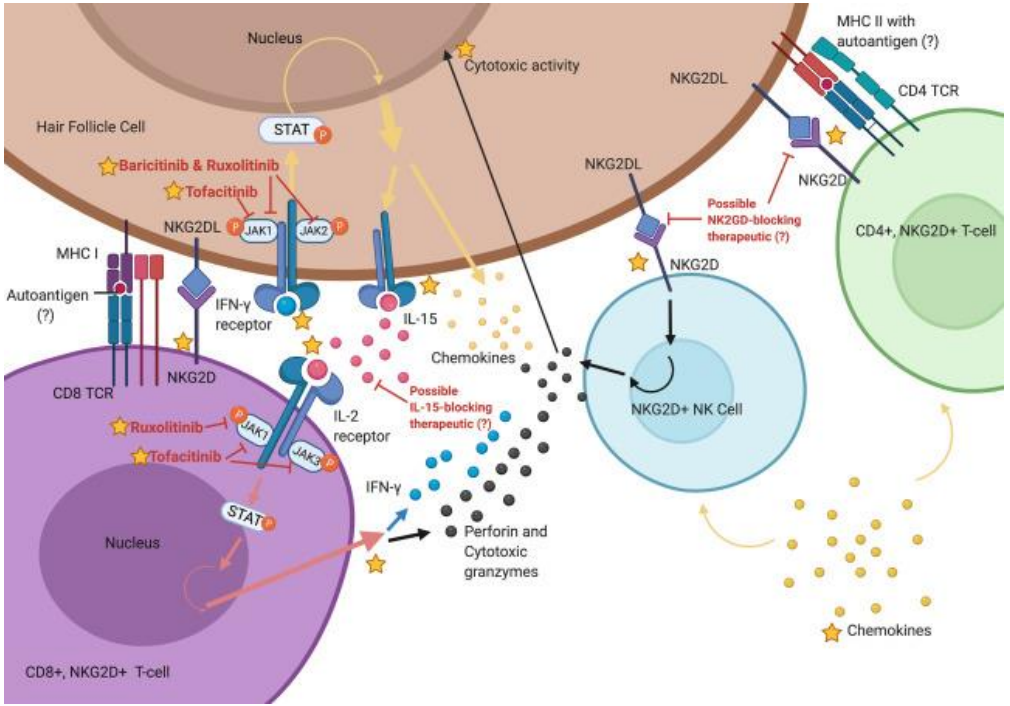
- Yttre faktorer bidrar till förlust av självtolerans hos keratinocyter – autoreaktiv T-cellsklon uppstår. Autoantigen ej identifierat.
- IFN-γ central cytokin.
- Även inslag av flera andra cytokiner såsom Il-6, TNF-α, IL-17, IL-23.
- Leder till CD8+ T-cellsmedierad apoptos av keratinocyter.



Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen Planus. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:737813. Published 2021 Nov 1. doi:10.3389/fmed.2021.737813

Alopecia Areata - Immunmekanismer

- Hårfollikelceller vid AA tappar sin immunpriviligerade status – presenterar autoantigen via MHC I/II.
- IFN-γ och IL-15 nyckelcytokiner.
- IFN-γ från NK- och T-celler attraherar ytterligare leukocyter och driver inflammation.
- Apoptos av celler i hårfollikeln och övergång till vilofas med håravfall som följd.

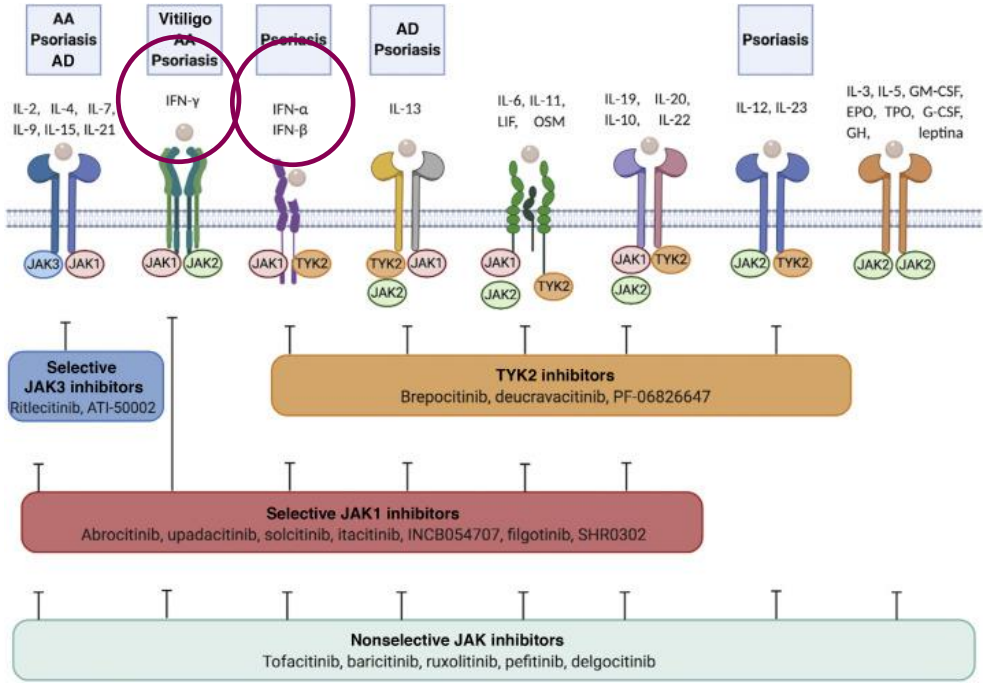


AA, alopecia areata. MHC, major histocompatibility complex

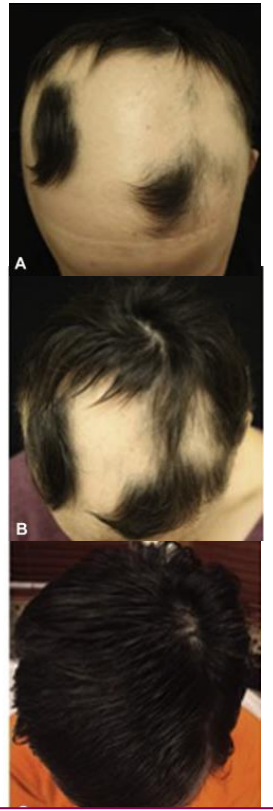
Olayinka JJT, Richmond JM. Immunopathogenesis of alopecia areata. *Curr Res Immunol*. 2021;2:7-11. Published 2021 Feb 6. doi:10.1016/j.crimmu.2021.02.001

JAK/STAT-signalering vid hudsjukdomar

- JAK-STAT för vidare signaler från transmembrana receptorer till cellkärnan där gener uttrycks.
- Olika receptorer använder olika uppsättningar av JAK-enzymer.
- Interferonsignalering sker via JAK/STAT.



JAK 1/3 blockad vid kutan typ 1-inflammation



Oral lichen planus

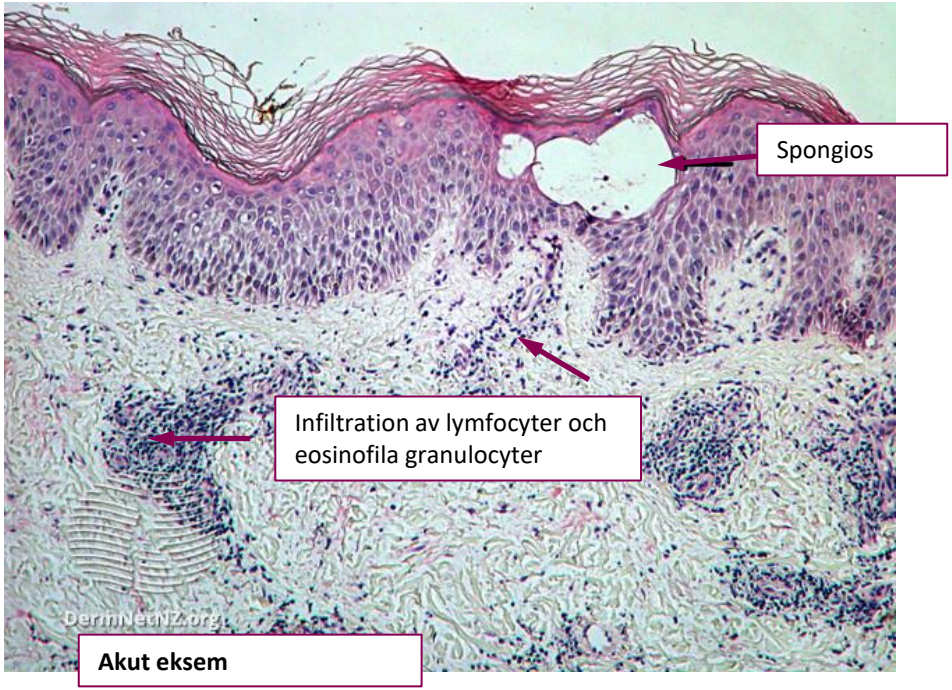
Kutan lupus erythematosus

Alopecia areata

Damsky W, Wang A, Olamiju B, Peterson D, Galan A, King B. Treatment of severe lichen planus with the JAK inhibitor tofacitinib. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1708-1710.e2. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.031
Bonnardeaux E, Dutz JP. Oral tofacitinib citrate for recalcitrant cutaneous lupus. *JAAD Case Rep*. 2021;20:61-64. Published 2021 Oct 2. doi:10.1016/j.jdcr.2021.09.030
Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):29-32. doi:10.1016/j.jaad.2016.09.006

Typ 2 inflammation – Eksematoid

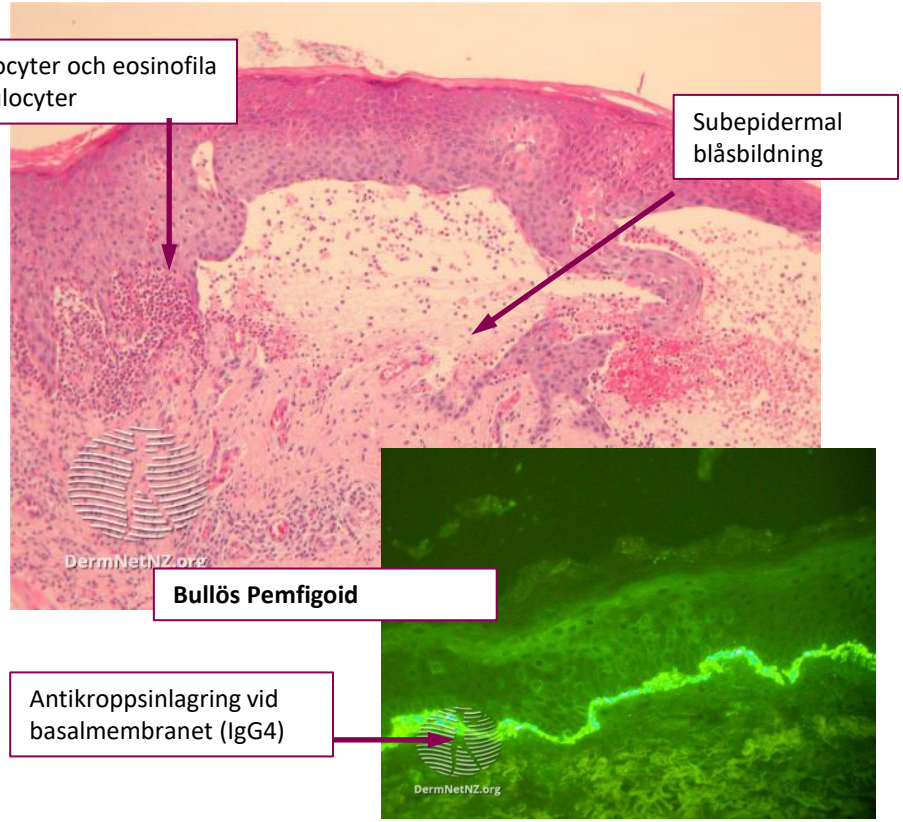
- Försvar mot extracellulära parasiter och toxiner.
- Fenotyp med hudbarriärdysfunktion, mikrobiell dysbios och klåda.
- Histologiskt ses spongios, eosinofiltillblandat lymfocytinfiltrat och vid kroniskt eksem förtjockning av epidermis.
- Kännetecknas av T-hjälparceller av Th2-typ och eosinofiler.
- Huvudcytokiner: IL4 och IL-13 (IL-5, IL-31)



1. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
2 . Image: Dermnet

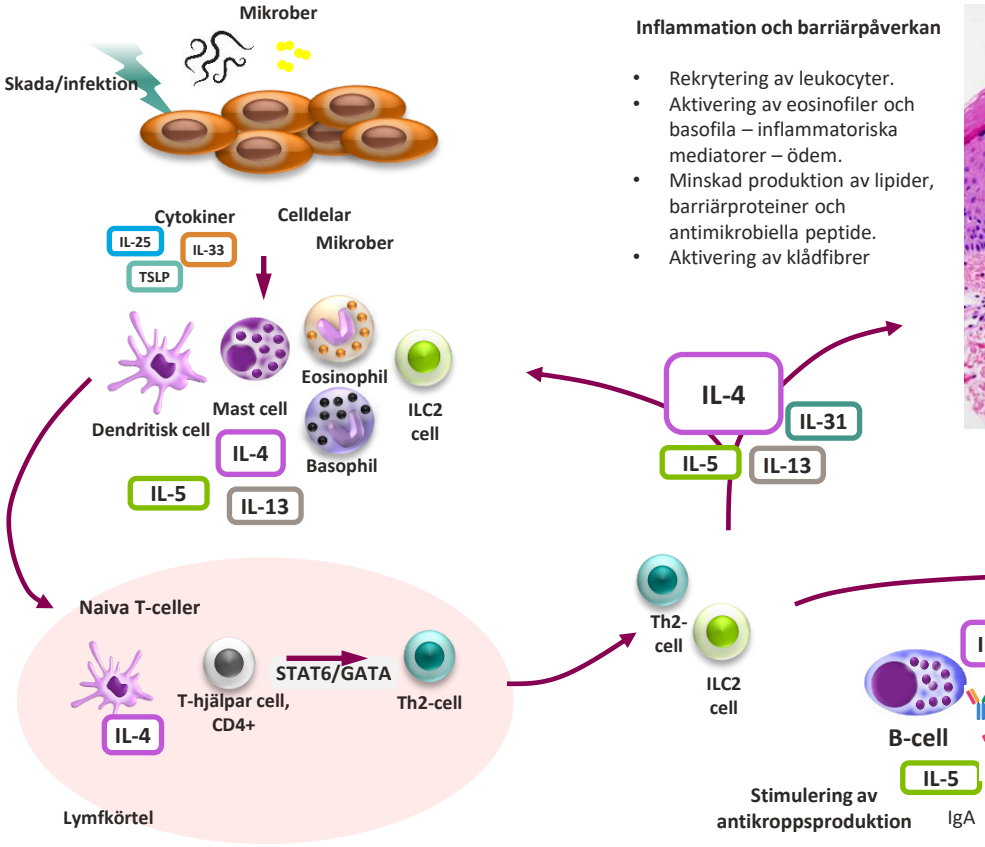
Typ 2 inflammation – Bullös

- Neutralisering av extracellulära mikrober genom antikroppsproduktion.
- Histologisk och klinisk blåsbildning i olika nivåer av huden: Akantolys i epidermis eller subepidermal blåsbildning.
- Eosinofil- eller neutrofiltillblandat lymfocytinfiltrat. Påvisbar antikroppsinlagring.
- B-celler och plasmaceller producerar antikroppar under påverkan av IL-4 (IgE, IgG1, IgG4) eller IL-5 (IgA).



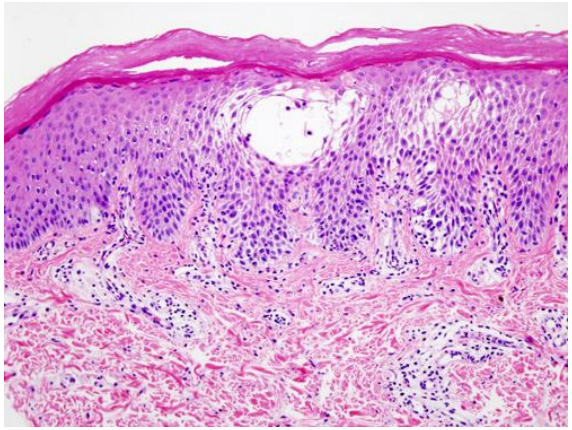
1. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
2 . Image: Dermnet

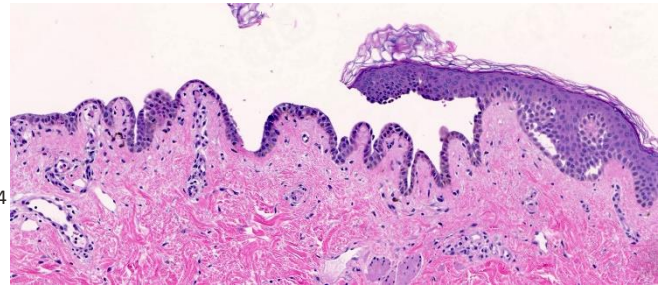
Typ 2 – inflammation i huden - mekanismer



Inflammation och barriärpåverkan

- Rekrytering av leukocyter.
- Aktivering av eosinofiler och basofila – inflammatoriska mediatorer – ödem.
- Minskad produktion av lipider, barriärproteiner och antimikrobiella peptide.
- Aktivering av klådfibrer





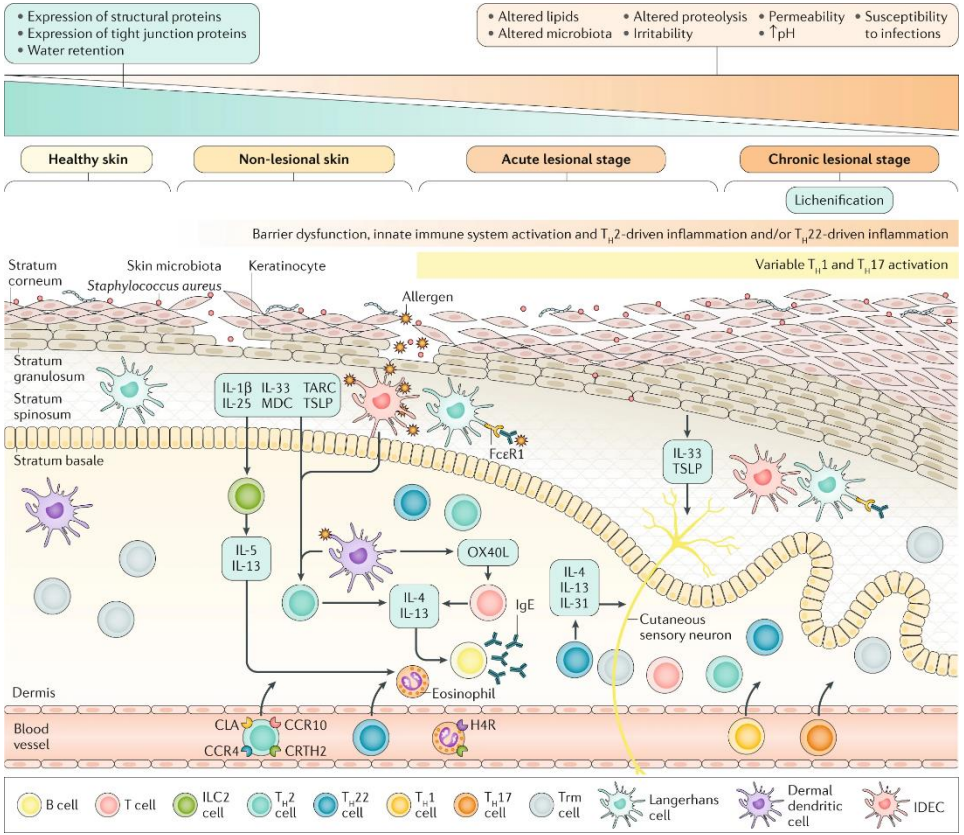
Antikroppsmedierad vävnadsskada

IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T-helper; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020
Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
Images: pathologyoutlines.com

Atopiskt Eksem - Immunmekanismer

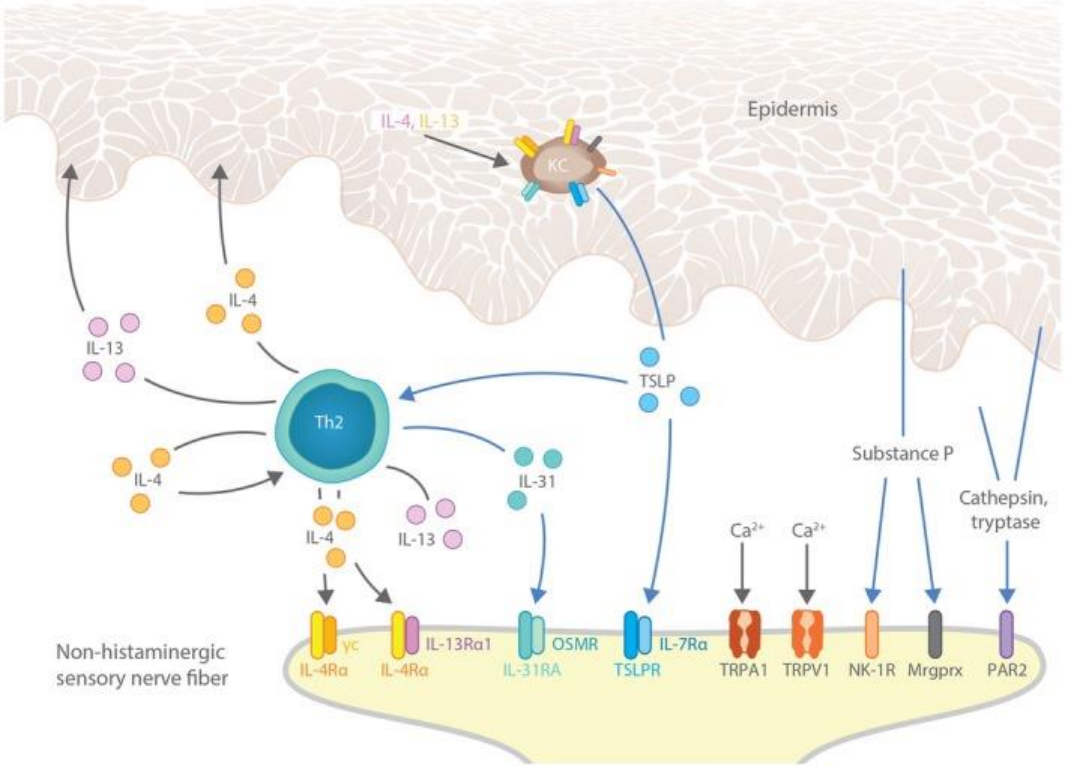
- Typ 2-dominerad inflammation i initierings- och akutfas.
- I kronisk fas med tilltagande lichenifiering och akantos ökande komponent av typ 1 och typ 3 – inflammation (genom IFN-γ, IL-17) och IL-22 aktivitet).



Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. Published 2018 Jun 21. doi:10.1038/s41572-018-0001-z

Typ 2 inflammation – Klåda vid atopiskt eksem

- Klåda vid AD drivs primärt av typ-2 cytokiner (IL4, IL-13, IL-31).
- Även keratinocytderiverade molekyler (t.ex. TSLP) bidrar.
- Histaminberoende klådsignaler bidrar ej i någon större grad till kronisk klåda vid AD.



AD, atopic dermatitis; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(2):239-250. doi:10.1111/jdv.15973

IL-4/IL-13 blockad vid kutan typ 2-inflammation

Atopiskt Eksem

Bullös Pemfigoid

Prurigo Nodularis

1. Papp, K.A., Hong, Ch., Lansang, M.P. *et al.* Practical Management of Patients with Atopic Dermatitis on Dupilumab. *Dermatol Ther (Heidelb)* **11**, 1805–1828 (2021. **2** Abdat, et al. (2020). Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **3.** Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. Dermatol Ther. 2020

Toxicodermi – en typ 2 reaktion?

CASE SERIES

Six cases of refractory pruritus and histologic dermal hypersensitivity reaction successfully treated with dupilumab

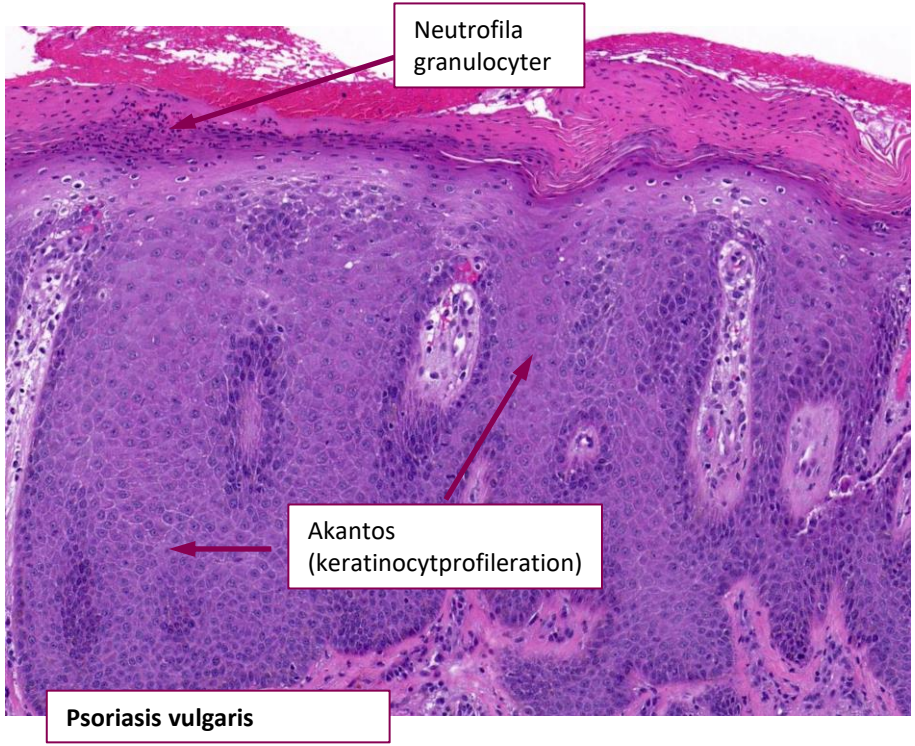
Nicole Edmonds, BA, Margaret Noland, MD, and R. Hal Flowers, MD
Charlottesville, Virginia

- Ospecifikt histopatologiskt mönster med dermalt perivaskulärt lymfocytinfiltrat och eosinofili med lätt eller ingen epidermal påverkan.
- Idiopatiskt eller vid exempelvis bett- eller läkemedelsreaktioner och eksem.
- Närbesläktade begrepp: ”Itchy red bump disease”, ”toxicodermi” och ”urtikariell dermatit”

Edmonds N, Noland M, Flowers RH. Six cases of refractory pruritus and histologic dermal hypersensitivity reaction successfully treated with dupilumab. JAAD Case Rep. 2021 Nov 6;19:28-33.
Image: https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnontumordermalhypersensitivity.html, Contributed by Maxwell A. Fung, M.D.

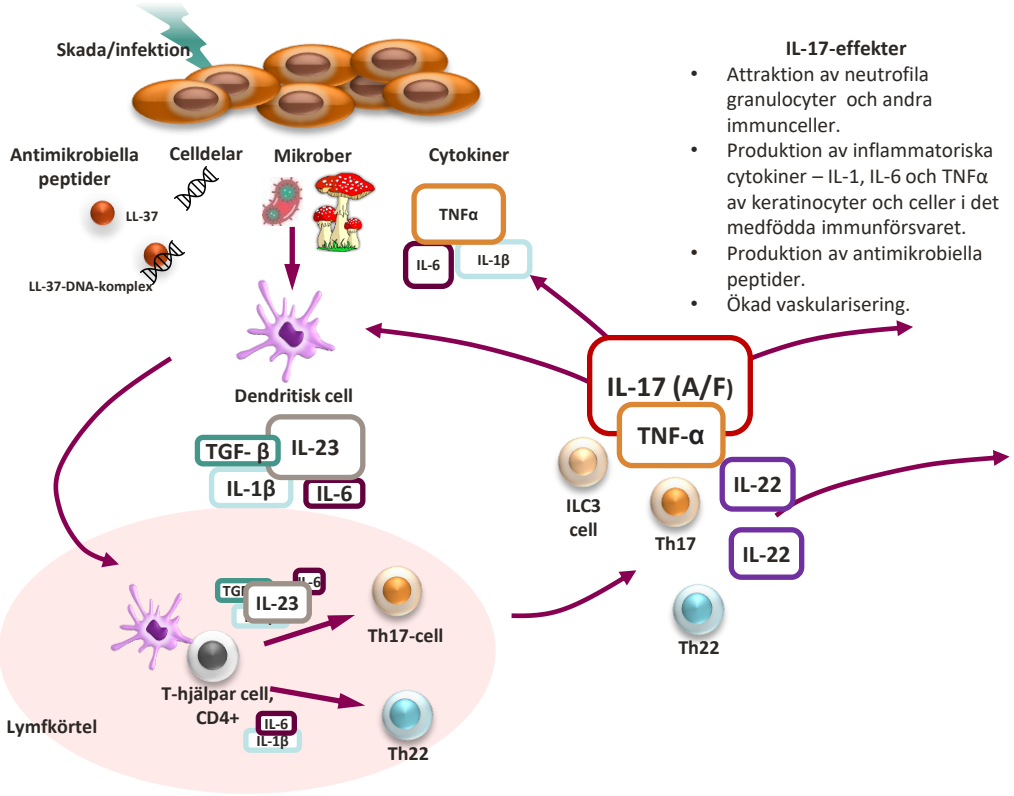
Typ 3 inflammation – Psoriasiformt mönster

- Sårläkningslik vävnadsrespons – Upprätthåller barriärhomeostas och skyddar mot extracellulära mikrober (svamp, bakterier)
- Kännetecknas av ökad epidermal aktivitet och neutrofilrekrytering. Histologiskt ses akantos, hyperparakeratos, mikroabscesser, vidgade dermala kapillärer.
- Immunologisk profil: Th17 och Th22-celler, ILC3, neutrofila granulocyter.
- Huvudcytokiner: IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23



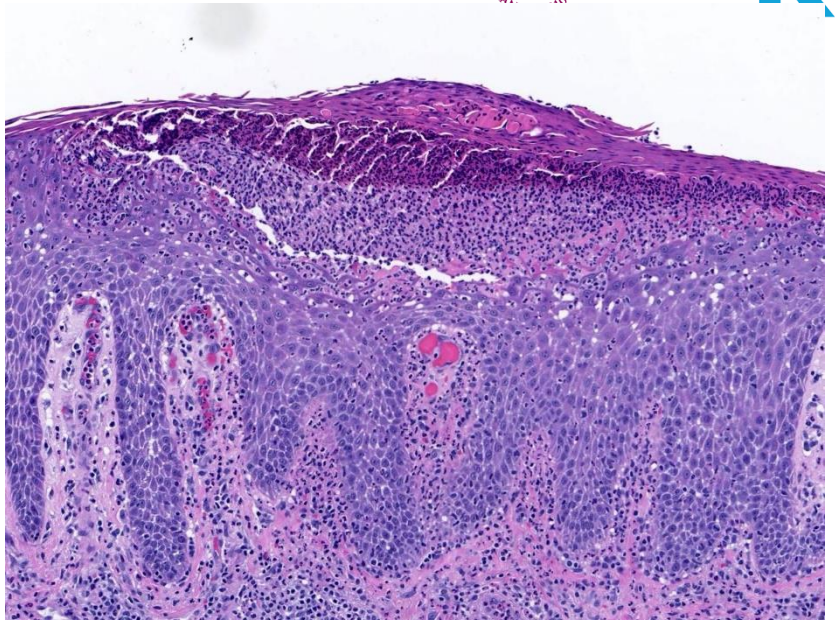
1. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
2 . Image: pathologyoutlines.com. 3. F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015

Typ 3 – inflammation i huden - mekanismer



IL-17-effekter

- Attraktion av neutrofila granulocyter och andra immunceller.
- Produktion av inflammatoriska cytokiner – IL-1, IL-6 och TNFα av keratinocyter och celler i det medfödda immunförsvaret.
- Produktion av antimikrobiella peptider.
- Ökad vaskularisering.



IL-21/22-effekter

- Ökad keratinocytproliferation och minskad differentiering. Ger akantos och parakeratos.

IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T-helper;

Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015.

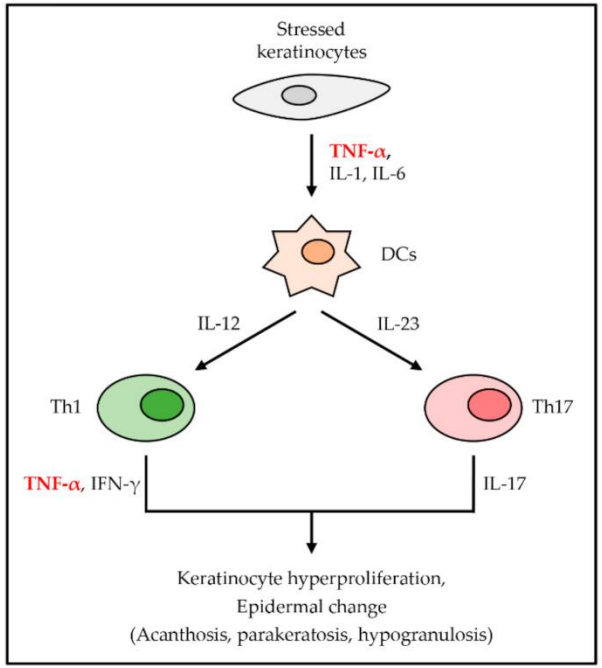
Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020

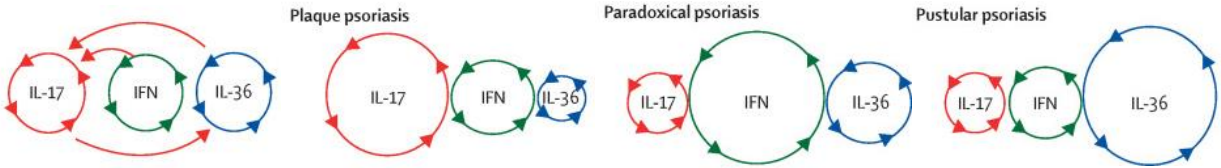
Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018

Images: pathologyoutlines.com

Psoriasis - Immunmekanismer

- Dominerande typ 3 inflammation med IL-17 och IL-23 som nyckelcytokiner vid plackpsoriasis och IL-36 vid pustulär psoriasis.
- Th1-signalering via IFN- α dock mer framträdande vid paradoxal psoriasisreaktion och i akuta stadier av psoriasis.
- TNF- α-signalering sker genom flera mekanismer.

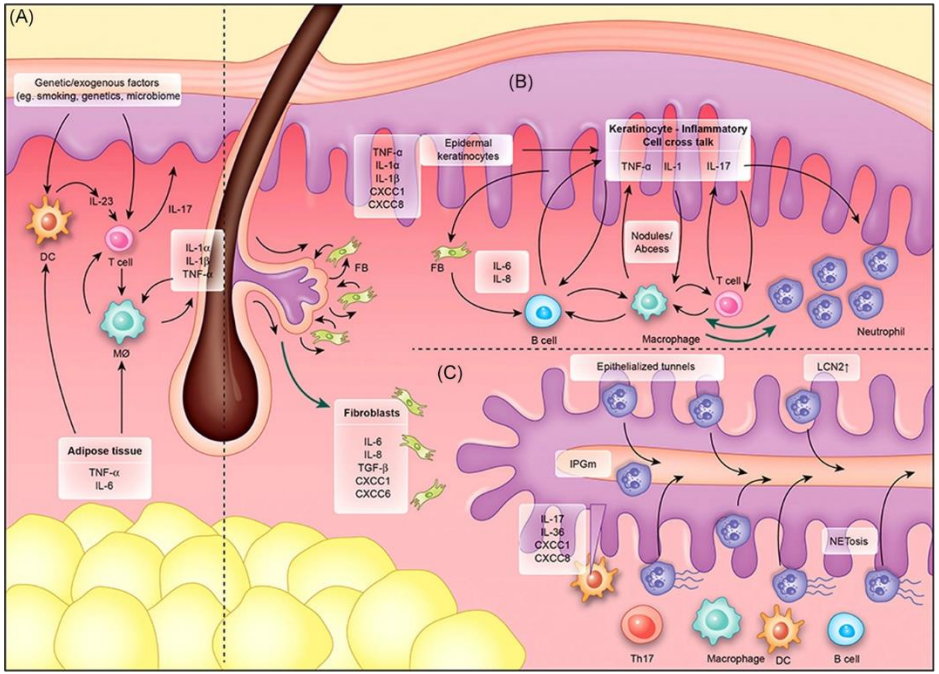




Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489.
Jang DI et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics. Int J Mol Sci. 2021

Hidradenitis Suppurativa - Immunmekanismer

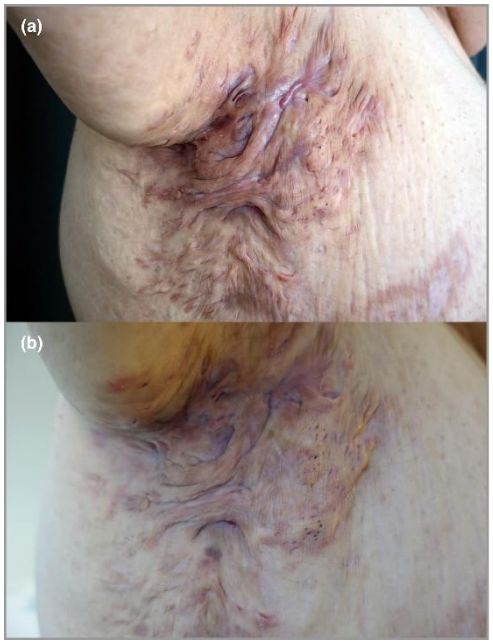
- Follikulär hyperkeratos leder till follikelruptur och efterföljande inflammation, abscess- och fistelbildning.
- Samspel mellan T-celler, keratinocyter, makrofager, neutrofila granulocyter och fibroblaster.
- TNF-α, interleukin-17 och IL-1β är nyckelcytokiner.



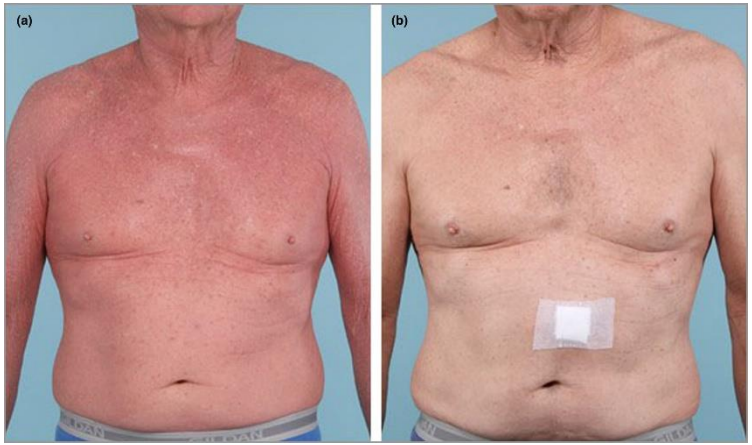
Kozera et al. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: Evolving paradigms in a complex disease Dermatological Reviews 2022
Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2020

IL-17A-inhibering vid kutan typ 3 - inflammation

Psoriasis vulgaris



Hidradenitis Suppurativa



Pityriasis Rubra Pilaris

Singh GK, Sekhri R, Cha erjee M, Baveja S, Akhoon N. Real-life experience of secukinumab injec on in di cult chronic plaque-type psoriasis: A mul center experience. Egypt J Dermatol Venerol 2019;39:57-65
Thorlacius L, Theut Riis P, Jemec GBE. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):182-185. doi:10.1111/bjd.15769
Boudreaux BW, Pincelli TP, Bhullar PK, et al. Secukinumab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris: a single-arm clinical trial with transcriptomic analysis. *Br J Dermatol*. 2022;187(5):650-658. doi:10.1111/bjd.21708

IL23/Th17-blockad vid neutrofila dermatoser

Pyoderma Gangrenosum

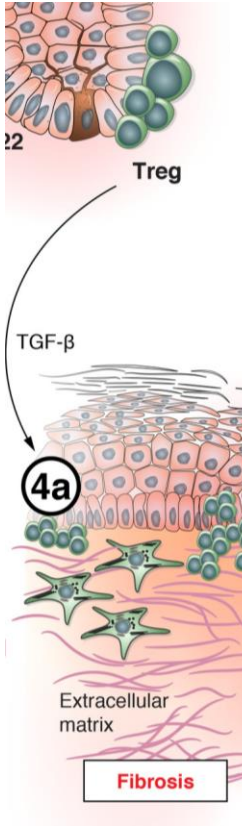
anti IL12/23-Ak

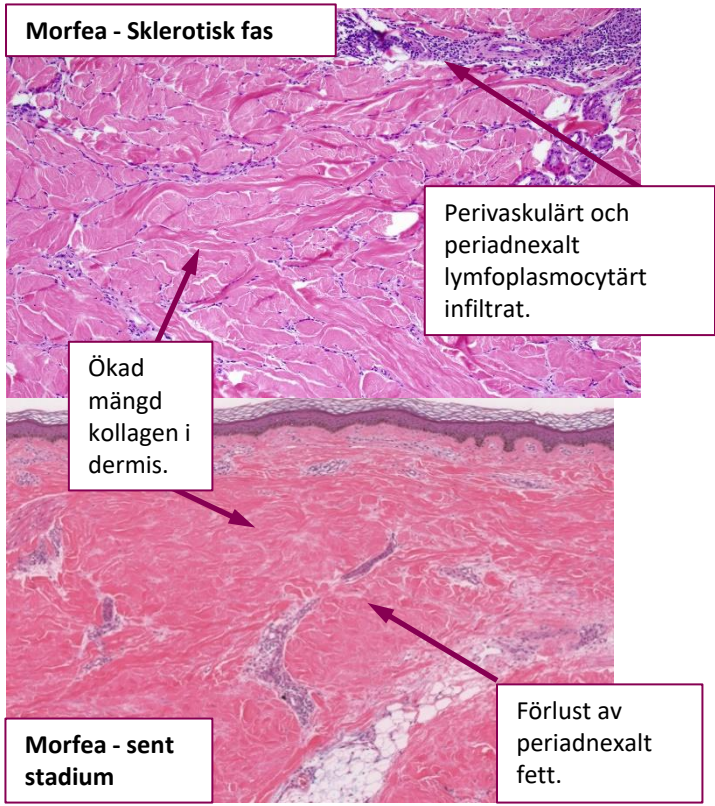
anti IL-17A-Ak

Vallerand I, Hardin J. Ustekinumab for the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum: A case report SAGE Open Med Case Rep. 2019
McPhie1 M, Kirchhof M. Pyoderma gangrenosum treated with secukinumab: A case report. SAGE Open Med Case Rep. 2020

Immunmönster 4a - Fibros

- Syftar till att begränsa inflammation och underlätta sårläkning.
- Huvudcytokiner: TGF-β och IL-4, IL-6, IL-10
- TGF-β stimulerar fibroblasters produktion av kollagen och andra komponenter av extracellulärmatrix.
- IL-4 stimulerar fibroblastproliferation och kollagensyntes samt produktion av TGF-β.





TGF-β, transforming growth factor beta.

1. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
2. Papara C, De Luca DA, Bieber K, Vorobyev A, Ludwig RJ. Morphea: The 2023 update. Front Med (Lausanne). 2023 Feb 13;10:1108623. doi: 10.3389/fmed.2023.1108623. PMID: 36860340; PMCID: PMC9969991.

Morfea – JAK-hämning som riktad behandling?

- Initial inflammatorisk fas med typ 1/3 profil, senare fibrotisk fas med typ 2-inflammationsprofil.
- Flera av dessa signaleringsvägar sker genom JAK-STAT-systemet.
- Konventionell behandling med perorala steroider, methotrexate, fallrapporter finns även med behandlingseffekt av JAK-hämmare.

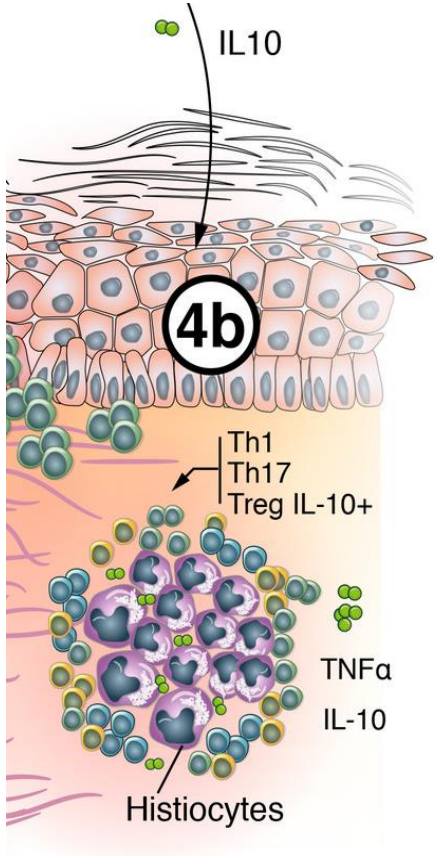
3

Djup morfea – behandlingseffekt efter åtta månaders behandling med JAK 1/3-hämmare.

1. Scheinberg M, Sabbagh C, Ferreira S, Michalany N. Full histological and clinical regression of morphea with tofacitinib. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2827-2828. doi:10.1007/s10067-020-05118-z
2. Damsky W, Patel D, Garelli CJ, Garg M, Wang A, Dresser K, Deng A, Harris JE, Richmond J, King B. Jak Inhibition Prevents Bleomycin-Induced Fibrosis in Mice and Is Effective in Patients with Morphea. J Invest Dermatol. 2020 Jul;140(7):1446-1449.e4..
Kim SR, Charos A, Damsky W, Heald P, Girardi M, King BA. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. JAAD Case Rep. 2018 Apr 30;4(5):443-445

Immunmönster 4b - Granulom

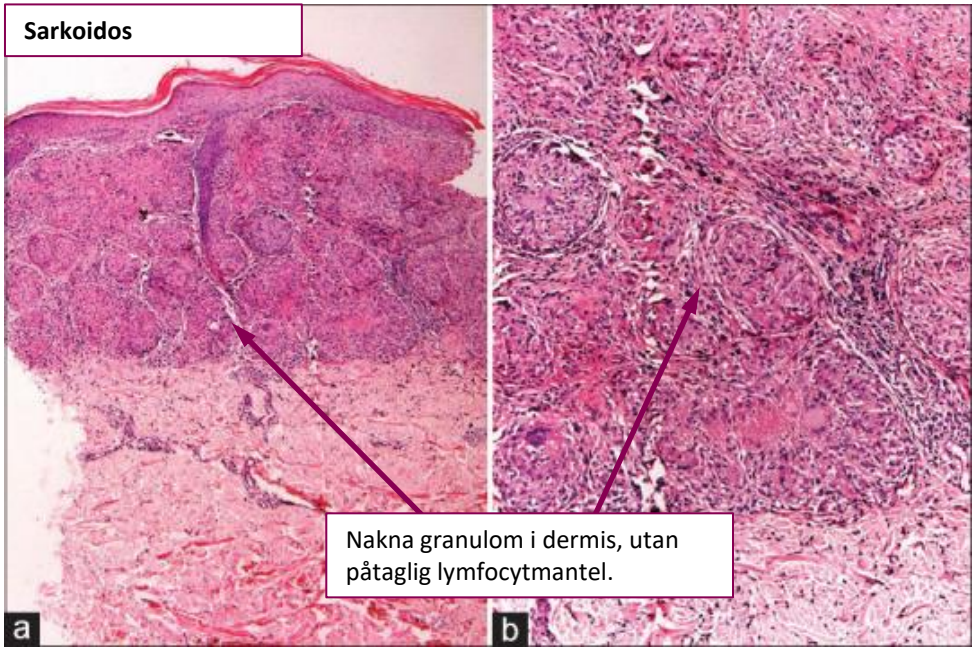
- Det minst väl karaktäriserade immunmönstret.
- Inkapsling av främmande eller kroppsegna ämnen som ej kan elimineras på annat sätt.
- Histiocyter/makrofager och epiteloidceller som kan bilda jätteceller eller en central nekrotisk massa. Omges av varierande grad av lymfocythölje.
- IFN-γ driver makrofagansamling och aktivering, TNF-α underhåller granulomets funktion.
- Balans mellan TNF-α och IL-10 styr risk för kronisk granulomutveckling.



1. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
2. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. 2020
3. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015.

Granulomatös inflammation - Sarkoidos

- Th1-viktad inflammation där T-hjälparceller producerar IL-2, TNF-α och IFN-γ.
- TNF-α och IFN-γ stimulerar makrofagansamling och aktivering.
- Anti-TNF-α-Ak har visat effekt vid sarkoidos och kan övervägas vid behandlingssvikt.
- Rapporterad effekt finns även vid JAK 1/3-hämning.



Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. J Clin Med. 2020 Jul 24;9(8):2363. doi: 10.3390/jcm9082363. PMID: 32722050; PMCID: PMC7465477.
Chatterjee D, Bhattacharjee R, Saikia UN. Non-Infectious Granulomatous Dermatoses: A Pathologist's Perspective. Indian Dermatol Online J. 2021 Jun 20;12(4):515-528.
Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):765-773. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.056
Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. 2020

Image: pathologyoutlines.com

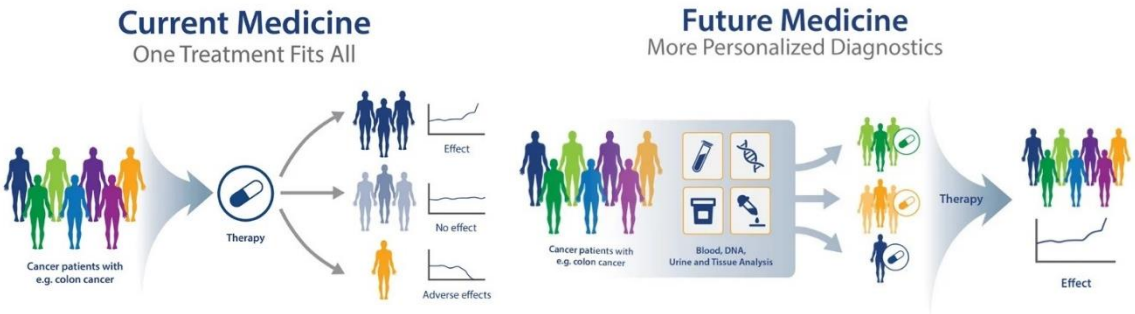
Granulomatösa hudsjukdomar – riktad behandling?

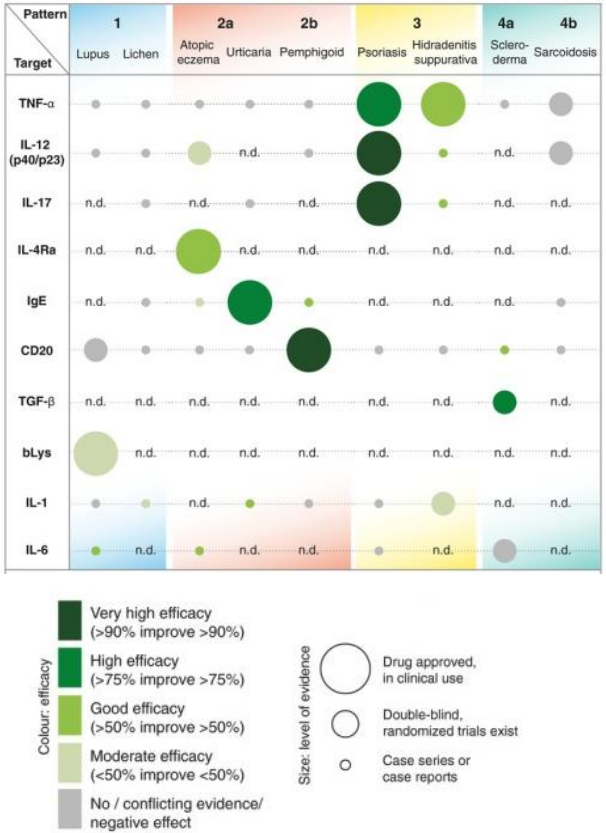
Kutan sarkoidos, före och efter tio veckors behandling med adalimumab

Generaliserad granuloma annulare, före och efter fyra veckors behandling med JAK 1-hämmare.

Heffernan MP, Smith DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. Arch Dermatol. 2006 Jan;142(1):17-9. doi: 10.1001/archderm.142.1.17. PMID: 16415380.
Slater KN, Valk B, Kartono F. A case of generalized granuloma annulare treated with upadacitinib. JAAD Case Rep. 2023 Feb 11;34:12-14. doi: 10.1016/j.jdcr.2023.01.027. PMID: 36936861; PMCID: PMC10015114.

Kan vi omsätta kunskapen om immunprofil till behandlingsval hos enskild patient?





Hur kan ett immunmekanismbaserat precisionsmedicinskt beslutsstöd konstrueras?

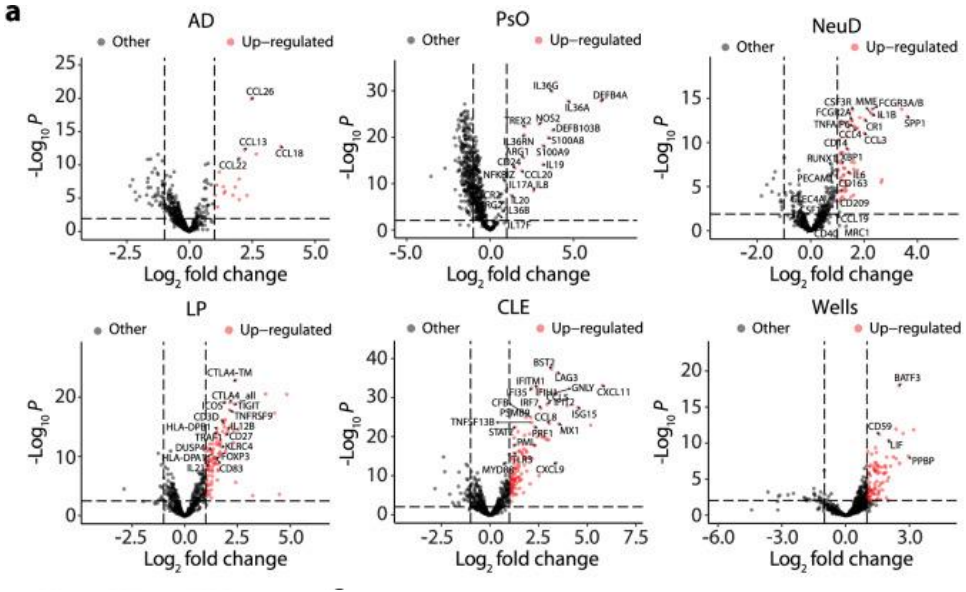


Fig 1 (beskuren)

Genuttrycksanalys av 600 olika immunrelaterade gener i hudbiopsier visar skillnad i genaktivitet mellan olika hudsjukdomar

AD, atopic dermatitis, PsO, psoriasis, NeuD, neutrophilic dermatoses, LP, lichen planus, CLE, cutaneous lupus erythematosus, Wells, Wells syndrome

Seremet T, Di Domizio J, Girardin A, Yatim A, Jenelten R, Messina F, Saidoune F, Schlapbach C, Bogiatzi S, Minisini F, Garzorz-Stark N, Leuenberger M, Wüthrich H, Vernez M, Hohl D, Eyerich S, Eyerich K, Guenova E, Paul C, Gottardo R, Conrad C, Gilliet M. Immune modules to guide diagnosis and personalized treatment of inflammatory skin diseases. Nat Commun. 2024 Dec 18;15(1):10688. doi: 10.1038/s41467-024-54559-6. PMID: 39695162; PMCID: PMC11655867.

Stratifiering av patienter utifrån immunprofil

Fig 1 (beskuren)

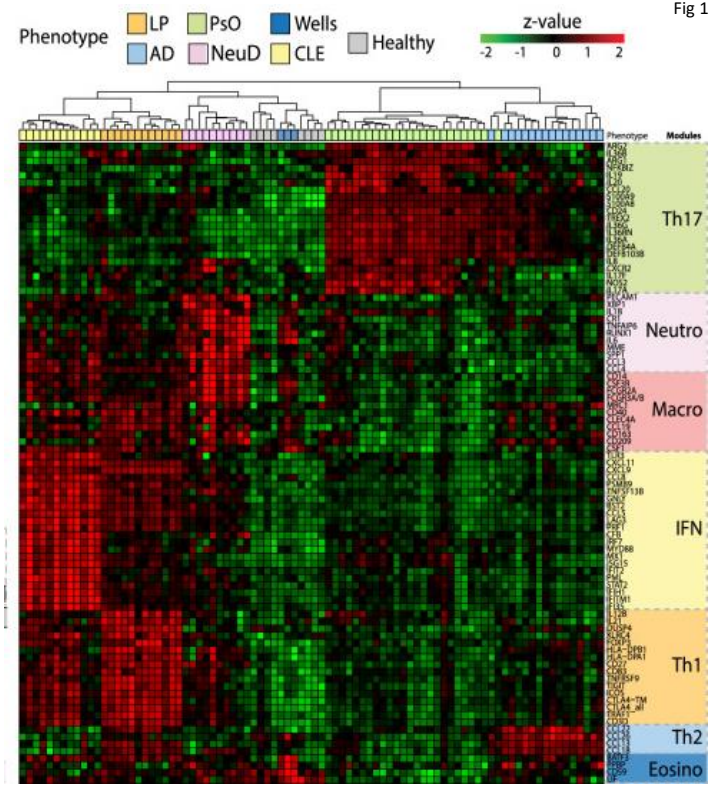


Fig 1 (beskuren)

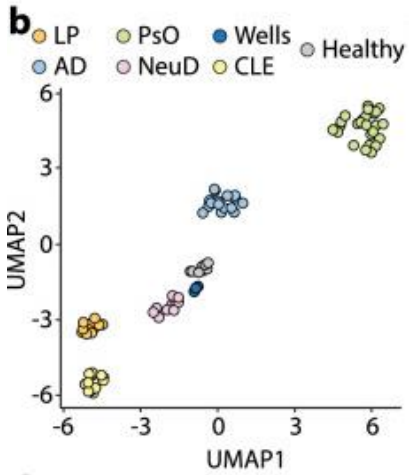
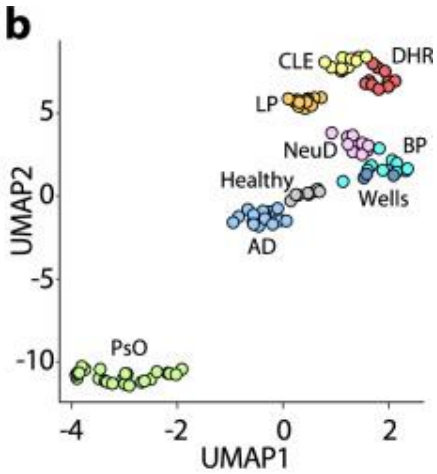


Fig 3 (beskuren)



AD, atopic dermatitis, PsO, psoriasis, NeuD, neutrophilic dermatoses, LP, lichen planus, CLE, cutaneous lupus erythematosus, Wells, Wells syndrome, DHR, drug hypersensitivity reaction, BP, bullous pemphigoid.

Seremet T, Di Domizio J, Girardin A, Yatim A, Jenelten R, Messina F, Saidoune F, Schlapbach C, Bogiatzi S, Minisini F, Garzorz-Stark N, Leuenberger M, Wüthrich H, Vernez M, Hohl D, Eyerich S, Eyerich K, Guenova E, Paul C, Gottardo R, Conrad C, Gilliet M. Immune modules to guide diagnosis and personalized treatment of inflammatory skin diseases. Nat Commun. 2024 Dec 18;15(1):10688. doi: 10.1038/s41467-024-54559-6. PMID: 39695162; PMCID: PMC11655867.

Patienter med erytrodermi samt oklar diagnos kan stratifieras utifrån immunprofil

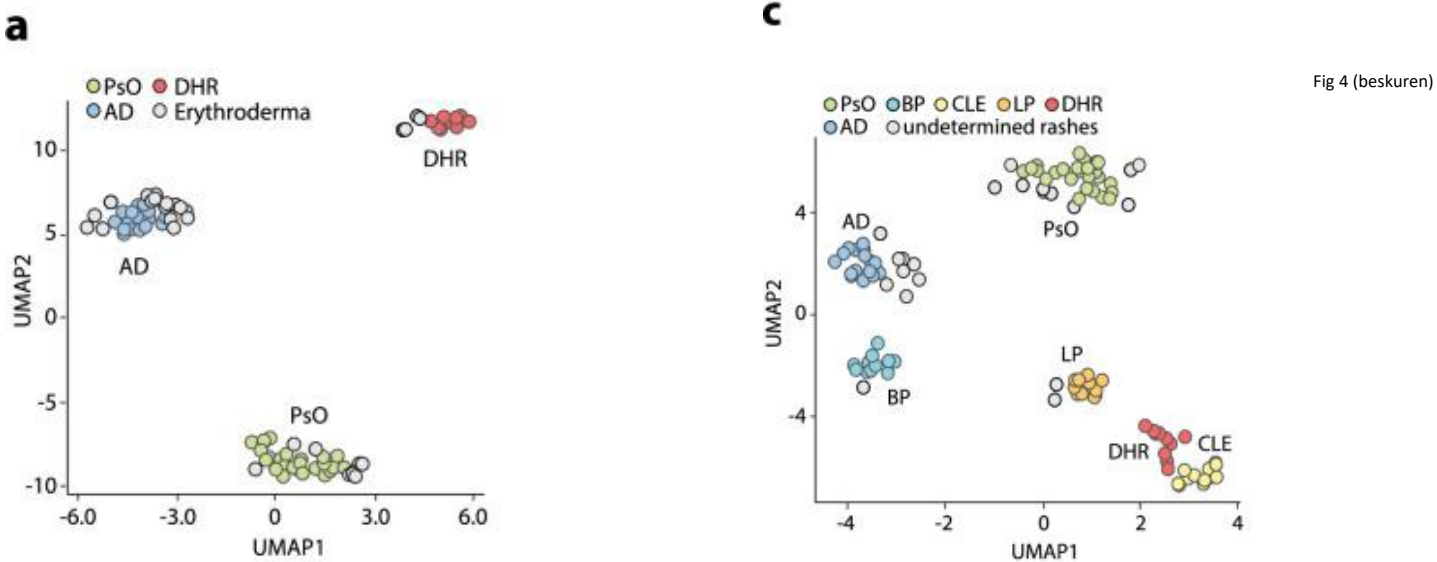


Fig 4 (beskuren)

Seremet T, Di Domizio J, Girardin A, Yatim A, Jenelten R, Messina F, Saidoune F, Schlapbach C, Bogiatzi S, Minisini F, Garzorz-Stark N, Leuenberger M, Wüthrich H, Vernez M, Hohl D, Eyerich S, Eyerich K, Guenova E, Paul C, Gottardo R, Conrad C, Gilliet M. Immune modules to guide diagnosis and personalized treatment of inflammatory skin diseases. Nat Commun. 2024 Dec 18;15(1):10688. doi: 10.1038/s41467-024-54559-6. PMID: 39695162; PMCID: PMC11655867.

Relativ aktivering av de olika immunmönstren kan analyseras, och styra behandlingsval.

Fig 2 (beskuren)

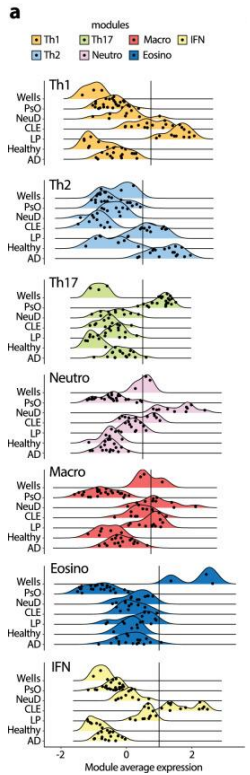
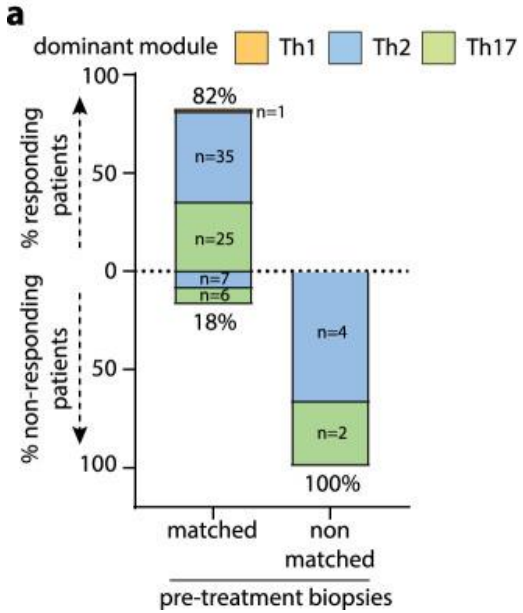


Fig 5 (beskuren)



Seremet T, Di Domizio J, Girardin A, Yatim A, Jenelten R, Messina F, Saidoune F, Schlapbach C, Bogiatzi S, Minisini F, Garzorz-Stark N, Leuenberger M, Wüthrich H, Vernez M, Hohl D, Eyerich S, Eyerich K, Guenova E, Paul C, Gottardo R, Conrad C, Gilliet M. Immune modules to guide diagnosis and personalized treatment of inflammatory skin diseases. Nat Commun. 2024 Dec 18;15(1):10688. doi: 10.1038/s41467-024-54559-6. PMID: 39695162; PMCID: PMC11655867.

Upprepad immunprofilering under behandling visar Th1-switch hos AD-patienter som ej svarar på Th2-blockad

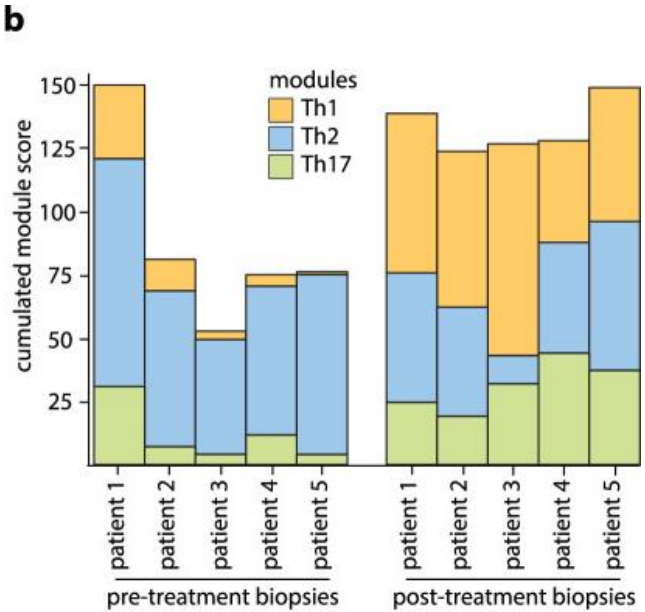
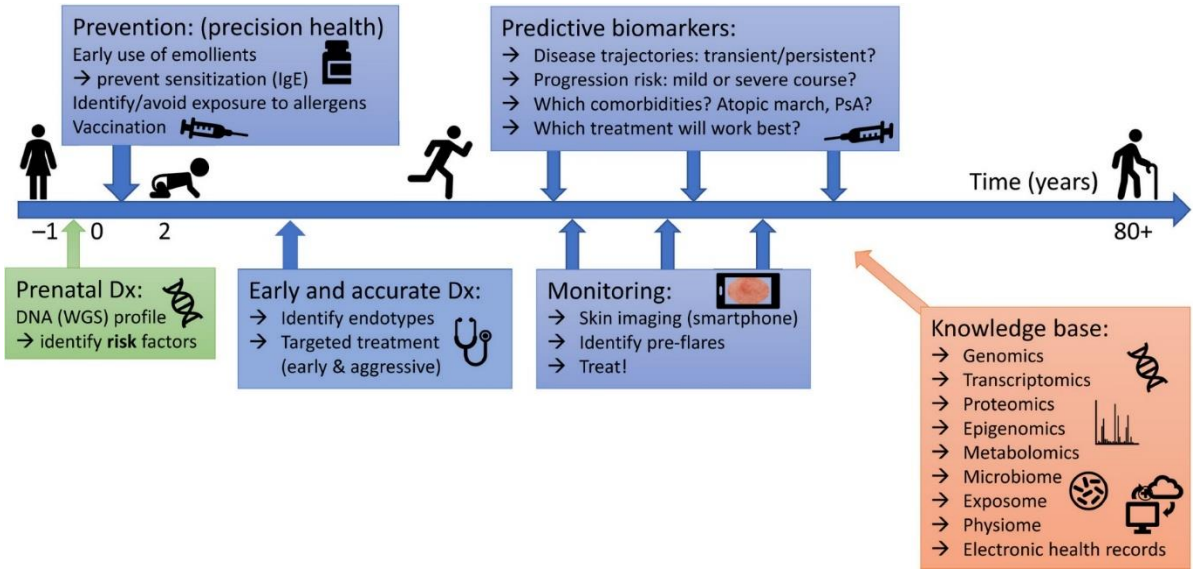


Fig 5 (beskuren)

Dessa fem patienter uppnådde komplett utläkning vid terapibyte till JAK1/2-inhibitor.

Seremet T, Di Domizio J, Girardin A, Yatim A, Jenelten R, Messina F, Saidoune F, Schlapbach C, Bogiatzi S, Minisini F, Garzorz-Stark N, Leuenberger M, Wüthrich H, Vernez M, Hohl D, Eyerich S, Eyerich K, Guenova E, Paul C, Gottardo R, Conrad C, Gilliet M. Immune modules to guide diagnosis and personalized treatment of inflammatory skin diseases. Nat Commun. 2024 Dec 18;15(1):10688. doi: 10.1038/s41467-024-54559-6. PMID: 39695162; PMCID: PMC11655867.

Personalised Medicine – Prevention och behandling



- En bredare term som omfattar både preventiva åtgärder och medicinsk behandling.

Litman T. Personalized medicine-concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases. APMIS. 2019 May;127(5):386-424. doi: 10.1111/apm.12934. PMID: 31124204; PMCID: PMC6851586.

Tack!

Frågor?

Hidradenitis suppurativa (HS): treat to target approach

Prof John Ingram

Clinical Professor & Consultant Dermatologist

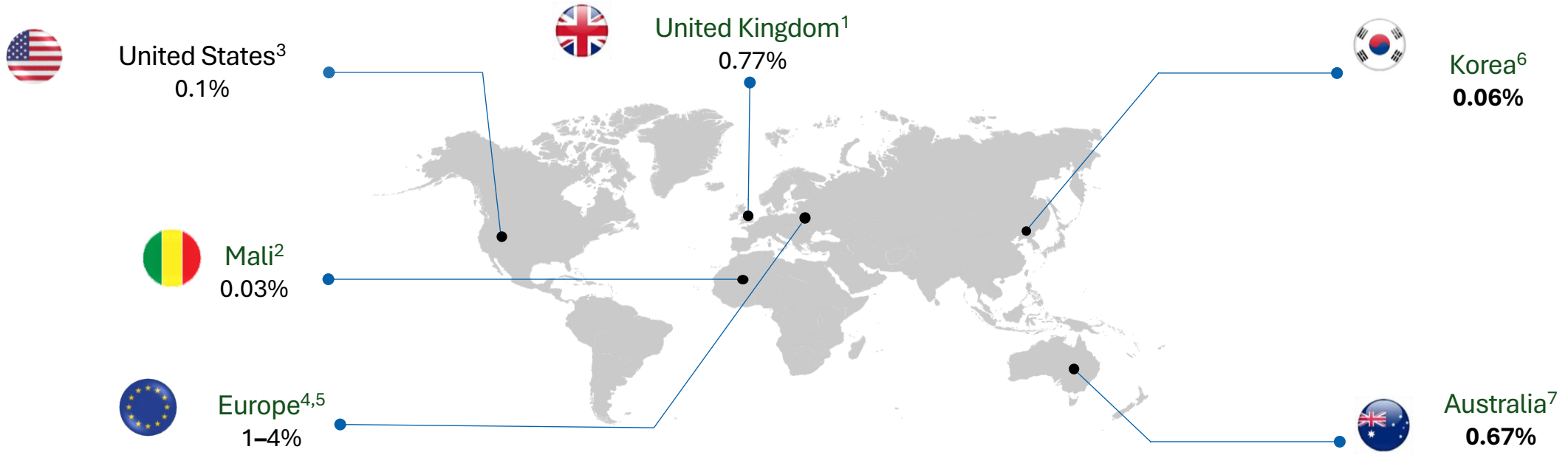
Cardiff University, UK

Disclosures

- Previous editorial stipend from BJD as immediate past Editor-in-Chief
- Author honorarium from UpToDate
- Consultancy: Abbvie, Boehringer Ingelheim, Cantargia, ChemoCentryx, Citryll, Insmed, MoonLake, Kymera Therapeutics, Novartis, UCB Pharma, UNION therapeutics, Viela Bio
- Co-copyright holder: HiSQOL, HS Patient & Investigator Global Assessments
- Department receives copyright income from DLQI and related instruments

Magnitude of problem relates to HS prevalence

- Wide variation in prevalence estimates from **0.03 – 4%** due to study design, genetic or environmental factors



1. Ingram J, et al. *Br J Dermatol*. 2018;178:917–924; 2. Jemec GB and Kimball AB. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S4-S7; 3. Garg A, et al. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):760-764; 4. Jemec GB, et al. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2 Pt 1):191-194; 5. Revuz JE, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):596–601; 6. Lee JH, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1784-1790; 7. Calao M, et al. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200683.

GHiSA – how common is HS?

- Global prevalence study
- Led by Dorra Bouazzi & Gregor Jemec
- National PIs across the globe
- Healthy adults accompanying patients to hospital
- 2 screening questions
- Examination of positive responses & 10% negative

Country	Point prevalence	Reference
Singapore	0.59%	Han HR et al, 2022
Australia	0.67%	Calao M et al, 2018
Ghana	0.67%	Hagan PG et al, 2022
Turkey	1.27%	Vural S et al, 2024
Nigeria	2.2%	Anaba EL et al, 2023

HS is a life-limiting condition

Mean age at death, Finland (yrs): Naevi controls = **75.2**, psoriasis = **71.1**, HS = **60.5**

Cause of Death	HS vs naevi, hazard ratio	HS vs psoriasis, hazard ratio
All-cause mortality	**2.63** (2.39-2.90)	**1.22** (1.12-1.34)
Respiratory tract cancers	**4.53** (3.19-6.43)	**2.56** (1.86-3.53)
Diabetes mellitus	**3.73** (1.98-7.02)	**1.82** (1.01-3.29)
Ischaemic heart disease	**3.97** (3.18-4.94)	**1.29** (1.06-1.59)
Cerebrovascular disease	**3.13** (2.15-4.55)	**1.60** (1.12-2.29)
Accidents/ violence/ suicide	**2.29** (1.71-3.06)	**1.05** (0.80-1.39)

Tiri H. et al. BJD 2019.

Screen & Manage risks

- Screen for treatable cardiovascular (CV) risk factors
  - (measure BP, lipids, HbA1c)
- Screen for depression/anxiety
- Offer smoking cessation referral, if relevant
- Offer weight management referral, if relevant

HS impact: financial cost

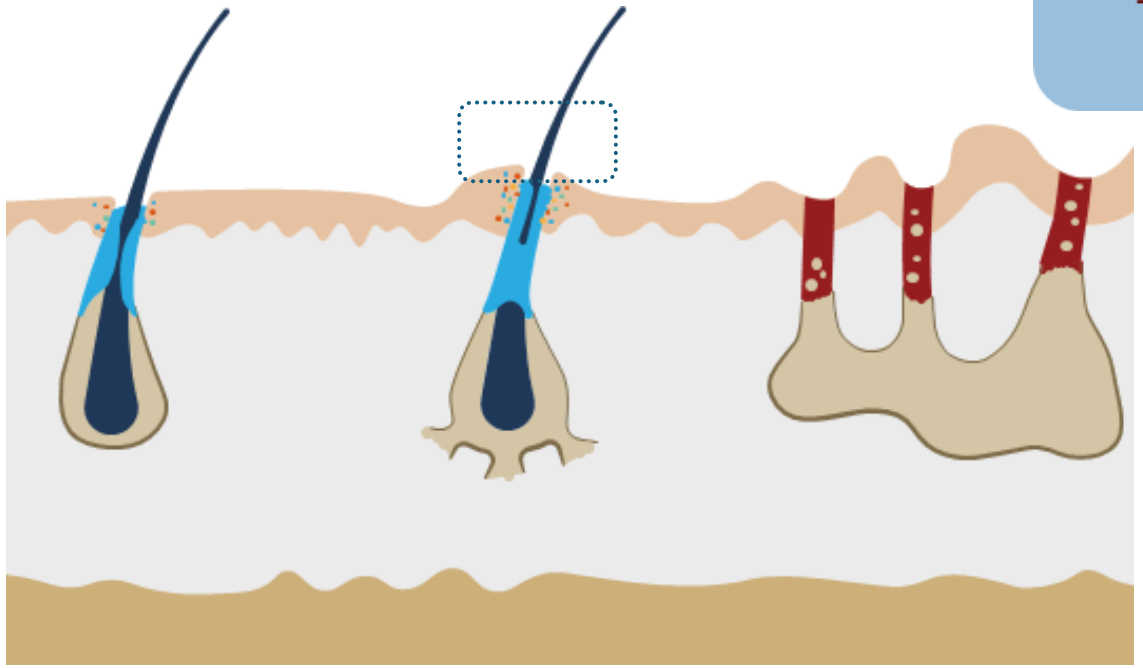
Theakston C, Henderson N, Skedgel C 2023.

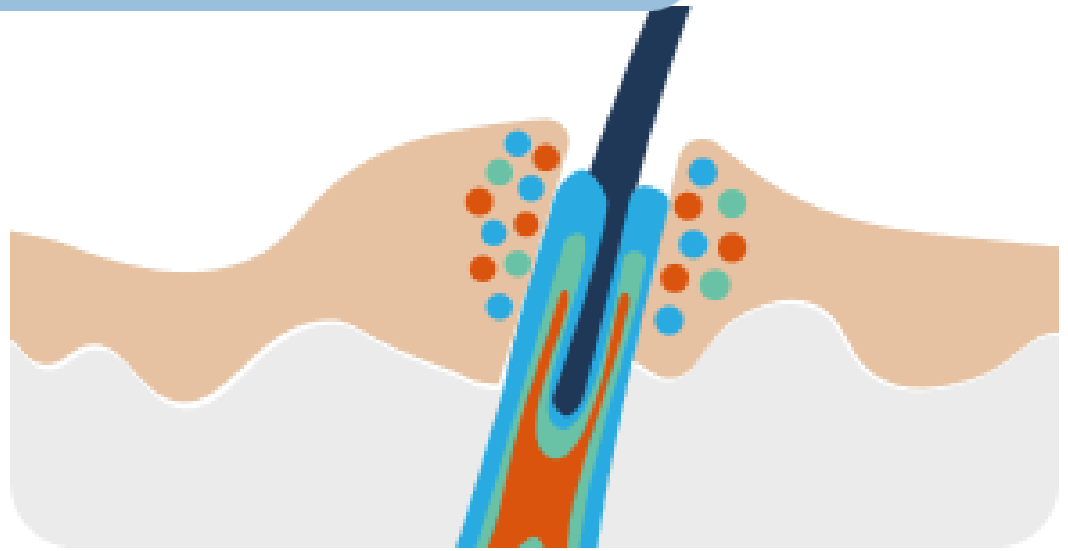
Available at: https://www.ohe.org/publications/

What is the overall cost of HS to the UK per year?

What causes HS?

The occluded follicle dilates before eventually **rupturing**, triggering inflammatory pathways (e.g. T_h17), leading to the release of **proinflammatory cytokines** (e.g. IL-1β, IL-17A TNF-α, IFN-γ)*, which potently activate keratinocytes to form **abscesses**[1–3]

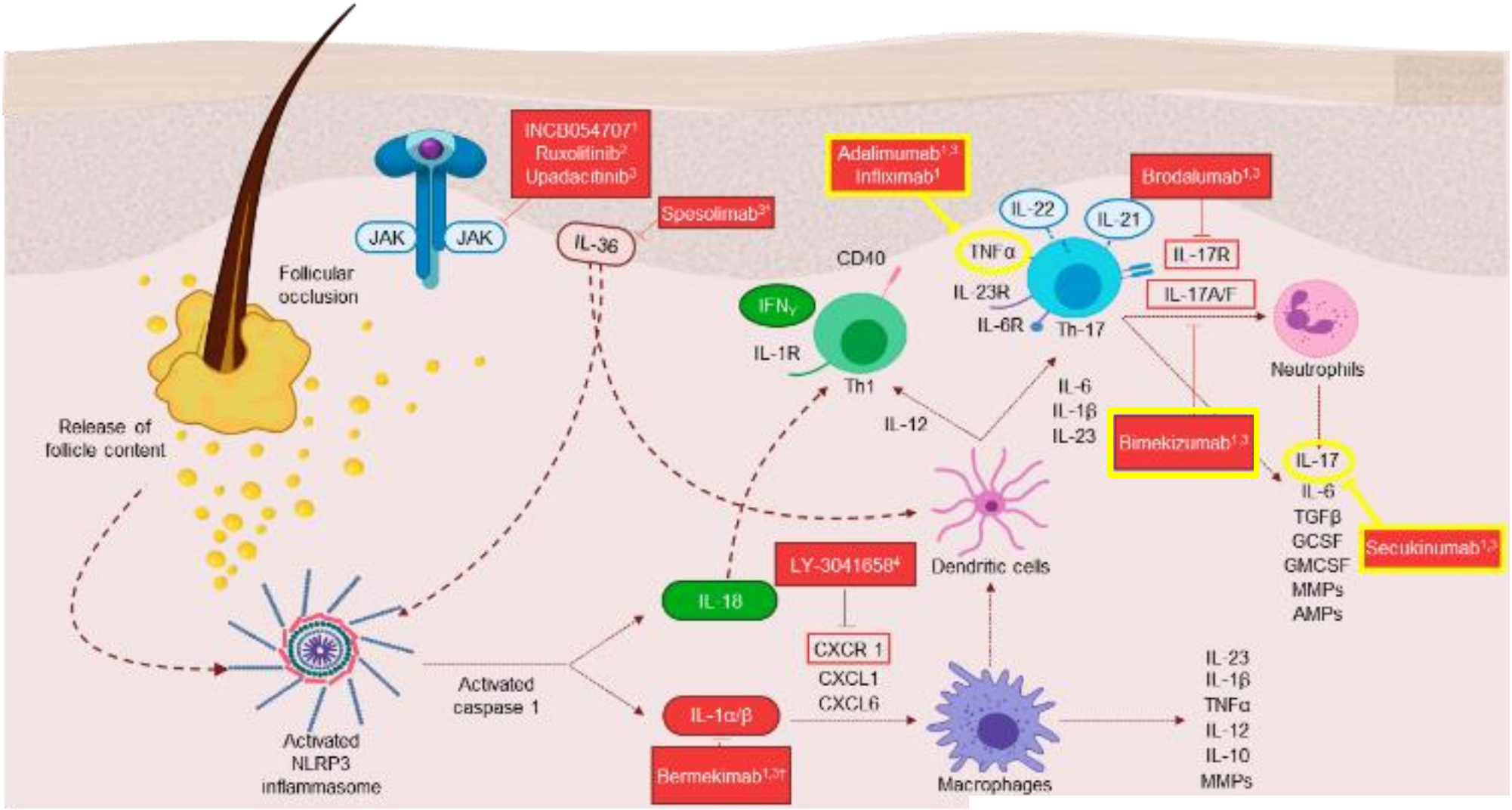




*Other inflammatory cytokines have been found to be upregulated in the skin and serum of patients with HS, including: CXCL-8, IL-8, IL-17, IL-23, IL-36α/β/γ, IL-6, IL-10, IL-12p70. CXCL, chemokine; HS, hidradenitis suppurativa; IFN-γ, interferon-γ; IL, interleukin; T_h, T-helper; TNF-α, tumour necrosis factor α

1. Napolitano M, et al. *Clin Cosmetic Invest Dermatol.* 2017;10:105–115; 2. Vossen ARJV, et al. *Front Immunol.* 2018;14:2965; 3. Fletcher JM, et al. *Clin Exp Immunol.* 2020;201:121–134. Zouboulis CC, et al. Exp Dermatol 2020; 29: 1154-1170.

Therapeutic targets in HS



Adapted from Del Duca, et al. Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8436.

HiSTORIC

The CHORD COUSIN Collaboration

Project Leads

Amit Garg

John Ingram

Gregor Jemec

Joslyn Kirby

Linnea Thorlacius

Bente Villumsen

Permission to use images and logo provided to speaker.

Challenge with lesion counts

BJD British Journal of Dermatology
IMPROVING PATIENT OUTCOMES IN SKIN DISEASE WORLDWIDE

Qualitative and Outcomes Research

Inter-rater agreement and reliability of outcome measurement instruments and staging systems used in hidradenitis suppurativa

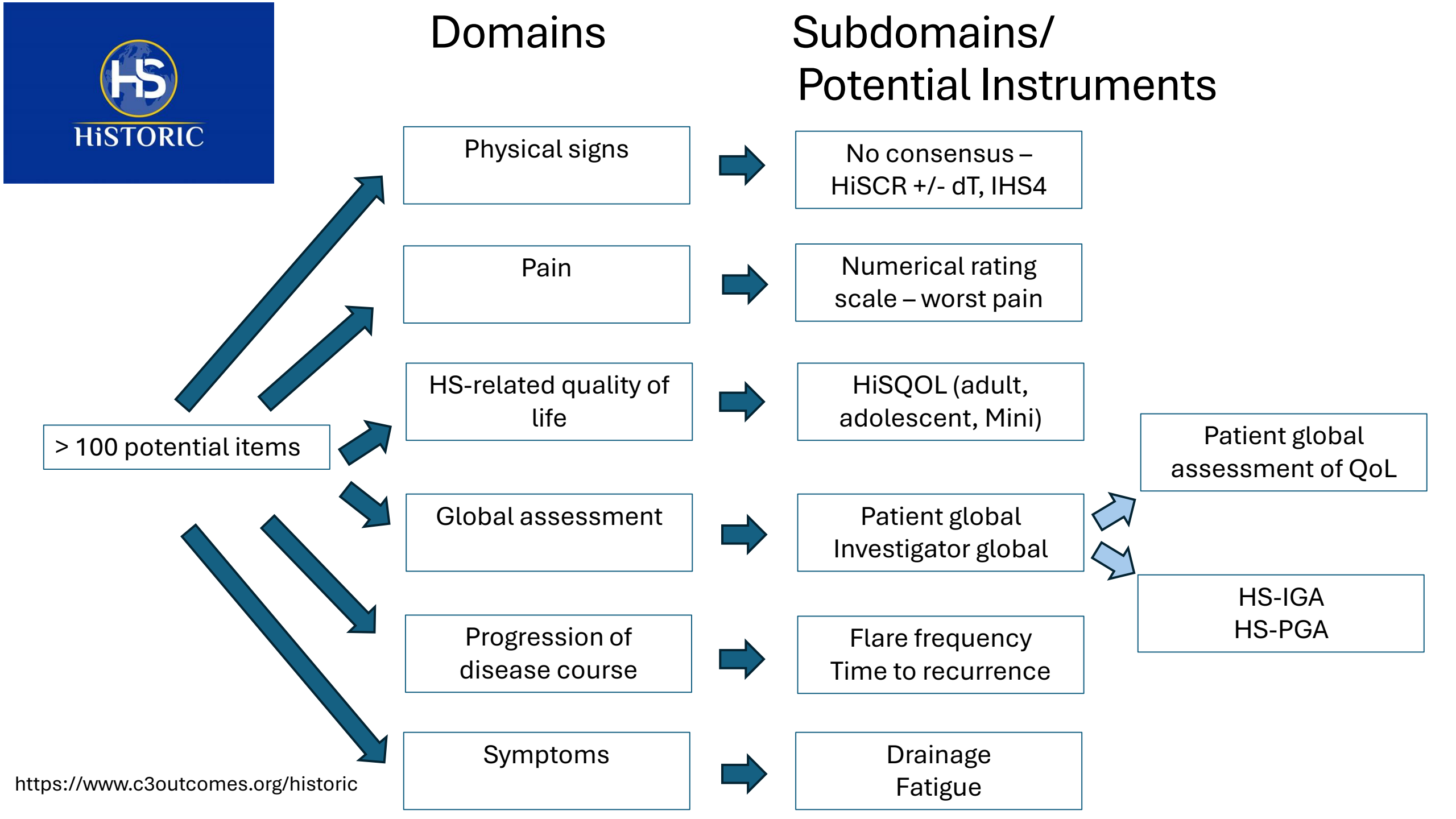
L. Thorlacius, A. Garg, P.T. Riis, S.M. Nielsen, V. Bettoli, J.R. Ingram, V. del Marmol, L. Matusiak, J.C Pascual, J. Revuz, K. Sartorius, T. Tzellos, H.H. van der Zee, C.C. Zouboulis ... See all authors

First published: 06 February 2019 | https://doi.org/10.1111/bjd.17716 | Citations: 47

Permission to use images provided to speaker.

- 24 patients with HS, 12 expert raters
- Inter-rater reliability
  - Hurley (axillae, gluteal): good
  - Hurley (groin): moderate
  - PGA: moderate
  - IHS4: fair

L Thorlacius A Garg PT Riis SM Nielsen V Bettoli JR Ingram V del Marmol L Matusiak JC Pascual J Revuz K Sartorius Tzellos HH van der Zee CC Zouboulis BJD 2019 Inter-rater agreement and reliability of outcome measurement instruments and staging systems used in hidradenitis suppurativa


HiSTORIC
Domains
Subdomains/
Potential Instruments
> 100 potential items
Physical signs
No consensus –
HiSCR +/- dT, IHS4
Pain
Numerical rating
scale – worst pain
HS-related quality of
life
HiSQOL (adult,
adolescent, Mini)
Global assessment
Patient global
Investigator global
Patient global
assessment of QoL
HS-IGA
HS-PGA
Progression of
disease course
Flare frequency
Time to recurrence
Symptoms
Drainage
Fatigue
https://www.c3outcomes.org/historic

HiSQOL: HS-specific Quality of Life instrument

Please select the single best option for each item

In the past 7 days, how much has your HS impacted:	**UNABLE TO DO due to my HS**	Extremely	Very much	Moderately	Slightly	Not at all
1. Walking (not for exercise)	[ ]					
2. Exercising (for example: swimming, jogging, biking, yoga, aerobics)	[ ]					
3. Sleeping						
4. Washing yourself						
5. Getting dressed						
6. Concentrating						

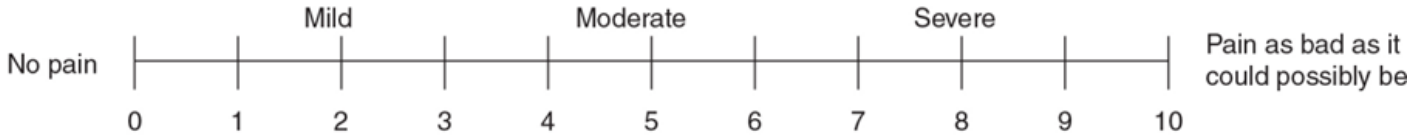
Thorlacius et al Development of HiSQOL; a hidradenitis suppurativa-specific quality of life instrument. Skin appendage Disord.2019;221-9

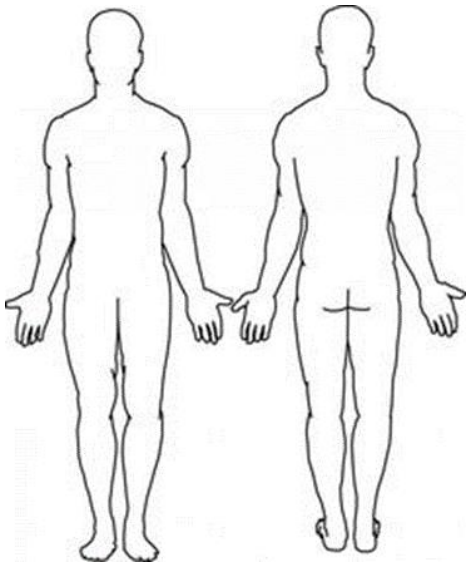
HS clinic proforma – practical tips

- Patient reported outcomes (PROMs) completed in waiting area

In the past 7 days, how much has your HS impacted:	UNABLE TO DO due to my HS	Extremely	Very much	Moderately	Slightly	Not at all
1. Walking (not for exercise)	[ ]					

(Numeric) rating scale

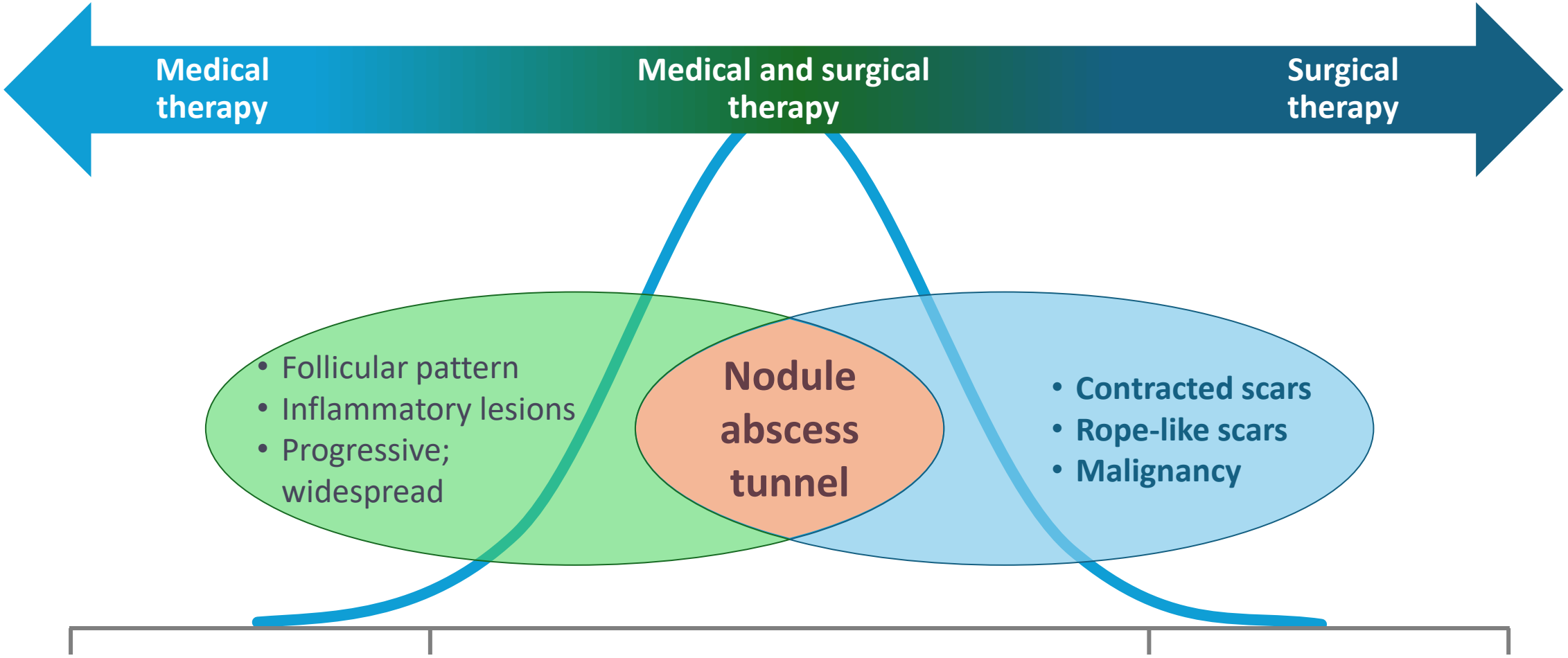




- Worst Hurley stage (mild/ moderate/ severe)
- Number of patient-defined flares/ month
- Body map
  - use to calculate clinical scores

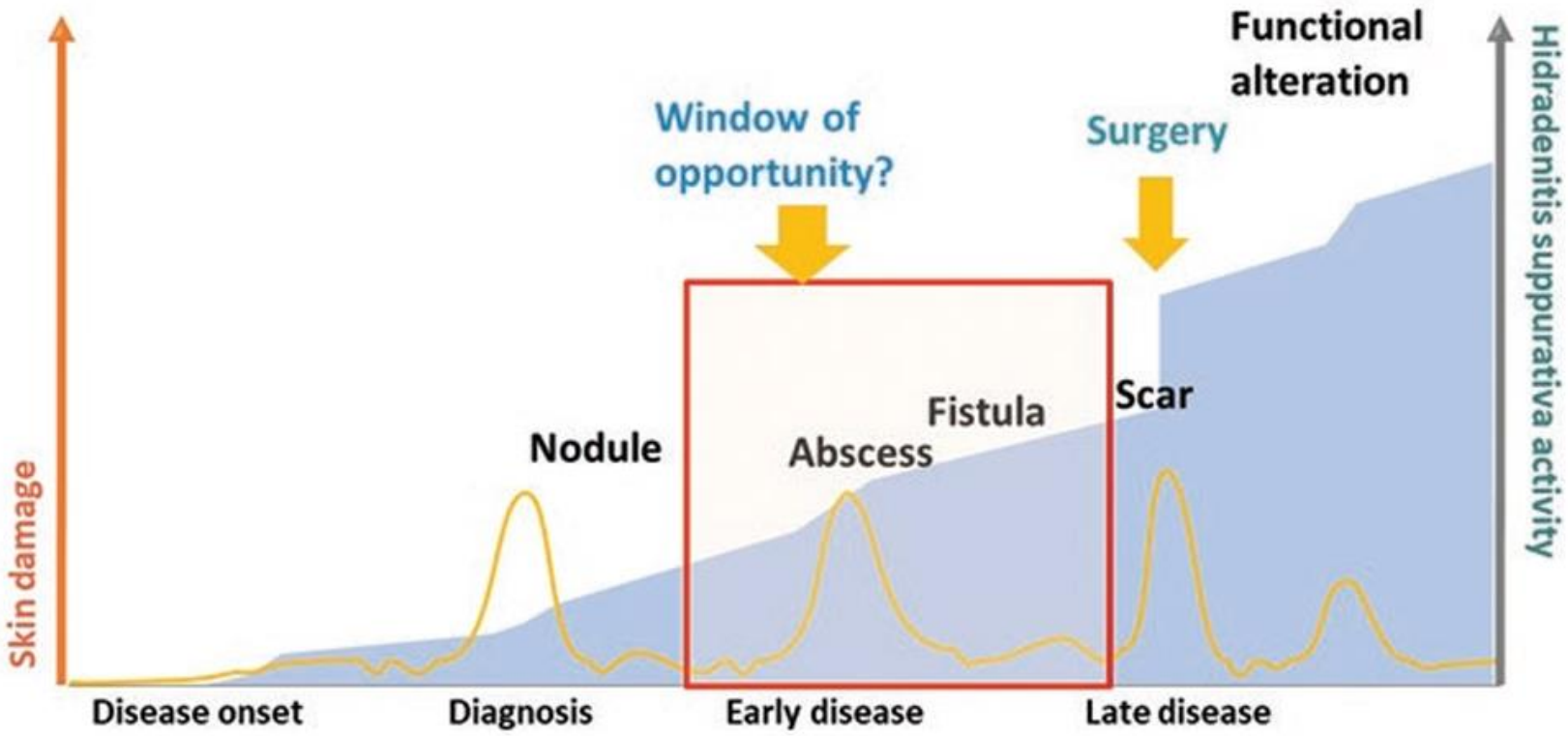
University Hospital of Wales HS clinic proforma, provided with permission to use by the Dermatology Department, University Hospital of Wales'

Patients may require a combination of medical and surgical therapy

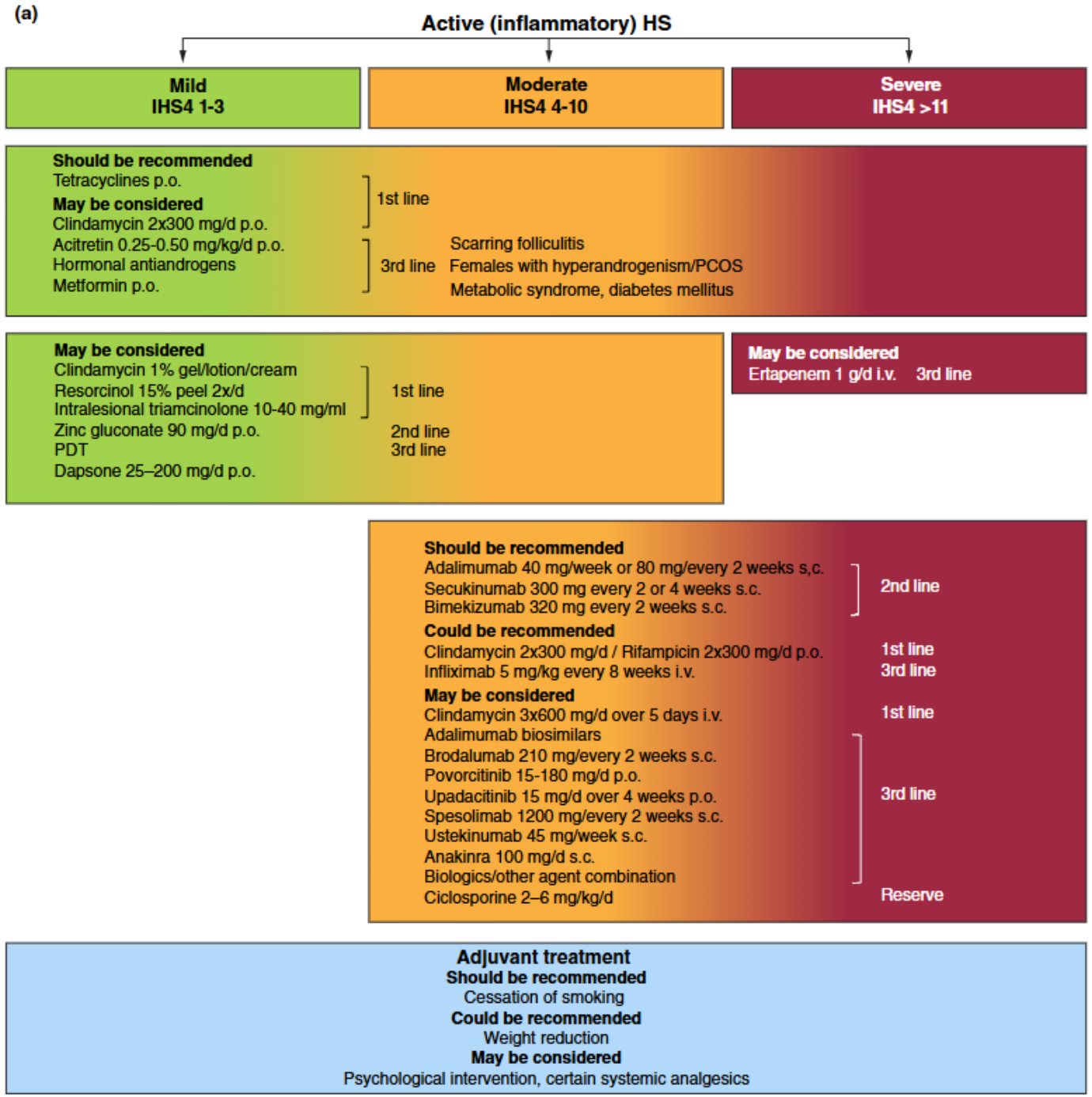


Speaker's opinion

Window of opportunity



Adapted from Martorell A, et al. Actas Dermosifiliogr 2016;107 Suppl 2:32-42.

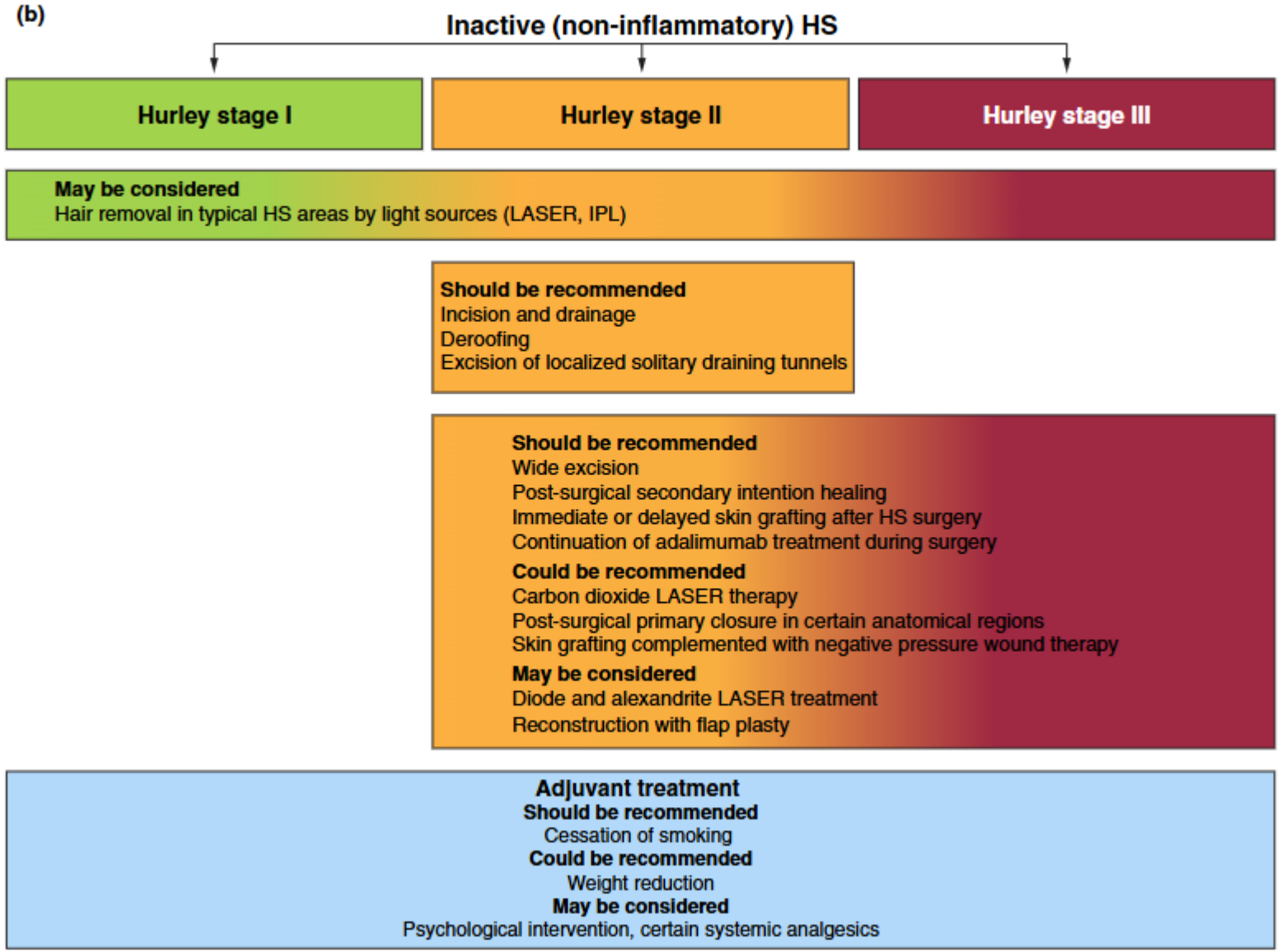


New European guidelines

- Zouboulis C et al 2024
- JEADV
- Management guided by IHS4 severity
- Divided into inflammatory/ Non/inflammatory

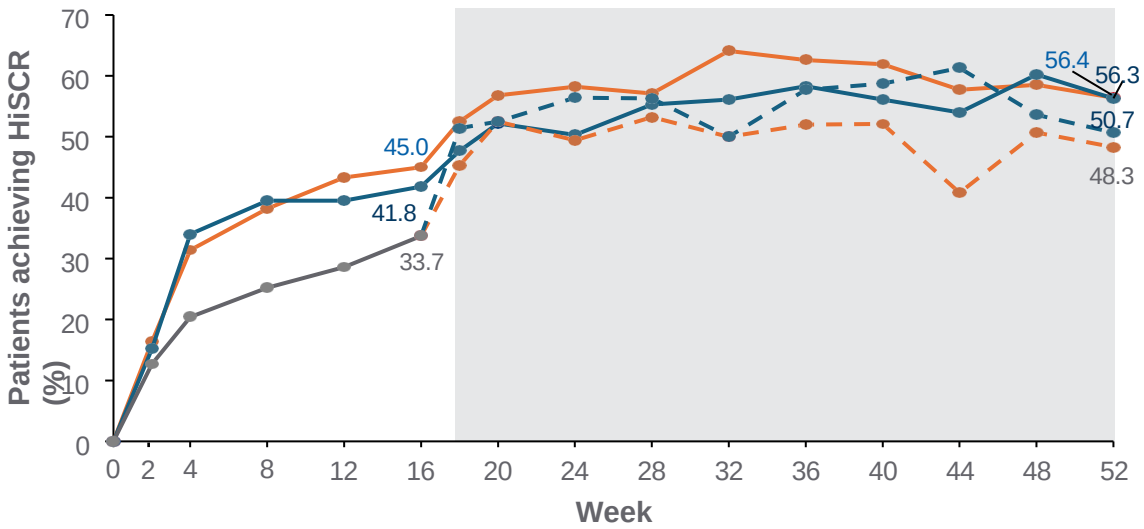
Non-inflammatory

Zouboulis CC et al 2024

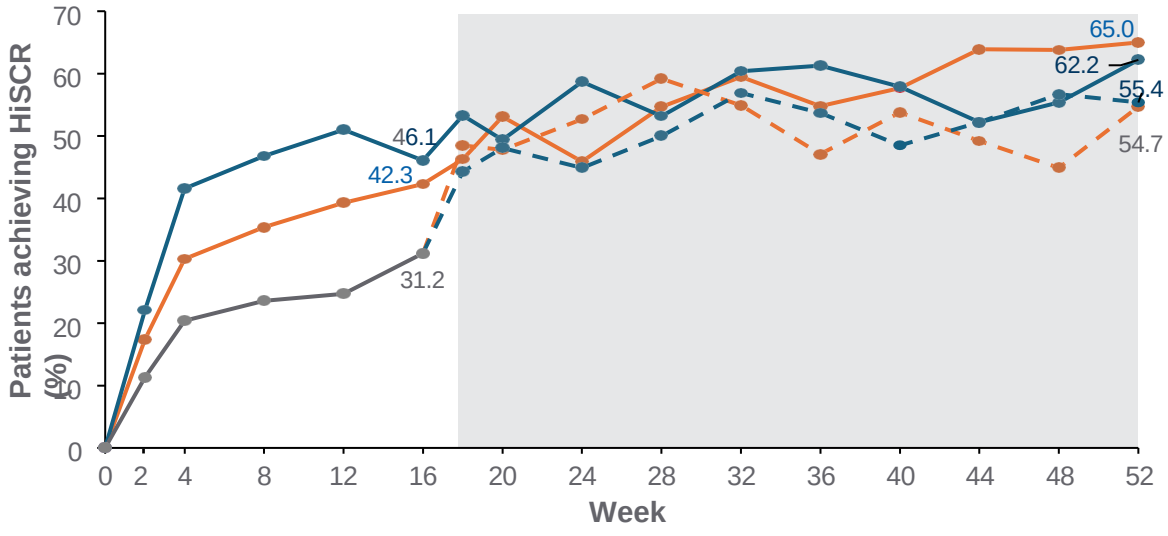


SUNSHINE and SUNRISE: secukinumab efficacy up to week 52

SUNSHINE[1–3]



SUNRISE[1–3]



Secukinumab 300 mg Q2W (SUNSHINE, N=181) (SUNRISE, N=180)

Secukinumab300 mg Q4W (SUNSHINE, N=180) (SUNRISE, N=180)

Placebo (SUNSHINE, N=180) (SUNRISE, N=183)

Placebo–Secukinumab 300 mg Q2W (SUNSHINE, N=85) (SUNRISE, N=81)

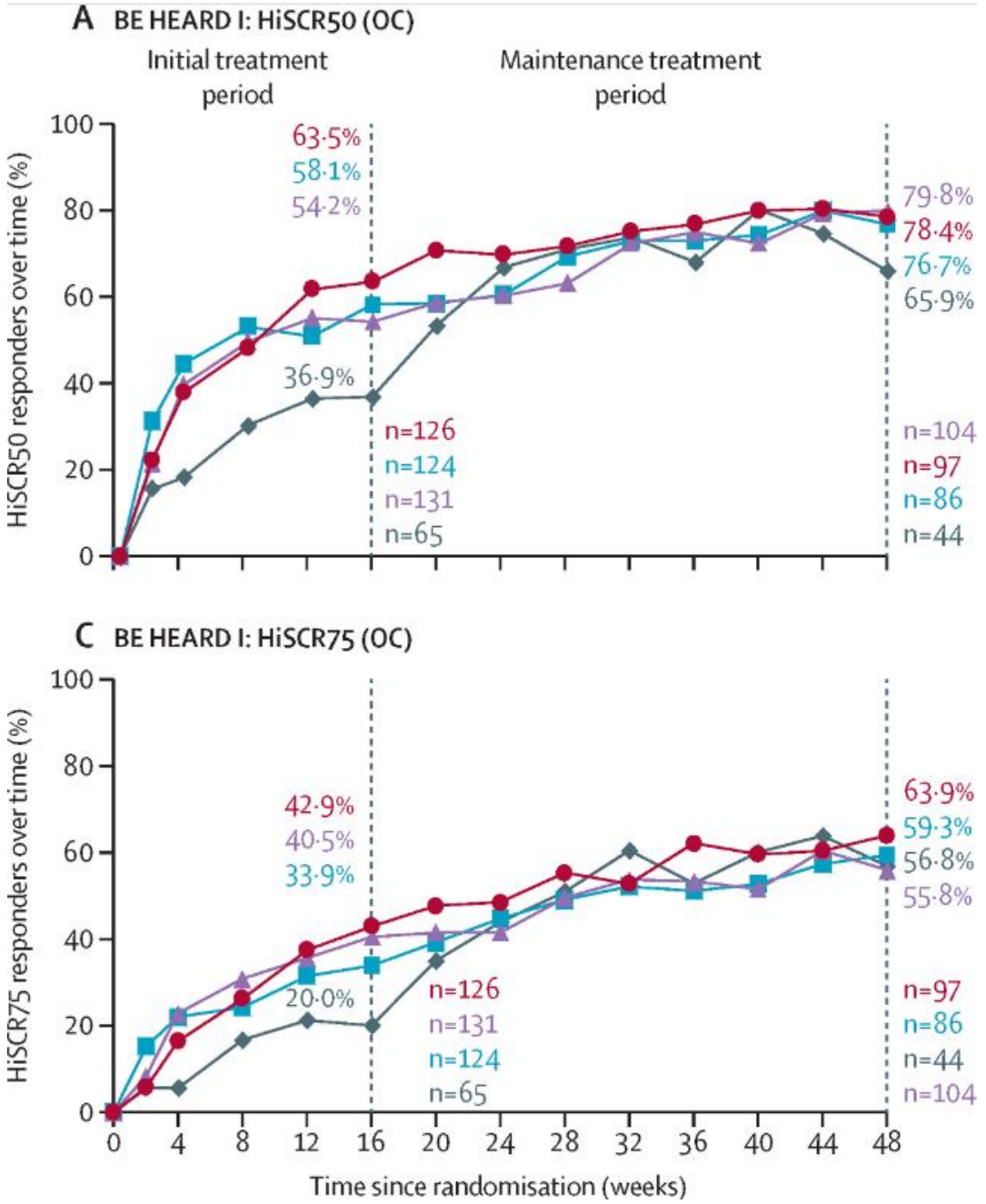
Placebo–Secukinumab300 mg Q4W (SUNSHINE, N=87) (SUNRISE, N=86)

Adapted from Kimball A, et al. 2023. **Week 52 graph values taken from Data on File.** Dashed lines represent patients switching from placebo at Week 16. Data for baseline to Week 16 are based on the primary/secondary estimand, multiple imputation from Week 16 and observed data for Week 18 to 52. HiSCR, hidradenitis suppurativa clinical response; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks.

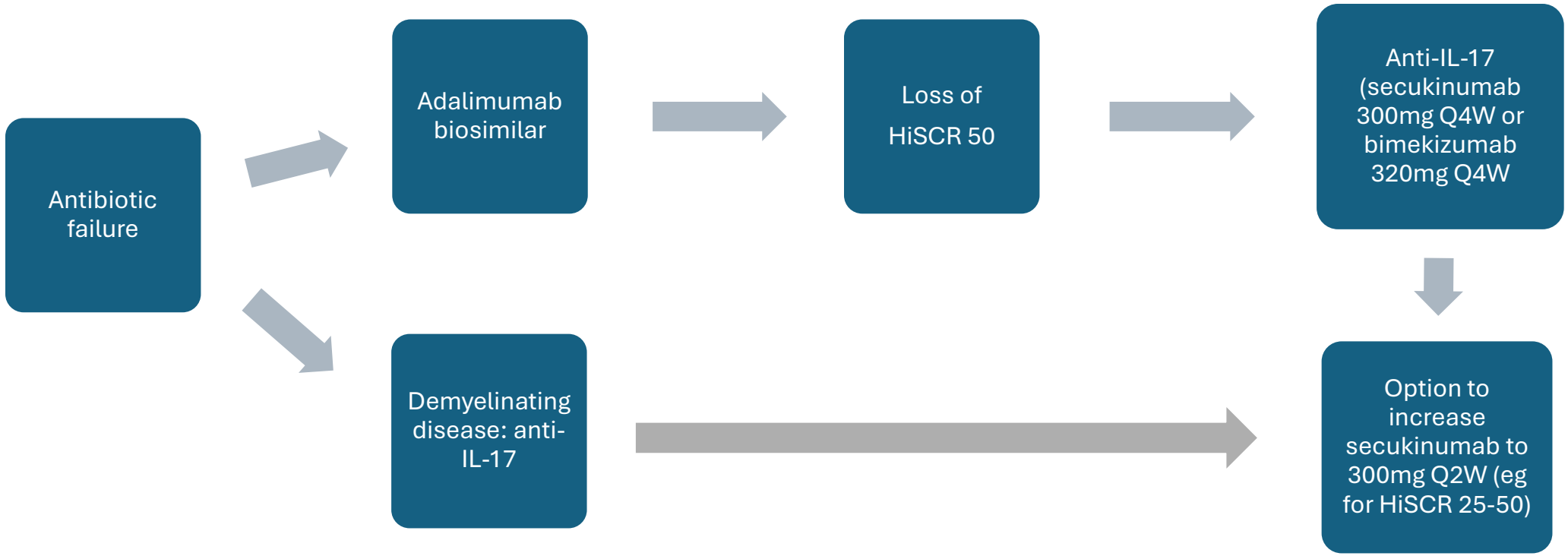
1. Kimball AB, et al. *Lancet.* 2023;401:747–761; 2. Kimball AB, et al. Late breaking presentation at EADV; 7–10 September 2022; Milan, Italy and online; 3. Data on file.

Bimekizumab

- Kimball AB et al. Lancet 2024
- Anti-IL 17 A and F. Subcutaneous
- Phase III RCT. n= 1,014 BE HEARD 1&2
- 2:2:2:1 randomisation
  - Bimek 320mg Q2W
  - 320mg Q2W to week 16 then Q4W
  - Q4W
  - Placebo then Q2W
- 1ary outcome HiSCR at week 16
- 7 new cases of IBD (0.7%)



Anti-IL-17 therapies



Treat to target:
Oral treatment ladder alongside Biologic therapy

- Biologic therapy may provide insufficient response
- Response to biologics may be lost (secondary failure)
- Oral therapy can be added to regain sufficient response
- Oral treatment ladder can be ascended concomitantly, eg
    - Clindamycin & rifampicin
    - Metformin/ spironolactone
- Many HS patients not sufficiently controlled on monotherapy

Not all treatments discussed here are licensed for the treatment of HS. Please refer to the individual SmPC's.

Real patient case study from speaker's clinical experience with permission

Anti-androgen: Spironolactone

- Case series evidence[1]
- Anti-androgen. Females only
- Well tolerated
- Consider 100mg OD (single tablet)
- Baseline U&Es and LFTs
- Avoid other K^+ elevating therapies; monitor K^+ in older patients

[1]Golbari NM, et al. J Am Acad Dermatol 2019 Jan;80(1):114-119.

Metformin

- **Case series evidence for efficacy in HS as anti-androgen[1]**
- **Management of concomitant conditions***

- Type 2 diabetes
- Metabolic syndrome (off-label)
- PCOS (off-label)

- **Additional considerations**

- Modified release available (500mg / 1g may be cheaper than 750mg)
- Possible GI side effects
- Monitoring – consider annual blood tests to check for megaloblastic anaemia due to B12 deficiency

- **Future role for GLP-1 agonists?**

- Case reports of semaglutide/ liraglutide. Main issue = availability

Not all products discussed on this slide are licensed for the treatment of HS. Please refer to the individual SmPC's for further information

*Recommendation R17 (GPP). BAD guidelines for the management of HS, 2018.

1) Jennings L, et al. J Dermatolog Treat 2020 May;31(3):261-263.

Deroofing

Combination therapy: Biologic plus surgery

- 42-year-old female
- BMI 34, nicotine vape
- HS localised to axillae, R > L
- No response to clind-rif
- Adalimumab commenced – IHS4 score reduced from 18 to 4 (still one draining tunnel)
- Wide excisional surgery, adalimumab continued
- 8 weeks post op recovery nearly complete
- Shoulder abduction improved cf pre-op

Speaker's own case study images. Reproduced with permission. Copyright retained by Cardiff & Vale UHB.

HS surgery & biologic: evidence

- SHARPS randomised trial
- Bechara F et al 2021
- 206 HS patients requiring wide excision
- Randomised to adalimumab or placebo
- Commenced 12 weeks prior to surgery
- Risk of post-op complications the same
- Adalimumab group had lower HS activity

Treat to target:
Treatment sequencing

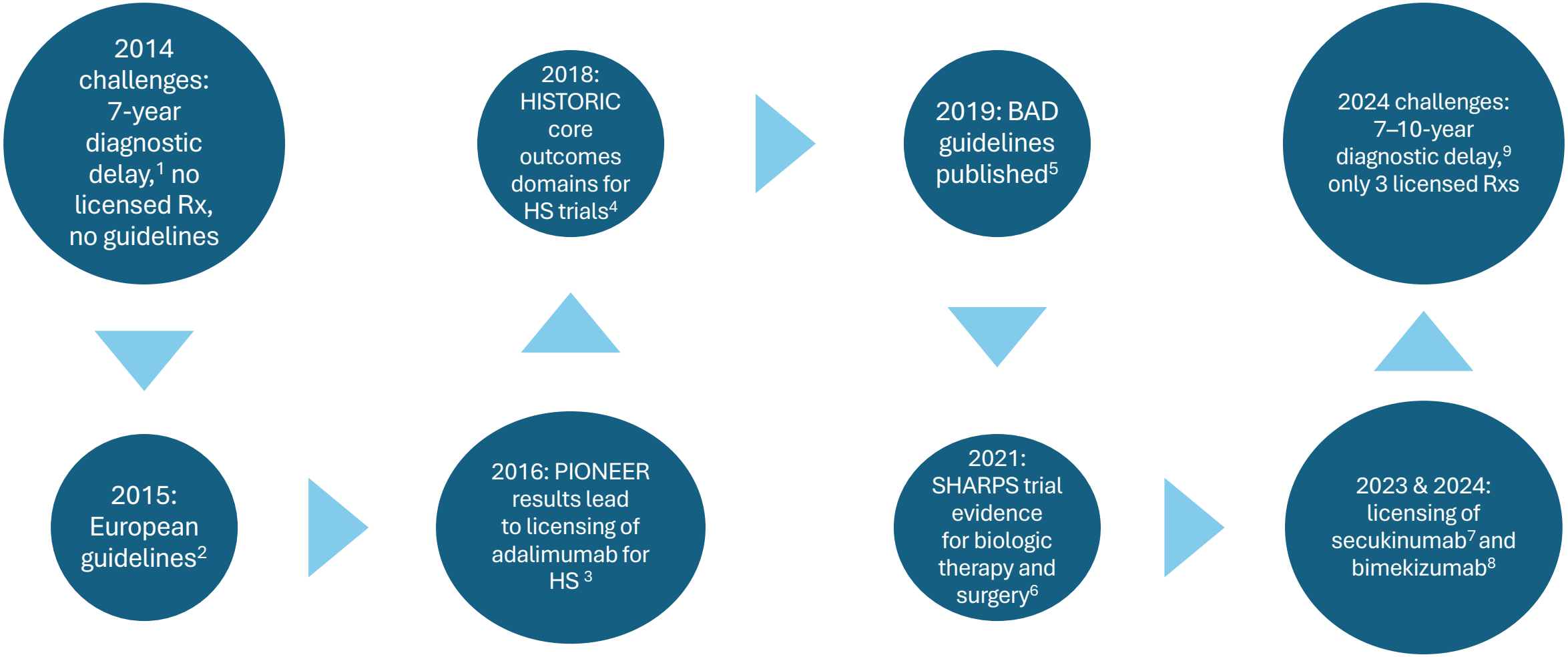
- Severe HS, 8 regions involved
- IV ertapenem, via home service, 1g daily, 8/52
- Oral pred 40mg OD, reducing by 5mg/ week
- Adalimumab commenced
  - HiSCR 50 after loading doses
  - Secondary loss of efficacy after 6/12
- Switched to secukinumab
  - HiSCR 50 achieved
  - Addition of spironolactone and oral antibiotics

Multidisciplinary Management

H-STRONG*

- UK and Ireland HS registry and prospective cohort study
- Adults and children
- Pilot phase 2025
- Adalimumab biosimilar and standard therapy control arms
- Biorepository
- Centres receive their own data for audit purposes
- Collaboration with other registries for specific projects

Please consult the relevant Summary of Product Characteristics before prescribing.
*Based on speaker's own experience.
HS=hidradenitis suppurativa.



Please consult each individual Summary of Product Characteristics before prescribing.

BAD=British Association of Dermatologists; HS=hidradenitis suppurativa; NICE=National Institute for Health and Care Excellence; Rx=treatment.

1. Saunte DM, et al. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546–1549; 2. Zouboulis CC, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619–644; 3. Kimball AB et al. N Engl J Med 2016; 375: 422-34. 4. Thorlacius L, et al. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):642–650; 5. Ingram JR, et al. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1009–1017; 6. Bechara FG, et al. *JAMA Surgery*. 2021;156(11):1001–1009; 7. Kimball AB, et al. *Lancet* 2023;401(10378):747–761; 8. Kimball AB et al. Lancet 2024; 403: 2504-2519; 9. Garg A, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):366–376.

Questions?

ingramjr@cardiff.ac.uk

Behandling med imiquimod vid basalcellscancer, 25 års erfarenhet

Jan Eklind

Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream

Karl R. Beutner, John K. Geisse, Donita Helman, Terry L. Fox, Angela Ginkel, Mary L. Owens,

,

Journal of the American Academy of Dermatology,

Volume 41, Issue 6,

1999,

Pages 1002-1007,

ISSN 0190-9622,

https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70261-6.

(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962299702616)

Abstract: Background: Basal cell carcinoma (BCC) responds to interferon therapy. Imiquimod is a cytokine and interferon inducer. Objective: This randomized, double-blind pilot trial evaluated the safety and efficacy of imiquimod 5% cream versus vehicle in the treatment of BCC. Methods: In this population of 35 patients with BCC, 24 received imiquimod 5% cream and 11 received vehicle cream in 1 of 5 dosing regimens for up to 16 weeks. Six weeks after treatment, an excisional biopsy of the target site was performed. Results: BCC cleared (on the basis of histologic examination) in all 15 patients (100%) dosed twice daily, once daily, and 3 times weekly; in 3 of 5 (60%) patients dosed twice weekly; 2 of 4 (50%) dosed once weekly; and in 1 of 11 (9%) treated with vehicle. Adverse events were predominantly local reactions at the target tumor site, with the incidence and severity of local skin reactions declining in groups dosed less frequently.

Conclusion: Imiquimod 5% cream shows clinical efficacy in the treatment of BCC. (J Am Acad Dermatol 1999;41:1002-7.)

Successfull Treatment for Multiple Superficial Basal Cell Carcinoma Using Imiquimod 5% Cream-A Case Report

Jan Eklind, Peter Lidbrink, Department of Dermatology, Huddinge University Hospital, S-141 86 Stockholm, Sweden

Imiquimod stimulates interferon-α and other cytokines and is shown to have a broad anti-tumor effect in animal studies. A double blind pilot study has shown total/partly clearance of BCC in man.

Background

We report an otherwise healthy 72 year-old Caucasian man who had had multiple superficial basal cell carcinomas (BCC) since 1965.

His sister and uncle also have multiple superficial BCC, but he had no known immune defect or immunosuppressive treatment.

He has had approximately 2–3 various surgical procedures each year, mostly ordinary excisions and he subsequently developed a syringes- and operation-phobia. Since the patient refused any surgical procedures, he was referred from the Department of Plastic Surgery at Karolinska Hospital, where they had done three excisions and taken one punch biopsy. One excision showed residual of BCC in the left eyebrow. The punch biopsy lateral to the left eyebrow showed multifocal growth of superficial BCC. He also had several lesions on the trunk. When we first saw him in December 1999 he had a total of 29 clinically visible superficial BCC, the majority on the trunk. The earlier pathological findings were matching. A non-invasive treatment was desirable and possible with imiquimod 5% cream (Aldara™).

Procedure

To start with, the patients 29 lesions were treated three times a week by a nurse. After four applications he reacted with itch, redness and even shallow ulcerations. The treatment was paused for one week. After 8 weeks most of the lesions were significantly reduced and some still ulcerated.
He was treated for a total of 16 weeks.

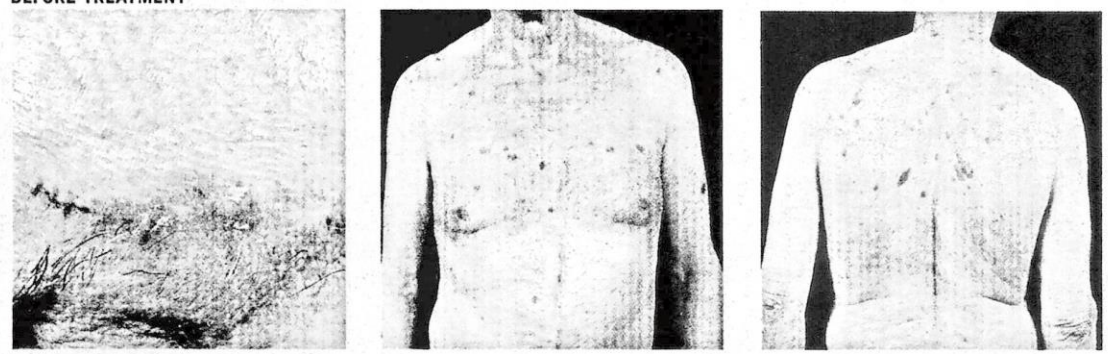
Follow-up

We saw him again after four weeks. All treated areas were slightly erytematous. He accepted four punch biopsies of which one revealed rests of BCC. Clinical follow-up at 4, 6, 8 and 12 months showed no signs of recurrences of the treated lesions.

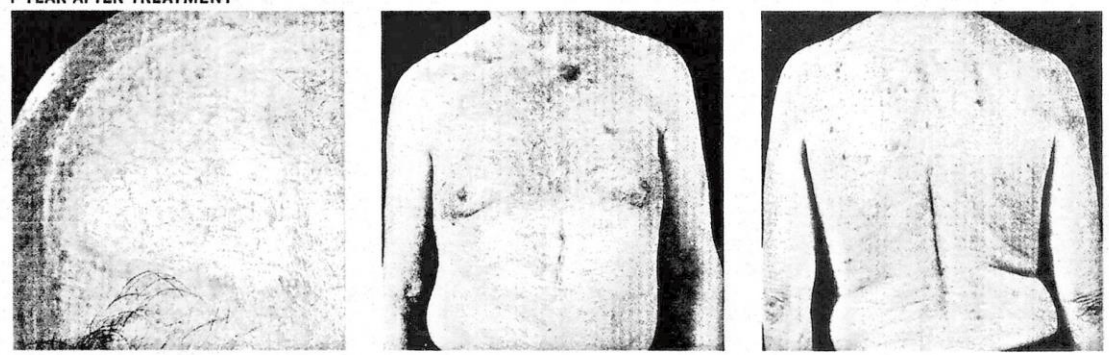
Conclusions

A man with a history of multiple BCC was successfully treated with local imiquimod, which seems to be a good alternative treatment modality.

BEFORE TREATMENT



1 YEAR AFTER TREATMENT



References

Beutner KR; Geisse JK; Helman D; Fox TL; Ginkel A; Owens ML
J Am Acad Dermatol 1999 Dec; 41 (6): p1002-7
Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream.

Marks R; Gebauer K; Shumack S; Amies M; Bryden J; Fox TL; Owens ML
J Am Acad Dermatol 2001 May; 44 (5): p807-13
Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results of a multicenter 6-week dose-response trial.

Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe.

Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, Munzel U.

Eur J Dermatol. 2008 Nov-Dec;18(6):677-82. doi: 10.1684/ejd.2008.0519. Epub 2008 Oct 27. PMID: 18955210.

Imiquiod vid nBCC

Huang CM, Kirchhof MG.

Topical Imiquimod as a Treatment Option for Nodular Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review.

J Cutan Med Surg. 2020 Sep/Oct;24(5):495-503. doi: 10.1177/1203475420931770. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527151.

- **Results:**
- Thirty-nine publications, totaling 738 lesions, revealed a 77.4% (335/433 lesions) clinical and 72.9% (390/535 lesions) histological clearance rate.
- Regimens ranged from once daily 2 days a week to twice daily 7 days a week.
- Average treatment duration was 8.81 (±3.49) weeks.
- There was a 1.80% recurrence rate after an average follow-up period of 13.03 (±15.09) months.

Curettage + imiquimod vid nBCC

Neville JA, Williford PM, Jorizzo JL.

Pilot study using topical imiquimod 5% cream in the treatment of nodular basal cell carcinoma after initial treatment with curettage.

J Drugs Dermatol. 2007 Sep;6(9):910-4. PMID: 17941362.

Curettage + imiquimod nBCC

- **Abstract**
- **Background:** Nodular basal cell carcinoma (nBCC) is the most common cutaneous malignancy and studies assessing the use of topical imiquimod 5% cream as a monotherapy in the treatment of nBCC have resulted in less than optimal clearance rates.
- **Objective:** This pilot study was designed to evaluate the efficacy of imiquimod 5% cream on nodular basal cell carcinoma lesions after initial treatment with curettage.
- **Methods:** After obtaining informed consent, 17 nBCCs on 15 patients were included in this institutional review board-approved, open-label study with initial treatment using curettage without electrodesiccation followed by once-daily application of imiquimod 5% cream 5 times per week for 6 weeks. The area was excised and examined histologically 6 weeks after cessation of imiquimod cream.
- **Results:** All 17 lesions (100%) showed no histologic evidence of residual tumor on the post-treatment excision. Local site reactions necessitating a rest period from medication application were experienced by most patients (67%), but the majority of patients stated that they would choose this treatment modality over excision if they developed a subsequent tumor.
- **Conclusion:** Imiquimod 5% cream appears to be an effective treatment method for nodular basal cell carcinoma if combined with curettage prior to application.

Sinx KAE, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJL, Arits AHMM, Mosterd K.

Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma: One-year results of a noninferiority, randomized, controlled trial.

J Am Acad Dermatol. 2020 Aug;83(2):469-476. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.053. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32320773.

- Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma: One-year results of a noninferiority, randomized, controlled trial
- Results
- One hundred forty-five patients were randomized: 73 to the curettage and imiquimod cream group and 72 to the surgical excision group. The proportion of patients free of recurrence after 12 months was 86.3% (63/73) for the curettage and imiquimod group and 100% (72/72) for the surgical excision group.

Tack för mig.

Jan.eklind@hotmail.com

Brachyterapi för maligna hudtumörer

Gregori Margolin

Karolinska Universitetssjukhuset

Introduktion

Nationellt vårdprogram

Incidensen av hudcancer av icke-melanomtyp, dvs basalcells- och skivepitelcancer (BCC och SCC) har ökat med 60% i Sverige under de senaste 10 åren .

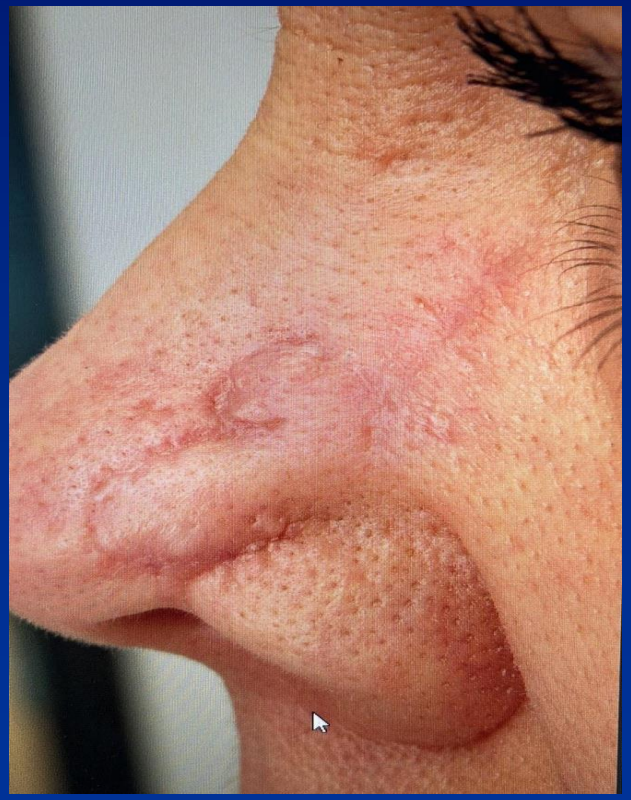
Sedvanlig kirurgi är problematisk när tumören sitter i känsliga delar av ansiktet och leder alltför ofta till återfall och/eller kosmetiskt dåliga resultat medan väntetider till avancerad sk Mohs kirurgi är långa.

Hälften av de drabbade riskerar en ny primärtumör inom 5 år, varav 80% uppkommer i ansiktet och 90% är < 20 mm i diameter med tjocklek av några mm .

BRACHYTHERAPY

Conquering Cancer
The First 100 Years

Nästa steg efter kirurgi
?



Onkologisk behandling
SCC/BCC
Nationellt vårdprogram

Brachyterapi kan ges som enda behandling eller i kombination med extern strålbehandling. Det finns inga randomiserade studier och metoden finns inte tillgänglig på alla sjukhus i Sverige.

Enligt nyligen publicerade rekommendationer från GEC-ESTRO ACROP (Groupe Européen de Curiethérapie - European Society of Therapeutic Radiology and Oncology - Advisory Committee on Radiation Oncology Practice) talar dock befintliga data för att behandlingsmetoden är effektiv, väl tolererad och att den ger begränsade biverkningar

Brachyterapi

Brachyterapi (från det grekiska ordet brachys som betyder "kort avstånd"), även kallat **inre strålbehandling**, eller **behandling med förseglad strålkälla**.

EN form av RADIOTERAPI DÄR EN STRÅLKÄLLA PLACERAS INUTI ELLER INTILL DET OMRÅDET SOM SKA BEHANDLAS

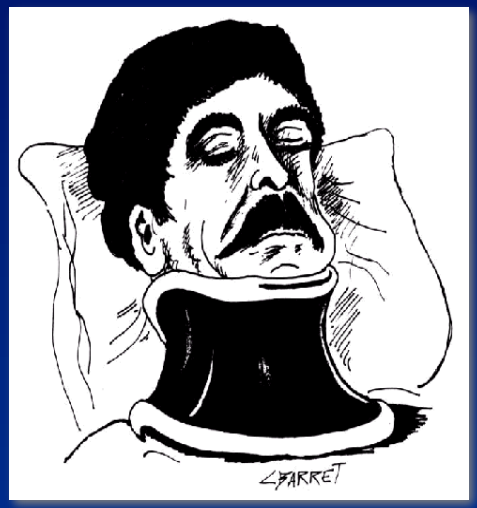
Kort historik

- Upptäckt av radium (Marie and Pierre Curie 1898)

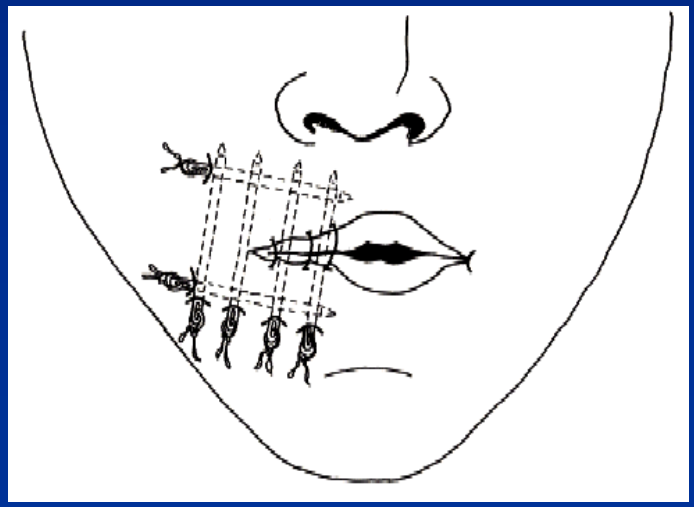
- Första brachyterapibehandlingen av basalcellscancer på näsa 1903
- Stockholm, Radiumhemmet

  332 pat. 1911 , 742 pat.1914

Kort historik



- Behandling med radiumnålar startade i början av 1900-talet.



Brachyterapiapparat Ir192

Metod/Patientflöde

- Beslut om behandling tas på multidisciplinär tumörkonferens. Applikatorer av ”Valencia-typ” (Elekta AB; Stockholm, Sverige) används, dessa finns i diametrar 20 mm och 30 mm, är återanvändningsbara och används tillsammans med dosplaneringssystemet Oncentra Brachy (Elekta AB, Stockholm, Sverige).

- Behandlande onkolog ritar in behandlingsområdet på patienten, tumördjupet bestäms med hjälp av dermatologiskt ultraljud. För fixering av applikator till behandlingsområdet används metallarm samt individuellt utformad vakuumkudde och mask.
- 5 Gy i 8 fraktioner.

Tekniker

- Interstitiell
- Kontaktterapi (Valenscia applikator)
- Kontaktterapi/moulds

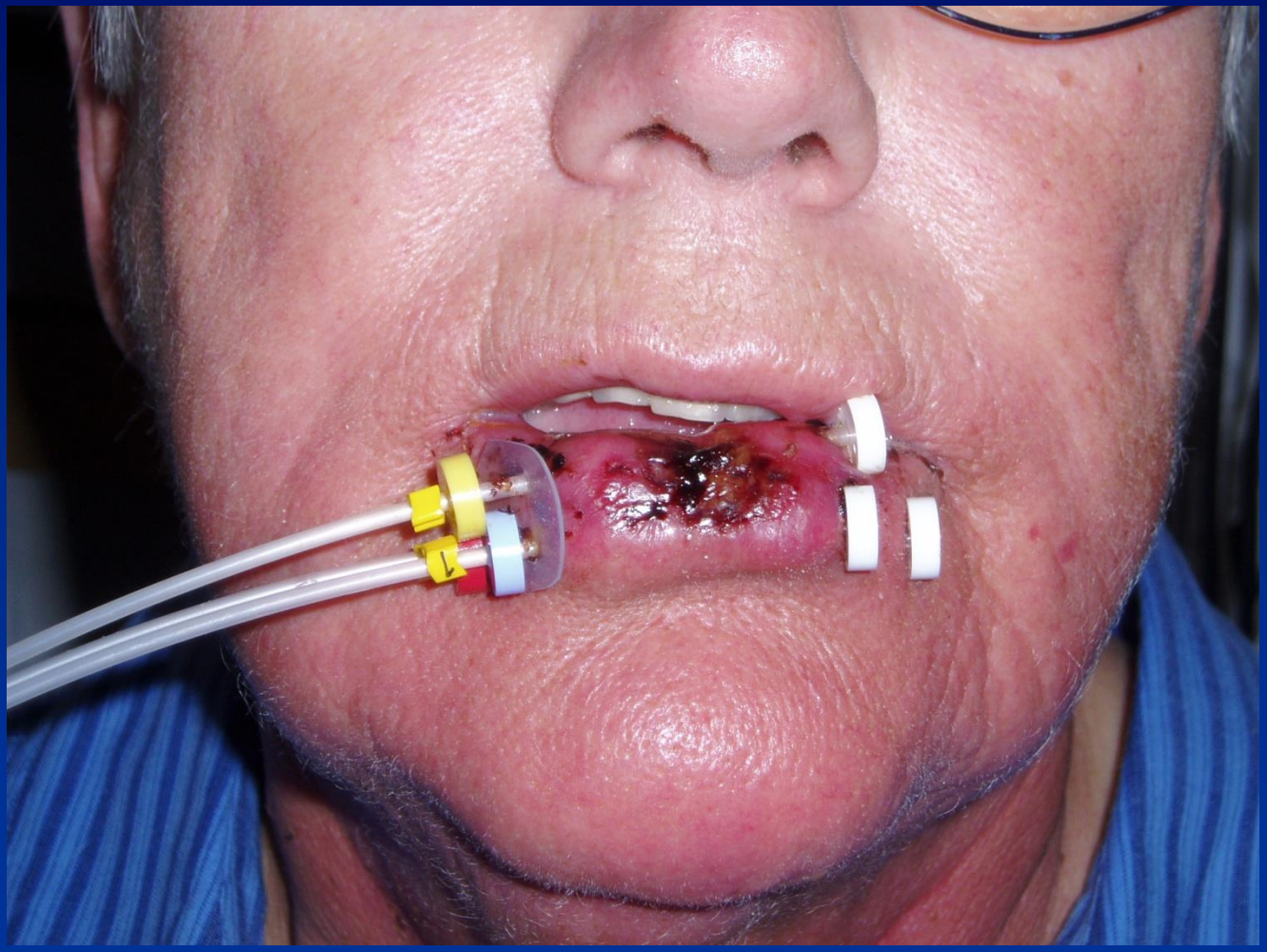
Skivepitelcancer

Skivepitelcancer

Brachyterapi

Behandling

Implantation under behandling

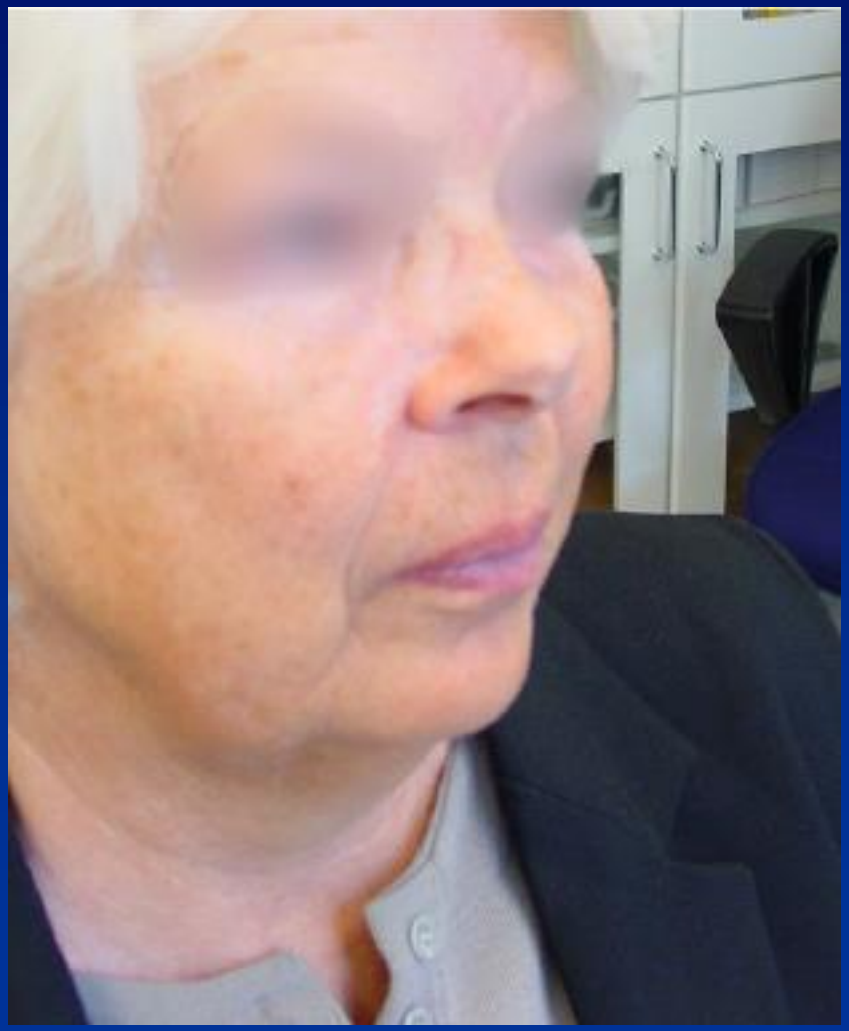


4 veckor efter brachyterapi

3 år efter brachyterapi

Recidiv av basalcellscancer

2 år efterr behandling



Skivepitelcancer

Skivepitelcancer implantation

4 veckor efter brachyterapi

2 år efter behandling

Kontakt brachyterapi

Applicator placement

Skin brachytherapy applicators

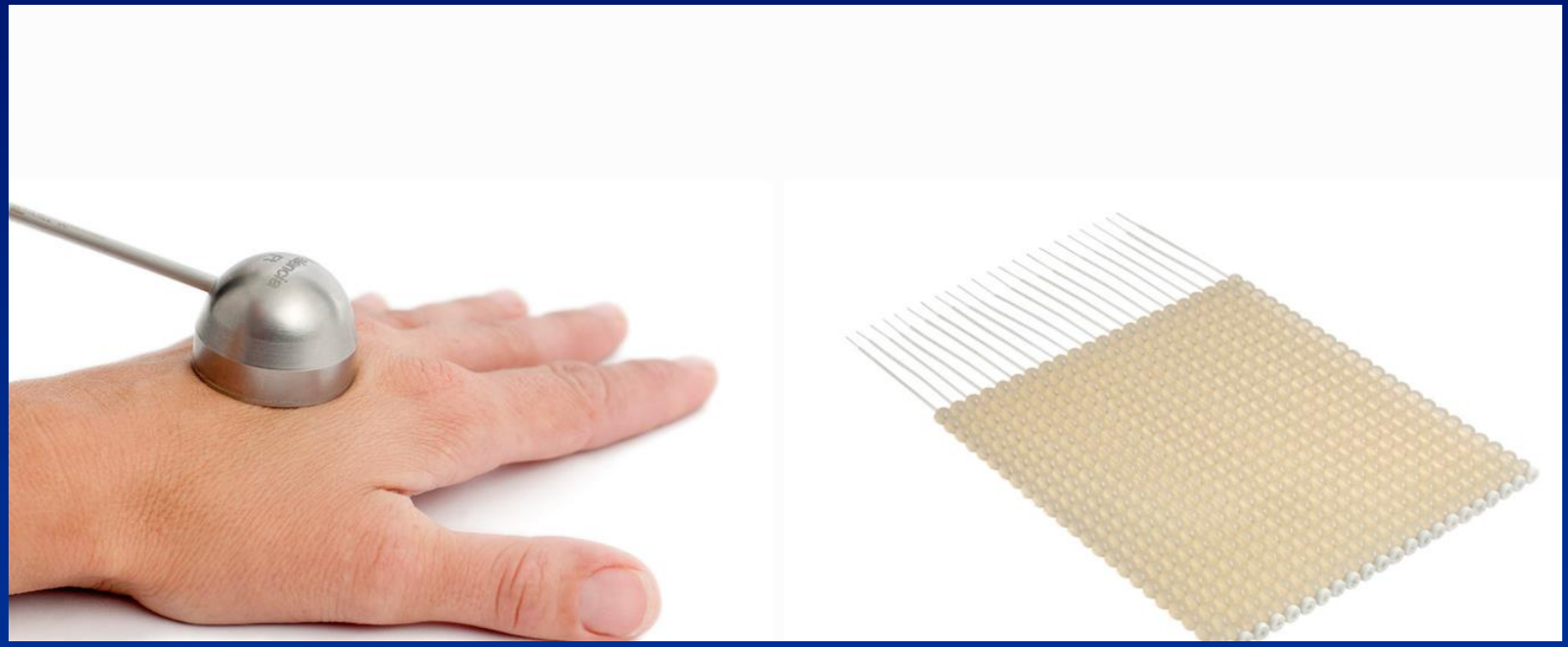
Valencia skin applicator

- Non-invasive contact treatment option
- Unique flattening filter for homogeneous and controlled dose coverage for skin cancer cells

Freiburg Flap

- Adaptable for large and curved anatomies
- Easy to resize to match treatment area
- Consistent thickness for reproducible dosimetry

Kontakt brachyterapi



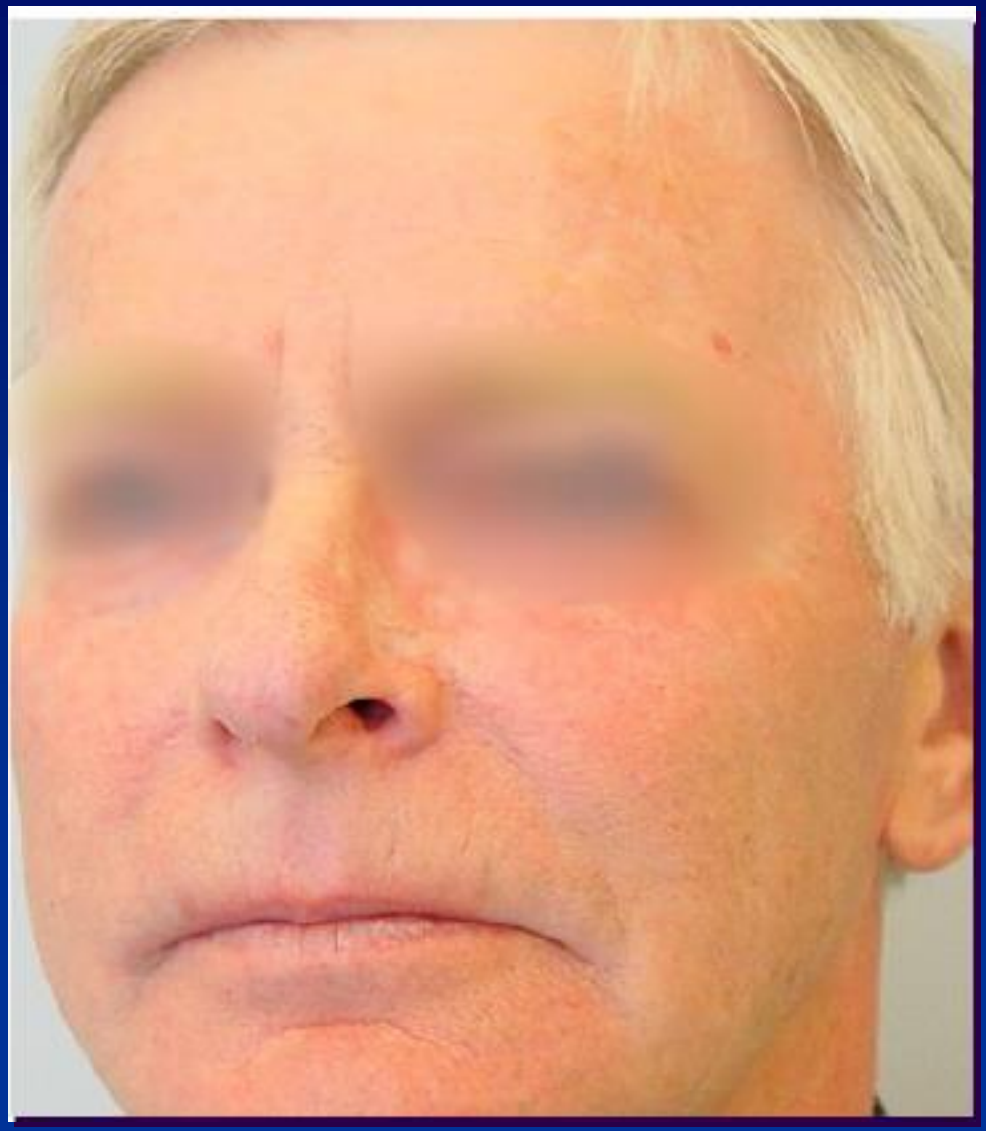
Valencia applikator fixering på plats

Valencia applicator

Basalcellscancer

Kontakt brachyterapi
Valencia applikator

Basalcellscancer 2 år efter brachyterapi

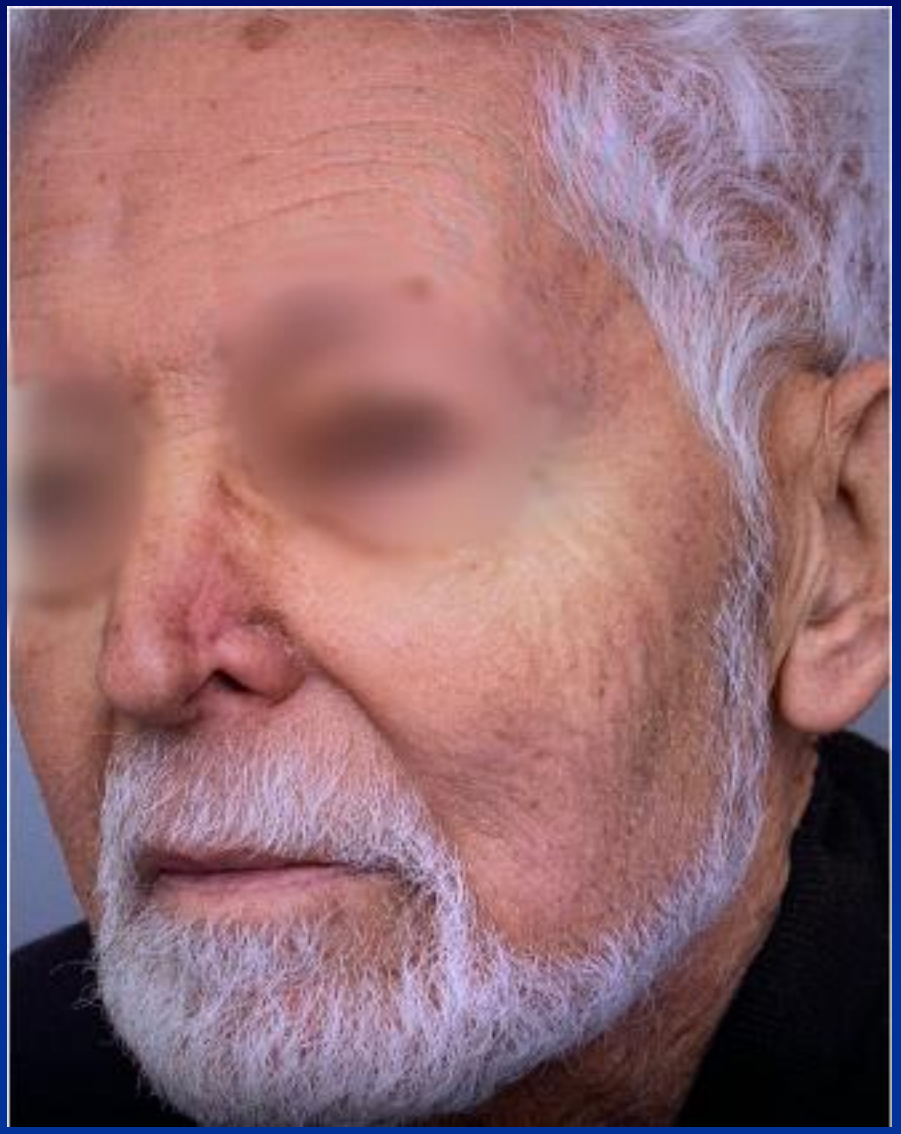


Skivepitelcancer
Recidiv

Kontakt BT
Valencia applikator

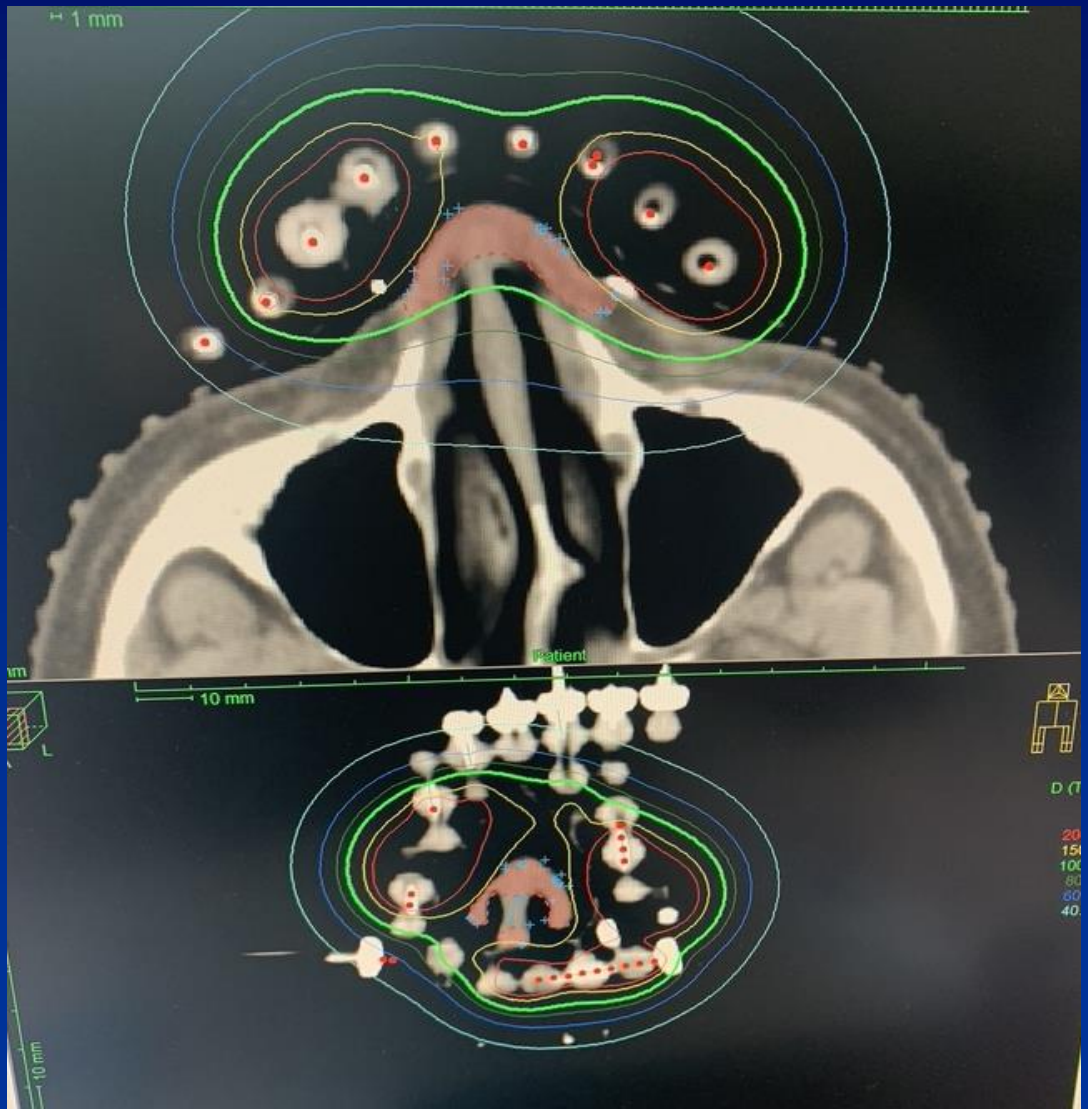
2 veckor efter behandling

6 månader efter behandling



Basalcellscancer

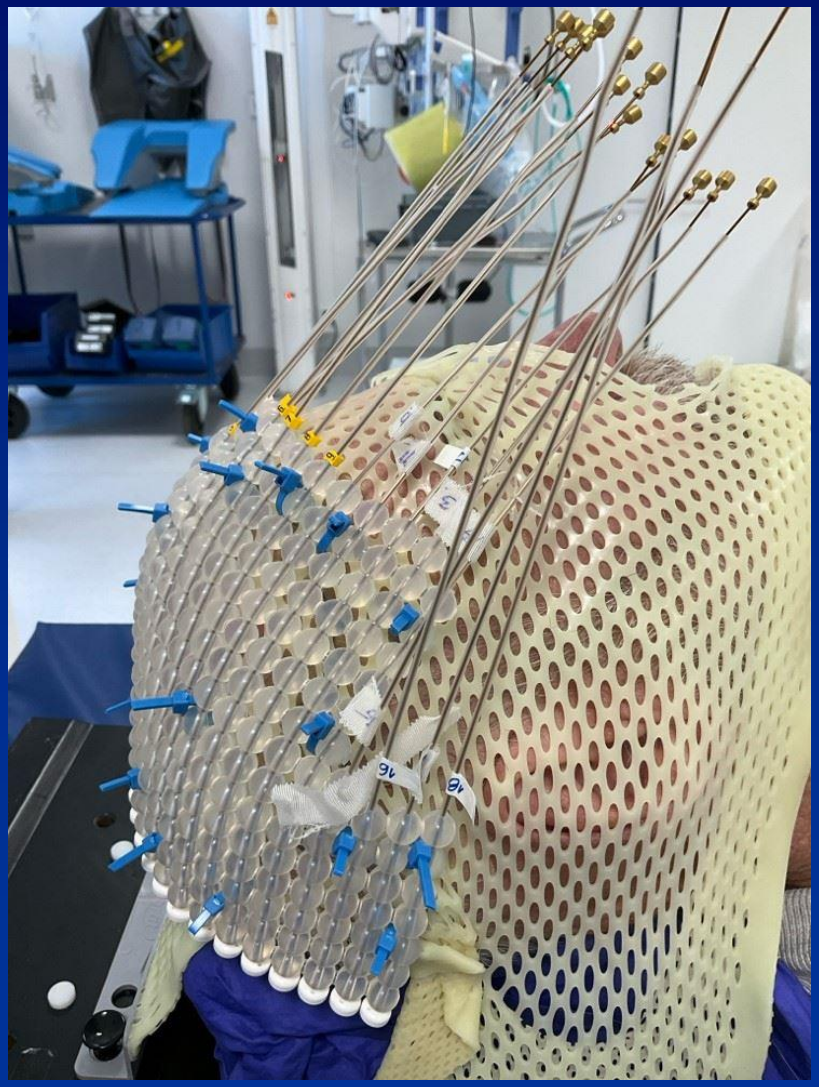
Dosplanering



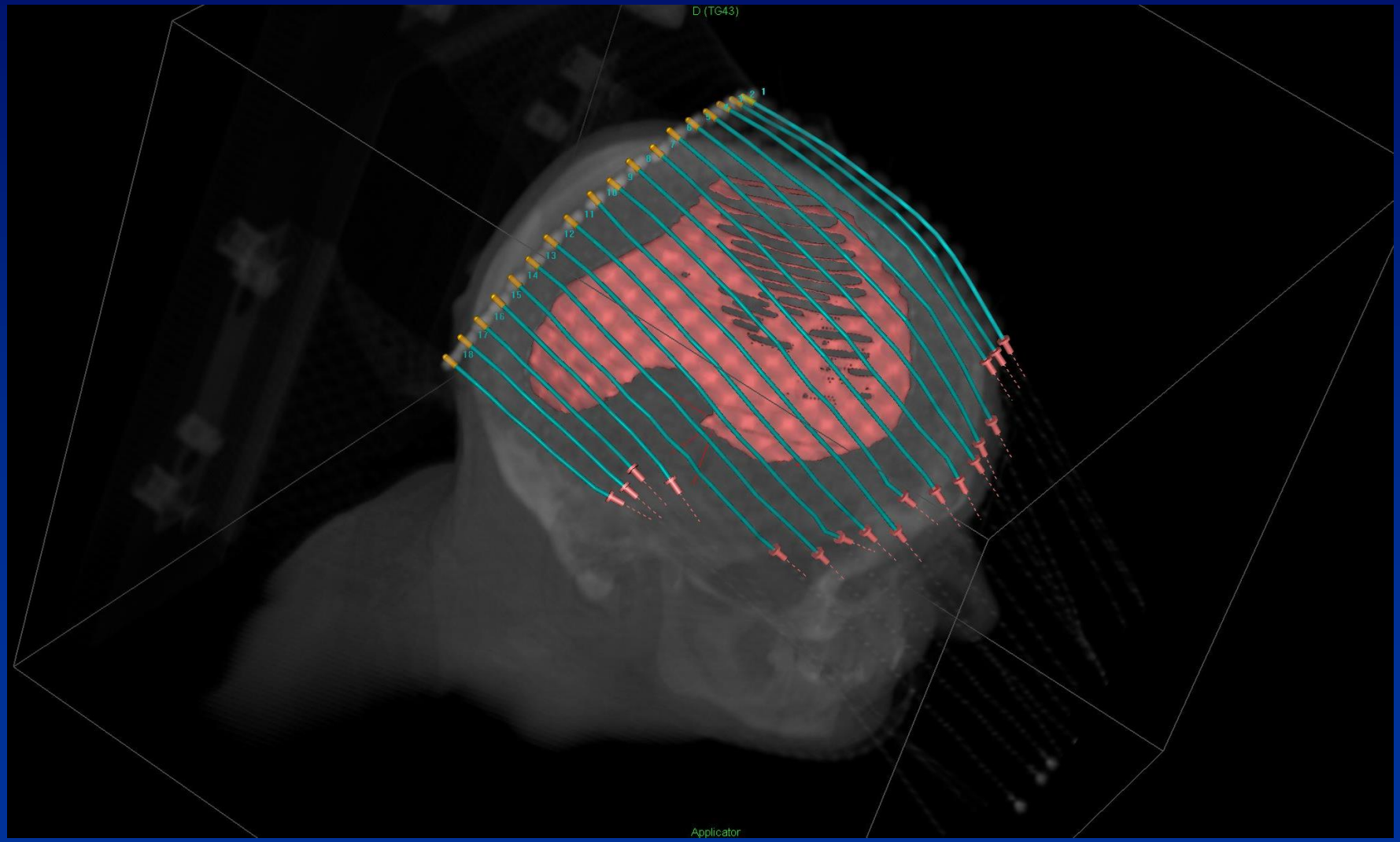
BCC, 3 månader efter behandling

Recidiv av skivepitelcancer

Skräddarsydd termoplastisk mask med BT katetrar



Dosplanering
Freiburg flap



3 månader efter behandlig

Brachytherapy kan/ kommer att användas som ett alternativ till Grenz/Bucky -behandlingar.

"High-risk" tumors of the lip treated with external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: Long-term outcome

Claes Mercke MD, PhD[1,2] | **Signe Friesland MD, PhD**[1,2] | **Anders Berglund PhD**[3] | **Gun Wickart Johansson MD**[1,2] | **Gregori Margolin MD, PhD**[1,4] | **Michael Gubanski MD, PhD**[2,5] | **Einar Björgvinsson MD**[1,2] | **Josef Nilsson MSc**[6]

[1]Department of Head, Neck, Lung and Skin Cancer, Theme Cancer, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

[2]Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

[3]Epistat Epidemiology and Statistics Consulting, Uppsala, Sweden

[4]Division of ENT Diseases, Department of Clinical Sciences, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

[5]Department of Radiation Oncology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

[6]Department of Medical Radiation Physics and Nuclear Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Correspondence
Claes Mercke, Department of Head, Neck, Lung and Skin Cancer, Theme Cancer, Karolinska University Hospital, 17176 Stockholm, Sweden.
Email: clas.mercke@regionstockholm.se

Section Editor: Adam S. Garden

Abstract

Background: Radiotherapy is a well-established treatment for lip cancer, with external radiotherapy (EBRT) or brachytherapy (BT).

Methods: This study evaluated outcome, tumor control, and aesthetics, for 101 patients with carcinoma of the lip, not suitable for surgery, treated with combined EBRT and BT.

Results: Squamous cell carcinoma was seen in 78 patients, basal cell carcinoma in 15, and other histologies in 8 patients. Tumors were advanced: 73% in category T2-T4. Local control at 3 and 5 years was 89%. Local failure appeared in 4/56 patients (7%) with primary RT compared to 7/45 (16%) in those with prior surgery, regional recurrence in 5 patients. Toxicity was mild. Cosmetic outcome, 87 patients evaluated, was bad for 9/40 patients with upfront surgery compared to 1/47 for primary RT patients ($p = 0.003$). Seven patients died from lip cancer (7%), three with originally N+ disease (43%).

Conclusions: Combined EBRT and BT could be considered for lip tumors not candidates for surgery.

KEYWORDS
brachytherapy, head and neck surgery, lip cancer, oncologic outcomes, radiotherapy

Brahyterapi kontra extern strålbehandling

- Kortare behandlingstid 1 v jfr 6 v
- Dos distribution
  - Högre dos till tumören
  - Lägre dos till omgivande frisk vävnad
- Större förutsättningar till bot – mindre biverkningar

Sammanfattning

- Tidiga fall av icke-melanom hudcancer utgör för närvarande en stor belastning på sjukvårdssystemen.

- Kontaktbrakyterapi är icke invasiv och en jämförelsevis enkel strålbehandlingsform som röner allt mer intresse internationellt.

- De externa applikatorer som används kan vara något svåra att anpassa till de mest kurvade delarna av ansiktet och lösningar med individuellt utformade 3D printade applikatorer är värda att undersöka vidare

Sammanfatnig

Primär brachyterapi bör övervägas som ett alternativ till kirurgi när kirurgi inte är indicerad eller bedöms orsaka stor sjuklighet, främst vid tumörer lokaliserade på läpp, näsvinge eller ytteröra, men kan även övervägas vid ögonnära tumörer.

Strålbehandling av lokalt avancerad tumör rekommenderas när kirurgisk resektion bedöms som problematisk.

Postoperativ strålbehandling bör övervägas efter icke-radikal kirurgisk resektion där ytterligare kirurgi bedöms orsaka stor sjuklighet eller kosmetisk påverkan.

Brachyterapi kan leverera strålning till tumören med en hög grad av precision och samtidigt minimera skador på frisk omgivande vävnad.

Pigmenteringar i huden och patologens svar

Iva Johansson, Ph.D.
Överläkare Klinisk patologi

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Hudkvast

Nationella vårdprogramsgruppen för malignt melanom

Agenda

Normala melanocyter

Hyperpigmenteringar

Melanocytära tumörer

MPATH-Dx 2.0

3 fallpresentationer

Melanocyter = pigmentproducerande celler

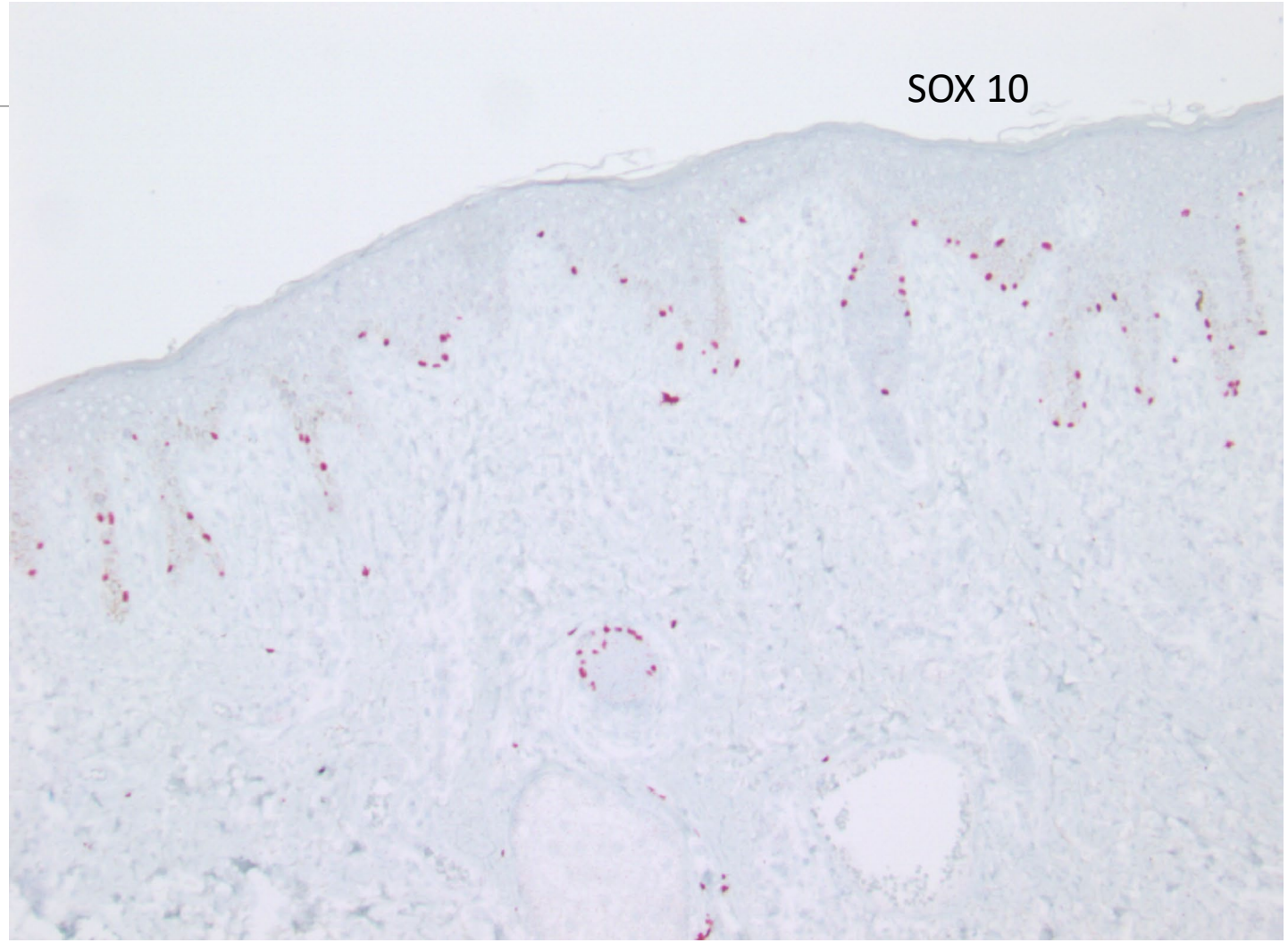
Epidermis

Hårfolliklar

Inneröra

Meninger

Uvea



Melanocyter *biologisk funktion*

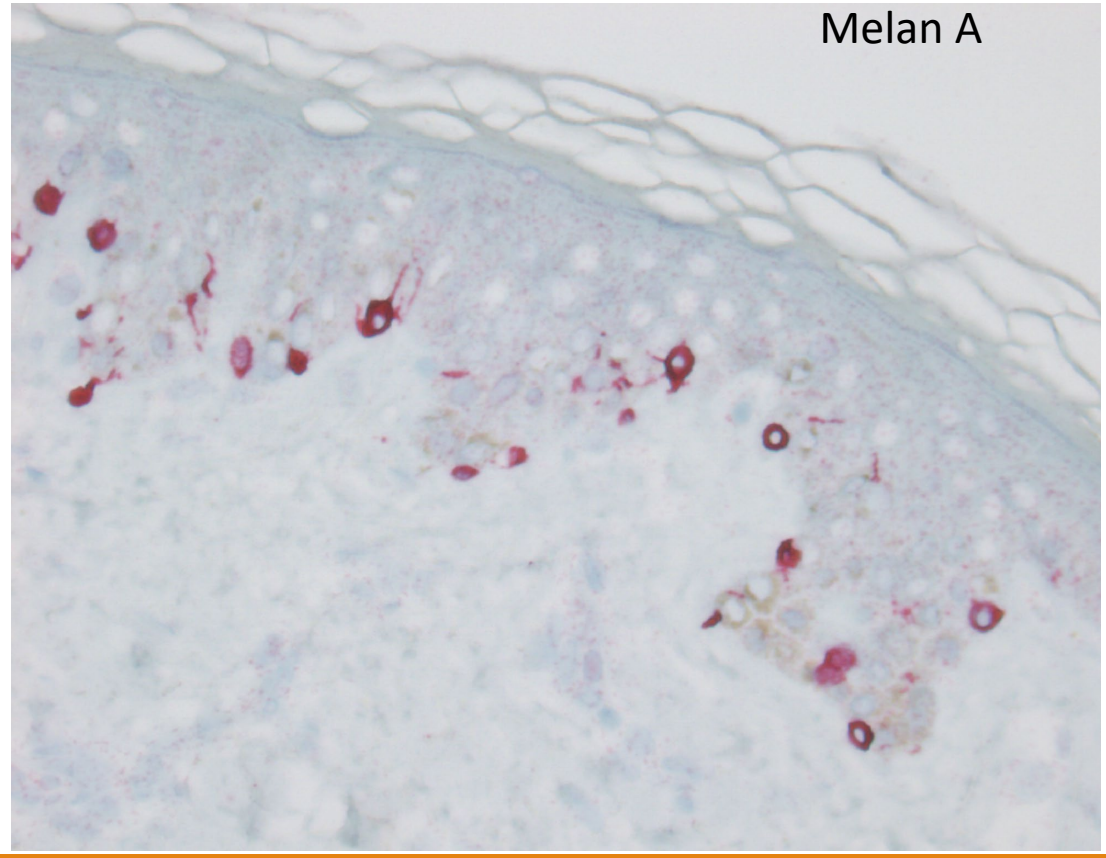
<u>Syntes av melanin och transfer av melaninet till keratinocyter</u>

Lokaliserade i basala epidermis

Dendritiska utskott

Kontaktinhibition

Proliferationsarrest



1. Hyperpigmenteringar

EPIDERMAL HYPERPIGMENTERING

Ephelis

Solar lentigo

Mucosal melanos (genital melanos)

Café au lait spot

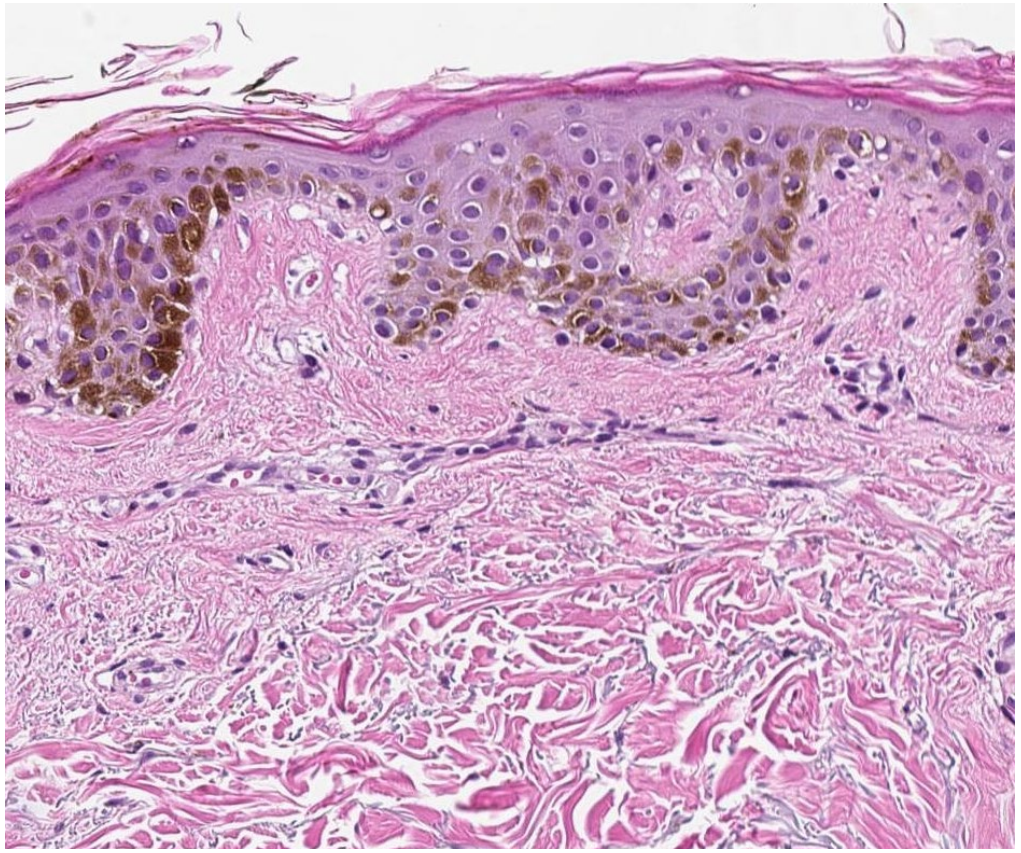
Beckers nevus

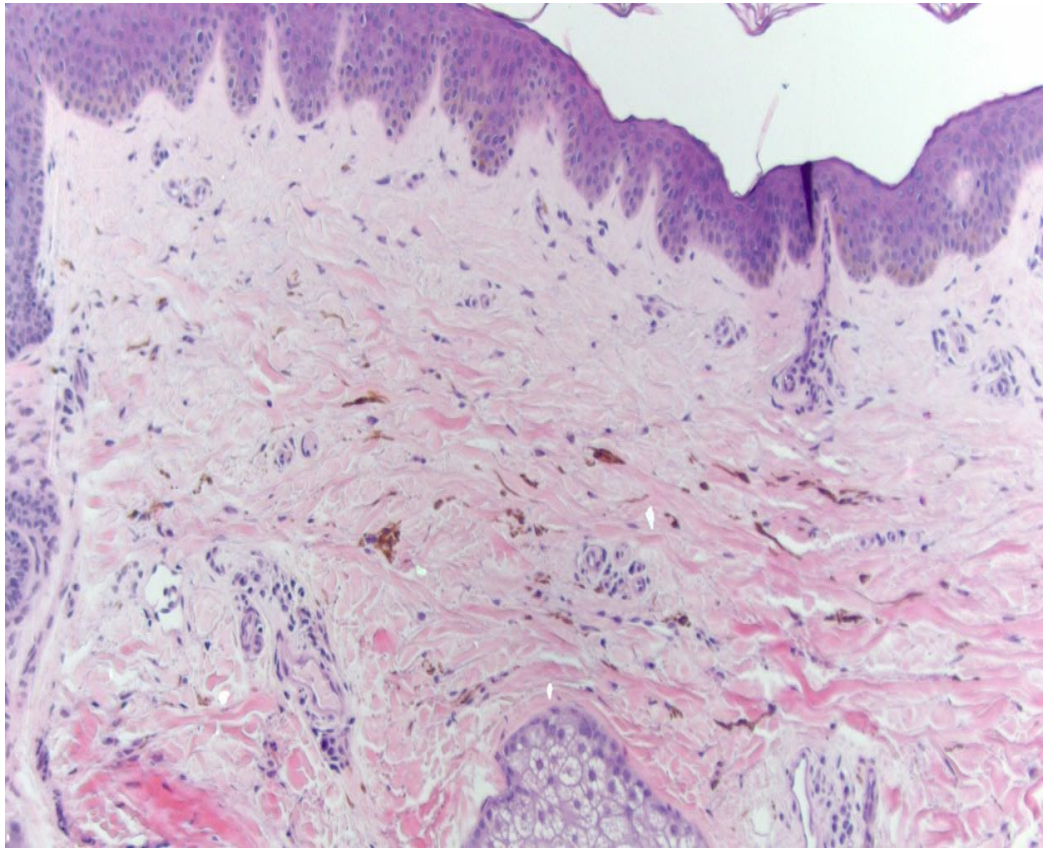
DERMAL MELANOCYTOS

Nevus av Ota, Ito, Hori

Mongolfläck

Hyperpigmentering och dermal melanocytos





2. Melanocytära tumörer

Neoplastiska lesioner med DNA mutationer eller fusioner

20000 gener

UV ljus den viktigaste etiologiska faktorn

Tumörens mutationsbörda TMB

BRAF V600E

NRAS Q61R

GNAQ

GNA11

BAP1

APC

CTNNB1

KIT

proteinkinasfusioner

WHO klassifikation av melanocytära tumörer 5:e upplaga (2022)

9 grupper/pathways av melanocytära tumörer (pathway I och II är de vanligaste i Sverige)

Onkogenaktivering med bevarad funktion i tumörsuppressorgener leder till naevi

Ytterligare mutationer och förlust av kontroll från **tumör suppressorgener** resulterar i intermediära lesioner eller malignt melanom

WHO klassifikation av melanocytära tumörer 5:e upplaga (2022)

Melanomas arising in sun-exposed skin	**Pathway I**: Low-CSD melanoma (including superficial spreading melanoma)
	Pathway II: High-CSD melanoma/lentigo maligna melanoma
	Pathway III: Desmoplastic melanoma
Melanomas arising at sun-shielded sites or without known etiological associations with UV radiation exposure	**Pathway IV**: Malignant Spitz tumour (Spitz melanoma)
	Pathway V: Acral melanoma
	Pathway VI: Mucosal melanoma
	Pathway VII: Melanoma arising in congenital naevus
	Pathway VIII: Melanoma arising in blue naevus
	Pathway IX: Uveal melanoma

Källa: BlueBooksOnline

MPATH-Dx 2.0

Standardiserad rapportering av melanocytära lesioner klass I-IV

Koppla histopatologiska klasser till behandlingsrekommendationer

Minska variabiliteten genom tydligare diagnostiska kriterier

Förbättra kommunikationen med kliniker

MPATH-Dx 2.0

Anpassad till WHO 5:e upplaga av klassifikationen av hudtumörer

Fokus på biologisk potential och behandingsrekommendationer

Speglar moderna begrepp: melanocytom och intermediära lesioner

Class	Risk of tumor progression	progression, No. per population	Treatment recommendation	Examples[a]
0	NA	NA	Consider repeat biopsy	Nondiagnostic or unsatisfactory
I: low grade	Very low risk for continued proliferation and progression to invasive melanoma	1 in 10 000 to 1 in 100 000	No further treatment[b]	Common acquired nevi, no atypia
				Congenital nevi, no atypia
				Atypical and dysplastic nevi, low-grade atypia[c]
				Common blue nevi
II: high grade	Low risk for progression to invasive melanoma	1 in 100 to 1 in 1000	Re-excision with margins <1 cm[b]	Atypical and dysplastic nevi, high-grade atypia[c]
				Spitz nevi, tumors or melanocytomas, and atypical variants
				Cellular blue nevi or melanocytomas and atypical variants
				Plexiform or deep penetrating nevi or melanocytomas
				Lentigo maligna
				Melanoma in situ
III: melanoma pT1a	Relatively low risk for local and regional metastasis	1 in 10 to 1 in 100	Follow national guidelines (eg, wide excision with 1 cm margins)[b]	Melanoma AJCC stage pT1a, <0.8 mm Breslow thickness
				Melanoma pT1a lr (low risk)[d]
				Melanoma pT1a[e]
IV: melanoma ≥pT1b	Moderate to increased risk for regional or distant metastasis	1 in 2 to 1 in 10	Follow national guidelines (eg, wide excision with 1-2 cm margins[b] and consideration of sentinel lymph node staging and other therapies)	Melanoma AJCC stage pT1b or greater, ≥0.8 mm Breslow thickness

[b] tumör i resektionsytan

From: **Revision of the Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis Classification Schema for Melanocytic Lesions: A Consensus Statement**

Barnhill et al Jama Netw Open 2023

MPATH-Dx 0

<u>Exempel:</u>

Ytlig shave

Partiell biopsi från tumörkant

Tekniska artefakter

Risken för progression kan ej bedömas säkert

Icke-representativt material/otillräckligt

Överväg ny biopsi/excision

MPATH-Dx I

Vanlig nevus, ingen atypi

Kongenital nevus, ingen atypi

Atypiska och dysplastiska nevus med låggradig atypi

Vanlig blå nevus

Spitz nevus * OBS! anpassning i svensk version i NVP**

Mycket låg risk för fortsatt proliferation och progression till invasivt melanom

(1/10000 till 1/100000)

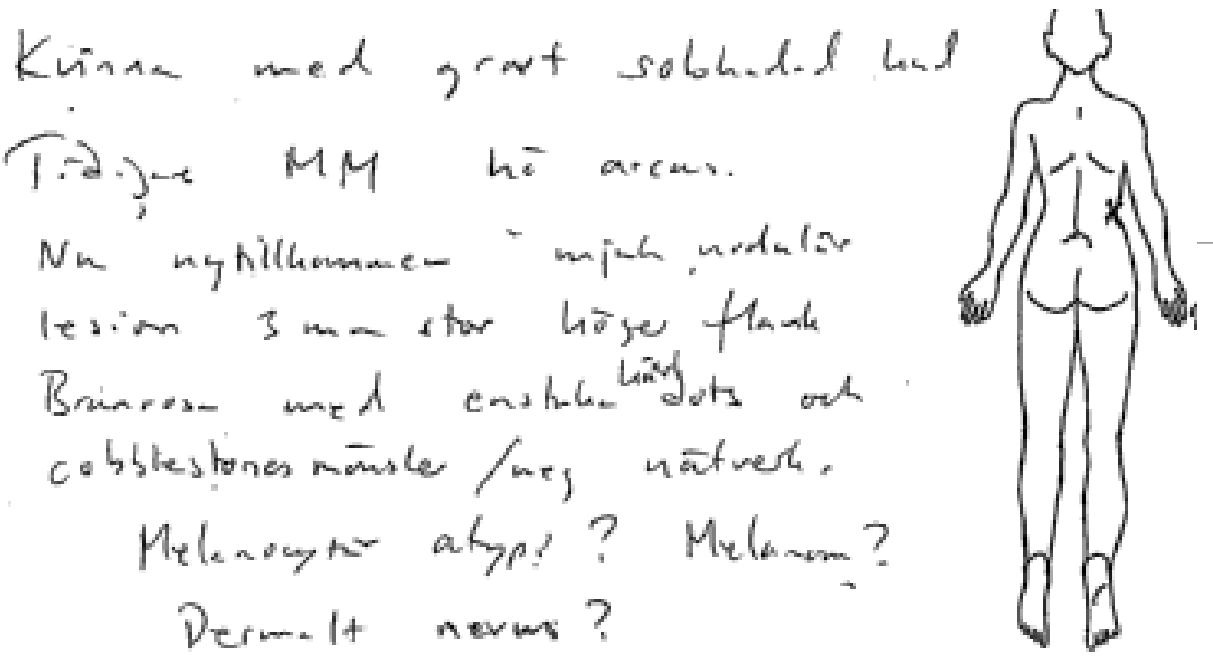
Ingen utvidgad excision vid positiv marginal

Men! Det finns undantag till alla kliniska behandlingrekommendationer.

Kliniskt omdöme och sunt förnuft är mycket viktigt!!

Reexcidera en kliniskt suspekt lesion med positiv marginal om tveksamt huruvida preparatet varit representativt (fel vid provtagning, lab hantering).

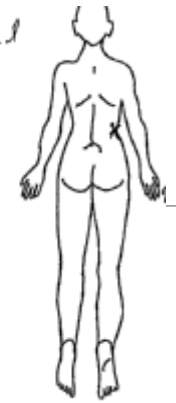
Fall 1

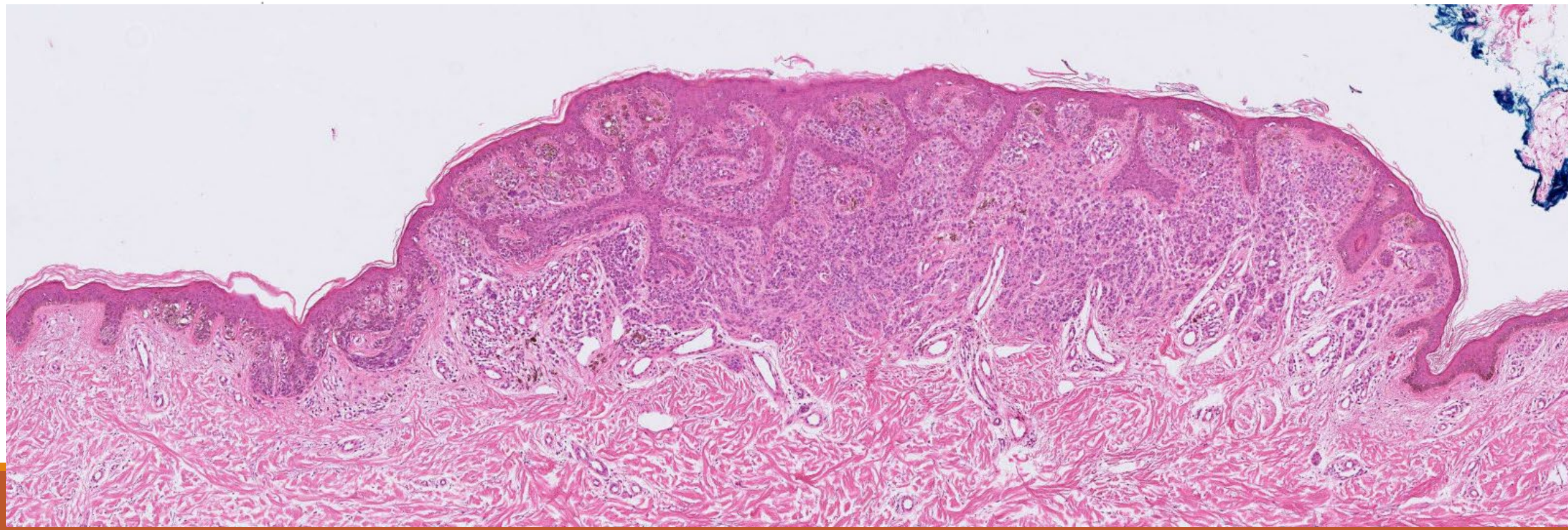


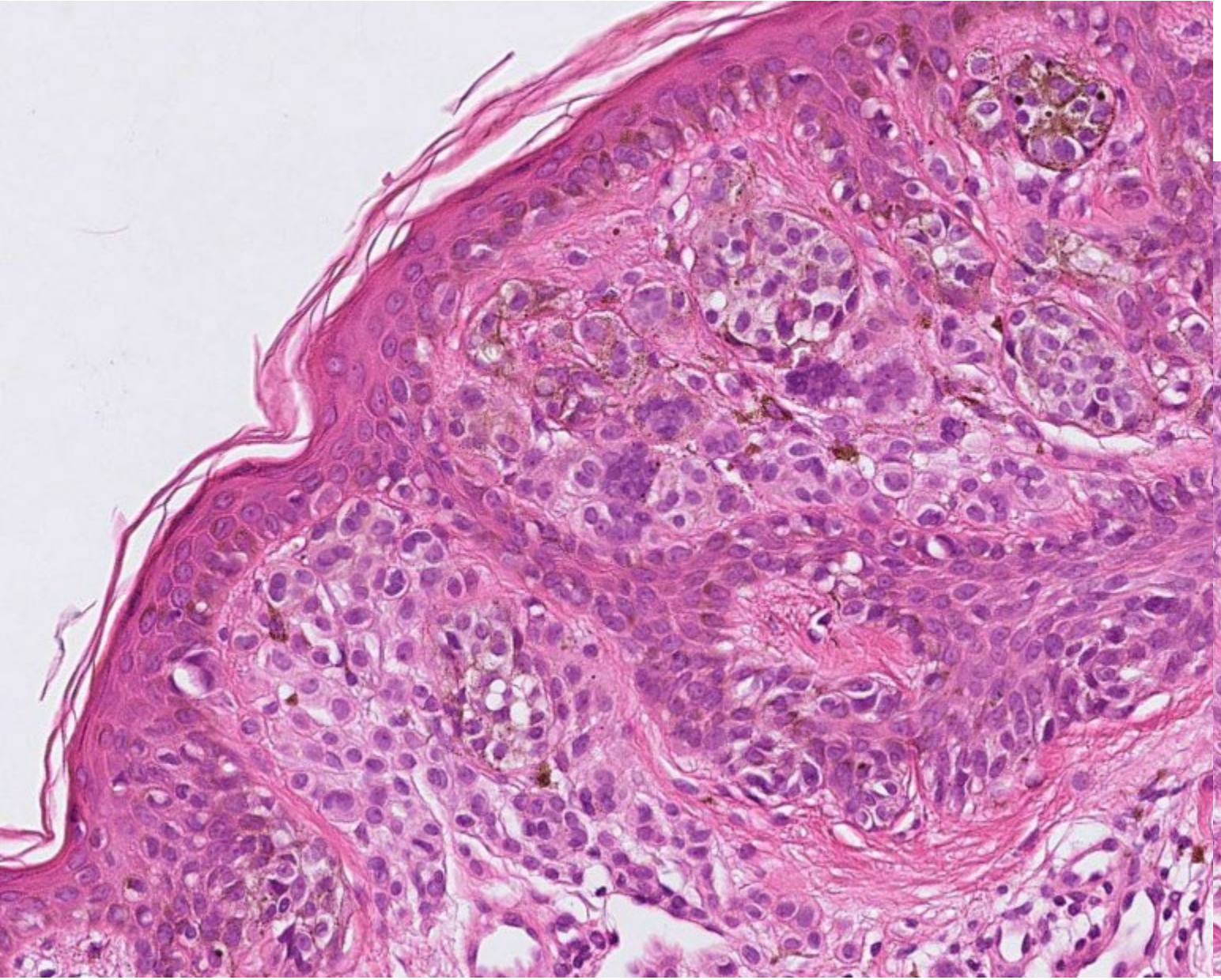
KVINNA FÖDD 1975

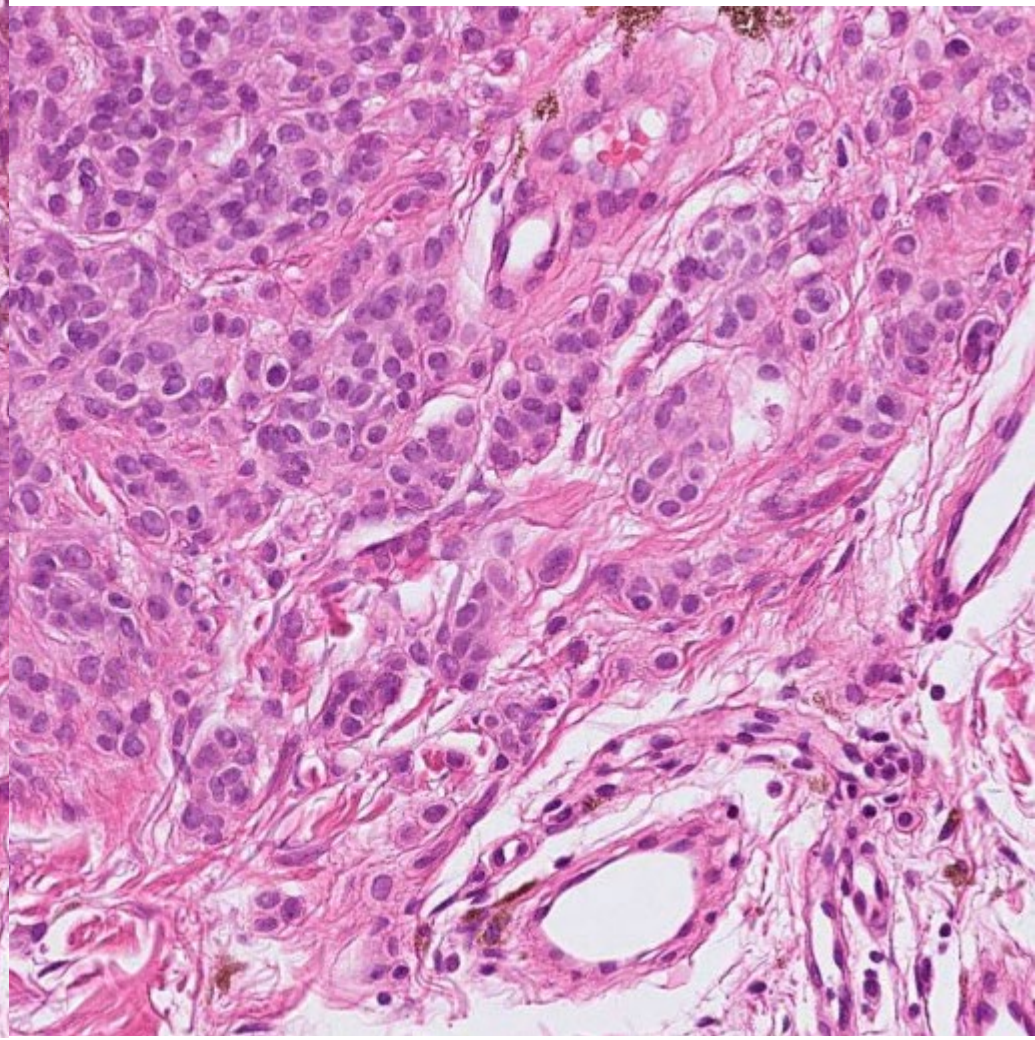
Kvinna född 1975

Kvinna med grovt sobhudad hud
T.f.d. MM hö arcus.
Nu nytillkommen mjuk, nodulär
lesion 3 mm stor höger flank
Brunrosa med enstaka blödpunkter och
cobblestones mönster / neg nätverk.
Melanocytär atyp? ? Melanom?
Dermalt nevus?









Diagnos

Benign melanocytär compoundnevus, radikalt

MPATH Dx klass I

Ingen vidare åtgärd

MPATH-Dx och Spitz och Reed nevus (egentligen MPATH-Dx I) men…

Spitz nevus : junction, compound, dermal utan atypi*

Reed nevus: junction eller compound utan atypi*

Behandlingsrekommendationen i svenska NVP avviker från originalet MPATH Dx 2.0

* Diagnostiken och graderingen av Spitznevi och tumörer har bristande reproducerbarhet och potentiell sample error.

Undantag kan ev. göras: ålder <10-20 år, känslig lokal, klinisk bedömning att materialet är representativt.

Mycket låg risk för fortsatt proliferation och progression till invasivt melanom

($1/10^4$ till $1/10^5$)

MPATH-Dx II

För komplett tabell se bilaga 6
Kvalitetsbilaga för patologi (KVAST)

Höggradigt dysplastisk nevus

Melanom in situ

Spitz melanocytom/AST

Cellulär blå nevus/melanocytom

WNT aktiverat melanocytoma
BAP1 inaktiverat melanocytoma
PEM

Lentigo maligna

Låg risk för fortsatt proliferation och progression till invasivt melanom

(1/100 till 1/1000)

Utvidgad excision <1 cm vid histologiskt positiv marginal/osäker fri marginal

CAVE! Stansbiopsi och shave medför en osäker radikalitetsbedömning

Melanocytom

intermediära neoplasmer mellan nevi och melanom

> 1 mutation och eller fusion

Histologiskt atypiska drag och potential för lokal recurrens

Sekundära mutationer påverkar specifika signalvägar och kan resultera i reproducerbara kliniska och mikroskopiska fenotyper (BAP1 inactivated melanocytoma, Wnt-activated deep penetrating /plexiform melanocytoma , pigmented epitheloid melanocytoma)

Vissa melanocytom (tidigare kallade naevi) har bytt till namn som speglar specifika molekylära aberrationer och deras intermediära status

ex. Wnt-activated deep penetrating /plexiform melanocytoma = DPN

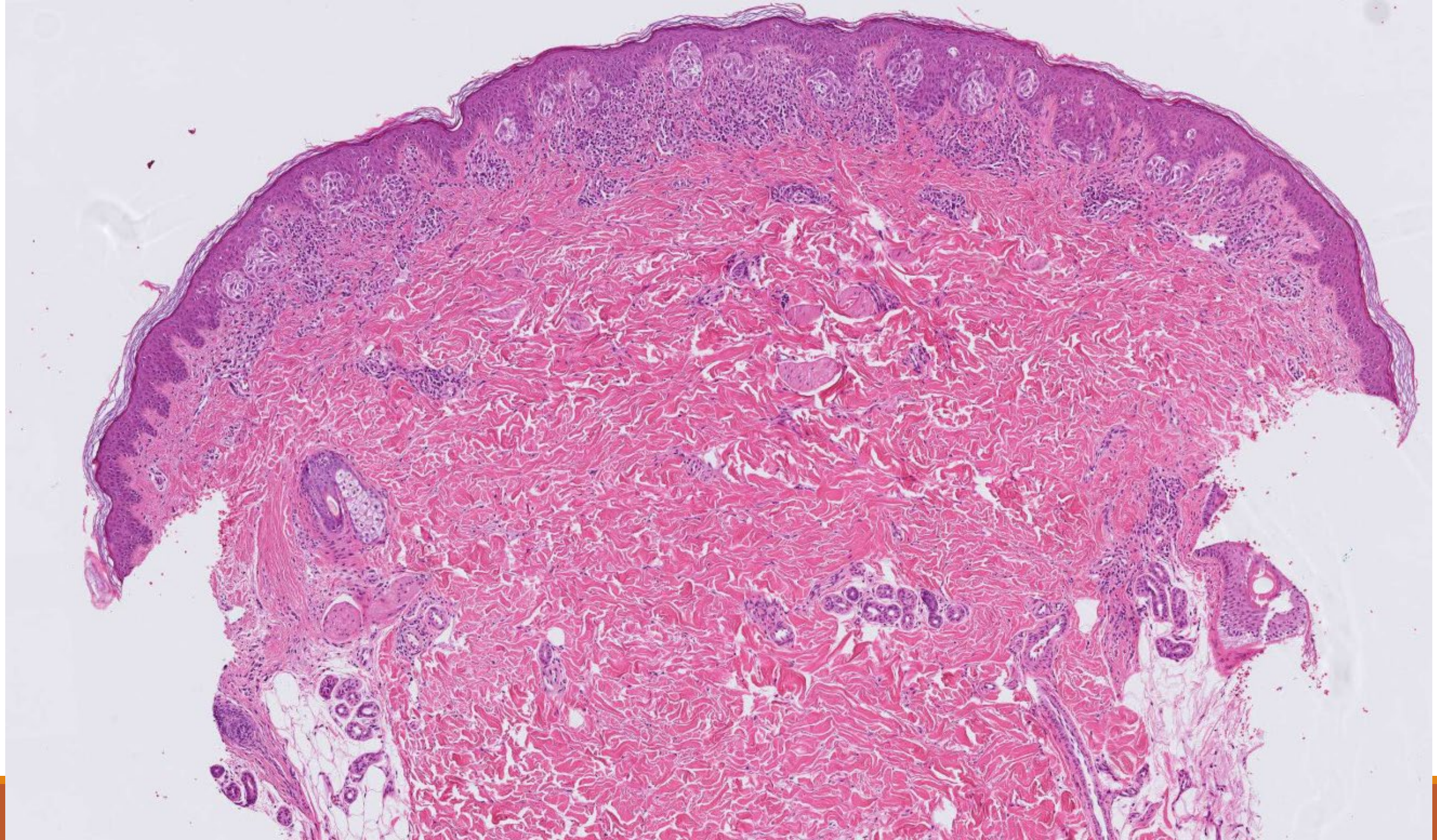
ex. BAP1 inactivated melanocytoma = BAPom

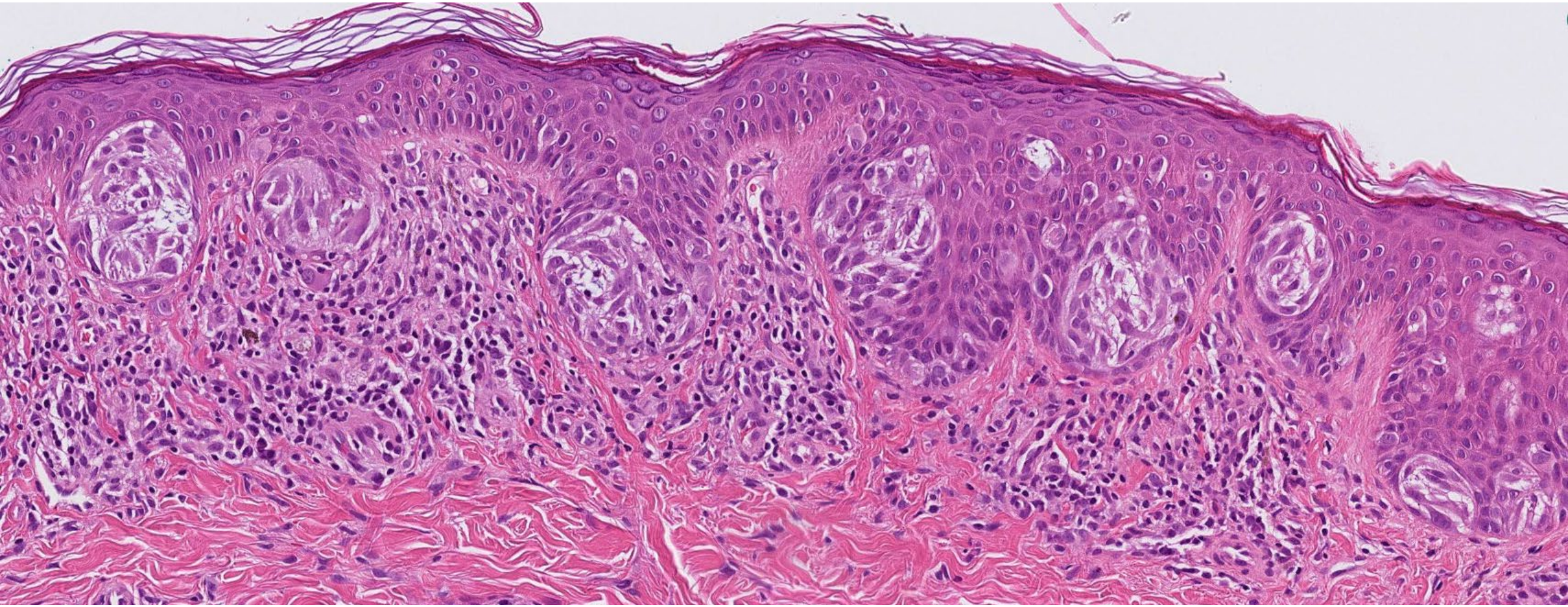
Klinisk data, frågeställning

sedan knappt ett år en rodnad 8 mm relativt platt lesion med dotted vessels i kanterna., tilläxte ganska snabbt (<veckor) spitz naevus? inflammation? annat?

Fall 2

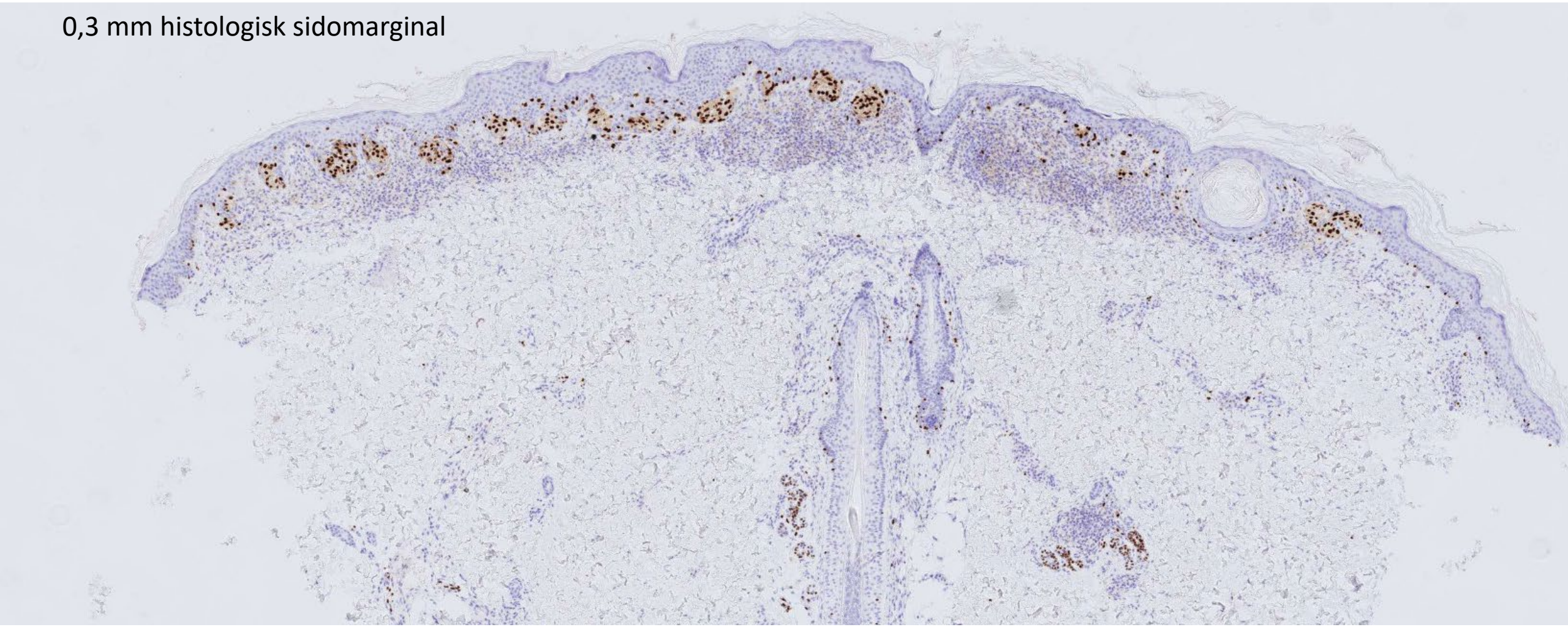
F 9 ÅR ÖVERARM





SOX 10

0,3 mm histologisk sidomarginal



Diagnos?

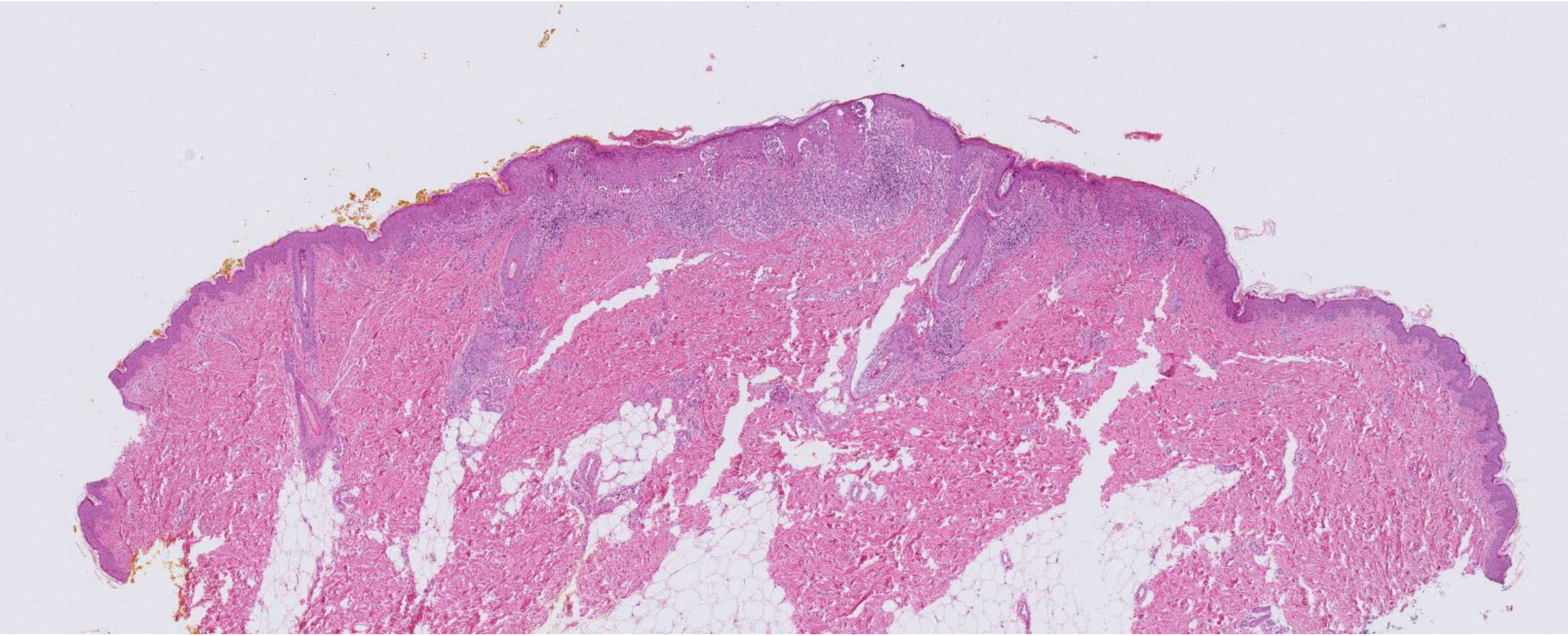
Inflammerad Spitz nevus med lätta atypiska drag, minsta sidomarginal 0,3 mm

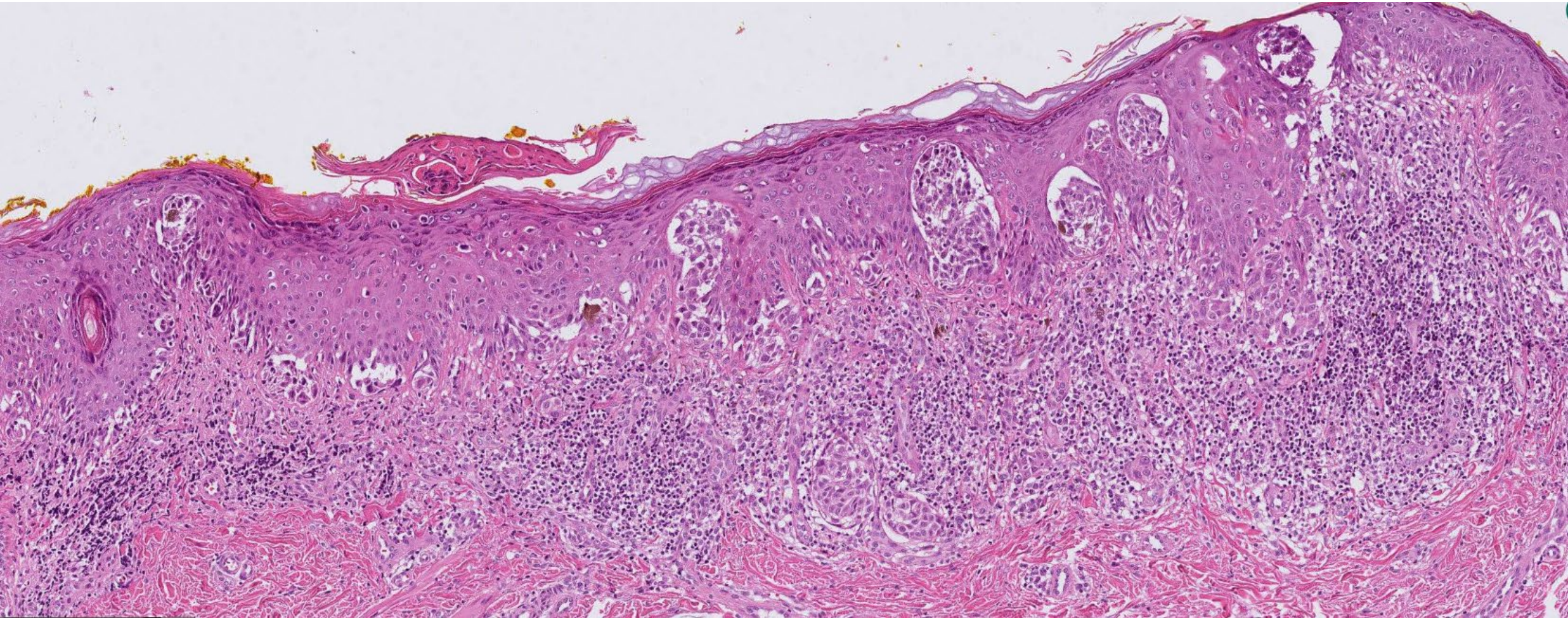
MPATH Dx klass II

Utvidgad excision med 3-5 mm marginal

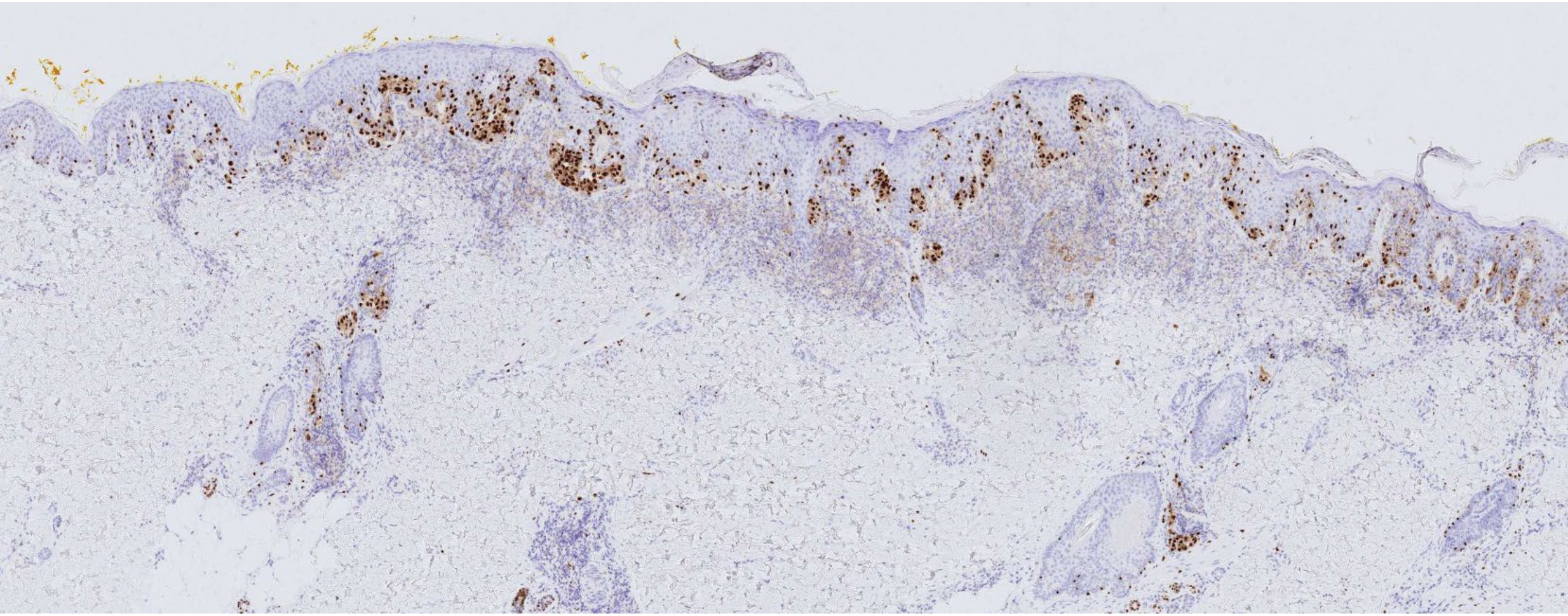
F 9 år överarm- lokalt recidiv 2 månader senare

Utvidgad excision 2 månader senare, 3 mm klinisk marginal

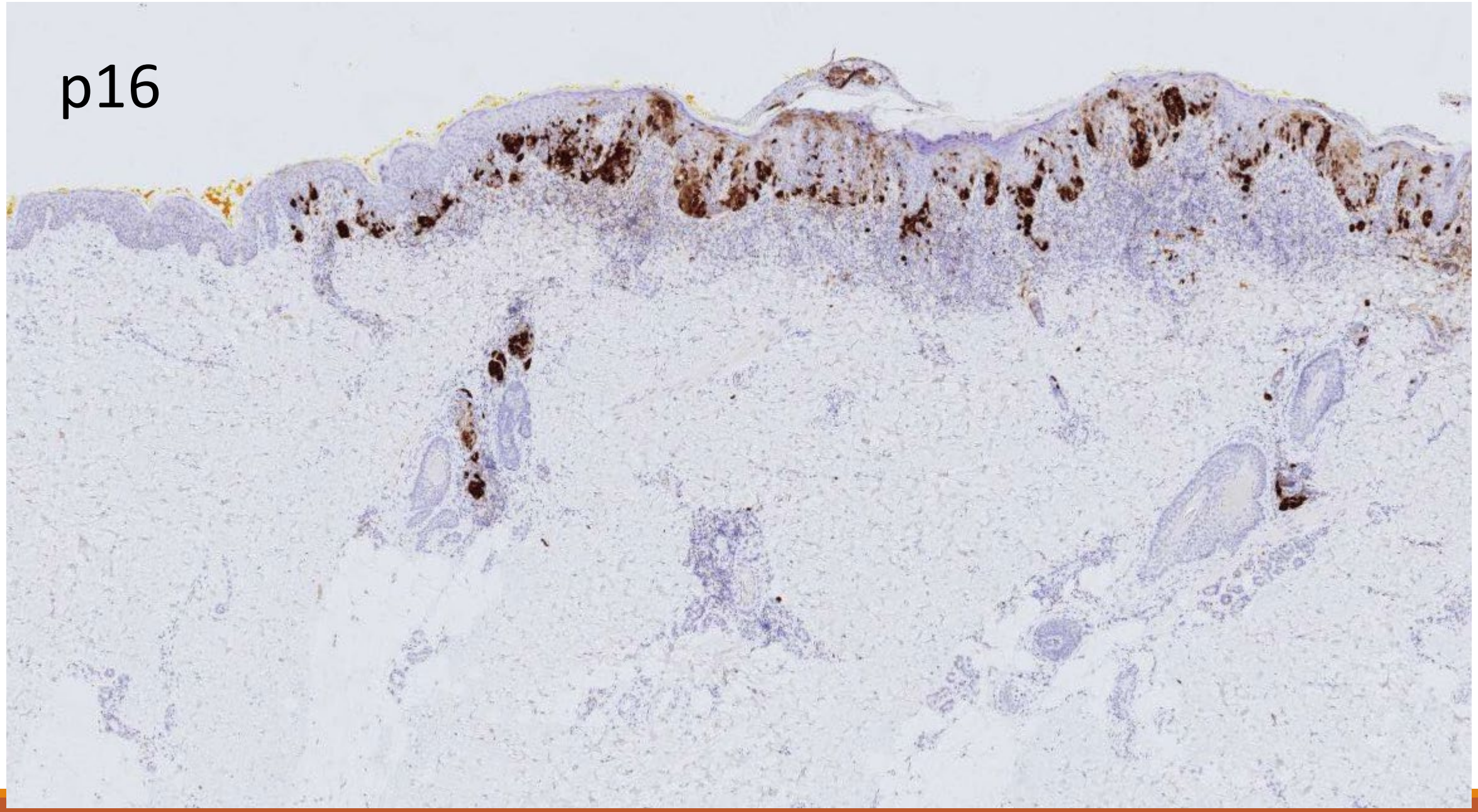


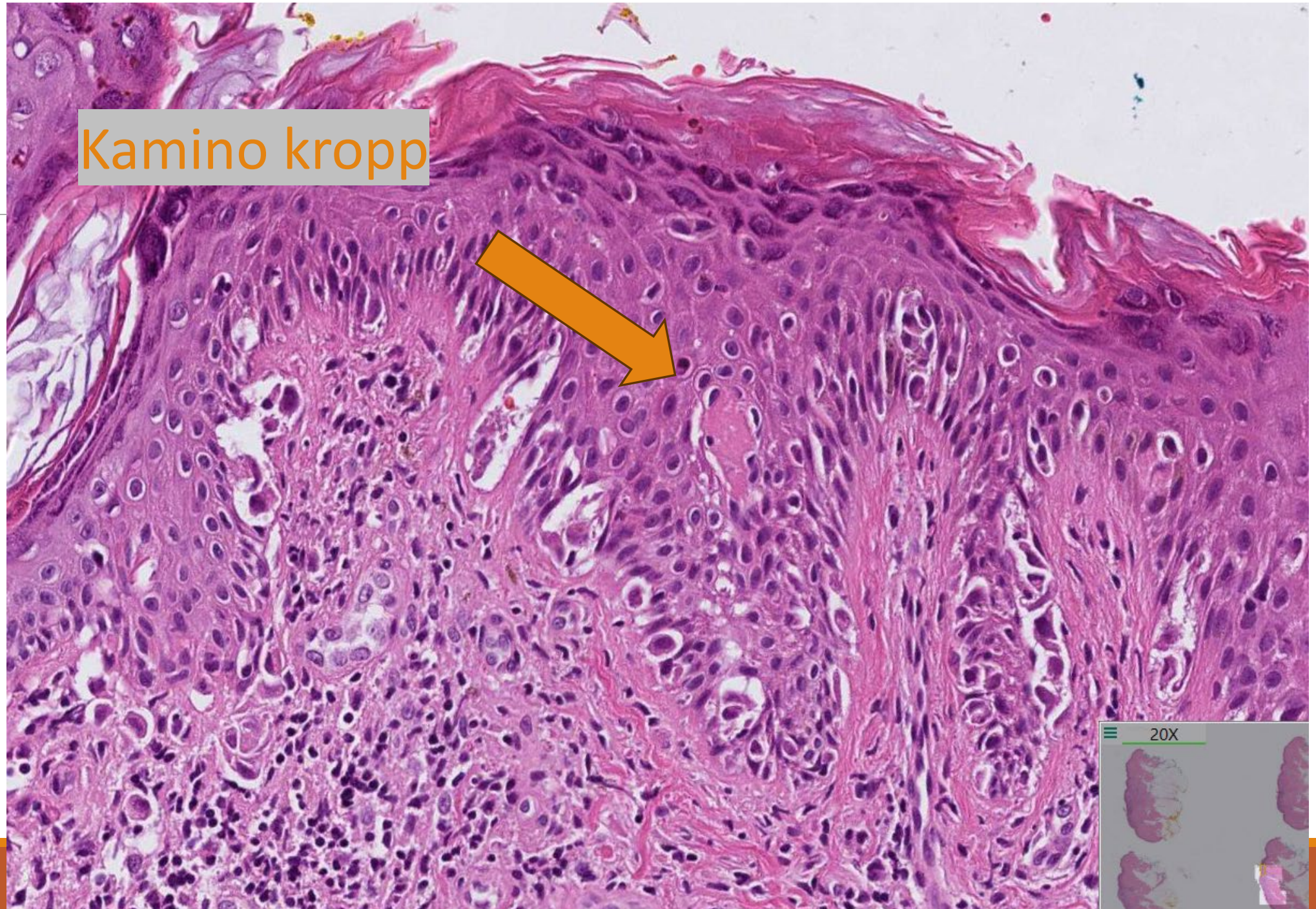


SOX 10



p16




Kamino kropp
20X

Spitz lesioner
naevi, melanocytom och melanom

MPATH Dx klass (I), II, III, IV)

Svårvärderade tumörer

Har ofta kinasfusioner som primär driver (ROS, RET, MET, ALK, BRAFmfl)

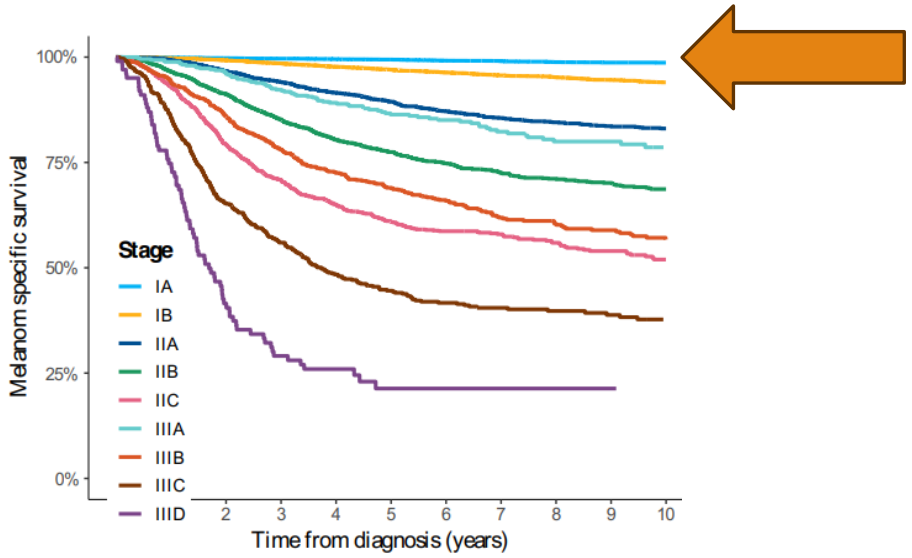
p16 positivt uttryck

TERT mutation ses i atypiska Spitz tumörer/melanocytom och *Spitz melanom*

CAVE!! ***Spitzoida melanom*** är vanliga SSM melanom som histologiskt liknar Spitz tumörer. BRAF V600E eller NRAS Q61R mutation.

MPATH-Dx III

Malignt melanom pT1a



Källa: SWEMR

Relativt låg risk för local och regional metastas

(1/10 till $1/10^2$)

NVP melanom: Utvidgad excision 1 cm

Framtiden?

Melanoma AJCC[d] stage pT1a
< 0.8 mm Breslow thickness:

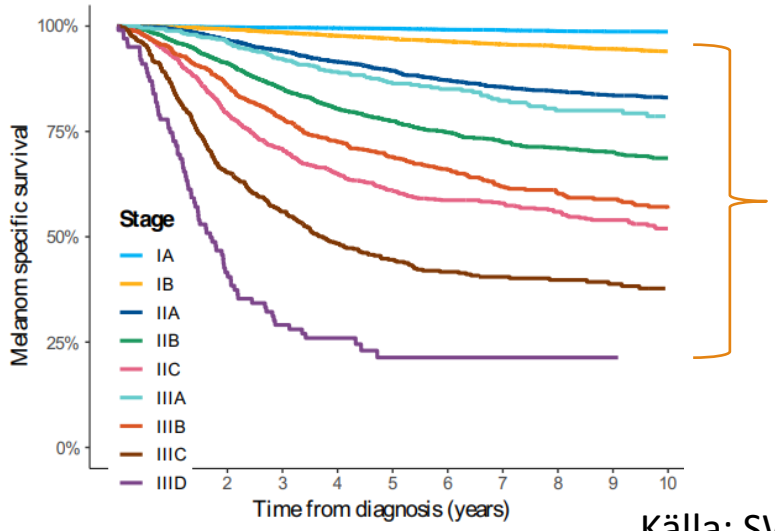
- **Melanoma pT1a lr (low risk)**
- **Melanoma pT1a**

pT1a lr (low risk) – radial growth phase (Clark level II) only; absence of ulceration, vertical growth phase, dermal mitotic activity, and extensive regression (> 50% of tumor).

MPATH-Dx IV

Malignt melanom ≥pT1b

Breslow tjocklek ≥0,8 mm och/eller ulceration



Källa: SWEMR

Måttlig till hög risk för regional och/eller fjärrmetastas

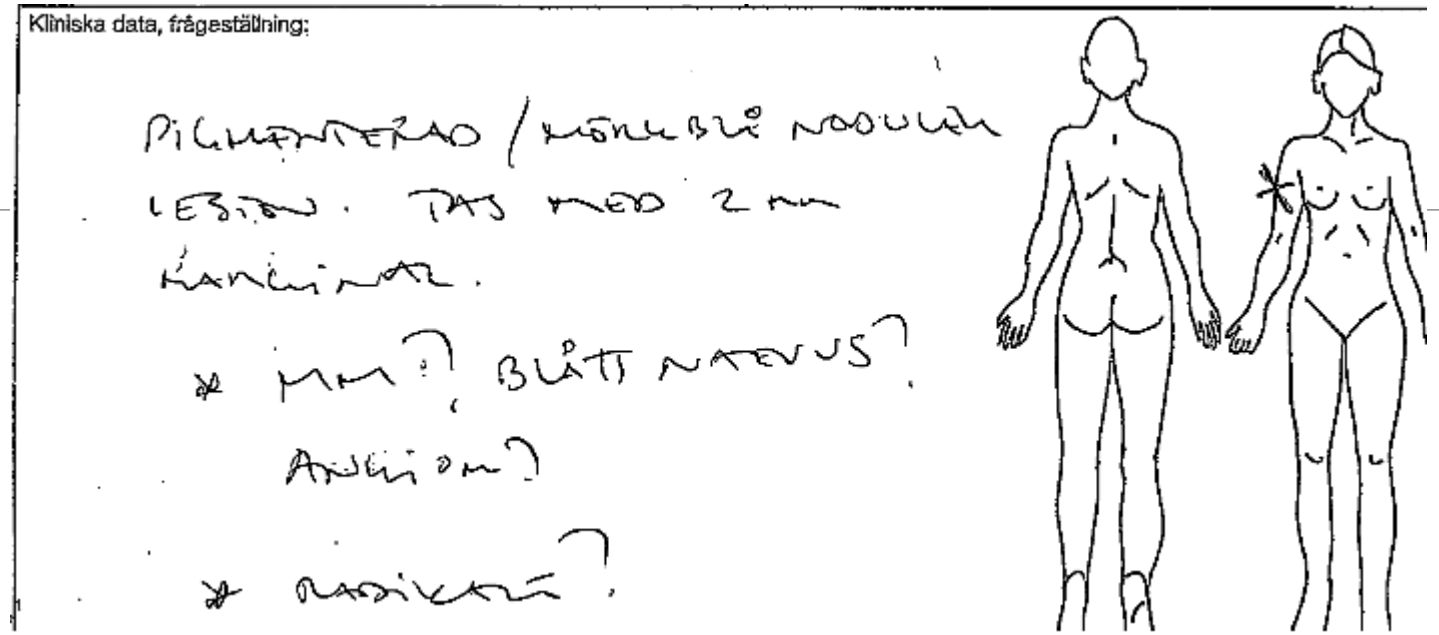
(1/2 till 1/10)

NVP melanom: Utvidgad excision 1-2 cm
Sentinel node biopsi

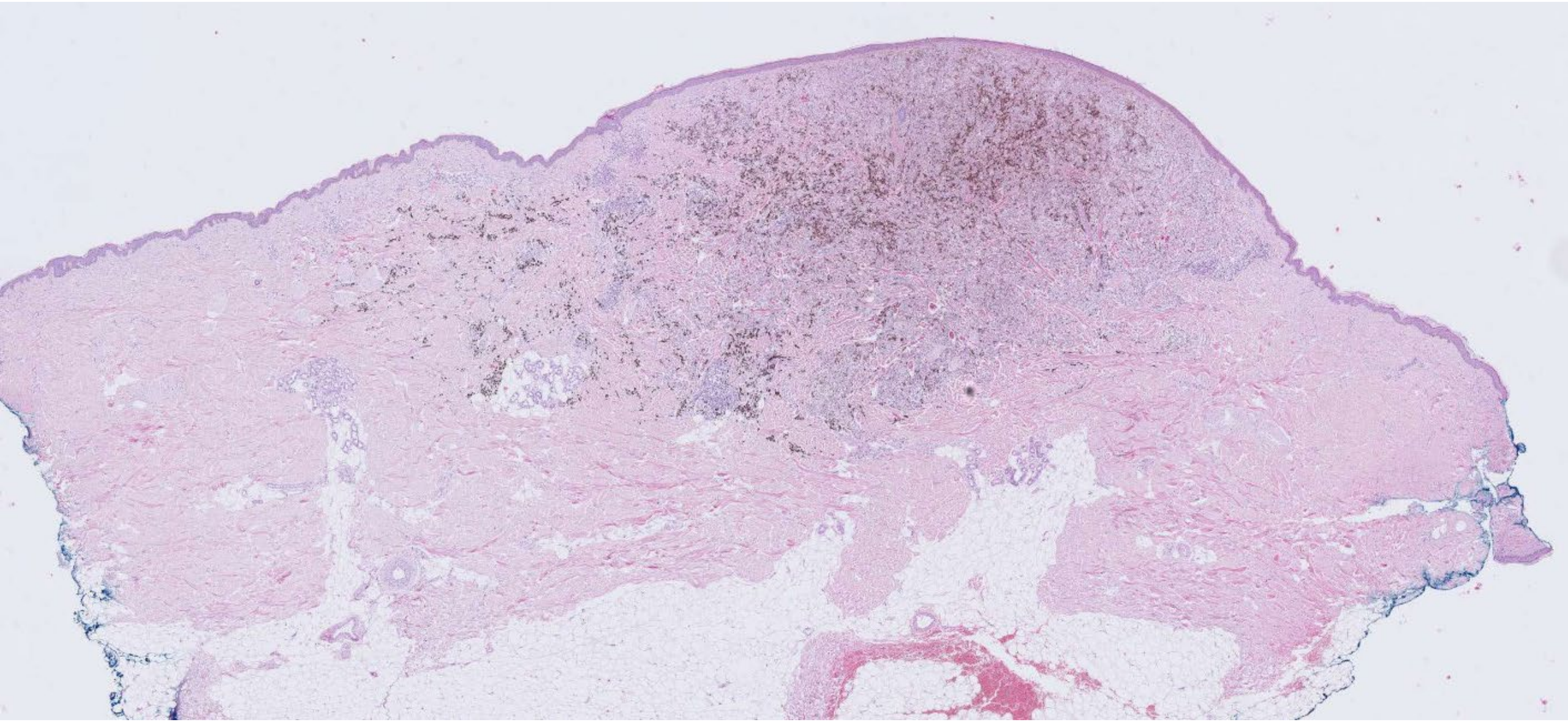
Framtiden?

ex. Molekylärtestning

Fall 3



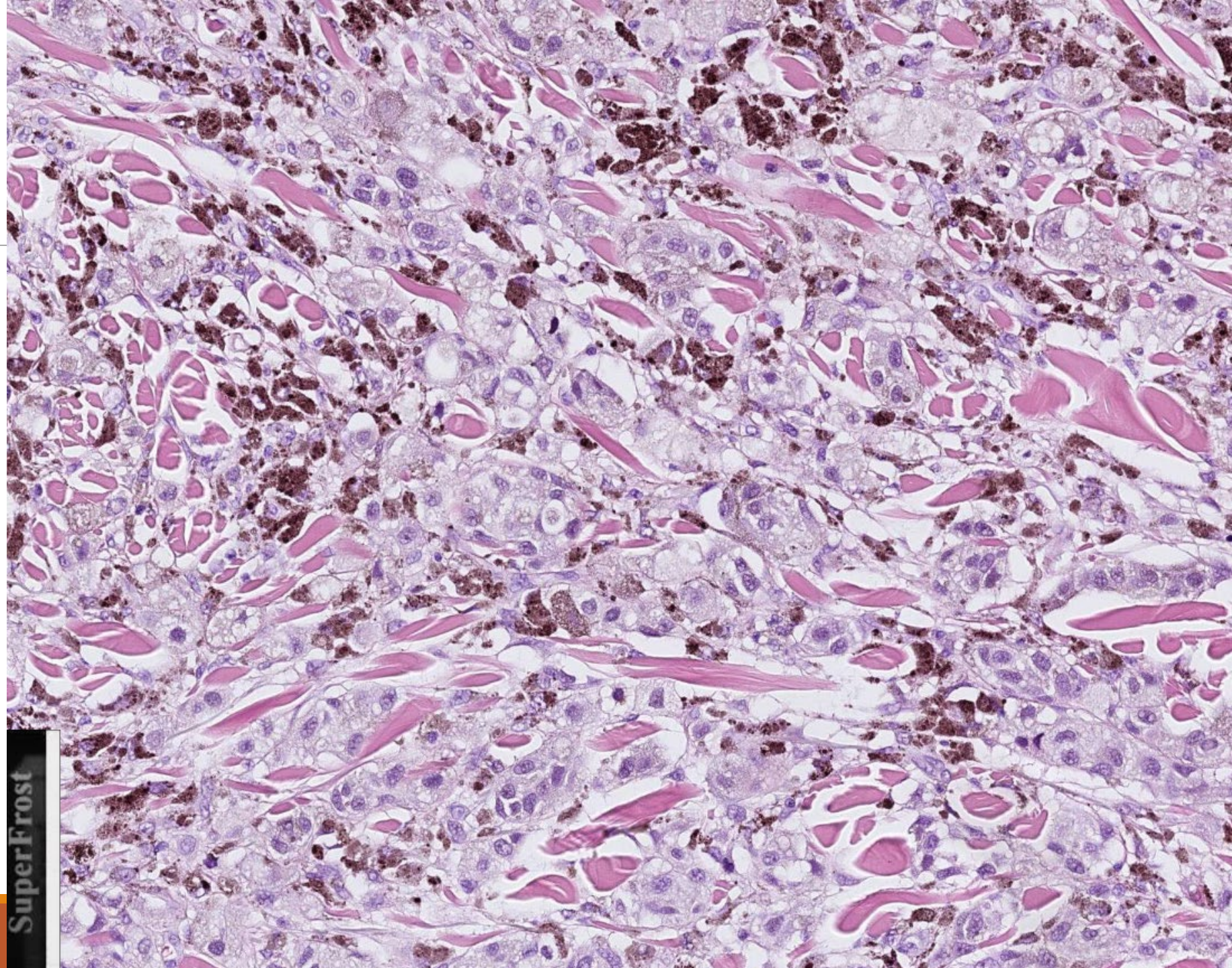
KVINNA FÖDD 1955



GMS 560 DNA:

TMB 14,3 mut/Mb

BRAF V600E
TERT mut
APC mut
ASXL2



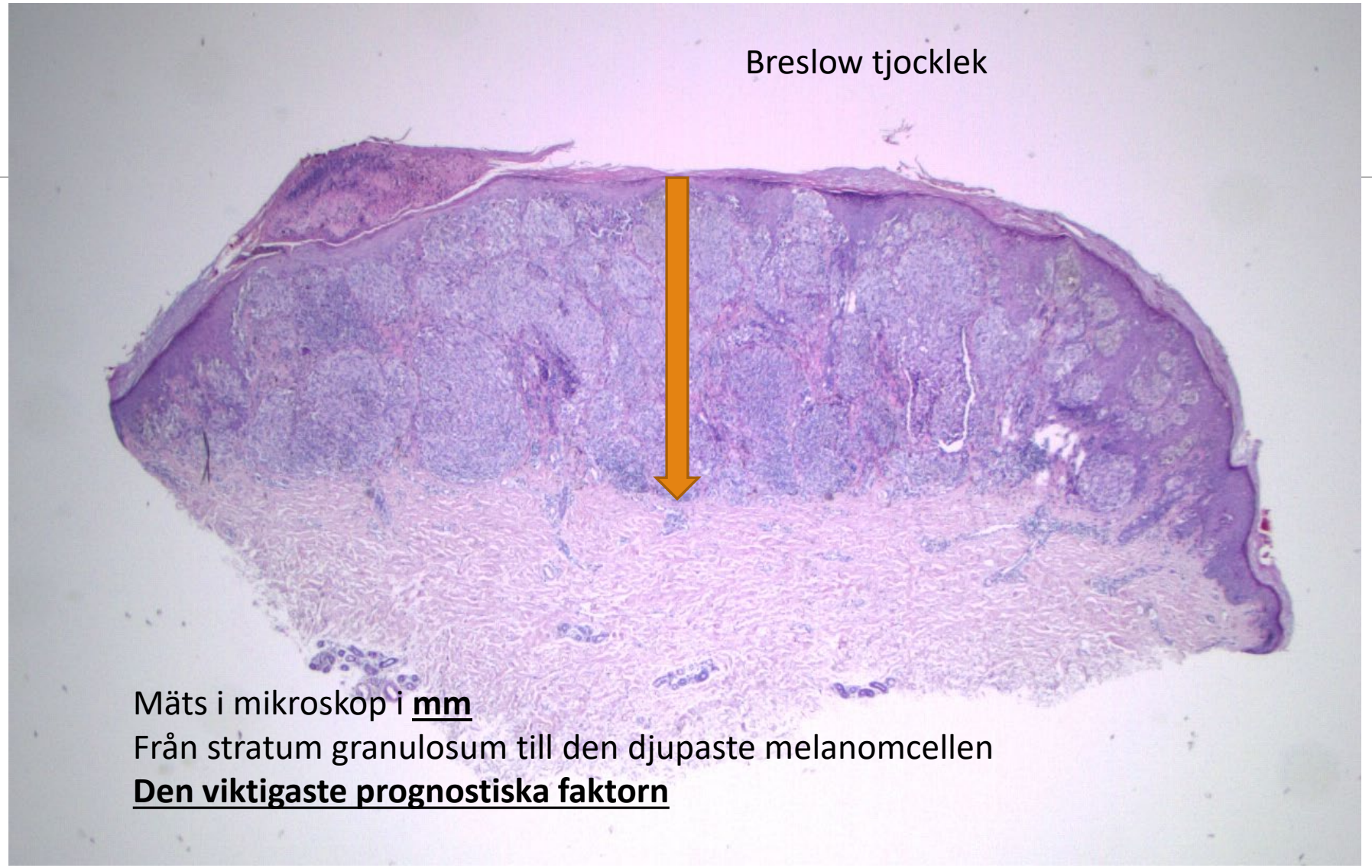
Diagnos

Ovanlig variant av melanom

(WNT aktiverad djupt penetrerande/plexiformt melanom) WHO Pathway I

MPATH -Dx IV

Behandlas som melanom enligt riktlinjerna i Nationella vårdprogrammet.


Breslow tjocklek
Mäts i mikroskop i **mm**
Från stratum granulosum till den djupaste melanomcellen
Den viktigaste prognostiska faktorn

Viktiga uppgifter som patologen behöver för att kunna bedöma korrekt

Preparattyp (partiell stansbiopsi, stansexcision med makroskopiskt fri marginal, hudshave, hudexcision) ej bara ”HUD”

Beskrivning av tumören

Lokalisation

Evolution

Duration

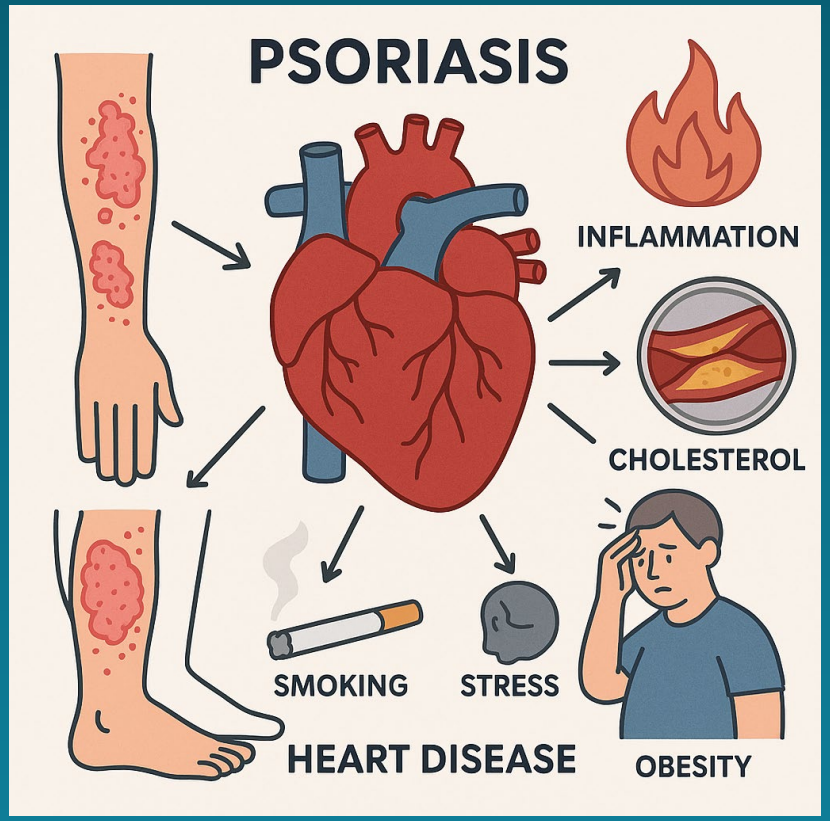
Hereditet

Tidigare behandling (recurrens?!)

Klinisk frågeställning

Tack !

Kardiovaskulära riskfaktorer hos psoriasispatienter



Annica Ravn-Fischer, Docent

Överläkare Kardiologi

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Intressekonflikter Annica Raun-Fischer (2019-2025)

Arvode föreläsare

- Amarin
- Amgen
- Astra Zeneca
- Boehringer Ingelheim
- BMS
- Janssen
- Novartis
- NovoNordisk
- Organon
- Orion Pharma
- Sanofi
- Pfizer

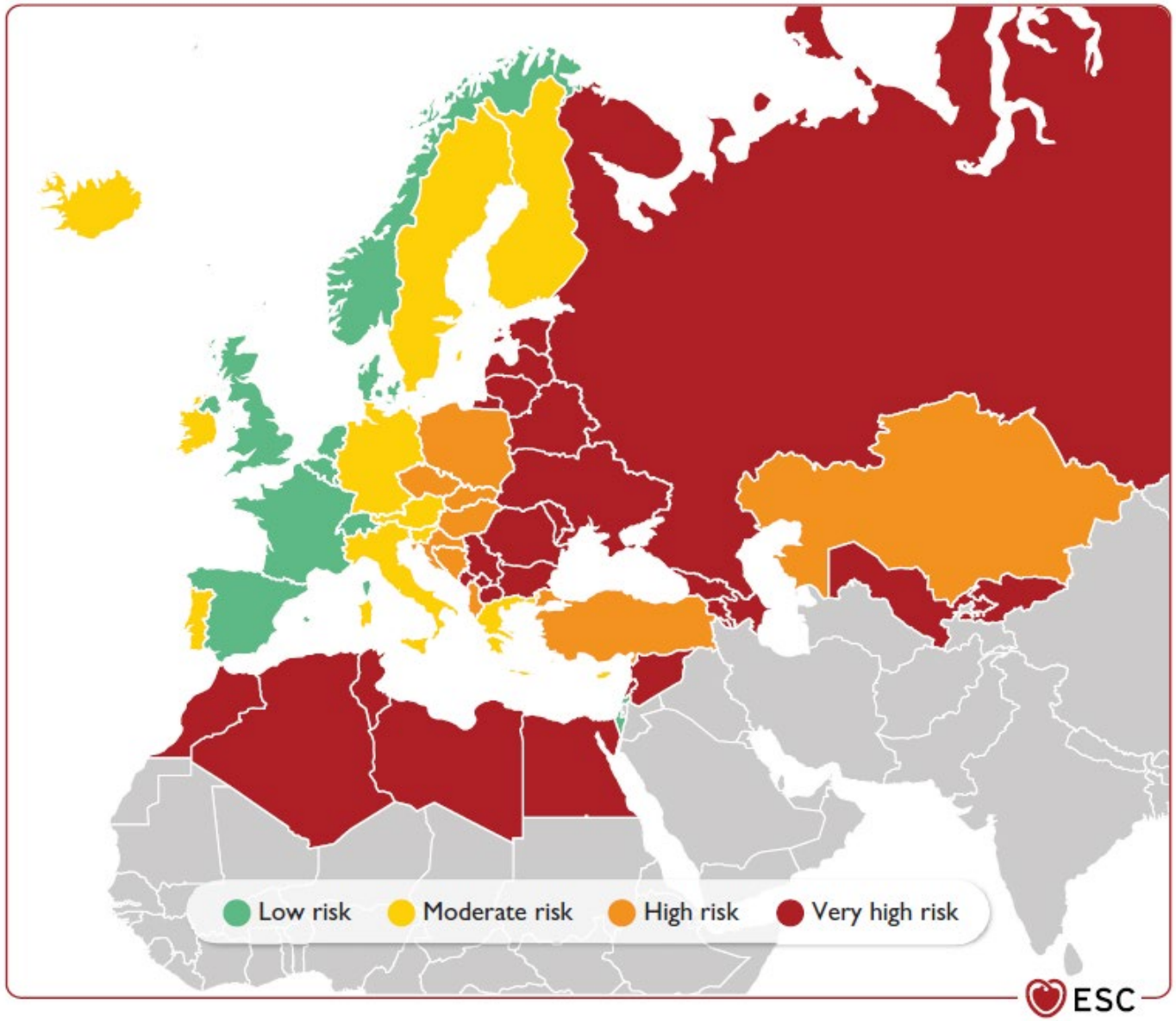
Arvode expertmöte

- Amarin
- Amgen
- Bayer
- Boehringer
- Lilly
- Novartis
- NovoNordisk
- Organon
- Sanofi

Anslag / övrigt

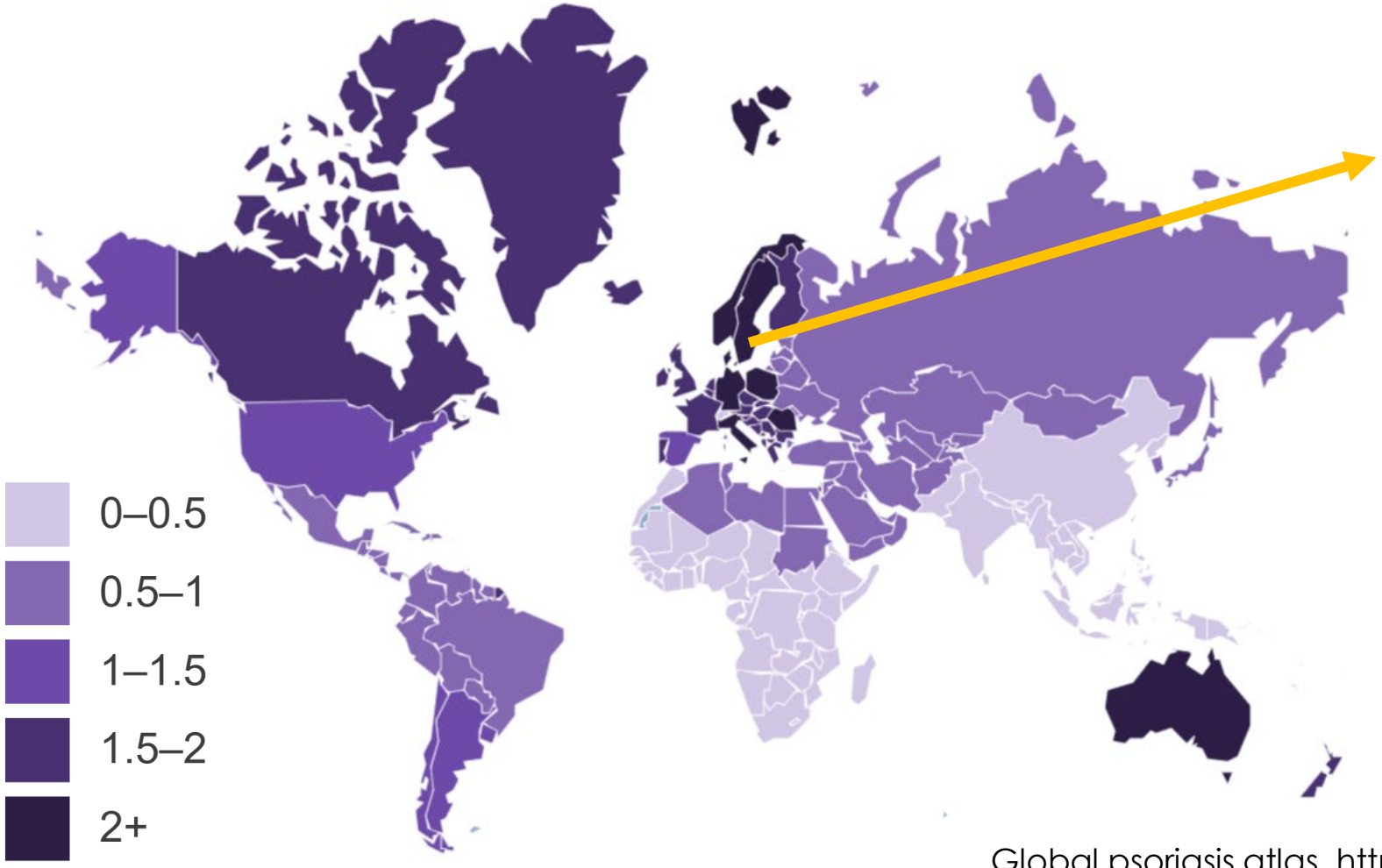
- Amarin
- Bayer
- Göteborgs Hjärtmottagning
- Innovationsfonden VGR
- Uppsala Research Center
- Visby Lasarett

Riskregioner baserat på WHO´s siffror kring CV-död



2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

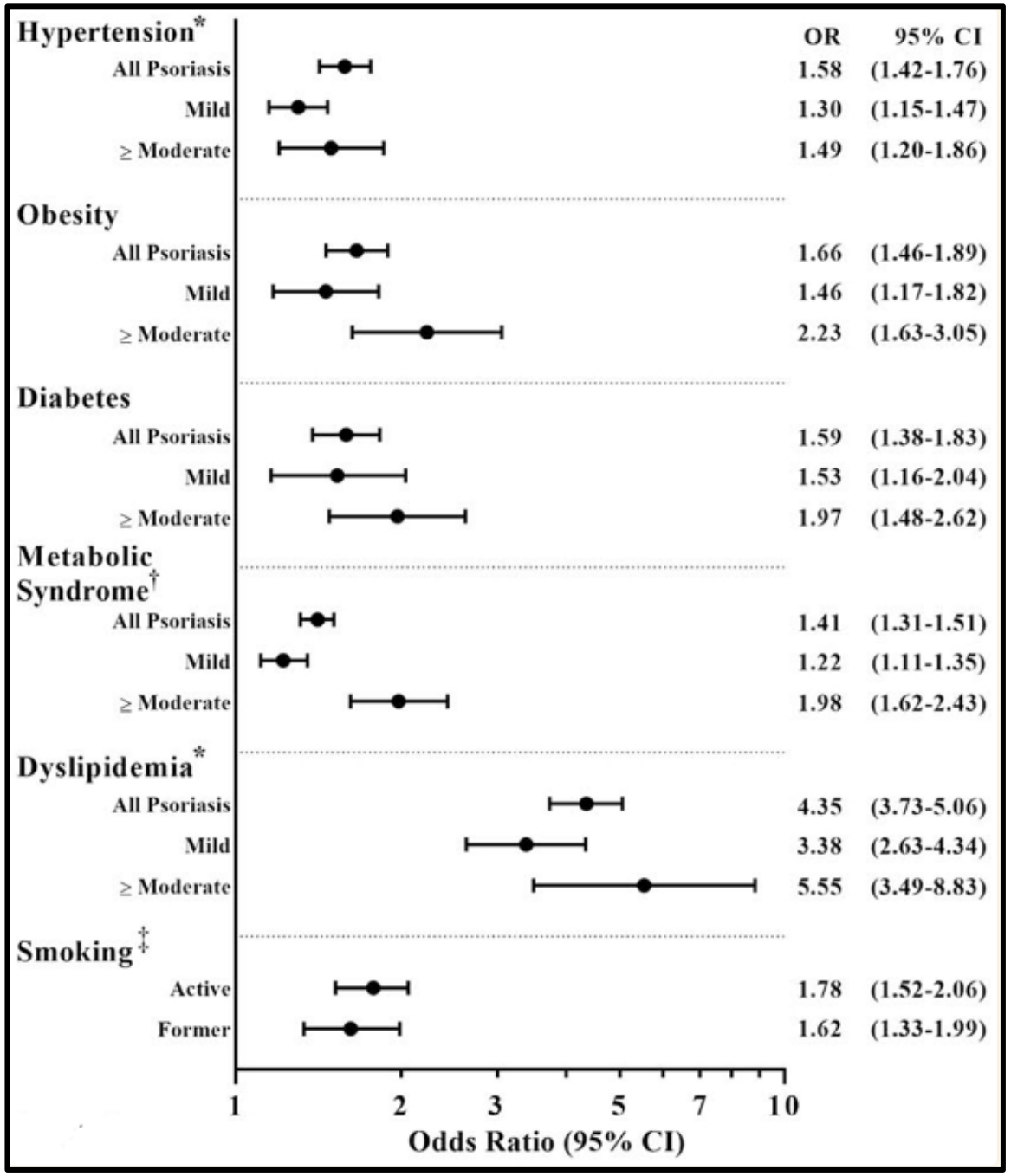
Förekomst av psoriasis globalt



Prevalensen av psoriasis i Sverige är 2.1 % dvs ca 222 500 personer

60 miljoner människor i världen har psoriasis

Global psoriasis atlas. https://www.globalpsoriasisatlas.org/en/explore



Association mellan psoriasis och kardiovaskulära riskfaktorer

1. Lipider
2. Hypertoni
3. Obesitas
4. Diabetes

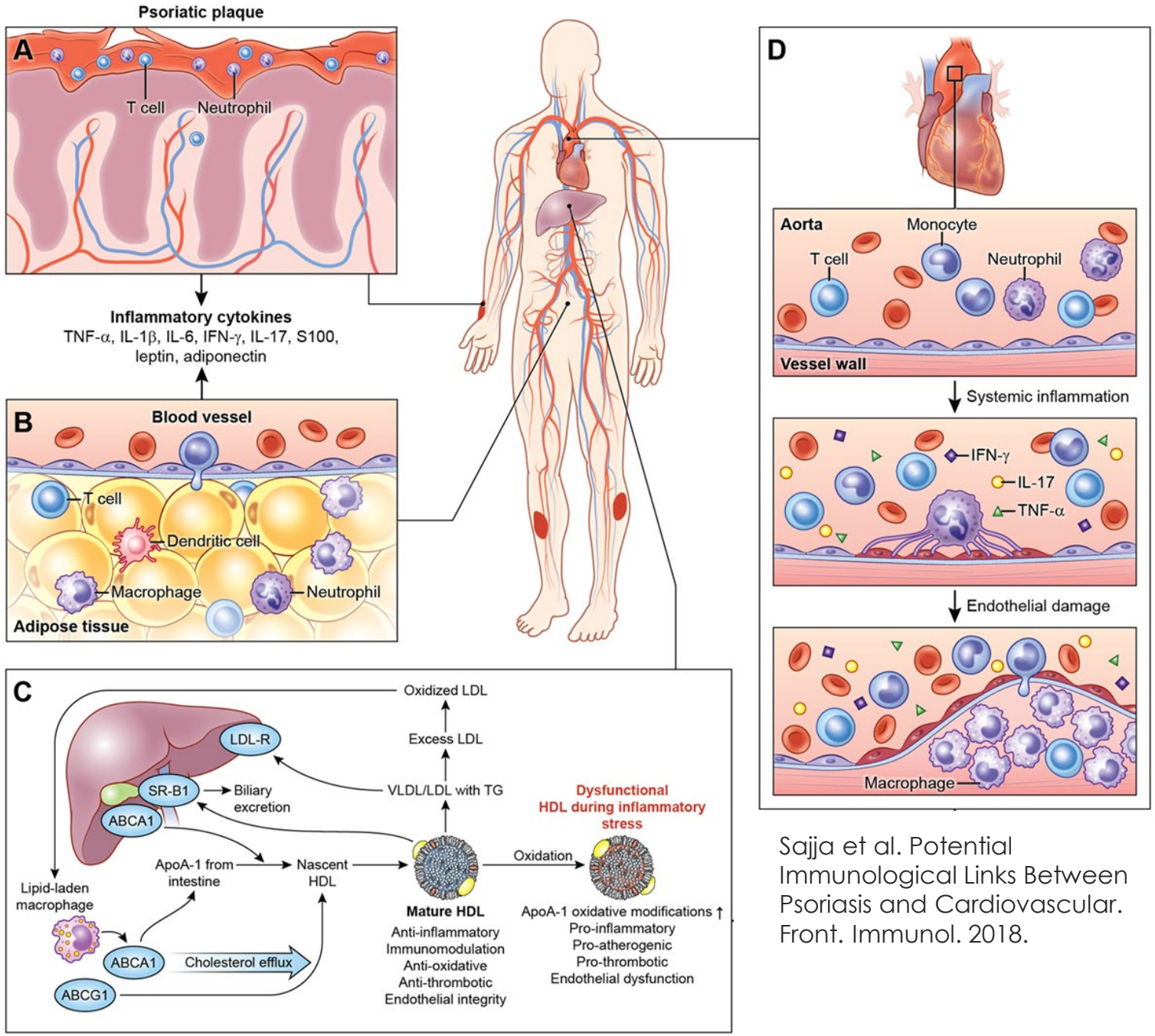
M. Garshick. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 6; 77(13): 1670–1680

Psoriasis & kardiovaskulär sjukdom

- ✓ **Psoriasis är en inflammatorisk sjukdom kopplad till ökad kardiovaskulär (CV) risk.**
- ✓ **Inflammatoriska miljön inkluderar**
  - **T-celler**
  - **Myeloidceller**
  - **Cytokiner (interferoner, TNF-α och interleukin IL-23, IL-17 och IL-6)**
- ✓ **Dessa inflammationsmarkörer är kopplade till utveckling av ateroskleros.**

God inflammatorisk behandling av psoriasis minskar CV-risk !

M. Garshick. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 6; 77(13): 1670–1680



Sajja et al. Potential Immunological Links Between Psoriasis and Cardiovascular. Front. Immunol. 2018.

Systemiska effekter av kronisk låggradig inflammation vid psoriasis och PSA

(A) Psoriasis och PSA är kroniska, låggradiga, systemiska inflammatoriska sjukdomar förknippade med ökad cirkulation av pro-inflammatoriska cytokiner.

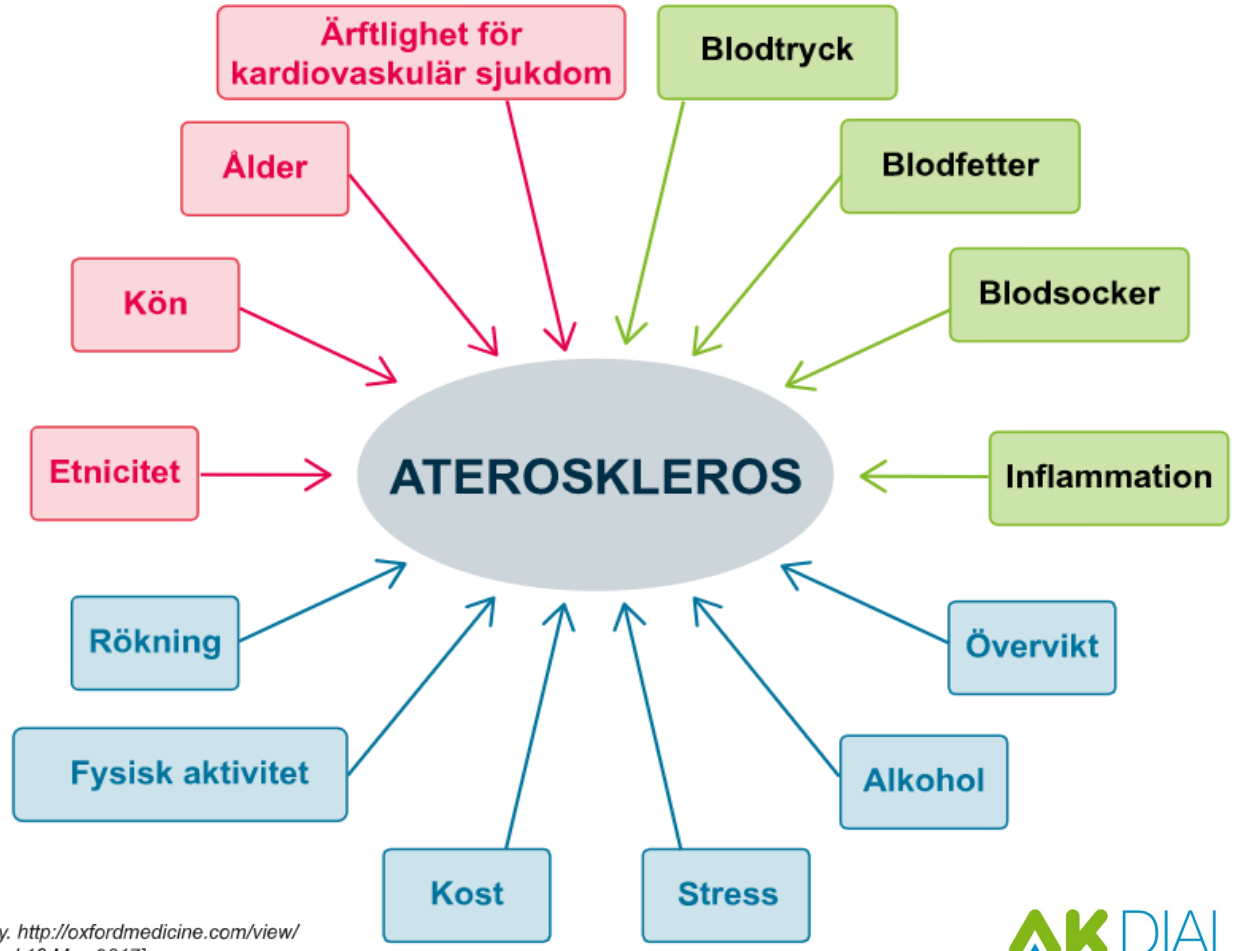
(B) Kronisk inflammation vid psoriasis är kopplad till dysfunktion i fettvävnad och endoteldysfunktion.

(C) Psoriasis uppvisar en rubbad lipidprofil som, tillsammans med kronisk inflammation, påskyndar aterosklerotisk kärlsjukdom.

(D) Kärlväggen infiltreras av kolesterolkristaller och olika lipoproteiner som bildar aterosklerotiska plack. Dessa plack är benägna att brista, vilket kan leda till akuta kransyndrom och hjärtinfarkt.

Riskfaktorer för ateroskleros

- Icke modifierbara faktorer
- Huvudsakligen modifierbara genom **levnadsvanor**
- Huvudsakligen modifierbara via **farmaka**

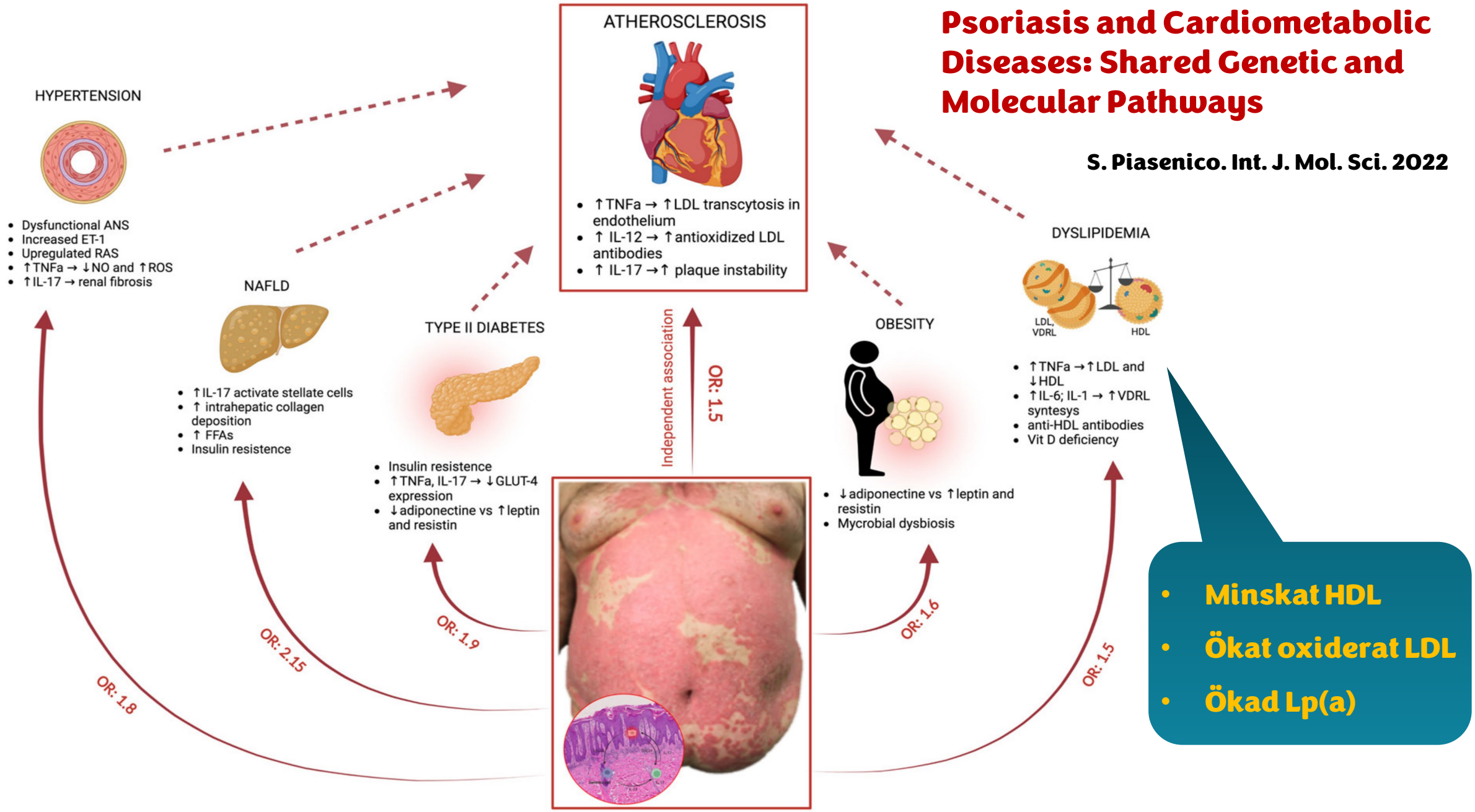


Ref: 1) Mozaffarian D et al, Circulation 2008;117:3031–3038 2) O'Flaherty M et al, ESC Textbook of Preventive Cardiology. http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199656653.001.0001/med-9780199656653-chapter-1#med-9780199656653-chapter-1-div1-4 [accessed 16 May 2017]

AK DIALOG

Psoriasis and Cardiometabolic Diseases: Shared Genetic and Molecular Pathways

S. Piasenico. Int. J. Mol. Sci. 2022



- Minskat HDL
- Ökat oxiderat LDL
- Ökad Lp(a)

Lipider

Varför är det viktigt att sänka LDL ?

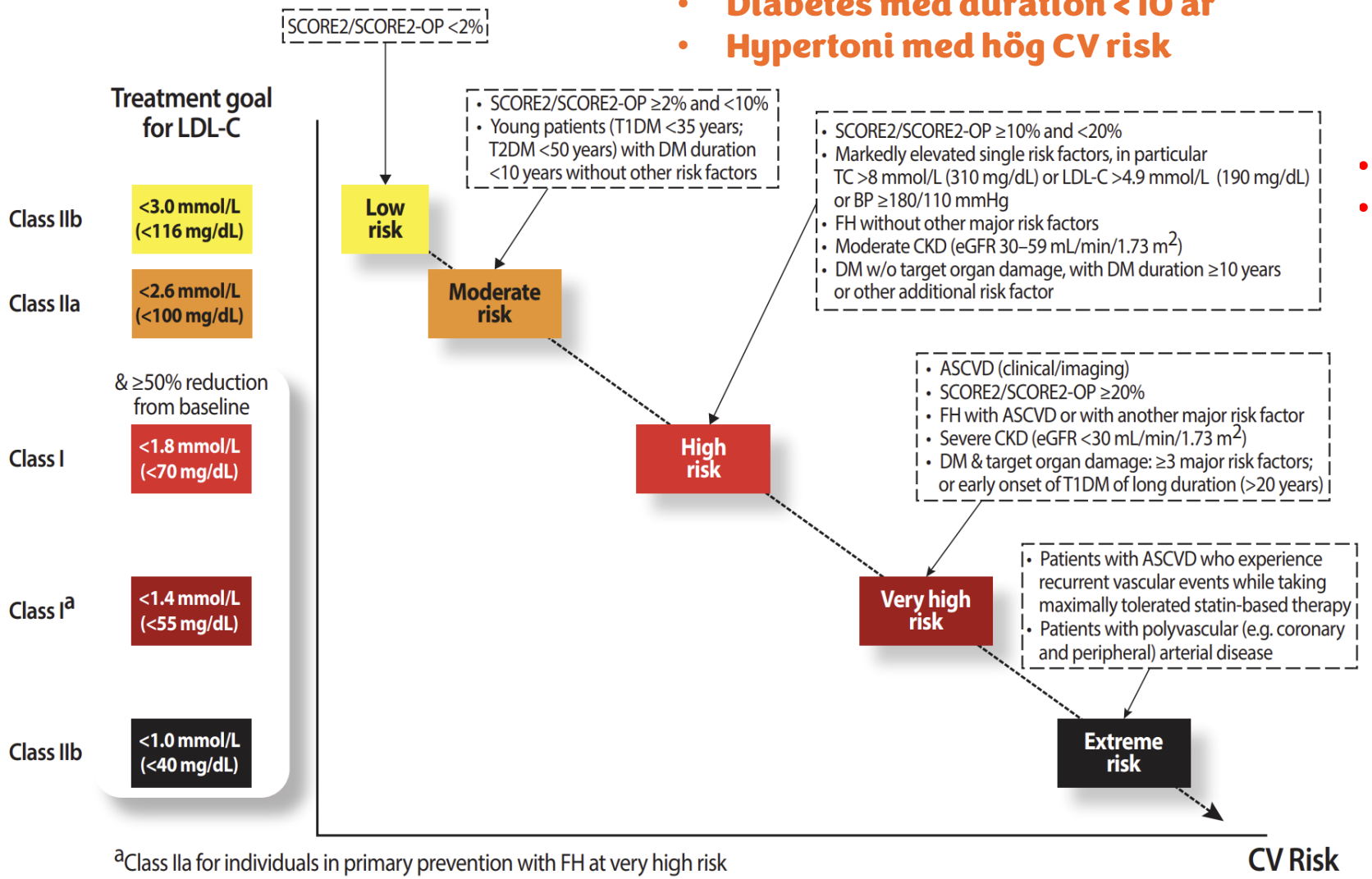
Konklusion:

Lägre LDL leder till färre hjärtinfarkter och lägre revaskulariseringsfrekvens.

En LDL reduktion på 2-3 mmol/L reducerar risken för stora vaskulära händelser med 40-50% !!!

Lancet 2010; 376: 1670–81

Målnivåer för LDL



- **Diabetes med duration < 10 år**
- **Hypertoni med hög CV risk**

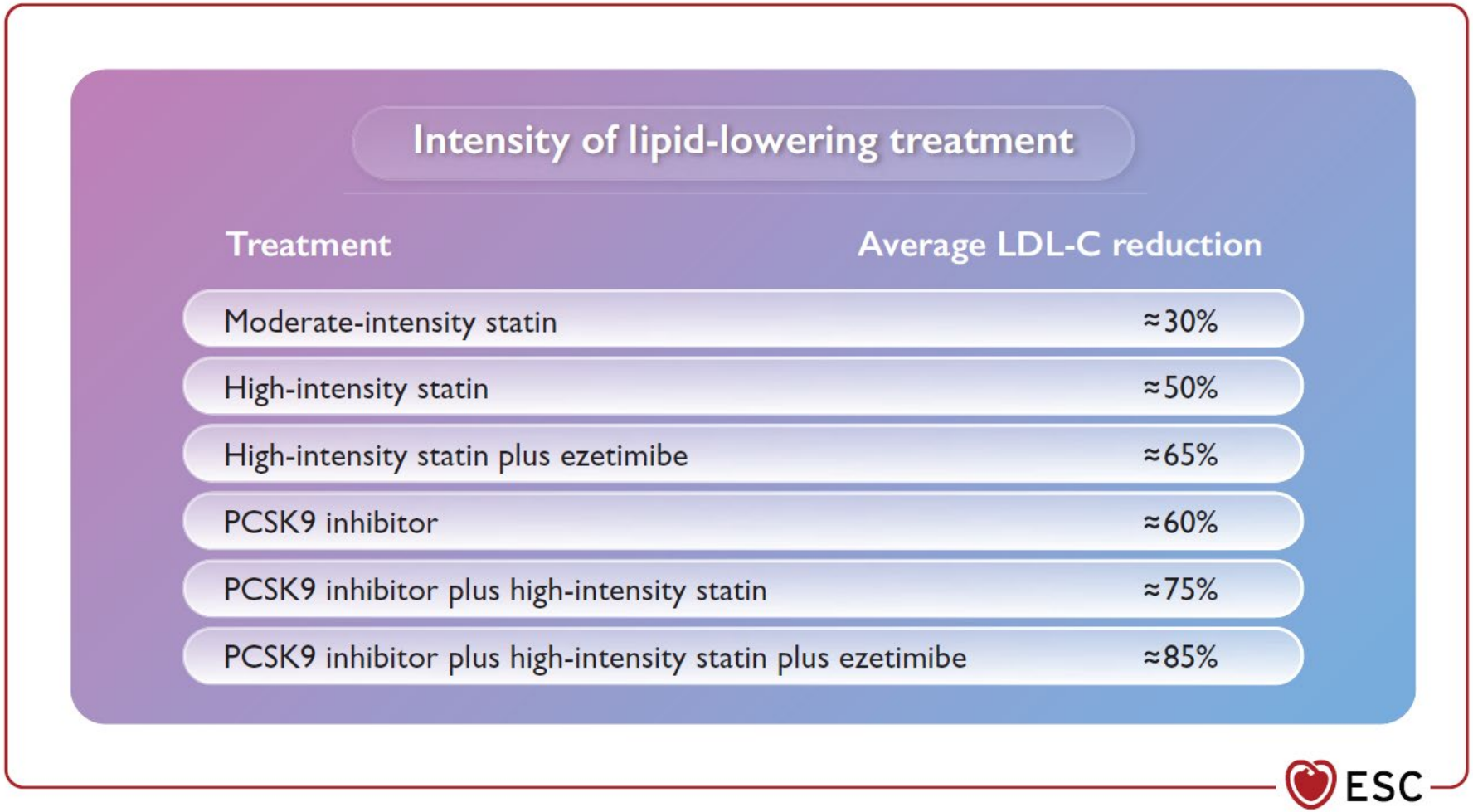
- **Diabetes duration >10 år**
- **Njurpatienter**

- **ASCVD**
- **Svår njursvikt**
- **DM och organskada**
- **Tidig diabetesdebut**

- **ASCVD med upprepade event trots max statiner**
- **Polyvaskulär sjukdom**

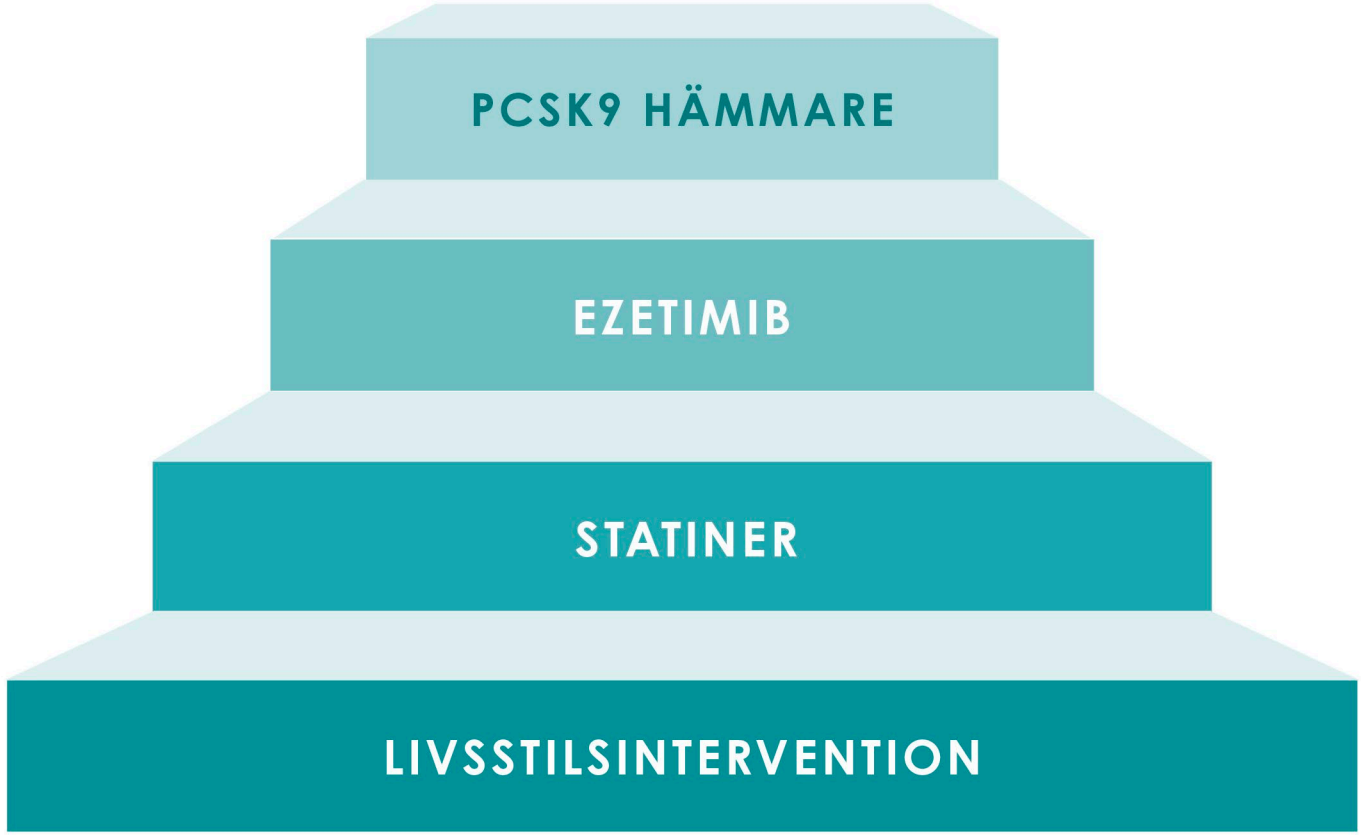
2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. EHJ.

Hur effektiva är olika typer av lipidsänkare?



2021 ECS guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2021) 42, 3227-3337

Lipid-behandlings-trappan



Familjär hyperkolesterolemi (FH)

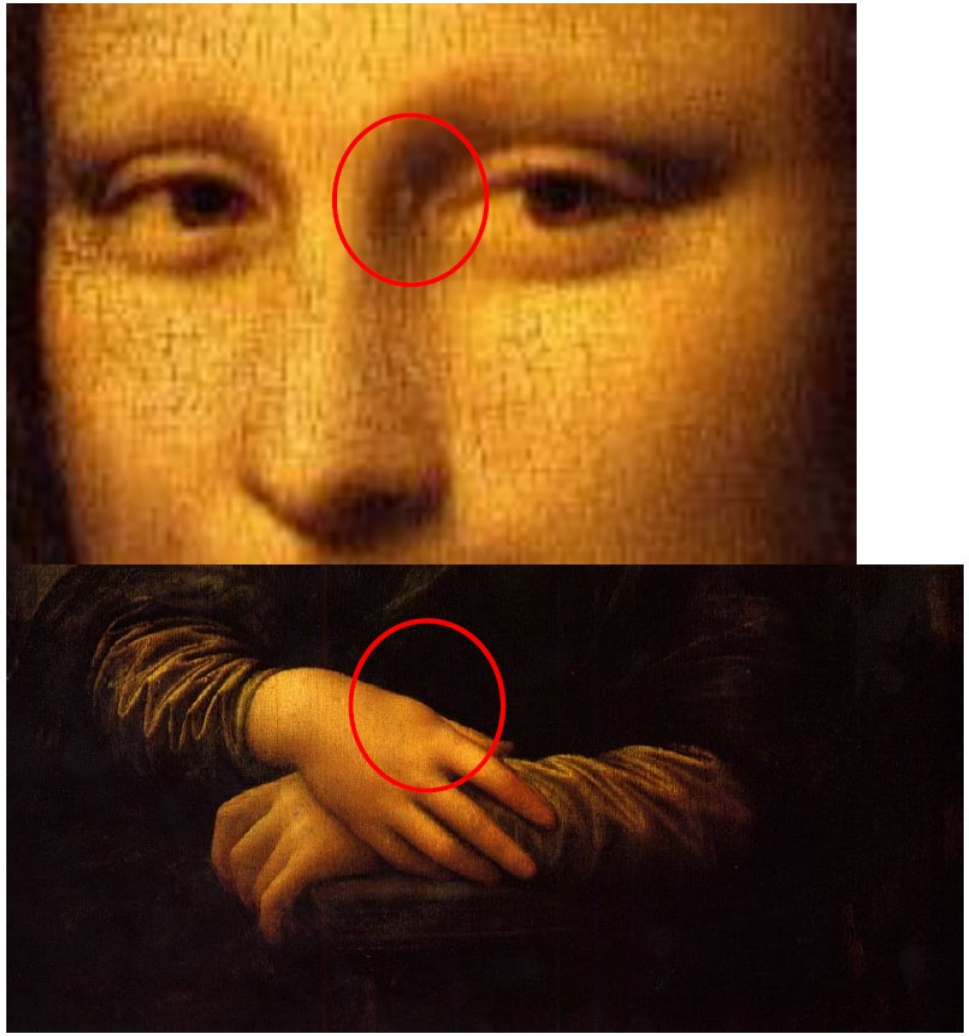
Fakta

- Homozygot FH är mycket ovanlig. Tidig död trots behandling
- Heterozygot FH är relativt vanligt (ca 1:200)
- Nedärvningen är autosomalt dominant
- Höga kolesterolnivåer och kraftigt förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom
- 20 000 – 30 000 svenskar har FH

Symtom

- Kraftigt förhöjt LDL (ofta ≥ 6.0)
- Senxantom
- Xantelasma
- Arcus senilis

Världens första / mest kända FH –fall ?

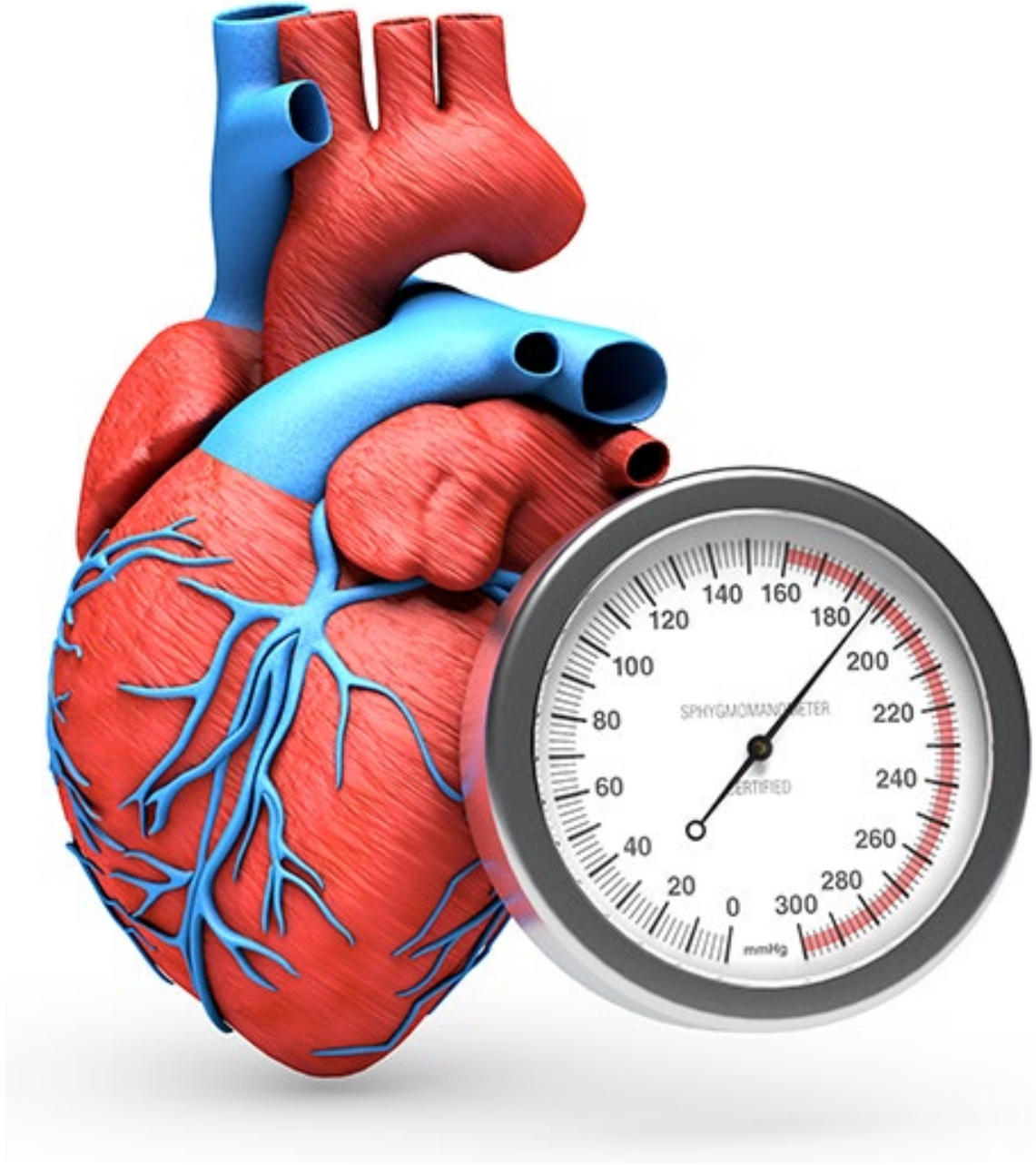


”Mona-Lisa” Lisa del Giocondo

- Levde 1479-1542
- Leonardo da Vinci 1506

- Xantelasma
- Senxantom

Första kända fallet av FH ?



Hypertoni

Blodtrycksmål

2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J, 30 August 2024

Blood pressure classification

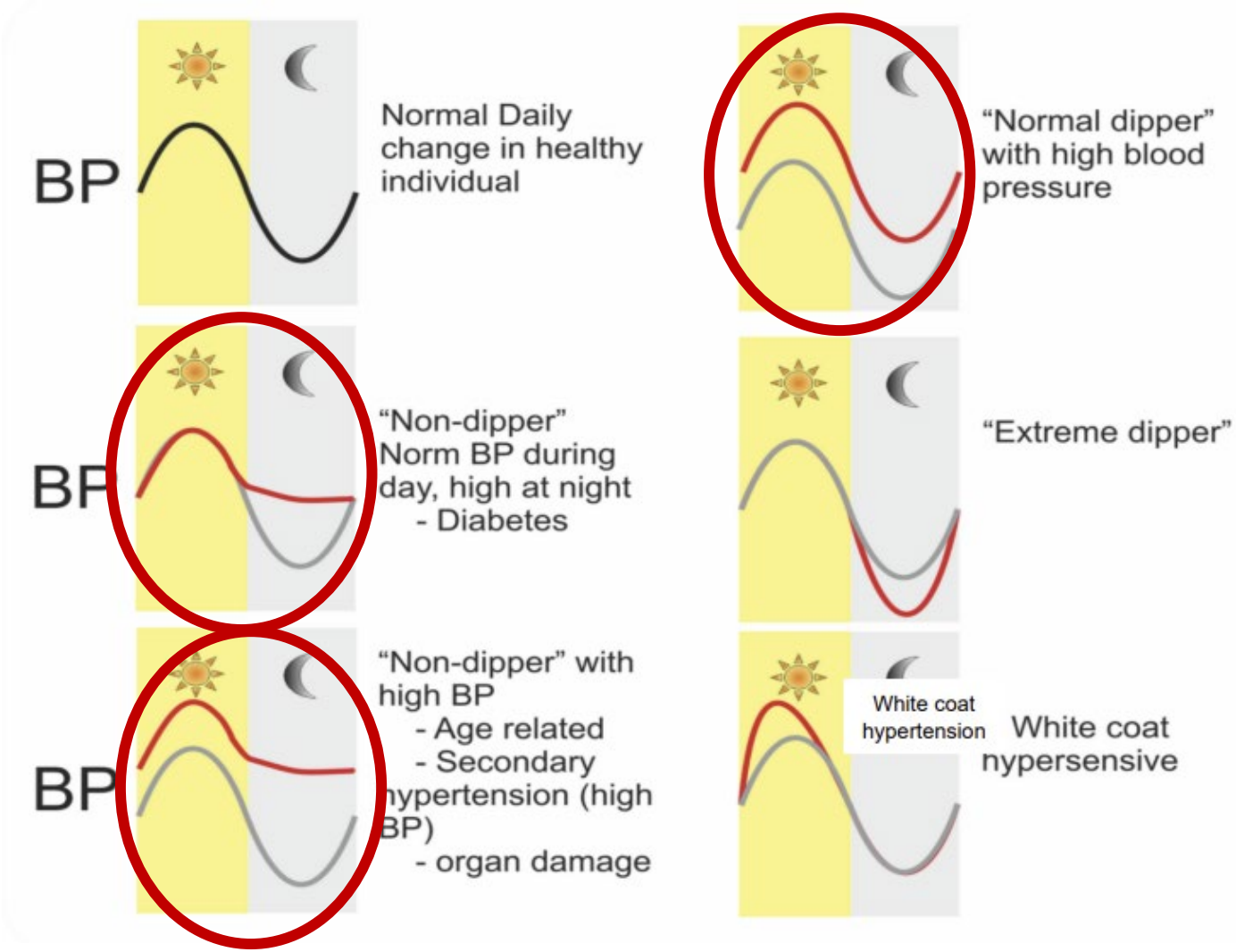
Non-elevated blood pressure	Elevated blood pressure	Hypertension
Office BP SBP <120 mmHg and DBP <70 mmHg	**Office BP** SBP 120–139 mmHg or DBP 70–89 mmHg	**Office BP** SBP ≥140 mmHg or DBP ≥90 mmHg
HBPM SBP <120 mmHg and DBP <70 mmHg	**HBPM** SBP 120–134 mmHg or DBP 70–84 mmHg	**HBPM** SBP ≥135 mmHg or DBP ≥85 mmHg
ABPM Daytime SBP <120 mmHg and Daytime DBP <70 mmHg	**ABPM** Daytime SBP 120–134 mmHg or Daytime DBP 70–84 mmHg	**ABPM** Daytime SBP ≥135 mmHg or Daytime DBP ≥85 mmHg
Insufficient evidence confirming the efficacy and safety of BP pharmacological treatment	Risk stratify to identify individuals with high cardiovascular risk for BP pharmacological treatment	Cardiovascular risk is sufficiently high to merit BP pharmacological treatment initiation

The diagnosis of hypertension and elevated BP requires confirmation using out-of-office measurements (HBPM or ABPM) or at least one additional subsequent office measurement

ESC

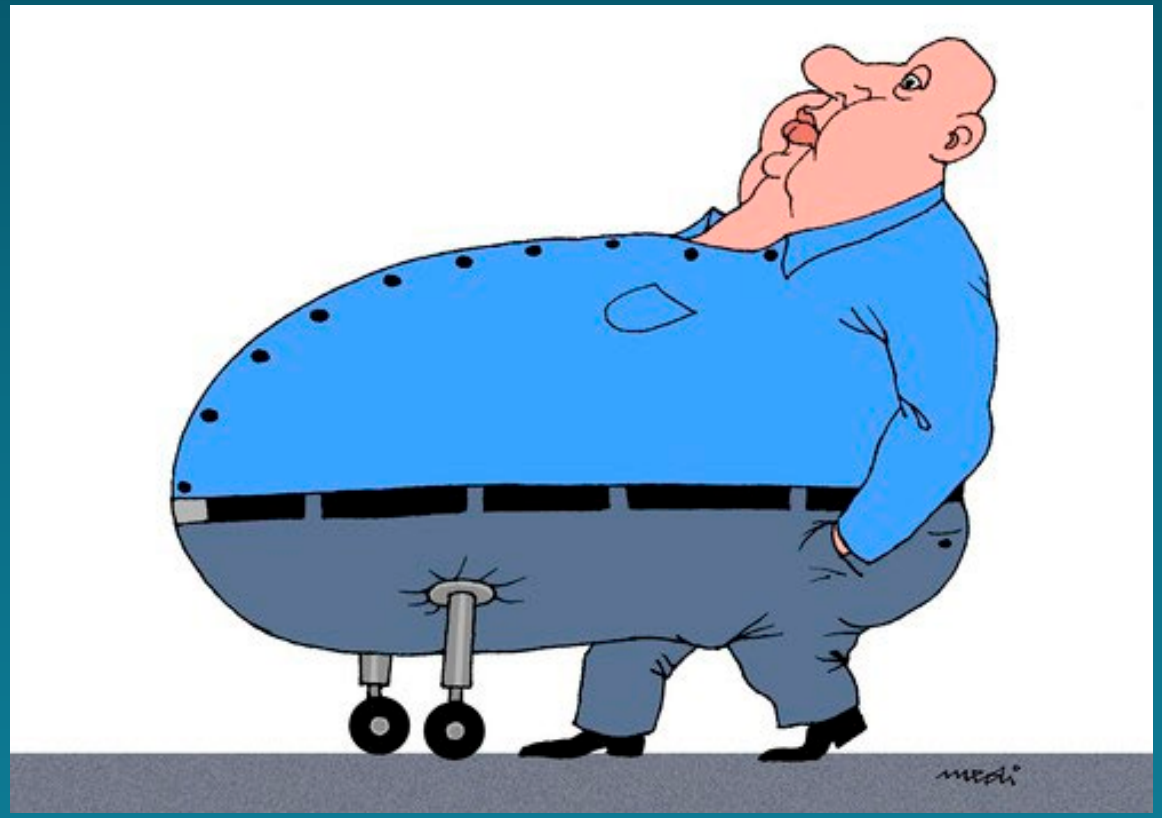
Blodtrycket varierar normalt över dygnet

Utred gärna med 24-tim BT !

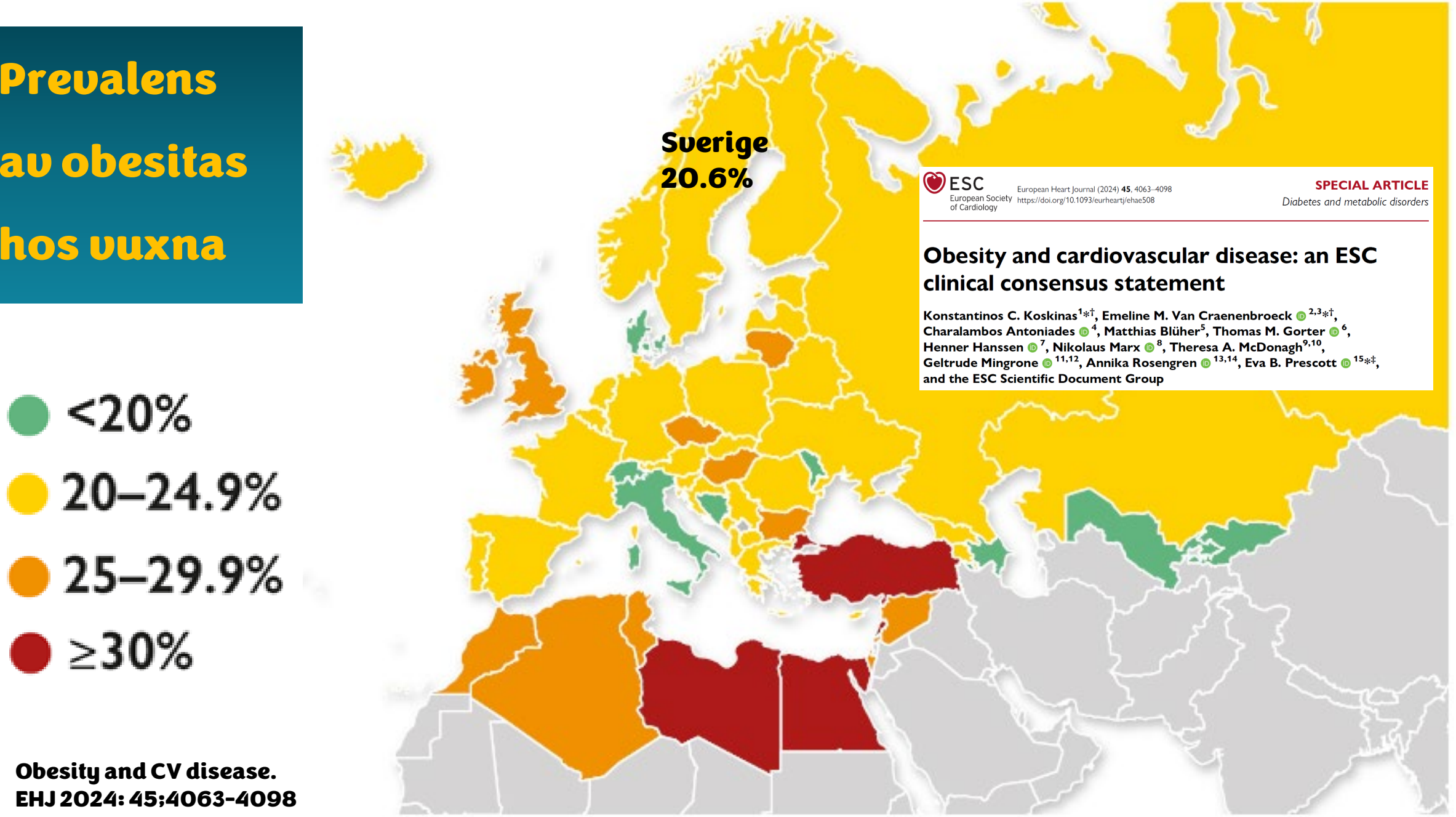


Circadian Rhythm of Blood Pressure of Dipper and Non-dipper Patients With Essential Hypertension: A Mathematical Modeling Approach. Cortés-Ríos and Rodriguez-Fernandez. Front Physiol. 2021 Jan 18:11:536146

Obesitas



Prevalens av obesitas hos vuxna



ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2024) **45**, 4063–4098
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae508
SPECIAL ARTICLE
Diabetes and metabolic disorders

Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement

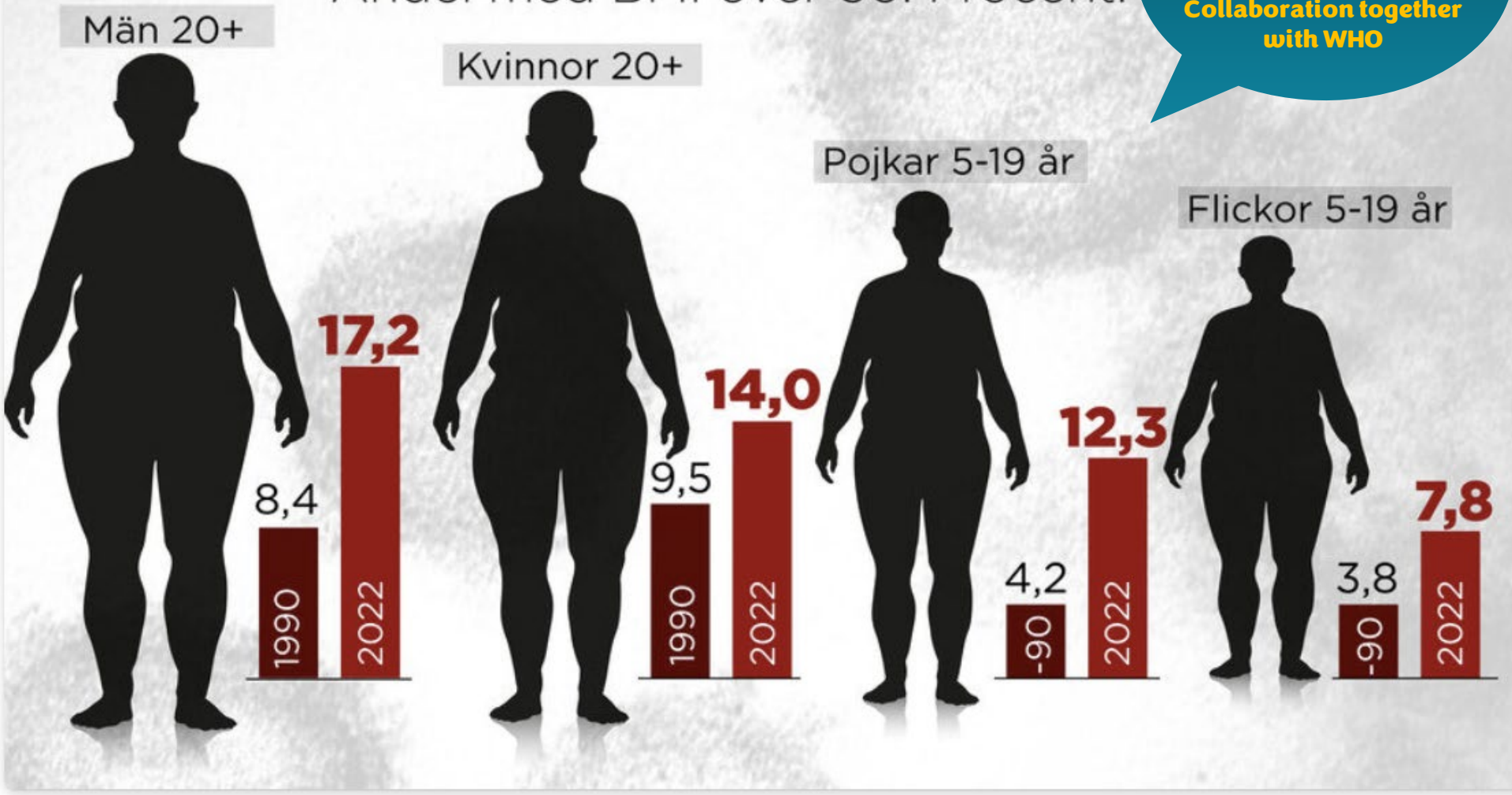
Konstantinos C. Koskinas[1*†], Emeline M. Van Craenenbroeck[2,3*†], Charalambos Antoniades[4], Matthias Blüher[5], Thomas M. Gorter[6], Henner Hanssen[7], Nikolaus Marx[8], Theresa A. McDonagh[9,10], Geltrude Mingrone[11,12], Annika Rosengren[13,14], Eva B. Prescott[15*‡], and the ESC Scientific Document Group

Obesity and CV disease.
EHJ 2024: 45;4063-4098

Obesitas ~~Fetma~~ i Sverige

Andel med BMI över 30. Procent.

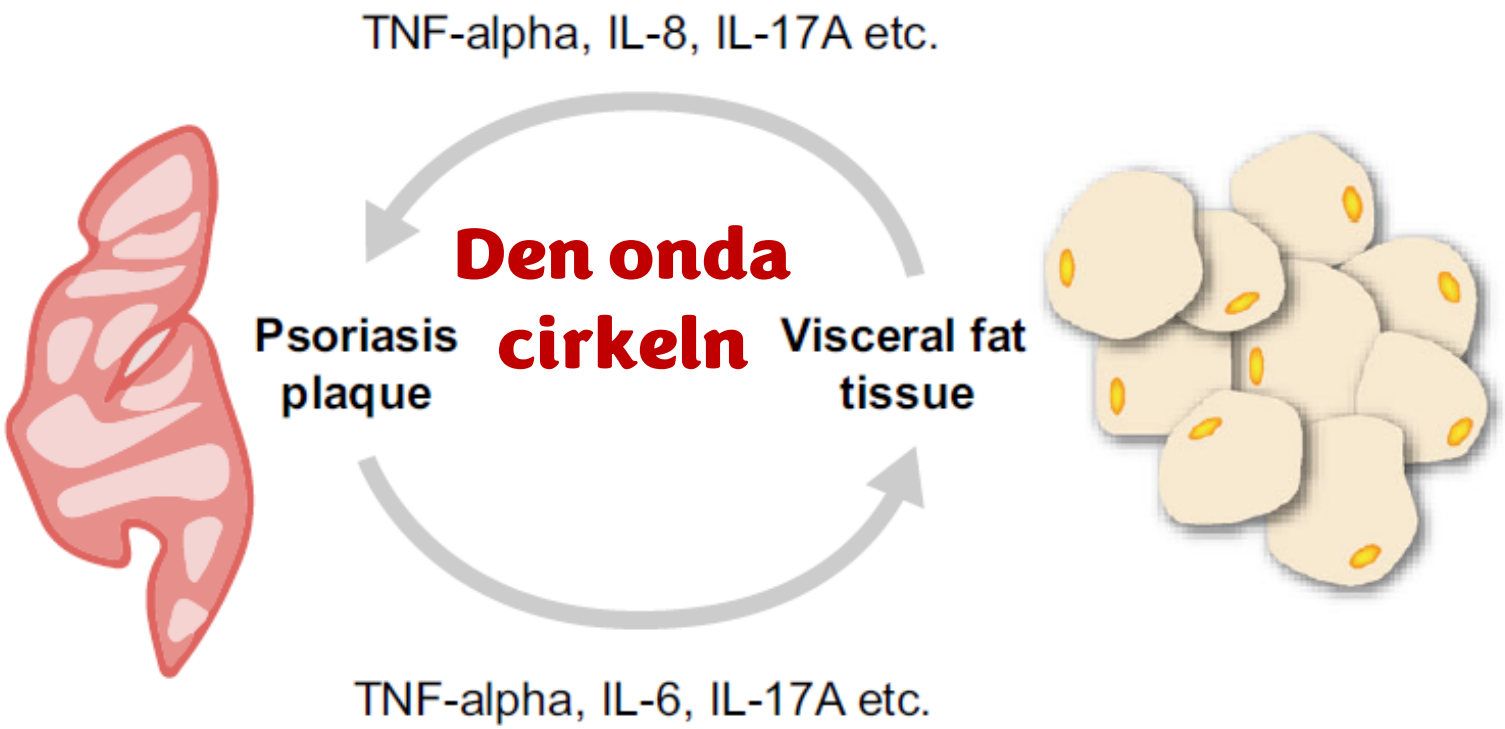
Göteborgs Posten
2024-03-01
NCD Risk Factor Collaboration together with WHO



Klassifikation	BMI (kg/m2)	Hälsorisker
Undervikt	< 18,5	Låga (men andra hälsoproblem uppstår)
Normalområde	18,5-24,9	Normalrisk
Övervikt	25-29,9	Lätt ökade
Obesitas grad I	30,0-34,9	Måttligt ökade
Obesitas grad II	35,0-39,9	Höga
Obesitas grad III	≥ 40	Mycket höga

Klassifikation av obesitas enligt WHO. Bild från Internetmedicin.se

Samband mellan psoriasis och obesitas



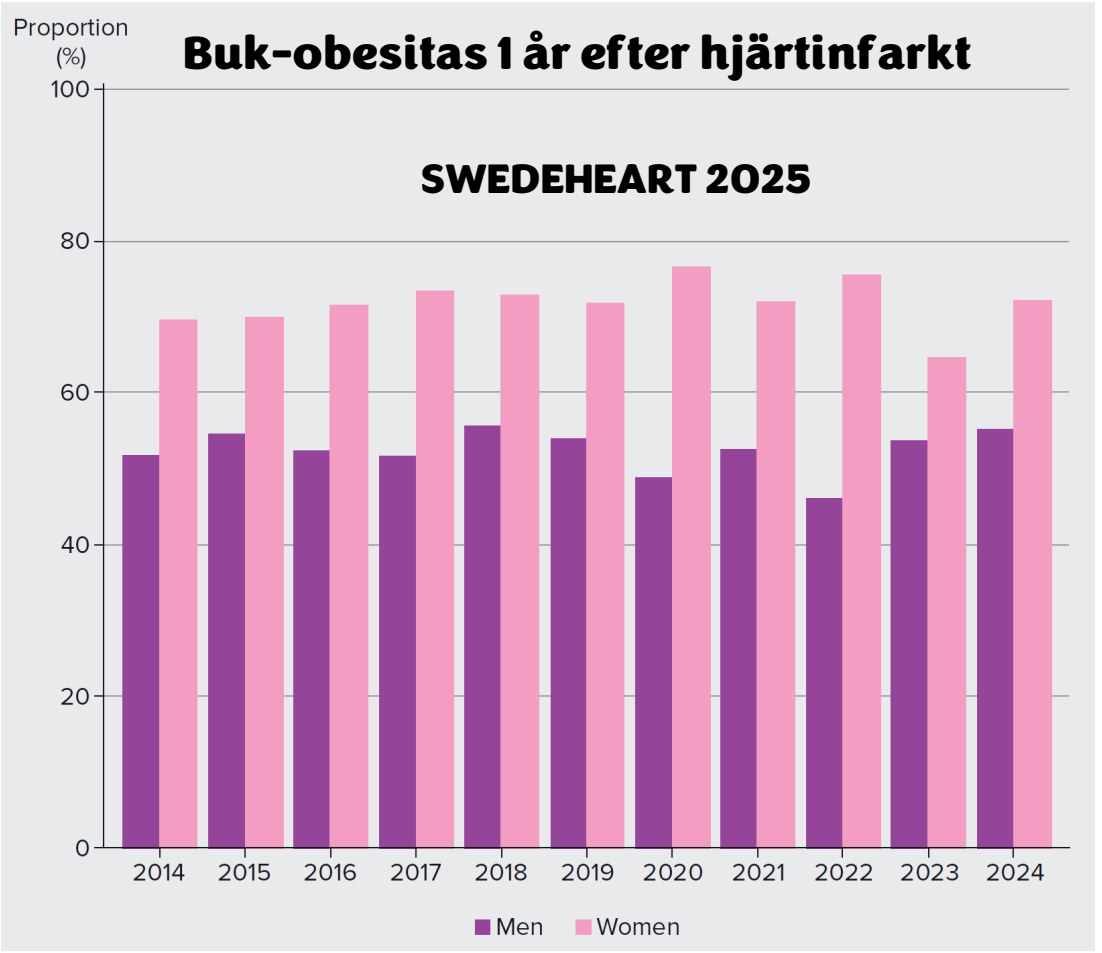
Psoriasis orsakar systemisk inflammation som stimulerar det viscerala fettväv naden att utsöndra proinflammatoriska cytokiner såsom:

- **TNF-alfa**
- **IL-6**
- **IL-17A**

vilka ytterligare kan förstärka den kutana inflammationen

Schwarz et al. ERAPSO: Revealing the High Burden of Obesity in German Psoriasis Patients. Dermatol Therapy (2019) 9:579–587

Hjärtinfarkt-patienterna är ofta buk-obesa



Vad kan vi göra åt detta ?

Vi får i oss mycket energi via dryck

Juice	40 kcal/dl
Mellanmjölk	45 kcal/dl
Läsk	49 kcal/dl
Saft	49 kcal/dl
Oboy	88 kcal/dl
Redbull	45 kcal/dl
Rött vin	72 kcal/dl
Vitt vin	68 kcal/dl
Öl	47 kcal/dl

Livsstilsförändringar

- Lågkalori-diet
- Motion

Medicinsk behandling

- Orlistat
- Liraglutid
- Bupropion/ Naltrexon
- GLP1RA
- GLP1RA + GIP

Kirurgisk behandling

Gastric banding är ett kirurgiskt ingrepp som begränsar födointaget. En uppblåsbar ring placeras runt övre magmunnen

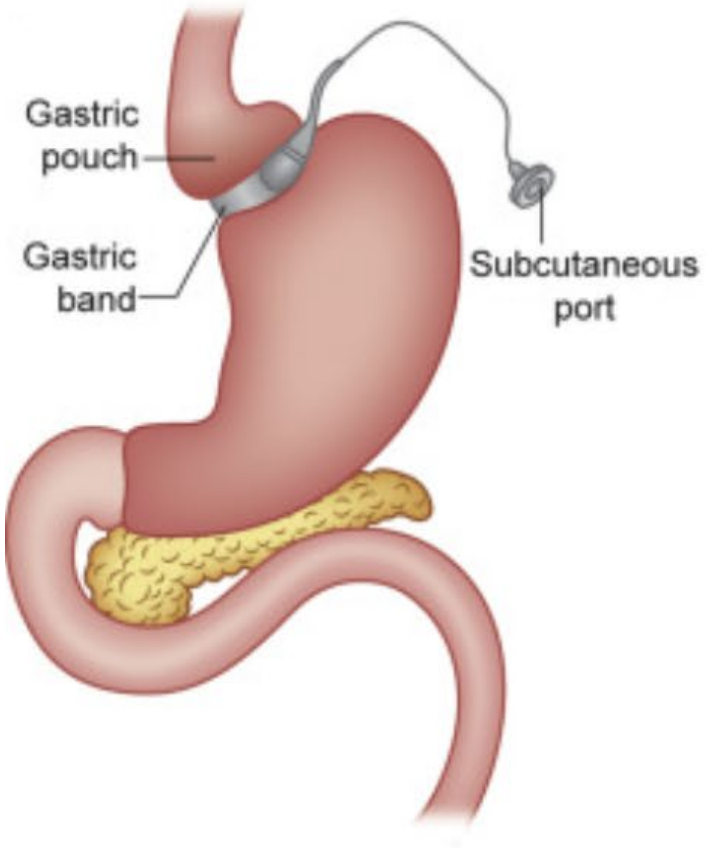
Gastrisk sleeve är en annan variant där en stor del av magsäcken opereras bort.

Gastrisk bypass är det vanligaste ingreppet och innebär att en stor del av magsäcken och en del av tunntarmen kopplas ur.

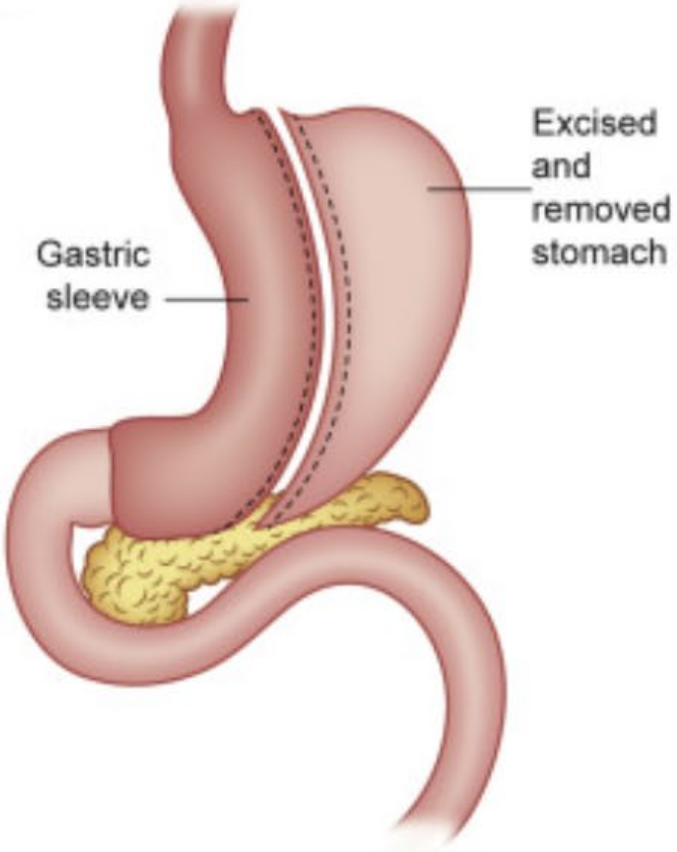
Nationella riktlinjer för vård vid obesitas . Socialstyrelsen 2023

Bariatrisk kirurgi

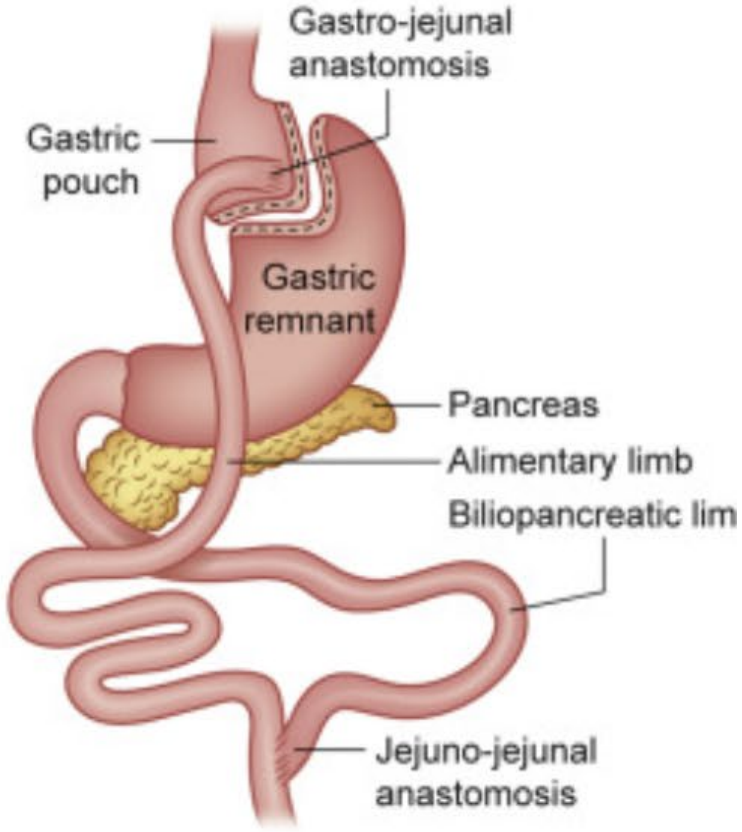
Gastric banding



Gastric sleeve

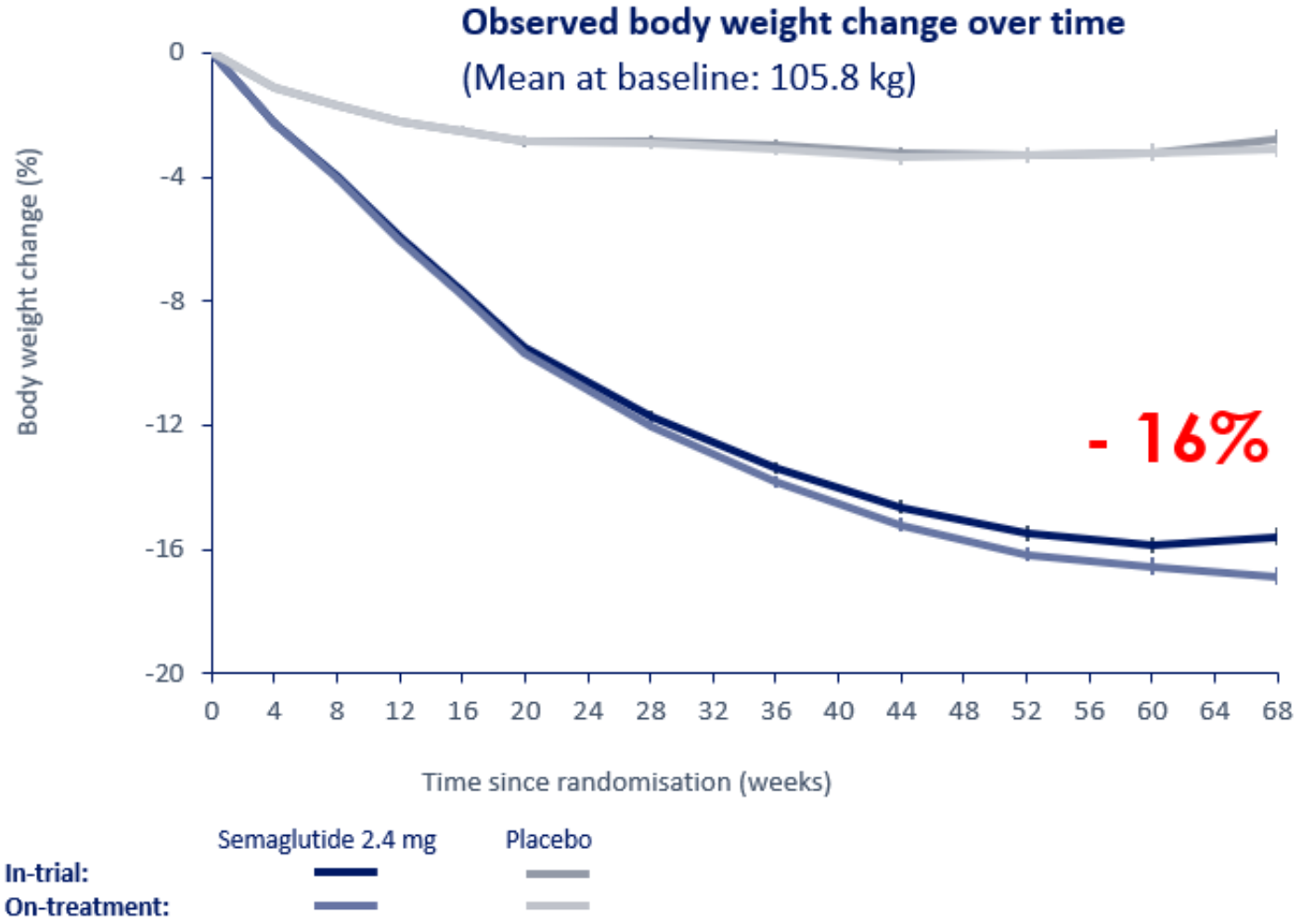


Gastric bypass



Medicinsk behandling av obesitas

Viktnedgång med Semaglutid motsvarar gastric bypass



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 18, 2021 VOL. 384 NO. 11

Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity

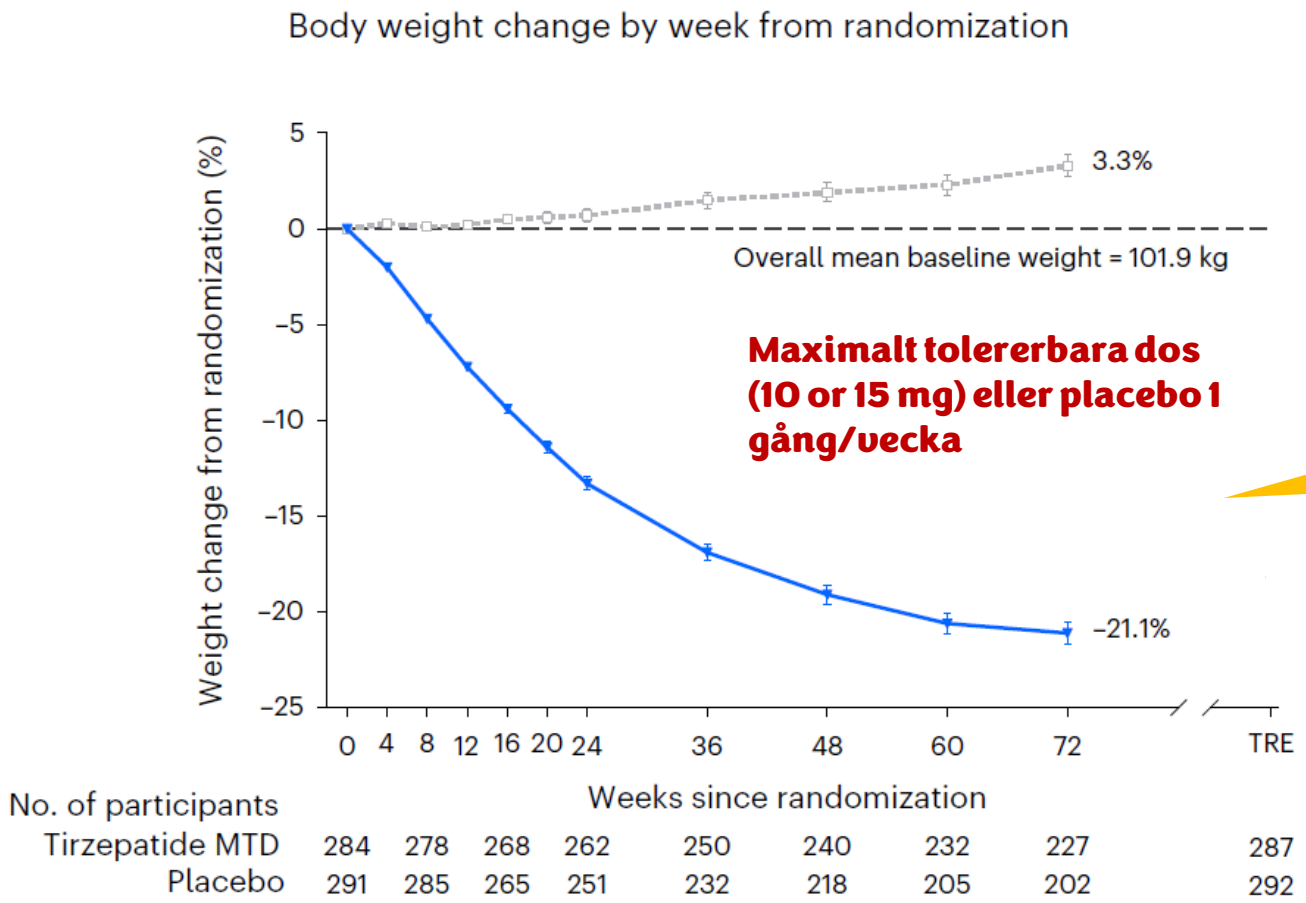
John P.H. Wilding, D.M., Rachel L. Batterham, M.B., B.S., Ph.D., Salvatore Calanna, Ph.D., Melanie Davies, M.D., Luc F. Van Gaal, M.D., Ph.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Barbara M. McGowan, M.D., Ph.D., Julio Rosenstock, M.D., Marie T.D. Tran, M.D., Ph.D., Thomas A. Wadden, Ph.D., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Koutaro Yokote, M.D., Ph.D., Niels Zeuthen, M.Sc., and Robert F. Kushner, M.D., for the STEP 1 Study Group*

Semaglutid 2.4 mg

STEP-1 studien 2021

Tirzepatide liknar GLP-1 and GIP hormonerna som utsöndras i tarmen efter en måltid.

- **Ökar insulin sekretionen**
- **Magsäckens tömninghastighet minskar**
- **Signalerar mättnad i hjärnan**



nature medicine

Article

https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w

Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial

Received: 18 August 2023

Accepted: 15 September 2023

Thomas A. Wadden[1], Ariana M. Chao[2], Sriram Machineni[3], Robert Kushner[4], Jamy Ard[5], Gitanjali Srivastava[6,7], Bruno Halpern[8], Shuyu Zhang[9], Jiaxun Chen[9], Mathijs C. Bunck[9], Nadia N. Ahmad[9] & Tammy Forrester[9]

Tirzepatide gav 21% viktreduktion

FASS-text Semaglutid

GLP-1 är en fysiologisk regulator av aptit och kaloriintag och GLP-1-receptorn finns i flera områden i hjärnan som är involverade i aptitreglering.

Kliniska studier visar att semaglutid minskar energiintaget, ger ökad mättnadskänsla och kontroll över ätandet, minskar hungerkänslor samt frekvensen och intensiteten av begär. Dessutom minskar semaglutid suget efter livsmedel med högt fettinnehåll.

GLP-1-receptorer uttrycks också i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna. I kliniska studier hade semaglutid en fördelaktig effekt på plasmalipider, sänkte det systoliska blodtrycket och minskade inflammation. Vidare har djurstudier visat att semaglutid dämpade utvecklingen av ateroskleros och hade en antiinflammatorisk effekt i det kardiovaskulära systemet.

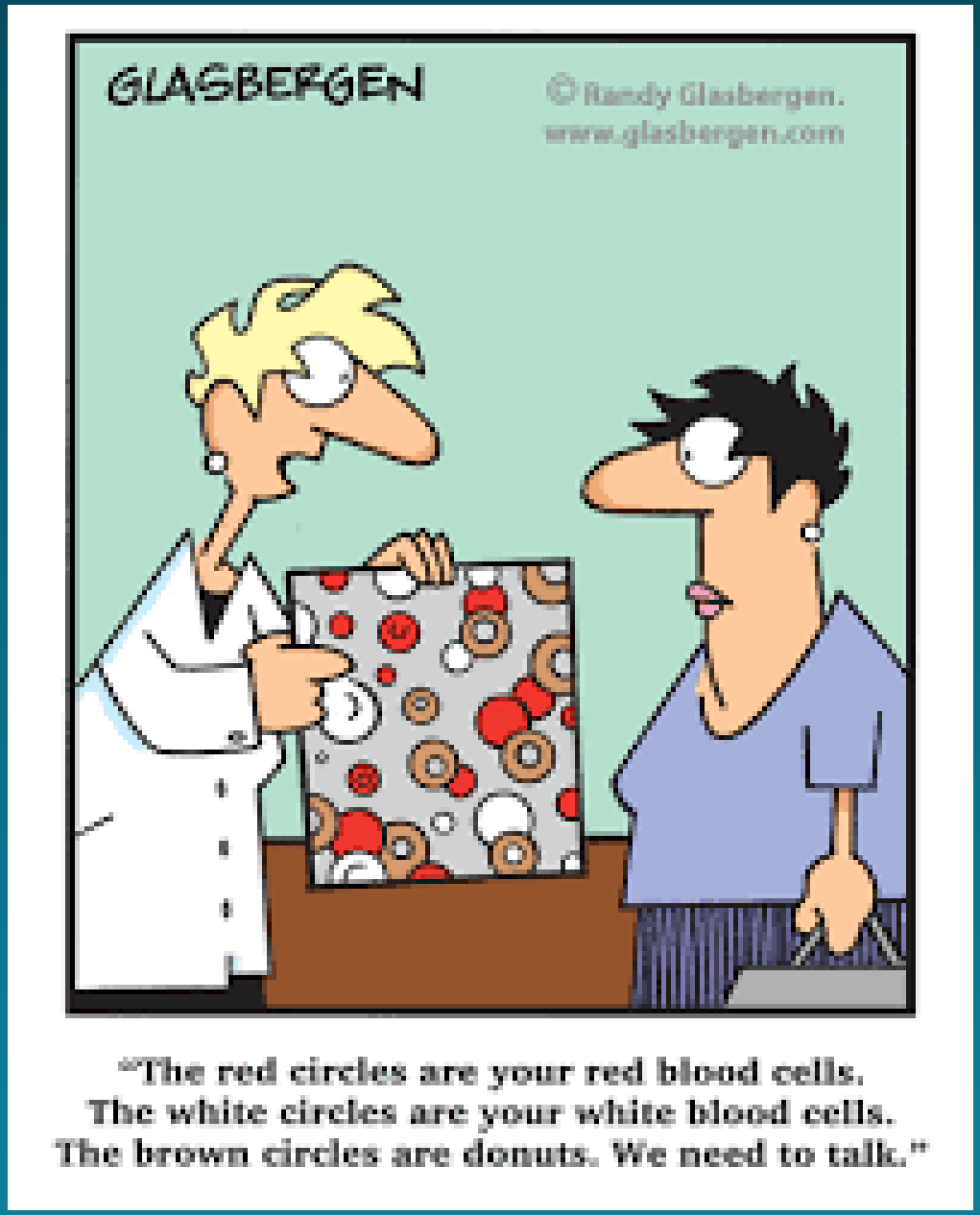
GI-biverkningar men annars vältolererade preparat

Hallelujah

Men viktreduktion kommer med en kostnad....

Liraglutide	**(Saxenda)**	**6 mg/ml**	**2560 kr / mån**
Semaglutide	**(Wegovy)**	**2.4 mg**	**2700 kr / mån**
Tirzepatide	**(Mounjaro KwikPen)**	**10 mg**	**3800 kr / mån**

Cirka-priser
2025-06-01

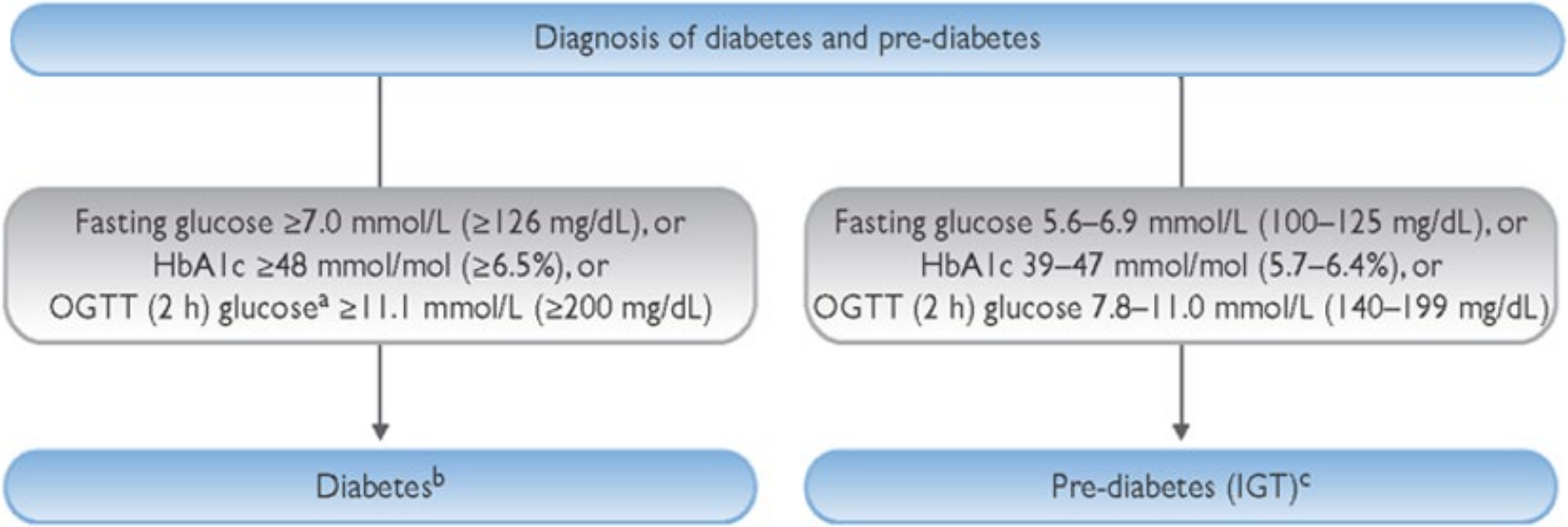

GLASBERGEN
© Randy Glasbergen.
www.glasbergen.com
"The red circles are your red blood cells.
The white circles are your white blood cells.
The brown circles are donuts. We need to talk."

Diabetes

Bättre arbetsmiljö för läkare nu för tiden .....

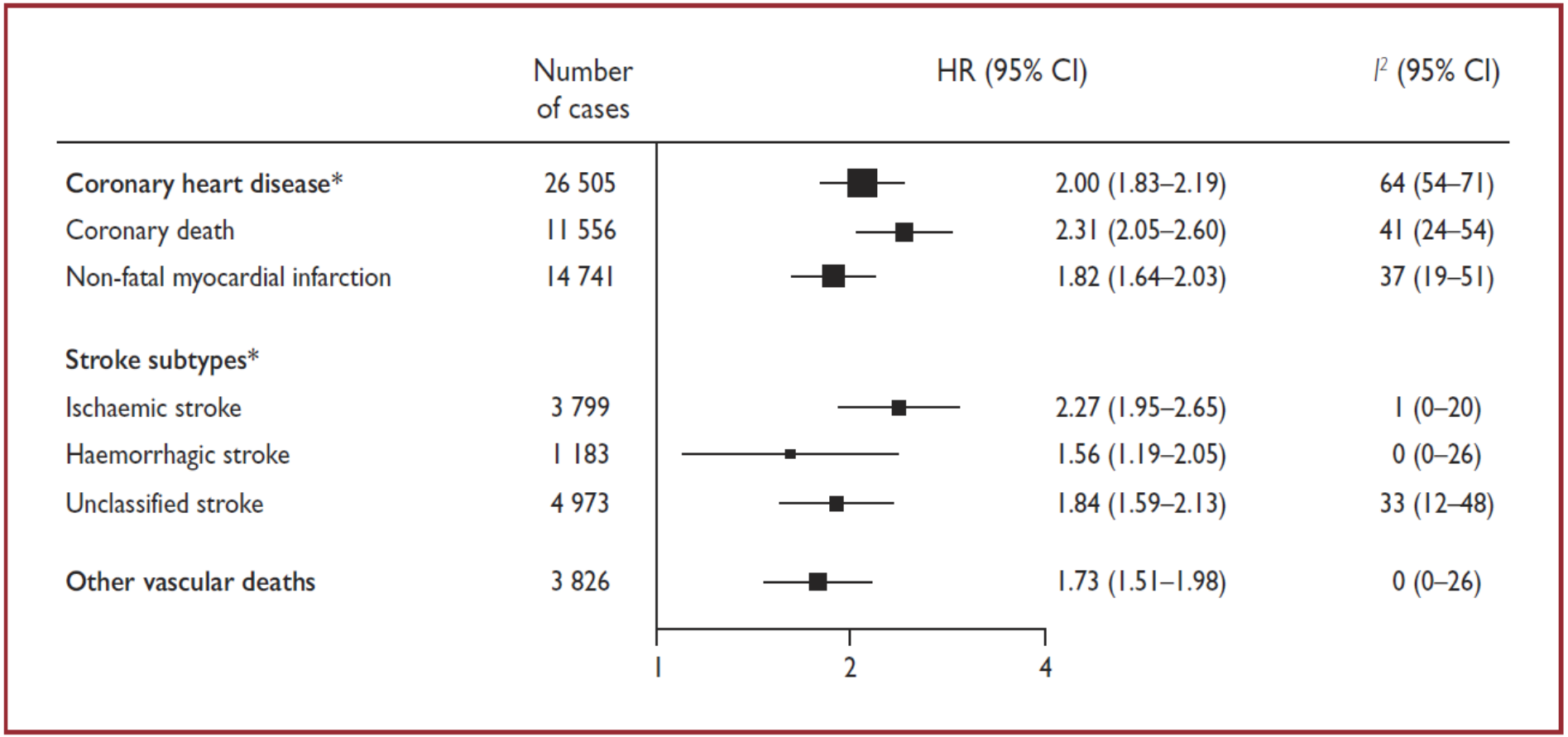
Tur att vi har fP-glukos, HbA1c och OGTT ....

Hur sätts diabetes-diagnos ?



2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 2023: 00, 1–98

Diabetes dubblerar risken för CV- event



Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease. Sarwar et al. Lancet 2010;375:2215-2222

Diabetes är farligt för infarktpatienter

SWEDEHEART 2025

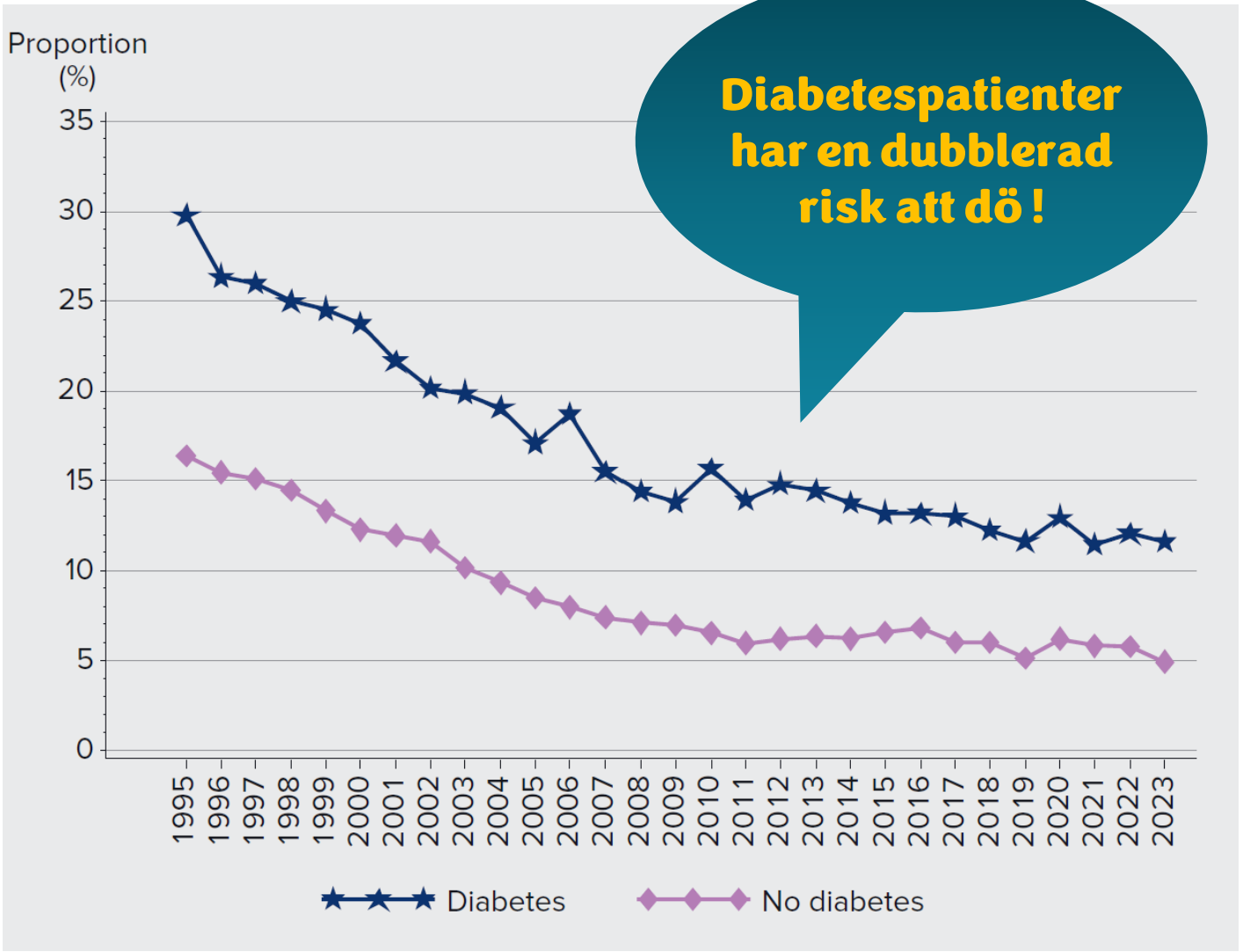
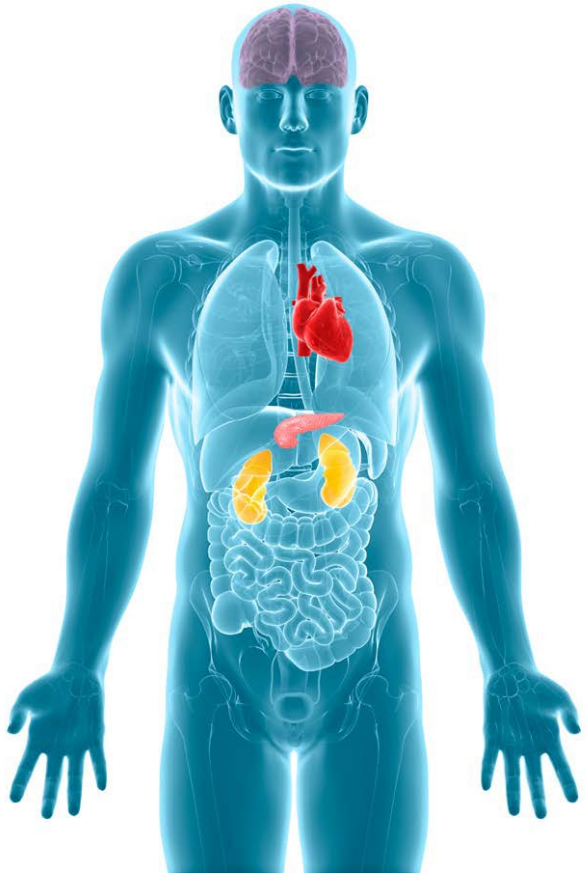


Figure 120. Trends in one-year mortality in MI patients, < 80 years, in relation to concomitant diabetes mellitus, 1995–2023.

Komplikationer vid typ II diabetes

Mikrovaskulära

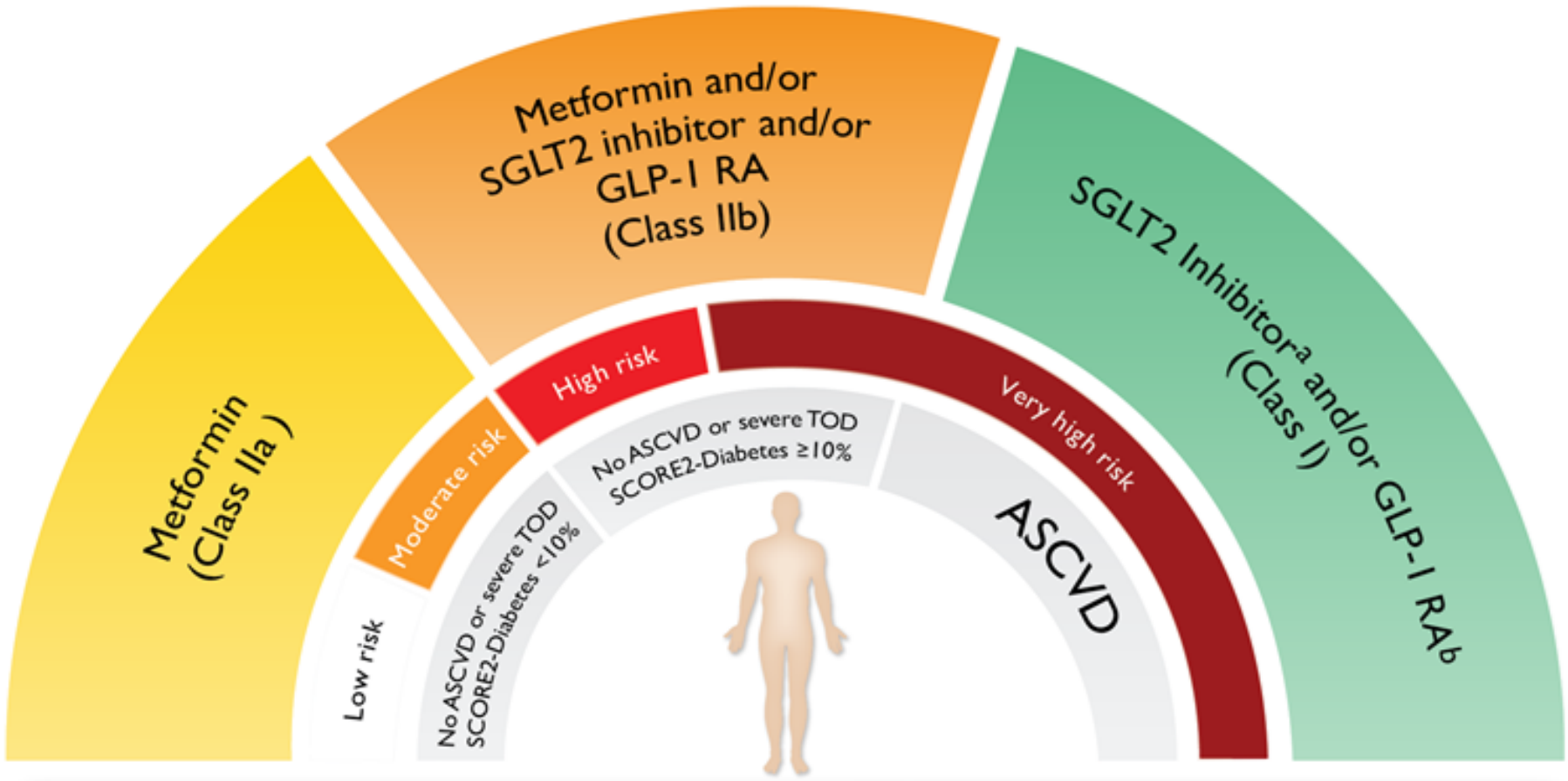
- ✓ Angina
- ✓ Nefropati
- ✓ Retinopati
- ✓ Neuropati



Hjärtsvikt

Makrovaskulära

- ✓ Angina
- ✓ Hjärtinfarkt
- ✓ Stroke
- ✓ Perifer artärsjukdom

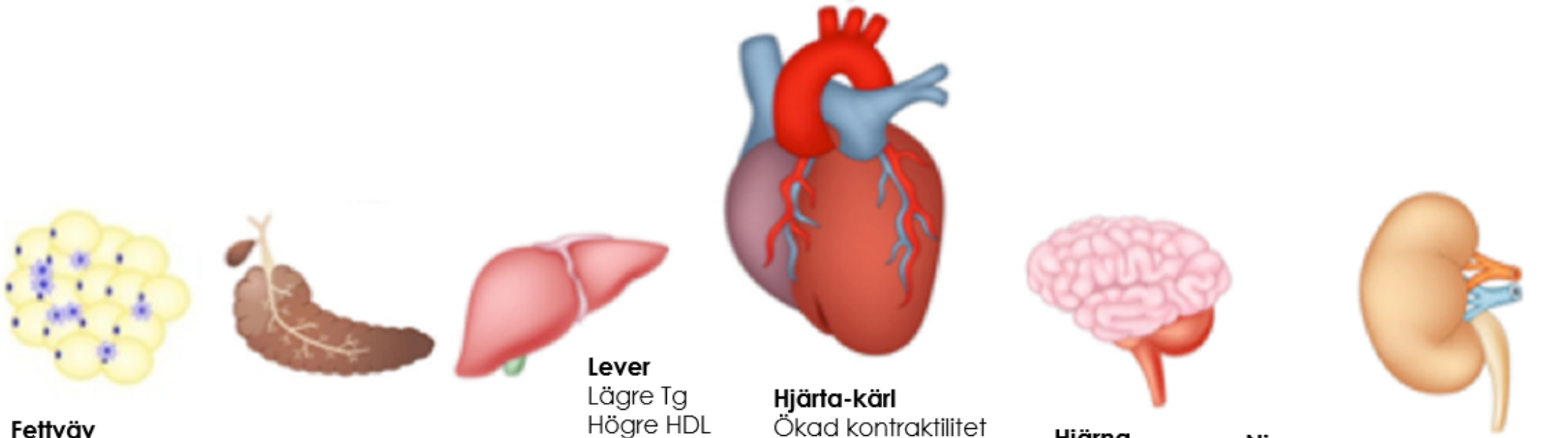


Risk assessment for patients with type 2 diabetes based on the presence of ASCVD/severe TOD and 10-year CVD risk estimation via SCORE2-Diabetes

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 2023: 00, 1–98

ESC

Många goda effekter av SGLT2i



Fettväv
Lägre kroppsvikt
Minskat visceralt fett

Pancreas
Minskad insulinresistens

Lever
Lägre Tg
Högre HDL

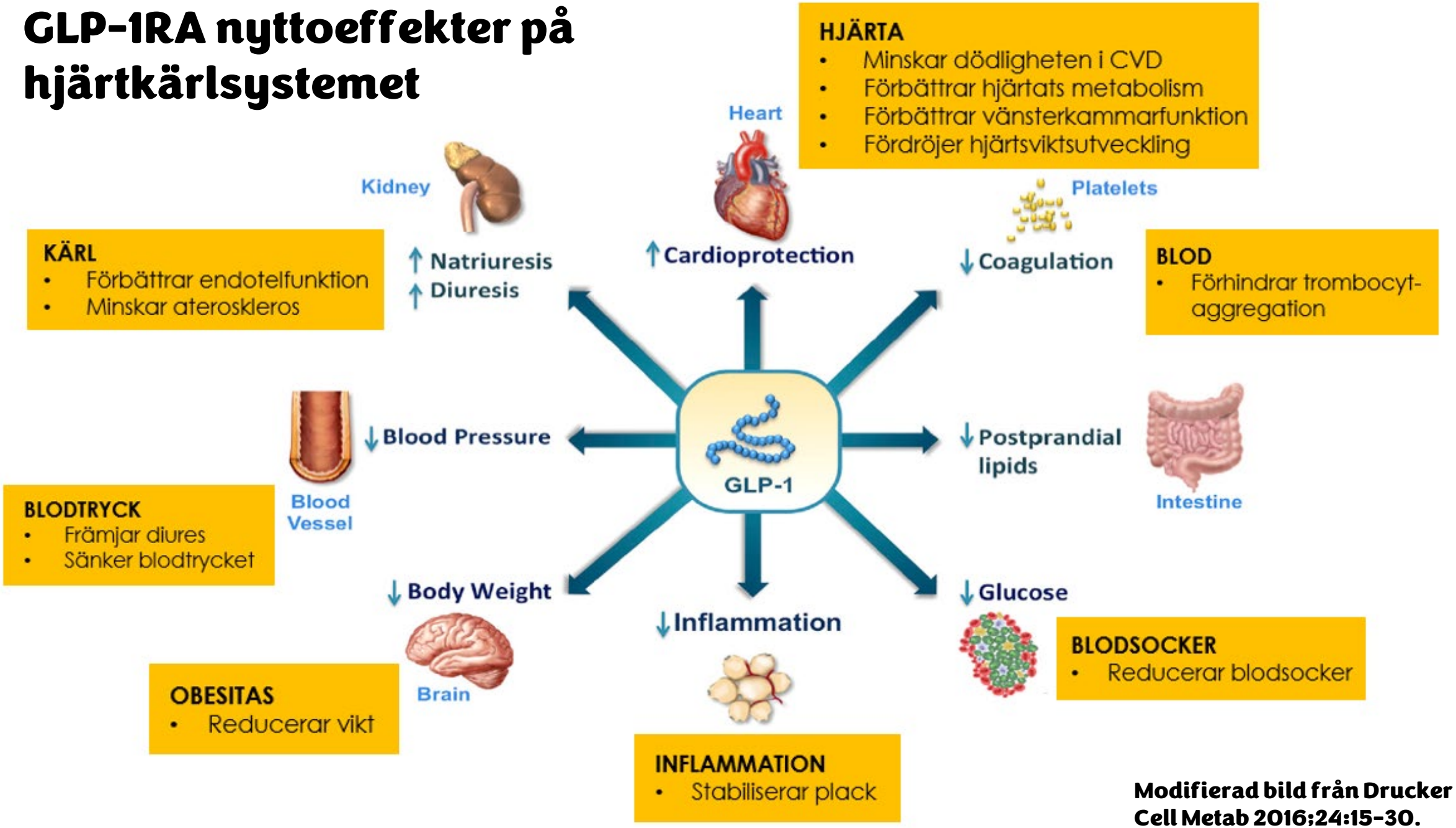
Hjärta-kärl
Ökad kontraktilitet
Lägre BT
Minskad kärlstelhet
Minskad CV-död

Hjärna
Minskad aptit

Njurar
Minskad glukosreabsorbtion
Ökad urinsyra-utsöndring

Modifierad bild från: Aparna Saija. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2019 Vol 24(5) 422-427

GLP-1RA nyttoeffekter på hjärtkärlsystemet



Modifierad bild från Drucker DJ. Cell Metab 2016;24:15–30.

Slå tre flugor i en smäll med GLP1-RA

- ✓ **Behandla diabetes**
- ✓ **Reducera vikten**
- ✓ **Motverka ateroskleros**

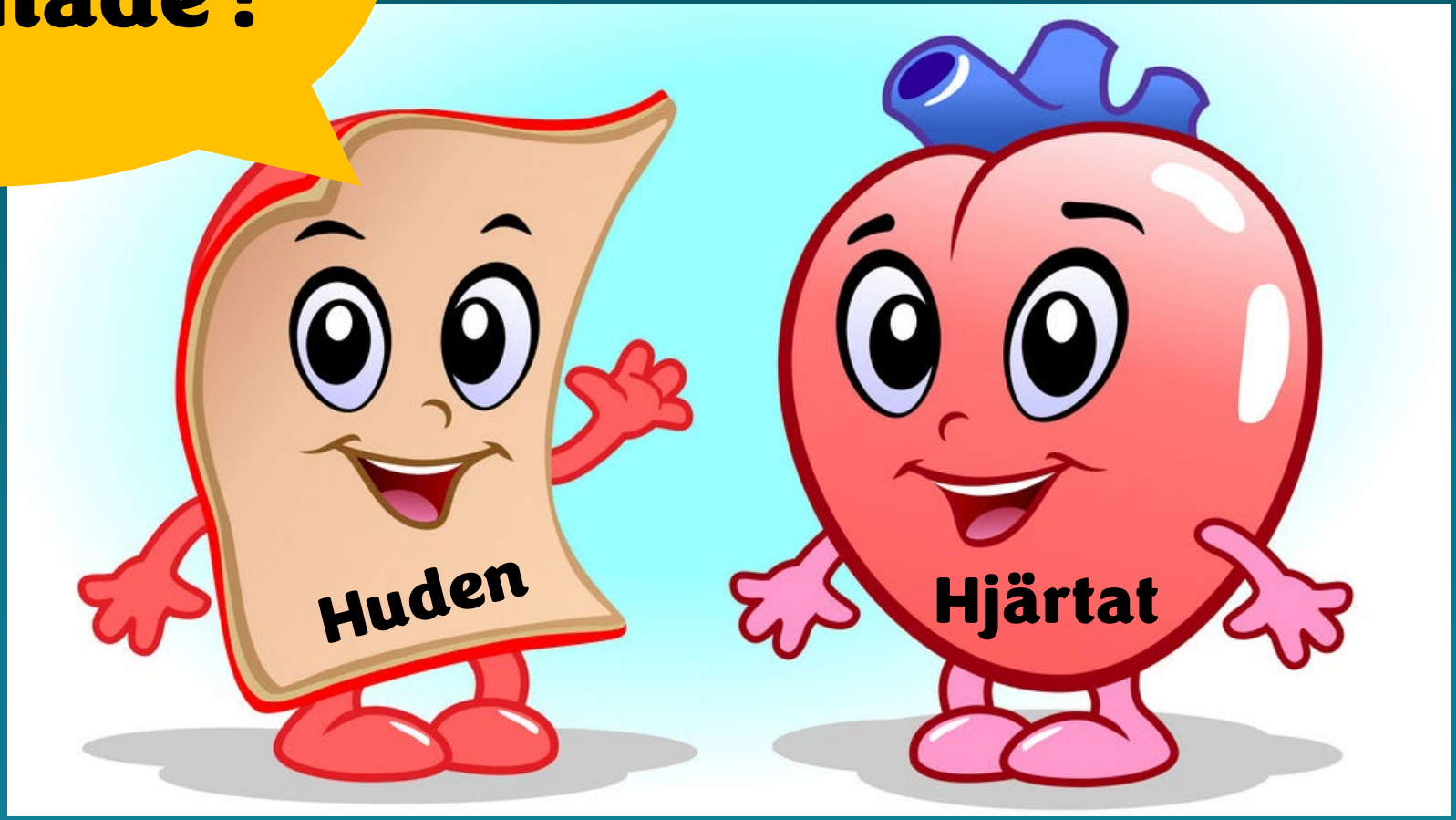
Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. Nat Rev Cardiol 2023 Jul;20(7):463-474

Take home messages

	Psoriasis	Psoriasis + CVD
Blodtryck	< 140/90 mmHg	<130/80 mmHg
LDL	< 2.6 mmol/L	< 1.4 mmol/L
HbA1c	< 53 mmol/mol	< 53 mmol/mol

Genom att behandla inflammationen i huden minskar Patientens risk för kardiovaskulära sjukdomar !

Tack för att ni lyssnade !



Dermatologi och STI hos återvändande resenärer

Finn Filén
Infektionsläkare, dermatovenereolog
Infektionskliniken/Venhälsan

SÖS
SÖDERSJUKHUSET

- Conflicts of interest: none
- Disclosures: none

Kliniska bilder på alla diagnoser kan hittas via Google Images!

Fokus i denna presentation

- Nytillkomna hudutslag och frågeställningar efter resa i tropikerna
- Utredningsgång under svenska förhållanden med alla tillgängliga hjälpmedel
- Fokus på diagnostik (men även något om behandling)

Inte fokus i denna presentation

- Långvarig exposition, dåligt immunstatus, undernäring pga fattigdom – *lepra, madura foot, kronisk filariasis med eller utan lymfödem, icke-veneriska treponematoser…*
- Opportunister vid AIDS
- Jellyfish stings, ”Nairobi eye”, brännande insekter, blodiglar…
- Bett av ormar, spindlar, skorpioner
- Utredningsgång i tropikerna

Reseanamnes: destination, aktiviteter

- Vilka länder, duration för resan (datum)?
- Aktiviteter: trekking, vattenkontakter, safari?
- Fotsår: barfota, sandaler?
- Bett: myggor, flugor, bedbugs, okänt?
- Djurkontakter?
- Sex med ny partner?

PrEP mot HIV inför avresa?

- Om en patient faktiskt vågar fråga – why not?
- Kan påbörjas före avresa
- Biverkningar ovanliga
- Rek kondom
- Alltid STI-koll efter hemkomst!

Hiv preexpositionsprofylax (PrEP) – Rekommendation om praktisk handläggning 2023

RAV har uppdaterat riktlinjerna för pre-expositionsprofylax mot hiv (PrEP):

- emtricitabin (FTC)/tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) är godkänt för användning som preexpositionsprofylax (PrEP) för att förebygga hiv
- PrEP rekommenderas i första hand till män som har sex med män (MSM) och transpersoner som har en betydande risk för att smittas av hiv, men kan övervägas till andra personer där risk för hivsmitta bedöms vara betydande
- Insättning och uppföljning av PrEP skall alltid ske parallellt med andra smittförebyggande åtgärder
- Hiv-serologi ska kontrolleras inför PrEP-start samt vid receptförnyelse
- STI-provtagning alltid bör göras inför PrEP-start samt vid receptförnyelse.
- PrEP skall inte förskrivas vid nedsatt njurfunktion

Googla “prep riktlinje Sverige”

STI efter semesterresa

- Sex med ny partner? *(”Hände det något sexuellt under resan, det kan det ju göra?”)*
  - Klamydia, gonorré: screening efter 1v utesluter infektion
  - HIV: screening efter 6v
  - Syfilis: screening efter 3 mån

- ”Tropiska STI” – ovanliga…
  - Trichomoniasis (ses i våtutstryk från vaginalsekret)
  - Ulcus molle (chancroid, h.ducreyi): genitalt sår
  - Donovanos: genitalt sår

Utredning

- Diskutera med infektion och/eller mikrobiolog om lämplig utredning
  - Ex utredning av misstänkt kutan leishmaniasis, hur ska prov tas för diagnostik?
  - Ex pt med eschar utan feber, akut utredning eller poliklinisk?
- Noggrann reseanamnes inkluderas alltid
  - Av intresse är destinationer, exakta datum för in- och utresa

Utredning

- Sårodling
  - Av intresse för mikrobiologen är sårets lokalisation, duration, reseanamnes, immunosuppression

Utredning

- Biopsi för PAD – i formalin
- Biopsi för odling el PCR – NaCl eller specialmedium (ring mottagande lab, diskutera!)
  - Mykobakterieodling, svampodling, parasitodling
- Direktutstryk – rör ut i NaCl på objektsglas och låt lufttorka (ring mottagande lab och fråga hur de vill ha det)

Utredning

- Serologier
  - Mikrobiologen och Folkhälsomyndigheten
  - Av intresse är symptom, reseanamnes med datum
  - **(Osäker, ingen att fråga? Skicka två serumrör med gul propp, ”Frysning utan analys”**
- Radiologi
  - Slätröntgen med fråga om osteittecken vid tropiska sår
  - Ultraljud/MR vid abscesser, myiasis, granulom av maskar...

Remiss/E-remiss för kliniskt mikrobiologiska analyser — Folkhälsomyndigheten

Meny

Remiss/E-remiss för kliniskt mikrobiologiska analyser

Lyssna

Information gällande hantering av remiss/E-remiss för kliniskt mikrobiologiska analyser.

Remiss som skickas in via post

På publikationens sida finns fil för nedladdning samt postinstruktioner.

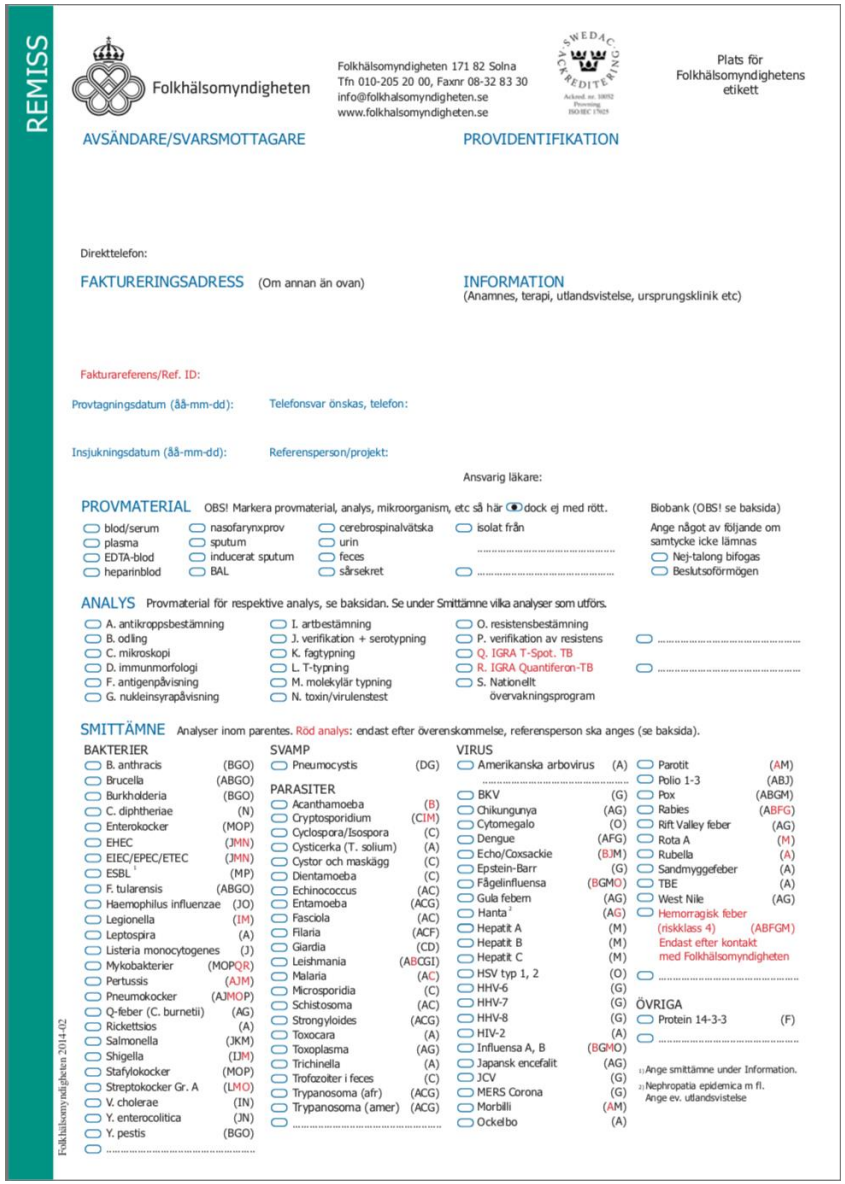
[Remiss för speciell diagnostik]

Publicerad: 7 maj 2020 Uppdaterad: 21 oktober 2024

Fyll i remissen, skriv ut och skicka den tillsammans med provet.

Elektroniska remisser och provsvar

Via Labportalen kan beställningar av Folkhälsomyndighetens analyser göras elektroniskt. LabPortalen är en komplett remiss- och svarsmodul där du som beställare på ett enkelt sätt loggar in och får tillgång till hela Folkhälsomyndighetens analyssortiment.



REMISS

Folkhälsomyndigheten

Folkhälsomyndigheten 171 82 Solna
Tfn 010-205 20 00, Faxnr 08-32 83 30
info@folkhalsomyndigheten.se
www.folkhalsomyndigheten.se

Plats för Folkhälsomyndighetens etikett

AVSÄNDARE/SVARSMOTTAGARE

PROVIDENTIFIKATION

Direkttelefon:

FAKTURERINGSADRESS (Om annan än ovan)

INFORMATION
(Anamnes, terapi, utlandsvistelse, ursprungsklinik etc)

Fakturareferens/Ref. ID:

Provtagningsdatum (åå-mm-dd): Telefonsvar önskas, telefon:

Insjukningsdatum (åå-mm-dd): Referensperson/projekt:

Ansvarig läkare:

PROVMATERIAL OBS! Markera provmaterial, analys, mikroorganism, etc så här ⦿ dock ej med rött.

blod/serum, plasma, EDTA-blod, heparinblod
nasofarynxprov, sputum, inducerat sputum, BAL
cerebrospinalvätska, urin, feces, sårsekret
isolat från .....
.....

Biobank (OBS! se baksida)
Ange något av följande om samtycke icke lämnas
Nej-talong bifogas
Beslutsoförmögen

ANALYS Provmaterial för respektive analys, se baksidan. Se under Smittämne vilka analyser som utförs.

A. antikroppsbestämning
B. odling
C. mikroskopi
D. immunmorfologi
F. antigenpåvisning
G. nukleinsyrapåvisning
I. artbestämning
J. verifikation + serotypning
K. fagtypning
L. T-typning
M. molekylär typning
N. toxin/virulenstest
O. resistensbestämning
P. verifikation av resistens
Q. IGRA T-Spot. TB
R. IGRA Quantiferon-TB
S. Nationellt övervakningsprogram
.....
.....

SMITTÄMNE Analyser inom parentes. Röd analys: endast efter överenskommelse, referensperson ska anges (se baksida).

BAKTERIER
B. anthracis (BGO)
Brucella (ABGO)
Burkholderia (BGO)
C. diphtheriae (N)
Enterokocker (MOP)
EHEC (JMN)
EIEC/EPEC/ETEC (JMN)
ESBL [1] (MP)
F. tularensis (ABGO)
Haemophilus influenzae (JO)
Legionella (IM)
Leptospira (A)
Listeria monocytogenes (J)
Mykobakterier (MOPQR)
Pertussis (AJM)
Pneumokocker (AJMOP)
Q-feber (C. burnetii) (AG)
Rickettsios (A)
Salmonella (JKM)
Shigella (IJM)
Stafylokocker (MOP)
Streptokocker Gr. A (LMO)
V. cholerae (IN)
Y. enterocolitica (JN)
Y. pestis (BGO)
.....

SVAMP
Pneumocystis (DG)

PARASITER
Acanthamoeba (B)
Cryptosporidium (CIM)
Cyclospora/Isospora (C)
Cysticerka (T. solium) (A)
Cystor och maskägg (C)
Dientamoeba (C)
Echinococcus (AC)
Entamoeba (ACG)
Fasciola (AC)
Filaria (ACF)
Giardia (CD)
Leishmania (ABCGI)
Malaria (AC)
Microsporidia (C)
Schistosoma (AC)
Strongyloides (ACG)
Toxocara (A)
Toxoplasma (AG)
Trichinella (A)
Trofozoiter i feces (C)
Trypanosoma (afr) (ACG)
Trypanosoma (amer) (ACG)
.....

VIRUS
Amerikanska arbovirus (A)
.....
BKV (G)
Chikungunya (AG)
Cytomegalo (O)
Dengue (AFG)
Echo/Coxsackie (BJM)
Epstein-Barr (G)
Fågelinfluensa (BGMO)
Gula febern (AG)
Hanta [2] (AG)
Hepatit A (M)
Hepatit B (M)
Hepatit C (M)
HSV typ 1, 2 (O)
HHV-6 (G)
HHV-7 (G)
HHV-8 (G)
HIV-2 (A)
Influensa A, B (BGMO)
Japansk encefalit (AG)
JCV (G)
MERS Corona (G)
Morbilli (AM)
Ockelbo (A)

Parotit (AM)
Polio 1-3 (ABJ)
Pox (ABGM)
Rabies (ABFG)
Rift Valley feber (AG)
Rota A (M)
Rubella (A)
Sandmyggefeber (A)
TBE (A)
West Nile (AG)
Hemorragisk feber (riskklass 4) (ABFGM)
Endast efter kontakt med Folkhälsomyndigheten
.....

ÖVRIGA
Protein 14-3-3 (F)
.....

1) Ange smittämne under Information.
2) Nephropatia epidemica m fl. Ange ev. utlandsvistelse

Folkhälsomyndigheten 2014-02

Googla “remiss folkhälsomyndigheten”

Några olika presentationer/syndrom

- Fästing i tropikerna
- Bett och därpå följande feber
- Något kryper eller rör sig i huden
- Eschar (med eller utan feber)
- Sår på exponerade områden

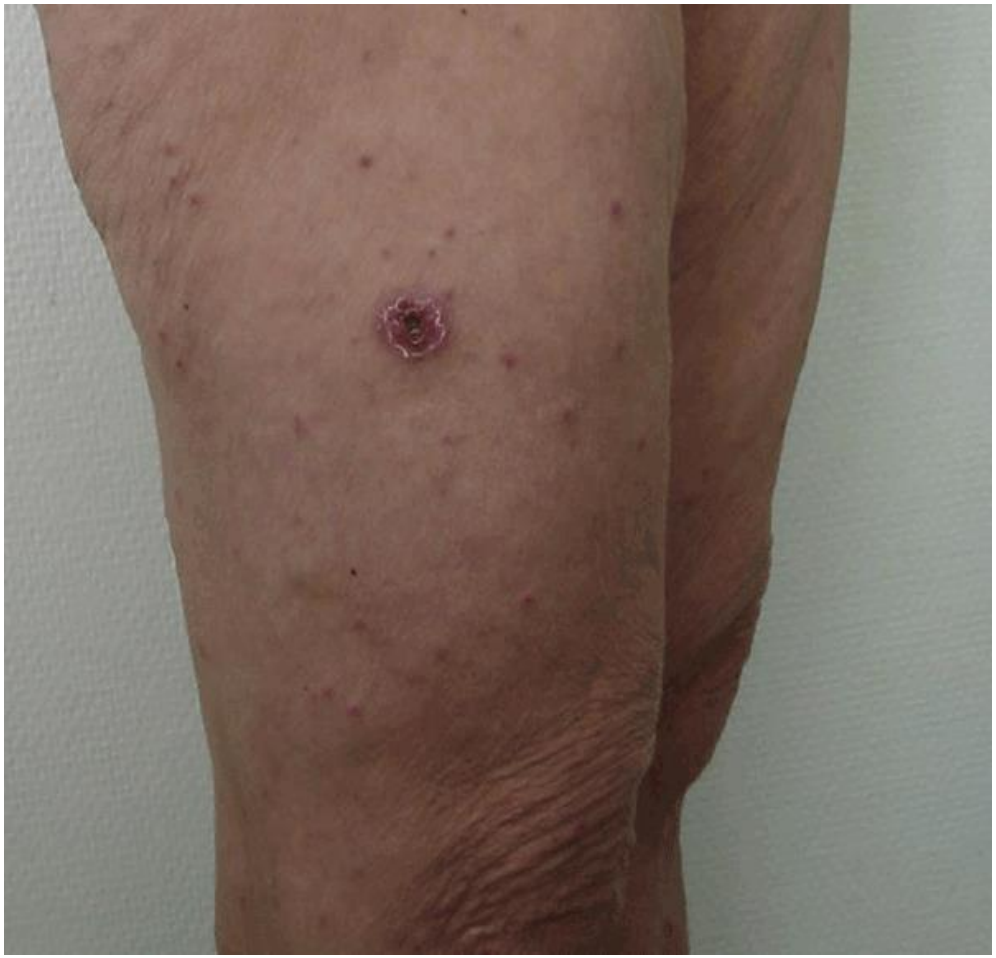
”Jag hade en fästing i Afrika”

- Inget ses i huden
- Ingen behandling/profylax
- Om feber eller sjukdomskänsla → infektion
  - Rickettsios (6-20d)
  - Bartonella (cat scratch disease, 1v)
  - Crimean-Congo Hemorrhagic fever (1-7d, blödarfeber, IVA)
  - Med flera…

Bett som vektor för tropiska infektioner

- Myggor, flugor, fästingar, kvalster, fästingar, löss, loppor…
  - **Parasiter**: malaria, trypanosomiasis, leishmaniasis, med flera
  - **Bakterier**: rickettsios (inkl scrub typhus), borrelia recurrentis (relapsing feber, lusburen återfallsfeber), bartonella (skyttegravsfeber), med flera
  - **Virus**: Dengue, Chikungunya, Zika (exantem + feber), blödarfeber (petechier + feber), med flera
- Vanligen inkubationstider <21d för virus, **googla ”Feber efter tropikresa, handläggning”** (Internetmedicin)

Rickettsios A77.1



Rickettsios: eschar efter fästingbett, omgivande makulopapler

Rickettsios A77.1

- Boutonneouse fever, African tick bite fever, Kenya tick typhus…
- Medelhavet, Afrika
- Bakterieinfektion (*rickettsia conorii m fl*) via fästing eller kroppslus
- Inkubationstid: 1v
- Eschar (”tache noire”) + feber, ledvärk, fotofobi
- Maculopapulöst exantem, petekier några dagar senare

African trypanosomiasis B56.9

Trypanosomal schanker efter bett av tsetse-fluga

African trypanosomiasis B56.9

- *T. Brucei rhodiense* (Östafrika, södra afrika)
- *T. Brucei gambiense* (Västafrika)
- ”Sömnsjuka” pga senare CNS-engagemang
- *Rhodiense* kan ge
  - trypanosomal schanker efter bett av tsetse-fly (48h)
  - eschar inom 2-3v i sjukdomens hemolymfatiska stadium (feber, ledvärk, anemi, trötthet…)
  - trypanider (”target lesions”) inom 6-8v

Tsetse fly, *Glossina.*

Tsetse fly, utbredning

Kutan myiasis B87.0

Botfly

Foton: Noushin Mohammadi

Kutan myiasis B87.0

- Botfly (Dermatobia Hominis, 5-12v), blowfly, screwfly
- Tumbu fly (Cordylobia Antropophaga, 7-20d)
- Ägg kan deponeras på andra insekter (!) som får agera vektor
- Smärtsam bula/abscess

Kutan myiasis B87.0

- Behandling:
  - vaselin 24h + pincett
  - excision

- Prevention: strykning av alla kläder som hängt ute på tork

+

Kutan larva migrans B76.9

Kutan larva migrans B76.9

- Hakmask *Ancylostoma*

- ”Creeping eruption”, 2-20 mm/dag
- Händer, fötter, glutéer, buk
- Självbegränsande (veckor-månader)
- Ivermectin p.o endos
- (Albendazol p.o. 3d)
- (Utvärtes albendazol, thiabendazol, kryo)

Visceral larva migrans B83.0

- *Toxocara*
- *Gnathostoma* (larva migrans profundus)
  - Rundmaskar
  - Lever, hjärta, CNS, öga, hud
  - Toxocara: hund, katt, harar, fåglar, otvättade händer, otillräckligt tillrett kött
  - Gnathostoma: ormar, grodor, fisk, hygien

Larva currens B78.1

Larva currens B78.1

- Rundmask *Strongyloides stercoralis*

- Infektiva larver penetrerar hud, migrerar till tarm
- Ägg kläcks i tarmen, pt kan bli autoinfekterad via slemhinnan i tjocktarmen, perianal hud
- Mkt lång duration (decennier) möjligt
- Malnutrition, viktnedgång

Larva currens B78.1

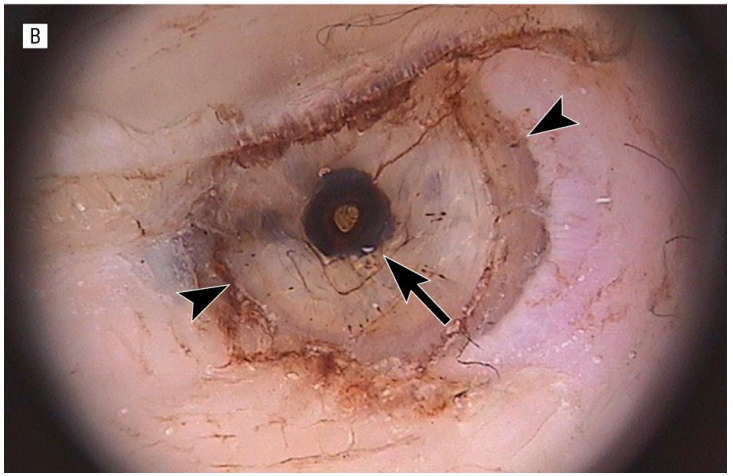
- Larver migrerar ibland till huden och ger övergående urtikariella utslag (synliga spår/papler)
- Larver rör sig snabbt (flera cm/h)
- Mellan bröstvårtor och knän, ofta perianalt eller glutéer
- Diagnos: fecesprovtagning (”odling”, mikroskopi, PCR), serologi
- **Ivermectin**, Albendazol

	Kutan larva migrans B76.9	Larva currens B78.1	Visceral larva migrans (toxocariasis) B83.0	Larva migrans profundus (gnathostomiasis) B83.1
Etiologi	Ancylostoma (hakmask)	Strongyloides (rundmask)	Toxocara (rundmask)	Gnathostoma (rundmask)
Smittväg	Hundfaeces Hudpenetration	Faeces Hudpenetration	Hundfaeces Oral	Rå fisk (sötvatten) Oral
Duration	Självbegränsande	Autoinokulation möjlig - decennier		3v – 10 år
Organ	Hud	Tarm, kan migrera till hud	Ögon, lunga, lever, CNS	Tarm, hud
Hudlesioner	Händer, fötter, glutéer, buk: gångar	Bål: urticaria, gångar	-	Bål: urticaria, gångar
Diagnostik	Klinisk	Faeces – odling + PCR Serologi	Kirurgi, serologi, radiologi (MR)	Kirurgi, serologi, radiologi (MR)

Masksjukdomar – att tänka på

- Om pt är immunsupprimerad (HIV, hematologi, malignitet), informera behandlande läkare
  - Strongyloides kan vara svårdiagnosticerad och svårbehandlad t ex vid AIDS och kortisonbehandling
- Om pt även har feber och är allmänpåverkad – gnathostomiasis?
- Om pt även är sjuk med ögonsymptom – Loa Loa?

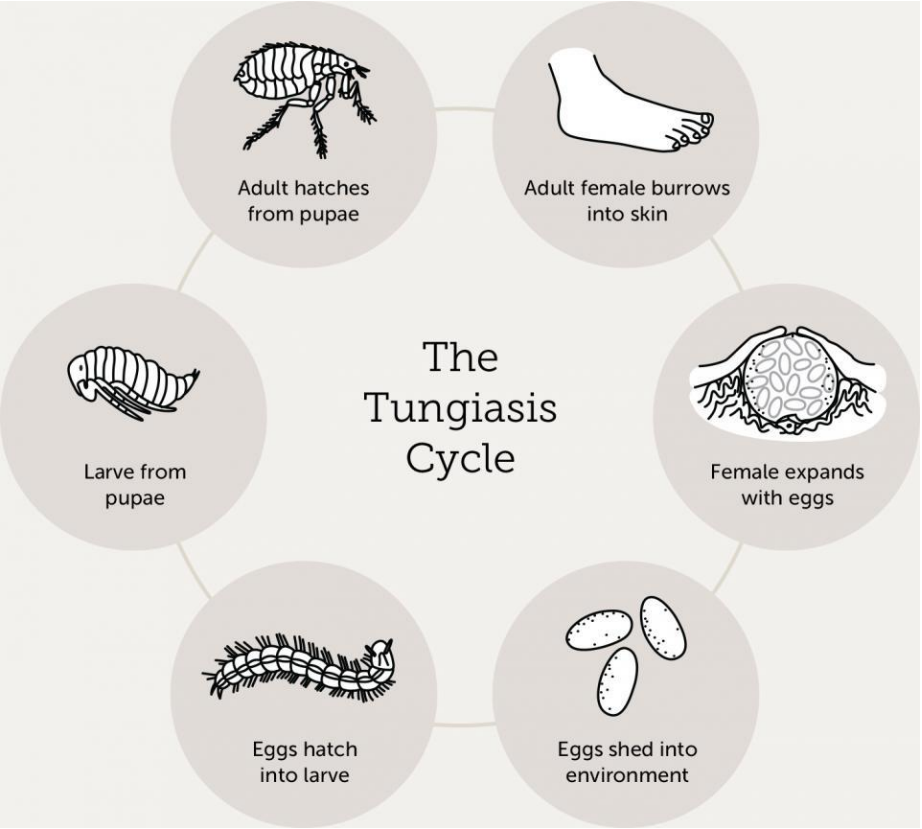
Tungiasis (jiggers) B88.1



Tungiasis (jiggers) B88.1

- *Tunga penetrans*, chigoe flea
- Loppa 1mm → 1cm
- Mellan tår och under tånaglar

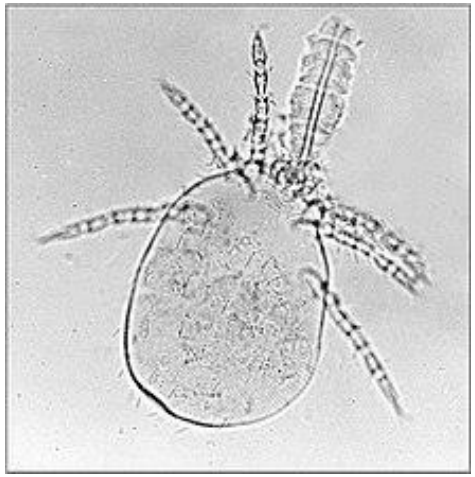
- Excision
- (Ivermectin p.o + utvärtes?)

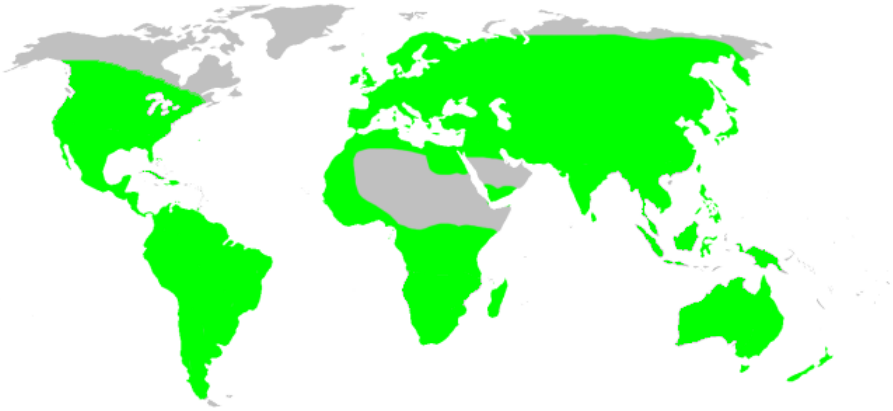


Trombiculosis (chigger bite) B88.0

Trombiculosis (chigger bite) B88.0

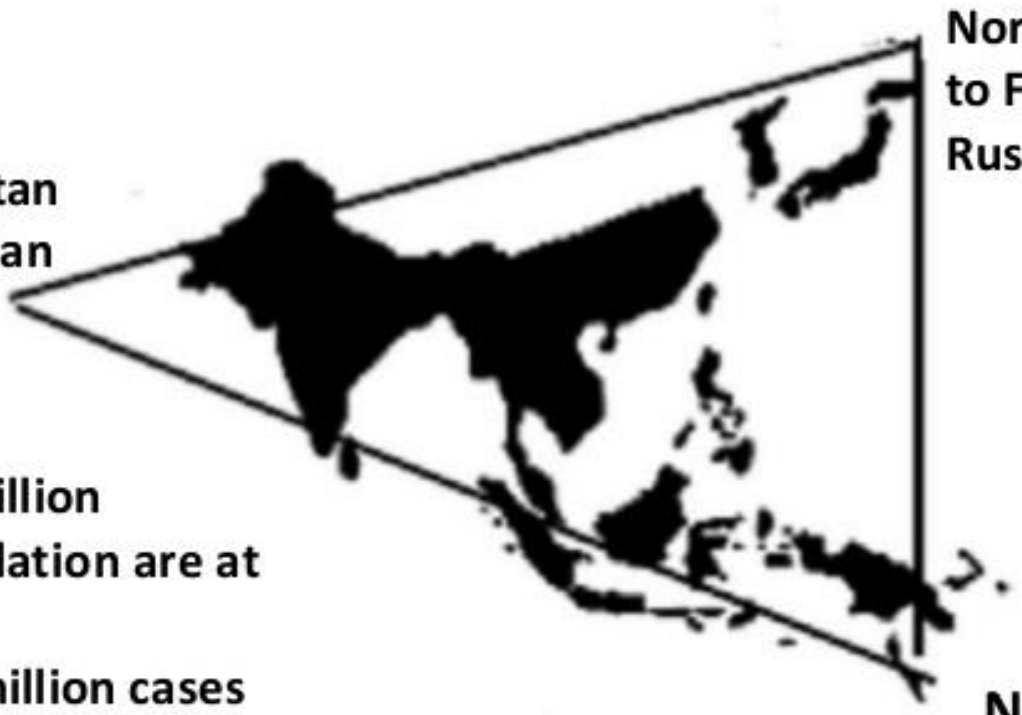
- ”Harvest mites”
- Kvalster i gräs och buskar, hela världen
- Suger blod och ramlar av
- Trombiculidae kan vara vektor för *orientia tsutsugamushi*





Scrub typhus A75.3

World Scenario: Triangle of Scrub Typhus/Rural Typhus



Northern Japan to Far Eastern Russia

Up to Pakistan & Afghanistan

- 1 billion population are at risk
- 1 million cases occurs annually

Northern Australia

Tsutsugamushi Triangle

Parag Sharma, Rakesh Kakkar, Shilpa.N.Kaore,Vijay. K. Yadav, Raj Sharma. Geographical Distribution, Effect of Season & Life Cycle of Scrub Typhus.

Scrub typhus A75.3

FIGURE 43.—Typical eschar seen in scrub typhus indicates site of infection by the trombiculid mite. The lesion, generally up to 1 cm in diameter, consists of a central tough black scab surrounded by a slightly elevated, dull red areola; it is neither painful nor pruritic. (Courtesy, Carlton Reiley, M.D.)

Scrub typhus A75.3

- Eschar
- Feber, ledvärk, hosta, huvudvärk, GI-besvär, DIC
- Inkubationstid 6-20d

Kutan leishmaniasis B55.1

Kutan leishmaniasis B55.1

Kutan leishmaniasis - Sverige (pojke från Syrien, duration 11 mån!)

Sandmygga (”sandfly”), *Phlebotomus.* Kvällar, nätter. ”Dålig flygare”

Kutan leishmaniasis B55.1

- Vid ett ickeläkande sår eller nodulär hudlesion över 1-3 månader hos person som vistats i endemiska områden skall kutan leishmaniasis övervägas
- Mellanöstern (Syrien, Afghanistan, Irak, Iran, Pakistan) och Etiopien, Sydamerika (främst Peru och Brasilien) samt Mellanamerika
- De mucokutana formerna med risk för metastasering till slemhinnor, förekommer i Syd- och Mellanamerika och Etiopien

Kutan leishmaniasis B55.1

- Kyrettera från kanten av en lesion, rör ut i NaCl på ett glas, lufttorka, mikrobiologen gör giemsafärgning, letar efter amastigoter (intracellulära parasiter)
- Ring mikrobiologen!

- Biopsi för PAD
- Biopsi för odling + PCR (Folkhälsomyndigheten)

Kutan leishmaniasis B55.1

Diagnostik:

- Kyrettage från kanten av lesion, NaCl på objektsglas för giemsafärgning på lab – svar inom **2h** (mikrobiologen)
- 4mm stansbiopsi för PAD – svar efter **7d**
- 4mm stansbiopsi för PCR/odling – svar efter **14d** (FOHM)

Kutan leishmaniasis B55.1

- Behandling:
  - Intralesionell injektion natriumstiboglukonat (t ex Pentostam, licenspreparat) 0.5-5 mL en gång per vecka x 1-4 (-8) veckor tills sårläkning
  - Kryo veckovis
  - Kombination kryo + Pentostam
  - Parenteral behandling Pentostam, Ambisome mm
  - Med mera

Frågor?

finn.filen@regionstockholm.se

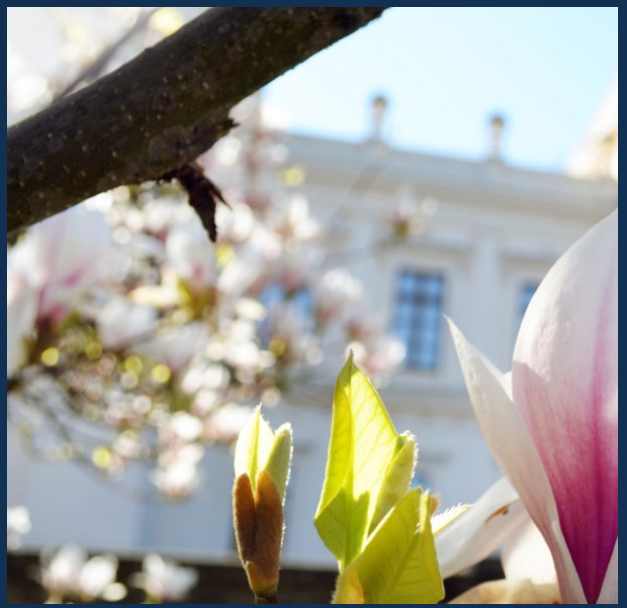
Pediatrisk dermatologi-falldiskussioner

Fortbildningskurs för dermatologer Bergendal 2025

Emma Belfrage, överläkare

Karin Berggård, överläkare

Hudmottagning Lund, Skånes Universitetssjukhus



Universitetshuset, Lunds universitet

Intressekonflikter

- Emma Belfrage har föreläst eller deltagit i advisory board för Novartis
- Karin Berggård har föreläst eller deltagit i advisory board för Novartis, Abbvie, UCB Nordic, ACO, Janssen-Cilag

Fall 1

Pojke 4,5 år

- ”Sedan födseln torr och eksematös hud.
- Nästan hela kroppen täckt av eksem och fjällning, även ansikte och hårbotten.
- Ingen effekt av topikala steroider.
- Följts på barnklinik i 4 år, sedan remiss till Hud
- Biopsi tytt på porfyri eller blåssjukdom”

Pojke 4,5 år

- ”Sedan födseln torr, röd och fjällande hud”
  - genetisk prov iktyos?
- ”Biopsier tytt på porfyri eller blåssjukdom”
  - nya biopsier?
- Skicka bilder!

Diagnosförslag?

Pityriasis rubra pilaris

- Follikulära, hyperkeratotiska papler 1-2 mm
- Gulorange färg
- Uppklarningar!

Pityriasis rubra pilaris

- Follikulära, hyperkeratotiska papler 1-2 mm
- Gulorange färg
- Uppklarningar!
- Palmoplantar keratodermi
- Fjällning, ffa ansikte och skalp

Pityriasis rubra pilaris

- Follikulära, hyperkeratotiska papler 1-2 mm
- Gulorange färg
- Uppklarningar!
- Palmoplantar keratodermi
- Fjällning, ffa ansikte och skalp
- Ibland erytrodermi, ektropion, alopeci (ffa vuxna)
- Klåda vanligt
- Liten effekt av topikala steroider

Pityriasis rubra pilaris

- Ovanlig inflammatorisk fjällande hudsjukdom som kan drabba vuxna och barn (6 kliniska subtyper).
- Oklar patogenes. Störning i IL 23/Th 17-axeln.
- Ibland ärftligt (CARD14-variant), ffa hos barn. Andra orsaker kan vara HIV och läkemedel.

Pityriasis rubra pilaris

Typisk PAD-bild:

psoriasiform hyperplasi, follikulär plugging, alternerande orto- och parakeratos, akantos, ibland akantolys

Pojke 4,5 år

- Ny PAD: Bild som stämmer med PRP.
- Genetisk us ua (neg CARD14).
- Atypisk juvenil-onset PRP?
  - Tidig eller neonatal debut
  - 5% av alla PRP-fall, ibland hereditet
  - Utbrett i skalp och ansikte
  - Ofta livslång sjukdom

Pityriasis rubra pilaris - behandling

- Mjukgörande, topikala steroider (begränsad sjukdom)
- Biologika: IL23- eller IL17-hämmare (off label), dosering som vid psoriasis
- För barn > 6 år: ustekinumab, secukinumab, ixekizumab
- Retinoider (isotretinoin, acitretin, tazaroten)
- Metotrexat

UpToDate 241228: Pityriasis Rubra Pilaris: Prognosis and management.
Sagut P et al. J Am Acad Dermatol. 2024 Nov 5:S0190-9622(24)02963-3.
Gelmetti C et al. Pediatr Dermatol. 1986 Dec;3(6):446-51.
Reitmajer M et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024 Jun;38(6):e512-e514.
Bonomo L et al. JAAD Case Rep. 2018 Feb 9;4(2):206-210.
Feldmeyer L et al. JAMA Dermatol. 2017 Apr 1;153(4):304-308.
Haynes D et al . JAMA Dermatol. 2020;156(6):668.

Pojke 4,5 år

Behandling med ustekinumab

- Godkänt för barn > 6 år med psoriasis.
- Fallrapporter om god effekt hos barn < 6 år med CARD14-neg juvenil PRP.
- Kan doseras efter vikt (0,75mg/kg), dosering som vid psoriasis.
- Ges var 3:e månad.

Resultat inväntas….

Pojke 4,5 år

Behandling med ustekinumab

Resultat inväntas….

…efter 3 mån behandling med ustekinumab…

Resultat?

- Ingen effekt av usteminumab
- 2 nya biopsier
- Eftergranskning av tidigare PAD

Resultat?

- Ingen effekt av usteminumab
- 2 nya biopsier
- Eftergranskning av tidigare PAD
- 4 PAD-svar: eksem

Resultat?

- Ingen effekt av usteminumab
- 2 nya biopsier
- Eftergranskning av tidigare PAD
- 4 PAD-svar: eksem
- Fick dupilumab med 1:a dos på mottagningen

Pojke 4,5 år

- Fri från klåda och nästan allt synligt eksem på 2 veckor.

Pojke 4,5 år

- Fri från klåda och nästan allt synligt eksem på 2 veckor.
- Så här såg han ut förra veckan!

Fall 2

Pojke 7 år

- Tidigare frisk
- Nodulär förändring vid höger ögonbryn
- Antibiotika ingen effekt
- Odlingar negativa
- Regress efter 5 mån

Pojke nu 8 år

- Ny förändring på kinden
- Tömt sig på gul vätska, inga övriga symtom
- Inga husdjur
- Inte varit utomlands
- Lymfkörtlar palperas ua
- Cytologi ua

Diagnosförslag?

Idiopatisk aseptiskt facialt granulom

- Hos barn 1-13 år
- Pediatrisk variant av granulomatös rosacea?
- Vanligen solitär oöm rödlila nodulär lesion på kinden eller vid ögat
- Storlek från 3-30 mm
- Odlingar neg
- Självläker vanligen inom 1-2 år utan resttillstånd

Boralevi F, Br J Dermatol. 2007 Apr;156(4):705-8.
Da Silva Dias et al. Ann Dermatol Venereol. 2023 Sep;150(3):173-179.
Kuperman Wilder L et al. Pediatr Dermatol. 2024 Mar-Apr;41(2):243-246.

IAFG - differentialdiagnoser

- Chalazion (vagel)
- Lymfocytom
- Pyogent granulom
- Juvenilt xantogranulom
- Pilomatrixom
- Dermoid/epidermoidcysta
- Leishmaniasis

IAFG - behandling

- Expektans i första hand
- Metronidazol kräm, makrolid-antibiotika och retinoider har rapporterats ha effekt.

Fall 3

Pojke 16 år

- Remiss från barnläkare
- Genetisk sjukdom
- Svårt sekundär-infekterat eksem ffa ljumskar
- Klåda
- Pneumoni x flera
- Abscesser i huden, otiter, osteomyelit
- MRSA

Diagnosförslag?

Hyper IgE-syndrom (HIES), Jobs syndrom

- Incidens 1:100000
- Återkommande hud- och luftvägsinfektioner. Även osteit och osteomyelit.
- Kalla abscesser (CRP och SR kan vara ua)
- Förhöjt IgE, ev. eosinofili
- Autosomalt dominanta patogena varianter i främst STAT3-genen. Vanligen nymutation.
- Karakteristiska ansiktsdrag
- Eksematös dermatit (neonatal debut)
- Risk för frakturer och skolios. Kvarvarande mjölktänder

HIES - behandling

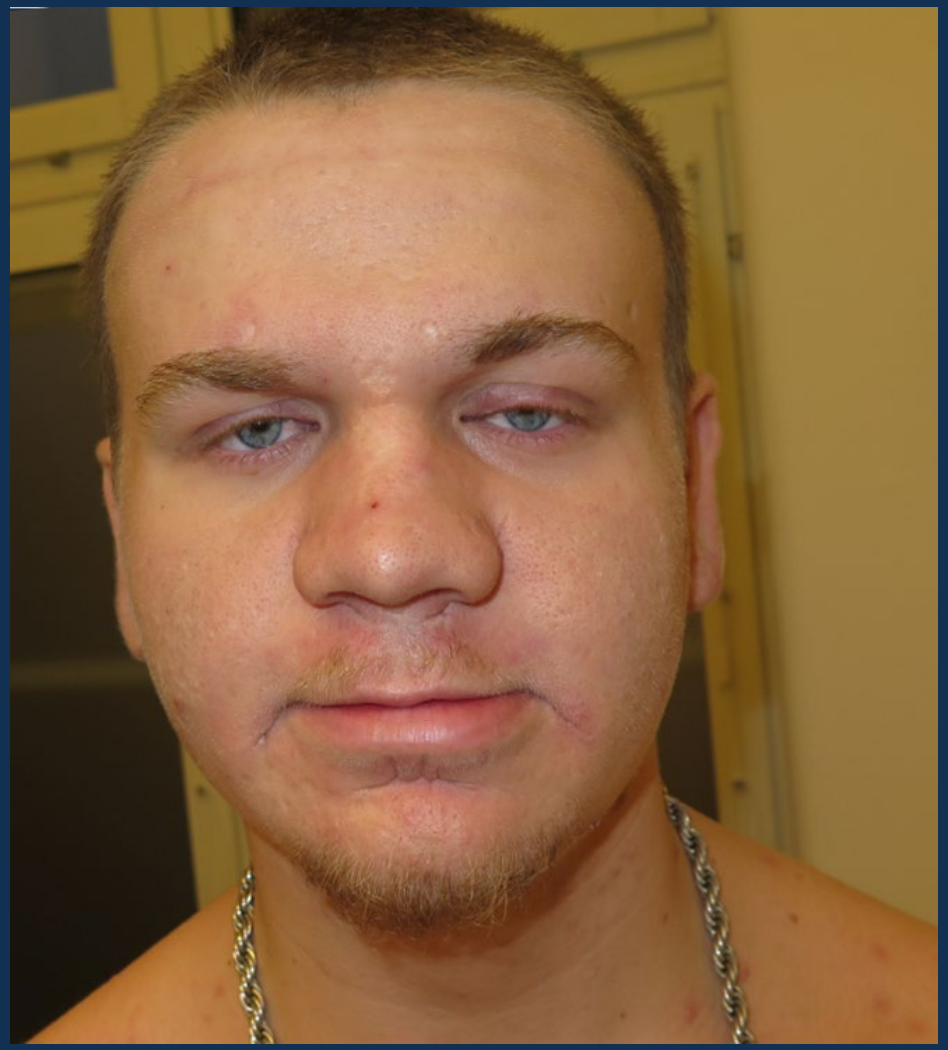
- Behandling av bakteriella infektioner och mukokutan candida
- Profylax trimetoprim-sulfa mot stafylokock-infektioner
- Profylax mot *Candida* och *Aspergillus* (flukonazol eller itrakonazol)
- Incision av hudabscesser
- Topikal behandling av dermatit (steroider, mjukgörande, antiseptisk behandling)
- Uppföljning tänder och skelett
- Immunmodulering – dupilumab? (off label)

Behandling av HIES med dupilumab

- Dupilumab anti IL-4/IL-13
- PubMed: sedan 2020 finns det 21 artiklar med case reports/case series som beskriver god effekt av dupilumab hos 26 pat med HIES
- Effekt på dermatit, astma, aspergillos, eosinofil follikulit

Dick JK et al. Pediatr Dermatol. 2024 Oct 18.
Nihal AJR et al. Pediatr Dermatol. 2022 Nov;39(6):940-942.
Staudacher O et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jan;10(1):349-351.e1.

Pojke 16 år



- Insatt på dupilumab 300 mg varannan vecka.
- Vid kontroll 5 mån efter insatt behandling:
  - All klåda borta
  - EASI-score tidigare 18,2 – nu 0,8
  - Inga hud- eller luftvägsinfektioner

Har ni en patient med HIES? – Tänk på dupilumab !

Fall 4

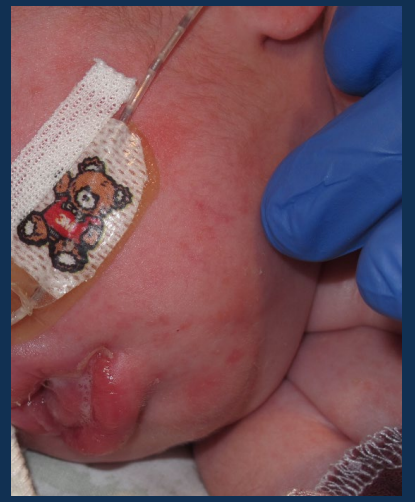
Flicka 8 dagar

- Född v 41+1, akut sectio, bra Apgar.
- Vid 3 dagars ålder, slö och ger dålig kontakt.
- Inlagd med svårbehandlade kramper, apnéer, saturation 40 %.
- MR hjärna - utbredda ischemiska förändringar, möjligen hypoxi efter status epileptikus.

Flicka 8 dagar

- Sedan födseln urtikariellt hudutslag på hela kroppen.
- Utslaget kommer och går, men är aldrig är helt bort.
- I utslaget ses även enstaka mm-stora papler och vesikler.

Diagnosförslag?



Flicka 8 dagar

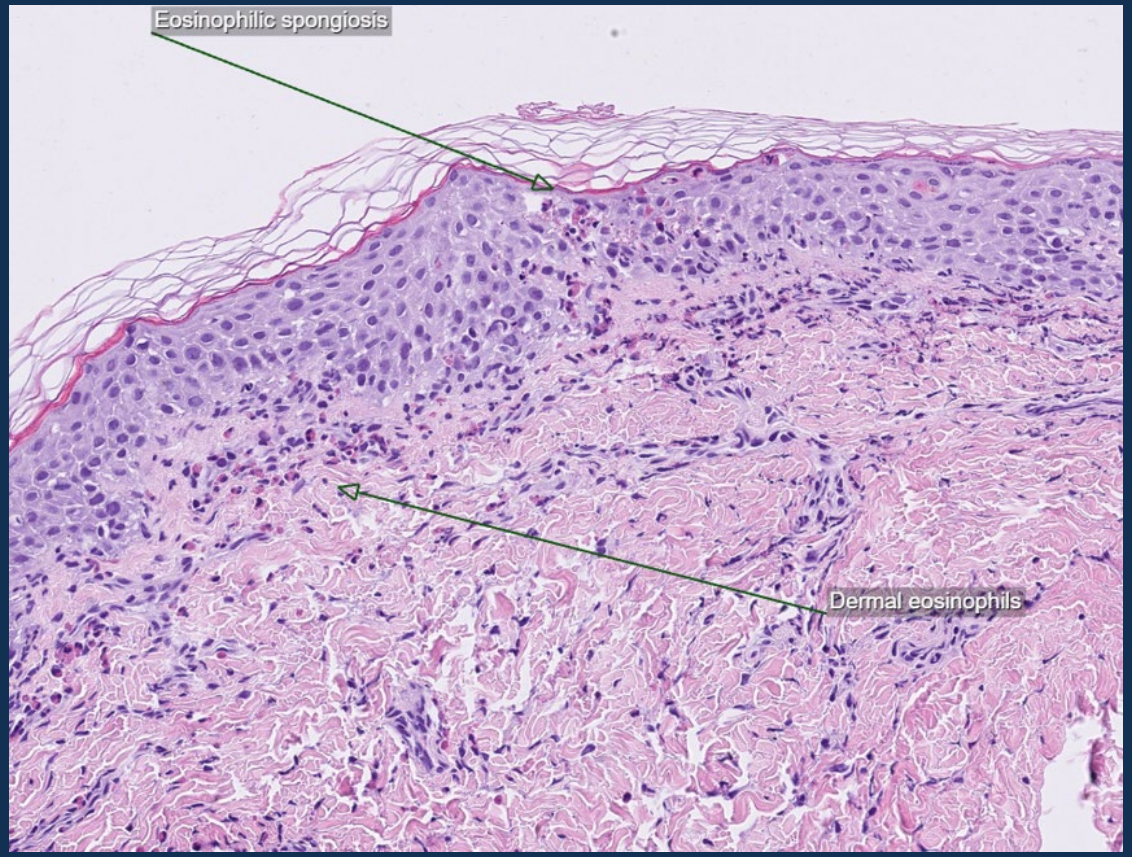
- Infektiöst?
- Hereditärt angioödem?
- Metabol sjukdom?
- Autoinflammatorisk sjukdom?
- Mastocytos?
- Incontinentia pigmenti?

Flicka 8 dagar

- Ingen hereditet
- Afebril, CRP normalt, ej infektiöst
- Komplement, C1-esterasinhibitor normala
- S-tryptas normalt
- Metabol utredning normal

Flicka 8 dagar

- PAD visade eosinofilrik infiltration, kan stämma med incontinentia pigmenti.
- Genetisk utredning visade en patologisk variant med deletion i IKBKG-genen.
- Viktigt med ögonkonsult: Ögonförändringar konstaterades.



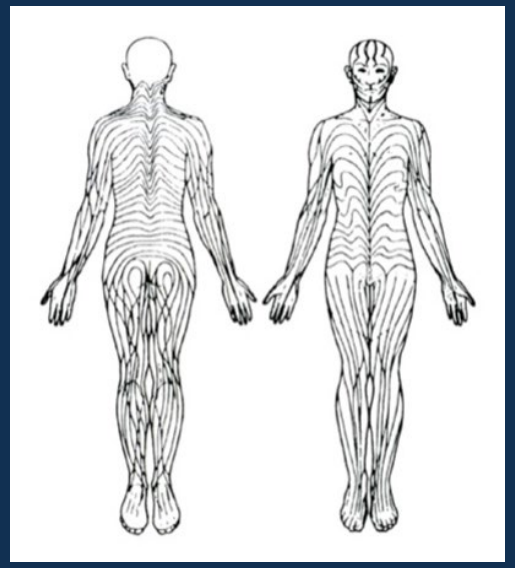
Källa: Patolog Azita Nikoo, Patologen Lund SUS

Incontinentia pigmenti

- X-bunden dominant gendermatos som ofta är letal hos män innan födseln och ses därför oftast hos flickor.
- 1:40-50 000
- Nymutation hos ca 65 %.
- Kan ha engagemang av hud, hår, naglar, tänder och ca 1/3 av patienterna har ögon- och CNS abnormaliteter.
- Heterogen klinisk presentation.
- Hudutslag är ofta den första manifestationen.

Incontinentia pigmenti

- Stadium 1: Vesikulobullöst stadium
- Stadium 2: Verruköst stadium
- Stadium 3: Hyperpigmenterat stadium
- Stadium 5: Atrofiskt/hypopigmenterat stadium



Följer Blaschkos linjer

Källa: Dermnet

Minić S et al. Clin Genet. 2014 Jun;85(6):536-42.

Fall 5

Flicka 6 månader

- Frisk flicka
- Vid 1 månads ålder upptäcktes ett sår i mellangården.
- Ingen effekt av Inotyol, babyolja, Cortimyk.
- Bakterieodling visat växt av hudflora.

Diagnosförslag?

Perineal groove

- Ovanlig kongenital utvecklingsrubbning i medellinjen i perineum från bakre kommisuren till anus.
- Fåran är rodnad och fuktigt, ofta asymtomatisk.
- Associerade anomalier är ovanliga.
- Sällan ses trång anus eller urogenital anomali, vilket kan kräva utredning.
- Betydligt vanligare hos flickor.
- Brukar epiteliseras inom ca 1-2 år och kräver i de flesta fall ingen behandling.

Wojciechowski M et al. Arch Dis Child. 2019 Mar;104(3):286.
Wester T. Läkartidningen. 2004;101:35:646-7.

Fall 6

Flicka 11 år

- Celiaki, men i övrigt frisk och medicinfri.
- Hudfrisk sedan tidigare.
- 3 månaders anamnes på ett blå-rött hudutslag på buken och höger ben.
- Lätt klåda och sveda.

Diagnosförslag?

Flicka 11 år

- Granuloma annulare?
- Lokaliserad sklerodermi?
- Pannikulit?

Flicka 11 år

- PAD visade ”granulomatös inflammation, i första hand Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis (PNGD)”

Källa: Patolog Azita Nikoo, Patologen Lund SUS

Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis (PNGD)

- Ovanlig inflammatorisk hudsjukdom med okänd etiologi.
- Hudfärgade till röd-blå papler eller annulära plack, ofta på extremiteter.
- Ofta asymtomatisk
- Vanligare hos vuxna, förekommer mer sällan hos barn.
- Ofta spontan regress inom veckor eller längre tid.

Yamanaka-Takaichi M et al. Dermatol Clin. 2024 Apr;42(2):297-305.
Yang C et al. Dermatology. 2023;239(2):287-298.
Uptodate.

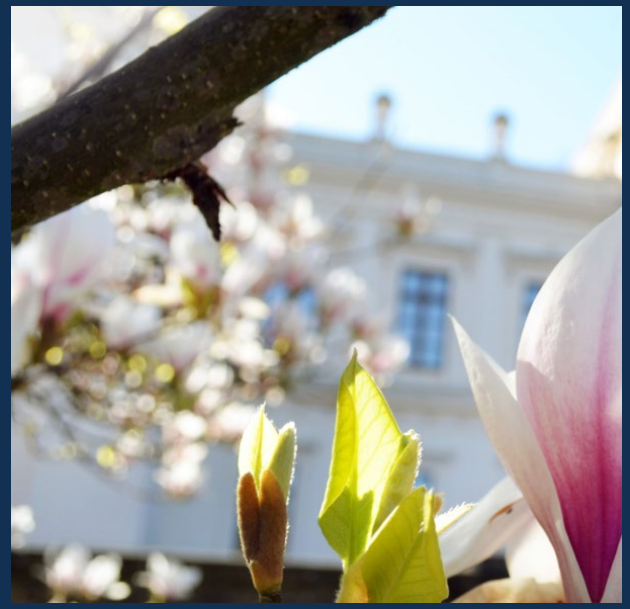
Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis (PNGD)

- Förekommer oftast i association med systemsjukdom:
  - RA eller SLE är vanligast
  - Andra autoimmuna sjukdomar
  - Hematologiska maligniteter
  - IgA gammopati
  - Sarkoidos
  - Ulcerös kolit
  - Läkemedel
  - Hepatit
  - Streptokock-infektioner
  - HIV
  - Diabetes
  - Celiaki
- Behandling vid behov: topikal kortikosteroid, dapson, hydroxyklorokin.

Flicka 11 år

- Inga ledbesvär
- Rtg pulm normal
- Svalgodling negativ
- Blodprover: Hb, vita, diff, trombocyter, ANA, ENA, ANCA, RF, anti-CCP, calcium, s-ACE, HbA1c, hepatit, HIV, startprover för dapson normala
- Hudutslaget i spontan regress, ingen behandling.

Tack!



Universitetshuset, Lunds universitet

Vid frågor hör av er till

emma.belfrage@skane.se eller karin.berggard@skane.se