

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

97. ÉVFOLYAM • 2021. • 1. SZÁM



1. ábra

Jobb lábujjakon, dominálón a distalis ujjperceken livid, hálózatos elrendeződésű maculák, a lábfejen 7x8 cm-es, livid-erythemás, ödémás plakk



2. ábra

A bal III-V. lábujjakon livid-erythemás plakkok, bullák és purpura-szerű tünetek, az I. lábujjon livid-erythemás maculák, az összes lábujj distalis percén livid elszíneződés



3. ábra

Az első vizsgálat során észlelt, dominálón a II-IV., kisebb mértékben az I. és V. lábujjak ödémásak (a), helyenként livid-erythemásan elszíneződtek
Egy hónapos kontroll során észlelt maradványtünetek (b,c)

VERES KLÁRA DR., GÁLANDREA IZABELLA DR., SZABÓ ANDRÁS DR., PATAKY BORBÁLA DR., SZENTIRMAI RÉKA DR., ZSIGMOND BORBÁLA DR., MARTONOSI ÁGNES RITA DR., SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.

**A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán
észlelt SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatos esetek ismertetése és
irodalmi áttekintés**

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Schneider Imre dr.
Holló Péter dr.	Sárdy Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Livia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

97. évf. 2021.1. szám

<i>Mihályi Lilla dr., Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:</i> A gyógyszerallergiák kivizsgálása, provokációs tesztek	3
<i>Gajdács Mária dr., Terhes Gabriella dr., Ábrók Marianna, Lázár Andrea dr., Szolnoky Győző dr., Urbán Edit dr.:</i> A „diabetikus láb” infekciók mikrobiológiája egy egyetemi központban: retrospektív vizsgálat és irodalmi áttekintés	11
<i>Szőrényiné Ványi Gabriella, Battyáni Zita dr., Vass Bence Attila, Moizs Mariann dr., Repa Imre dr.:</i> Az egészségfejlesztési irodák szerepe a melanoma korai felismerésében és megelőzésében	22
<i>Németh Dominik dr.:</i> Epicutan allergének változása az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának környezeti standard rutinsorában	30
KAZUISZTIKA	
<i>Veres Klára dr., Gál Andrea Izabella dr., Szabó András dr., Pataky Borbála dr., Szentirmai Réka dr., Zsigmond Borbála dr., Martonosi Ágnes Rita dr., Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:</i> A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán észlelt SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatos esetek ismertetése és irodalmi áttekintés	36
<i>Ványai Beatrix dr., Veres Imre dr., Szegedi Andrea dr., Sawhney Irina dr.:</i> Figurált erythemák differenciáldiagnosztikai nehézségei egy eset kapcsán	45
<i>Marie Isolde Joura, Koszorú Kamilla dr., Sárdy Miklós dr.:</i> Artificiális dermatitis	51
TERÁPIA	
<i>Pálhazy Tímea dr., Bennemann Stephan dr., Fülöp András dr., Gergely L. Hunor dr., Holló Péter dr., Szijártó Attila dr.:</i> Kiterjedt gluteális lokalizációjú hidradenitis suppurativa negatív nyomásterápiával kombinált többlépcsős sebészi ellátása	56

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	I. Schneider MD
P. Holló MD	M. Sárdy MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 97. N°1. 2021.

Lilla Mihályi., Lajos Kemény, Zsuzsanna Bata-Csörgő:

Drug-allergy investigation, provocation tests 3

Márió Gajdács, Gabriella Terhes, Marianna Ábrók, Andrea Lázár, Győző Szolnoky, Edit Urbán:

Manuscript title: The microbiology of diabetic foot infections: a single-center retrospective study and literature review 11

Gabriella Szörényiné Ványi, Zita Battyáni, Bence Attila Vass, Mariann Moizs., Imre Repa.:

The function of health promotion offices in early detection and prevention of melanoma 22

Dominik Németh:

Alteration among the patch test allergens in the environmental standard baseline series of the Allergology Laboratory of the National Dermatological and Venereological Institute and the Department of Dermatology, Venereology and

Dermatooncology of Semmelweis University 30

CASE REPORT

Klára Veres, Andrea Izabella Gál, András Szabó, Borbála Pataky, Réka Szentirmai, Borbála Zsigmond, Ágnes Rita Martonosi, Zsuzsanna Zsófia Szalai:

Case series of skin symptoms possibly related to SARS-CoV-2 infection admitted to Heim Pál Children's Hospital and review of the literature 36

Beatrix Ványai, Imre Veres, Andrea Szegedi, Irina Sawhney:

Differential diagnostic difficulties of figurate erythemas regarding a patient's case 45

Marie Isolde Joura, Kamilla Koszorú, Miklós Sárdy:

Dermatitis artefacta 51

THERAPY

Tímea Pálházy, Stephan Bennemann, András Fülöp, L. Hunor Gergely, Péter Holló, Attila Szijártó:

Multi-stage surgical treatment of extensive gluteal localized hidradenitis suppurativa combined with negative pressure wound therapy 56

A gyógyszerallergiák kivizsgálása, provokációs tesztek

Drug-allergy investigation, provocation tests

MIHÁLYI LILLA DR., KEMÉNY LAJOS DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a nemzetközi szakirodalom áttekintésével ismertetik a gyógyszerallergia kivizsgálása során felmerülő vizsgálati lehetőségeket. A gyógyszerek okozta túlérzékenységi reakciók alapos gyanúja esetén a kivizsgálás során a feltételezett immunmechanizmusnak megfelelően in vivo tesztek, prick teszt, intradermalis teszt illetve patch teszt elvégzése javasolt. Ezen vizsgálatok negatív eredménye esetén a következő lépés a gyógyszerterhelés, amely a gyógyszerallergia diagnózisában arany standardnak tekinthető. A szerzők ismertetik az egyes provokációs próbák kivitelezési módjait, indikációit, kontraindikációit, értékelését, különös tekintettel az antibiotikumok, perioperatív gyógyszerek, lokál anesztetikumok, biológiai szerek eseteire. A gyógyszerallergiás betegek számának fokozatos növekedésével egyre nagyobb az igény a gyógyszerallergiák pontos tisztázására.

Kulcsszavak:

gyógyszerallergia – prick teszt –
intradermalis teszt – patch teszt –
gyógyszer terhelés

SUMMARY

The authors present the in vivo investigation options in drug allergy. In suspicion of drug induced hypersensitivity reaction prick testing, intradermal testing and patch testing are recommended according to the assumed immunomechanism. If these examinations are negative, the next step is the drug provocation test, which is the gold standard in the diagnosis of drug allergy. We summarize methods, indications and contraindications and the evaluation of each test, focusing on issues concerning antibiotics, perioperative medication, local anesthetics and biological agents. There are increasing number of patients presenting hypersensitivity reactions who require proper identification of the culprit drug.

Key words:

drug-allergy – prick test – intradermal test
– patch test – drug provocation

A gyógyszerallergia patomechanizmusa, klinikuma

Amindennapi gyakorlatban szintenapirendszerességgel észlelünk olyan betegeket, akiknél a bőrtünetek háttérben gyógyszer indukálta reakciók szerepe merül fel. A szakirodalomban szerencsére egyre több adat áll rendelkezésre az allergia tisztázására, a provokációs próbák kivitelezésére, de még mindig sok olyan gyógyszer típus van, ahol kevés a tapasztalat. A legtöbb ajánlás az antibiotikumok, helyi érzéstelenítők, antikoagulánsok, kontrasztanyagok, perioperatív gyógyszerek esetében elérhető.

A gyógyszerek által okozott nem várt (adverz) reakciókat általában két típusba szokták osztani, A és B típusú reakciók csoportjába. Az A típusú reakciók dóziszfüggők és a gyógyszer farmakológia alapján megjósolhatók, tehát a nem várt kifejezés használata itt valójában helytelen, a B típusú reakciók azonban tényleg nem megjósolhatók pusztán farmakológiai alapon. Az

adverz reakció 15-20%-át képező B típusú reakciók csoportjába sorolják az intoleranciát, az idioszinkráziát, és az ún. hiperszenzitivitási (túlérzékenységi) reakciókat. A hiperszenzitivitási reakciók, azaz a gyógyszer túlérzékenység háttérben immun mediált és nem-immun mediált folyamatok egyaránt állhatnak. A klinikai gyakorlatban allergiának nevezzük az IgG, IgE, T-és B sejt mediálta reakciókat, míg a hasonló tüneteket kiváltó, de más mechanizmussal kialakuló reakciókat pszedoallergiásnak hívjuk (1).

A klinikai tünetek megnyilvánulhatnak azonnali típusú, késői típusú és specifikus tünetek formájában. Azonnali típusú tünetekhez sorolható az urticaria, angioödéma, anafilaxia, bronchospasmus, míg késői a bőrön jelentkező maculopapulósus, hólyagos, multiforme jellegű, pustulosus tünet, melyeket a MPE, AGEP, SJS és a TEN során látunk. Specifikus tünetként jelentkezhet citopenia, autoimmun betegség, hepatitisz (2,3).

A korai reakciók háttérben a valódi allergiás, IgE mediálta reakciók mellett direkt basofil/mastocita

aktivációt okozó egyéb mechanizmusok állhatnak, ilyen a cyclooxygenase-1 (COX-1) gátlás, a komplement receptorok direkt aktiválása, a G-protein kapcsolt MRGPMX2 receptor direkt aktivációja olyan szerekekkel, melyek THIQ motívumot tartalmaznak (quinolon antibiotikumok, izomrelaxánsok és icatiban). Az IgE mediálta reakciókat is két csoportra lehet osztani. Az egyikben a gyógyszer első alkalmazása során nem alakul ki reakció, erre példa a penicillin, a másik csoportban már az első expozíció tüneteket okozhat. Ilyen a cetuximab monoklonális antitest terápia során kialakuló reakció, melynek hátterében az ellenanyaghoz kapcsolt karbohidrát (galactose-alpha 1,3) reakciója áll, taxan alkalmazása során is kialakulhat reakció azonnal, korábbi környezeti expozíció következtében kialakuló szenzibilizáció miatt (4).

A késői reakciók napok, hetek múlva alakulnak ki és érinthetnek egy vagy több szervet. A bőrmanifesztációk a leggyakoribbak, T sejt specifikus késői típusú túlérzékenység állhat a háttérben, de toxikus metabolitok, HLA asszociált érzékenység által is kiválthatják, illetve molekuláris mimikri is szerepet játszhat bizonyos vírusfertőzésekhez kapcsoltan a tünetek kialakításában (4).

A gyógyszerallergia diagnosztikája

A gyógyszerallergia diagnosztikájában a klinikai tünetek mellett a gyógyszer bevitel és bőrtünet megjelenése közötti időintervallum figyelembe vétele is fontos a reakció patomechanizmusának meghatározására, ami egyúttal a kiváltó gyógyszer szerepére is rávilágít. Az urticaria, angioedéma, anafilaxia tünetei 1 órán belül, ritka esetben 12 órán belül jelentkeznek. A maculopapulosus exanthema (MPE) kialakulására 4-14 nap, akut generalizált exanthematicus pustulosis (AGEP) tüneteire 1-12 nap elteltével számíthatunk. Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális necrolysis (TEN) esetében 4-28 napos gyógyszerzedés után várhatóak a bőr-és nyálkahártya tünetek. DRESS-szindróma (gyógyszer reakció eosinophiliával és szisztémás szimptomákkal) elhúzódóbb, 2-8 hetes gyógyszerzedés esetén alakulhat ki (2,3).

A gyógyszerallergia kivizsgálása

A gyógyszerallergia kivizsgálásának nemzetközi ajánlása (ICON) alapján készült, az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán használt kivizsgálási algoritmus a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2014-es számában is megtalálható, valamint jelen közlemény 1. ábráján látható (1.ábra).

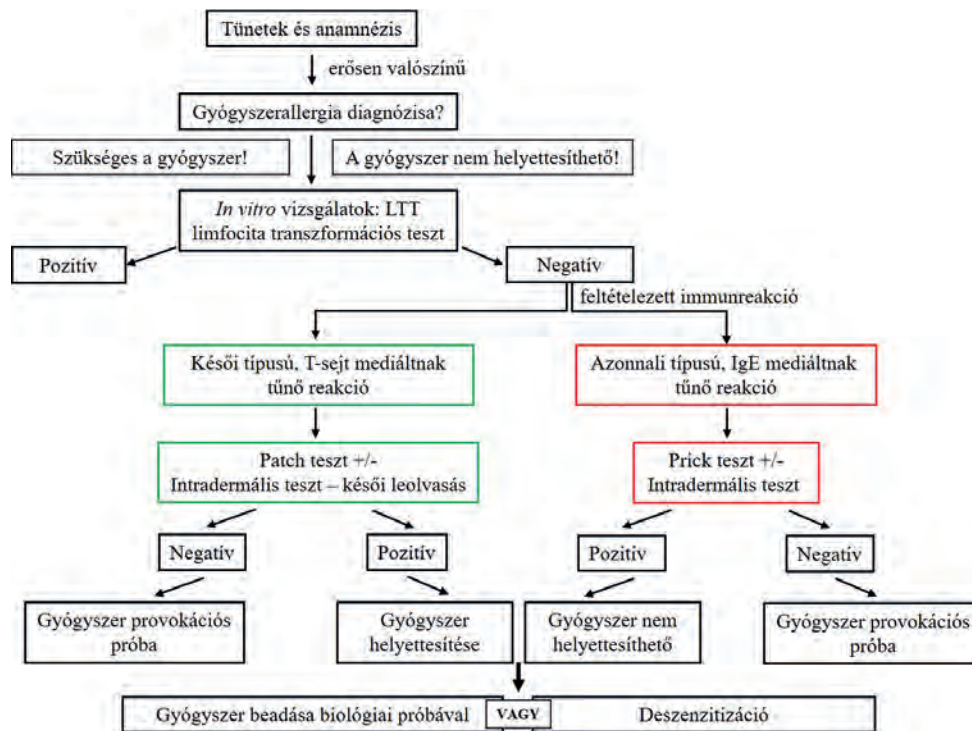
A részletes anamnézis felvételét követően, a gyógyszerérzékenység alapos gyanúja esetén in vitro vizsgálatot, klinikánkon limfocita transzformációs tesztet (LTT) végzünk. Sajnos a gyógyszerallergia kivizsgálásában az in vitro tesztek alkalmazása (LTT, specifikus IgE meghatározás ELISA, RAST vagy RIA technikával,

basofil aktivációs teszt, basofil sejtekből felszabaduló mediátorok pl. hisztamin, leukotriének mérése, triptáz teszt, IL-6 felszabadulás mérése) a klinikumban nem terjedt el, részben a tesztek bonyolult, nem standardizálható volta, részben a tesztek alacsony szenzitivitása miatt (5). A basofil aktivációs tesztnek, amely a CD63, CD69, CD203 és egyéb markerek expressziójának áramlási citometriával történő mérését jelenti, a szenzitivitása csupán 50%. Az LTT pozitivitása egyértelműen alátámasztja az allergia fennállását, a teszt specificitása magas (95%). Negatív LTT eredmény birtokában, amennyiben lehetőség van bőrteszttel végzésére, akkor a feltételezett patomechanizmusnak megfelelően ezen tesztek elvégzését javasoljuk, mert az LTT szenzitivitása alacsony (50%) (6).

Amennyiben az anamnesztikus adatok, klinikai tünetek alapján I típusú, IgE mediált reakcióra gyanakszunk, akkor prick tesztet és/vagy intradermalis tesztet végzünk. Amennyiben a reakció késői, T-sejt mediált, akkor a patch tesztet, valamint késői leolvasású intradermalis tesztet célszerű választanunk. A bőrteszt negativitásakor gyógyszerterhelés a következő lépés. Ha bőrteszt pozitív, akkor a gyógyszer más hatóanyagtartalmú szerrel való helyettesítése ajánlott. Amennyiben az adott gyógyszer típusnál nem áll rendelkezésre, és/vagy a gyógyszer nem helyettesíthető, akkor a gyógyszer beadásával a biológia próba vagy deszenzibilizáció ajánlható fel a betegnek (7).

Általános tudnivalók a bőrtesztek alkalmazásáról

A bőrtesztek (prick teszt, intradermalis teszt, patch teszt) elvégzése a tünetek regressziója után 4 hét - 6 hónap múlva a legoptimálisabb. Évekkel ezelőtti hiperperszenzitivitási reakció detektálása kevésbé sikeres (8,9). Az irodalomban a „prophetic testing”-et, azaz a megelőző anamnesztikus adatok hiányában végzett tesztelést nem tanácsolják (10,11). Fontos azonban tudni, hogy ritka esetben szisztémás, életet veszélyeztető tünetek is előfordulhatnak, ezért hospitalizáció körülményei között szükséges a tesztelést elvégezni, a megfelelő, felkészült személyzet jelenlétével (12,13). Bizonyos gyógyszerek esetében van egységes standard (ENDA) a bőrteszteket illetően, melyeket a későbbiek folyamán táblázatos formában ismertetünk, de számos gyógyszercsoport kapcsán nem vagyunk ilyen szerencsések (14, 15). Érdemes tudni, hogy a nem megfelelő, magas koncentrációk egészséges embereknél is okozhatnak reakciókat, ezért is fontos a korrekt értékeléshez a rendelkezésre álló bőrteszteknél az ajánlott koncentrációkkal végzett tesztelés. Nem standardizált anyagokkal végzett bőrtesztek szigorú kritériumok mellett, fokozatos koncentrációemeléssel, küszöbérték tesztek (pl. 1:1000, 1:100, 1:10) használatával javasoltak, a súlyos allergiás reakciók kivédése céljából. De novo szenzitivizáció ritkán ugyan előfordulhat a tesztelés során, de ez nagymértékben függ a vizsgált anyagtól, koncentrációtól, az alkalmazott módszertől (15). A bőrtesztek kiemelt jelentőségűek, olyan esetekben,



1. ábra

A gyógyszerallergia kivizsgálásnak menete a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján

ahol a gyógyszerterhelés nem megvalósítható, mint például az izomrelaxánsok vizsgálatok. A pozitív és a negatív kontrollt minden esetben szükséges felhelyezni, úgy mint a nem gyógyszerekkel végzett teszteléskor. Intradermalis tesztet megelőzően prick teszt elvégzése ajánlott. Kisgyermeknél indokolt esetben tanácsos az intradermalis tesztet választani a fájdalom és korlátozott kooperáció miatt. Patch teszteléskor a nyitott teszt elsőbbséget élvez a zárt vagy tape-stripped típusú tesztekkel szemben. A leolvasásnak a feltételezett patomechanizmusnak megfelelően kell történnie, tehát prick és intradermalis tesztnél 15-20 perc múlva, patch teszt esetén 24-48, illetve 72 óra múlva. Ez utóbbi vizsgálat leolvasását bizonyos esetekben 7 nap múlva is javasolja az irodalom, például steroid allergia gyanújakor. Amennyiben a betegnél anafilaxia tünetei voltak vagy szisztémás reakció nagy rizikója várható, akkor nyitott teszt 20-30 perc múlva való leolvasása tanácsos (16). A szokatlan morfológiájú tüneteket dokumentálni szükséges.

A bőrteszteket a magas specificitás, mérsékelt szenzitivitás jellemzi. Szenzitivitásuk mérsékelt-magas azonnali típusú reakciók esetén β -laktám antibiotikumok, perioperatív gyógyszerek, heparin, platina sók, kontrasztanyagok tesztelésekor. Értékük nem bizonyított kellőképpen antihipertenzív gyógyszerek, TNF α -gátlókon kívüli biológiai szerek, nem β -laktám típusú antibiotikumok, immunoglobulinok, vakcinák, hormonok, inzulin készítmények kapcsán. Több összetevőt tartalmazó készítmény esetén, amennyiben van rá lehetőség az eredeti készítményen kívül az egyedi összetevők vizsgálata is célszerű (15).

Bőrtesztek alkalmazása az egyes gyógyszer típusok esetében

Penicillin

A penicillin hatóanyag tartalmú szerek gyakran merülnek fel az I típusú allergiás reakciók hátterében. Negatív LTT eredmény birtokában a madridi Diater Laboratories által előállított, standardizált allergén kivonatok segítségével az allergia fennállása bizonyítható (Diater Dap Penicillin kit, Medispect Kft). A tesztelést a benzylpenicilloyl poly-L-lysine (PPL) tartalmú major determinánssal kezdjük prick teszt formájában hígítatlanul, majd intradermalis tesztelés a következő lépés 1:100, 1:10, végül a hígítatlan major komponenssel. A Na-benzylpenicillint, benzylpenicilloil savat és Na-benzylpenicilloátot (MDM) tartalmazó minor komponens mix-szel ugyanilyen metódus szerint végezzük el ezt követően a prick, majd az intradermalis tesztelést (17).

Egyéb β -laktám típusú antibiotikumok

Penicillin kivüli β -laktám típusú antibiotikumok esetében nem áll rendelkezésre gyárilag előállított allergénkivonat, a teszteléshez alkalmazható koncentrációkat az 1. táblázatban mutatjuk be (16).

Perioperatív gyógyszerek

A preoperatív tesztelés megelőző reakciók nélkül fals pozitív eredményeket okozhat, ezért rutinszerűen nem ajánlja az irodalom (16,17). Mivel a neuromuscularis blokkolók között gyakori a keresztreaktivitás (60-70 %), így a gyanús gyógyszer mellett a lehetséges alternatíva

GYÓGYSZER	PT	IDT	PATCH
BENZYL-PENICILLIN	10,000 UI/ml	10,000 UI/ml	5%
AMPICILLIN	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
AMOXICILLIN	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
CEPHALOSPORINOK	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

PT: prick teszt

IDT: intradermalis teszt

1. táblázat

Nem irritáló koncentrációk β -laktám antibiotikumokkal végzett bőrtesztekhez

GYÓGYSZER		PT	PT	IDT	IDT
GENERIKUS NÉV	HÍGÍTATLAN KONCENTRÁCIÓ (mg/ml)	KONCENTRÁCIÓ	MAX. KONCENTRÁCIÓ (mg/ml)	HÍGÍTÁS	MAX. KONCENTRÁCIÓ (mg/ml)
THIOPENTAL	25	HÍGÍTATLAN	25	1:10	1
PROPOFOL	10	HÍGÍTATLAN	10	1:10	1
KETAMINE	10	HIGÍTATLAN	10	1:10	1
ETHOMIDATE	2	HÍGÍTATLAN	2	1:10	0,2
MIDAZOLAM	5	HÍGÍTATLAN	5	1:10	0,5
ATRACURIUM	10	1:10	1	0,736111111	0,01
ROCURONIUM	10	HÍGÍTATLAN	10	0,180555556	0,05

2. táblázat

Perioperatív gyógyszerekkel végzett bőrteszt során alkalmazható koncentrációk

együttes tesztelését javasolják Mertés és munkatársai. Perioperatív allergiás reakció esetén a prick tesztet és/vagy az intradermalis tesztet az összes gyógyszerrel célravezető elvégezni, amit a beteg a műtét során kapott (pl. antibiotikumok, kolloidok, latex, dezinficiensok, opioidok). A 2. táblázat mutatja a nem irritáló koncentrációkat ebben a gyógyszercsoportban (18).

Lokál anesztetikumok

A helyi érzéstelenítők tesztelése kapcsán prick teszt és patch teszt hígítatlanul, míg intradermalis teszt 1:10 hígításban kivitelezhető. Fontos tudni, hogy a vasokonstriktort (pl. adrenalint) is tartalmazó anesztetikummal prick és intradermalis teszt a tesztelés során kialakuló lokális duzzanat, eritema miatt nem ajánlott. Jól ismert az észter típusú lokál anesztetikumok (benzocain, procain, tetracain) közötti keresztreaktivitás, míg amid típusúaknál ez hiányzik (lidocain, mepivacain, bucaín, articaín) (19,20).

Antikoagulánsok

A bőrteszthez a különböző heparin ill. heparinoid készítmények panelja javasolt a keresztreaktivitás

gyakorisága miatt, pl: frakcionálatlan heparin, LMWH, heparinoidok. Ezen vizsgálatok elvégzése kontraindikált heparin-indukált trombocitopenia gyanújakor. Jelenleg K vitamin antagonistákkal nincs elérhető irodalmi ajánlás ebben a témában. A 3. táblázatban mutatjuk be a bőrtesztekre vonatkozó irodalmi ajánlást (16,17, 21).

Kontrasztanyagok (KA), festékek

AKA pseudoallergiás reakciók mellett ritkábban valódi allergiás reakciókat is okozhatnak (9). Ilyen esetekben bőrteszt a jódozott KA okozta hiperszenzitivitás gyanúja esetén indokoltak ugyancsak panelek használatával a keresztreaktivitás elkerülése céljából. Jódozott, vízdoldékony, nem ionos KA csoportjába tartozik az Omeron (iomeprol), az Omnipaque (iohexol), az Optiray (ioversol), a Scanlux (iopamidol), az Ultravist (iopromide), a Visipaque (iodixanol), illetve a Xenetix (iobitridol). Az MRI vizsgálatokhoz használt gadoliniummal az alábbi kontrasztanyagok formájában találkozhatunk: Dotarem (gadoterate), Omniscan (gadodiamide), MultiHance (gadobenate) (MultiHance), Magnevist (gadopentetate), Gadovist (gadobutrol). A bőrteszt kivitelezési módját az 4. táblázat szemlélteti (15,22,23,24).

GYÓGYSZER	PT	IDT	PATCH
HEPARINOK	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN
HEPARINOIDOK	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN

HEPARINOK: heparin sodium, nadroparin, dalteparin, enoxaparin

HEPARINOIDOK: danaparoid, fondaparinux

3. táblázat

Az antikoagulánsok tesztelése során javasolt koncentrációk

GYÓGYSZER	PT	IDT	PATCH
JÓDOZOTT KA	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN
GADOLINIUM	HÍGÍTATLAN	1:10	NA
PATENT KÉK	HÍGÍTATLAN	1:10	NA
FLUORESCEIN	HÍGÍTATLAN	1:10	HÍGÍTATLAN

4. táblázat

Kontrasztanyagokkal végzett bőrtesztek során használható nem irritáló koncentrációk

GYÓGYSZER	PT	IDT	PATCH
ADALIMUMAB	50 mg/ml	50 mg/ml	HÍGÍTATLAN
ETANERCEPT	25 mg/ml	5 mg/ml	NA
INFLIXIMAB	10 mg/ml	10 mg/ml	NA
OMALIZUMAB	1,25 µg/ml	1,25 µg/ml	NA

5. táblázat

Biológiai terápiás szerekkel végzett bőrtesztek során alkalmazható nem irritáló koncentrációk

GYÓGYSZER	PT	IDT	PATCH
CARBOPLATIN	10 mg/ml	1 mg/ml	NA
OXIPLATIN	1mg/ml	0,1 mg/ml	NA
CISPLATIN	1mg/ml	0,1 mg/ml	NA

6. táblázat

Platina sókkal végzett tesztelés során alkalmazható nem irritáló koncentrációk

Biológiai szerek

A biológiai szerekkel kapcsolatban kevesebb irodalmi adat lelhető fel, a legtöbb ismeret a TNF α -gátlókkal áll rendelkezésre. Az egyes szerek esetében igen különböző koncentrációk alkalmazhatóak a prick és az intradermalis tesztek során, míg patch teszt szabályairól csak adalimumab esetén elérhetőek adatok. A pontos koncentrációkat az 5. táblázat tartalmazza (15,25,26.).

Kemoterápiás szerek, platina sók

IgE mediált reakciókat csak platina vegyületek esetében regisztráltak. A prick és az intradermalis tesztek ezen gyógyszerek esetében hasznosnak bizonyultak, egyéb szereknél azonban limitáltak a tapasztalatok. Patch teszt elvégzésének módjáról nincsen elérhető ajánlás a szakirodalomban (6. táblázat) (27).

Gyógyszerterhelés

A gyógyszerallergia kivizsgálásának utolsó lépése, amely gold standardnak tartható, a gyógyszerterhelés. Mielőtt terheléses vizsgálatokhoz kezdünk mindig mérlegelnünk kell a várható előnyöket illetve hátrányokat. A terhelés elvégzése indokolt bizonytalan anamnézis, klinikai tünetek esetén, amikor úgy ítéltető, hogy az allergia nem valószínű vagy gyógyszerallergia alapos gyanúja esetén, ha a bőrtesztek negatívak, vagy nem meggyőzőek. A gyógyszerterhelés indikációját képezhetik még olyan esetek is, ahol a biztosan gyógyszerallergiás betegnél farmakológiailag és szerkezetében különböző, de hasonló hatású szer tesztelését szeretnénk elvégezni, illetve a keresztérzékenység kizárása, amennyiben a gyógyszerre nagy szükség van. Megfontolandó akkor is, ha a gyógyszer adása fontos, mert lényegesen hatékonyabb, mint az alternatív gyógyszer. Szigorú kontraindikációt képez a terhesség, a szoptatás, a nem

kontrollált, súlyos asthma, a súlyos kardiovasculáris, vese-vagy májbetegség, valamint a gyógyszer indukált autoimmun betegségek (szisztémás lupus, pemphigus vulgaris, bullosus pemphigoid) is. Amennyiben az allergiás reakció háttérében TEN, SJS, DRESS, AGEP, generalizált bullosus fix gyógyszerexanthema állt, a provokáció elvégzése nem jön szóba. Nem javasolt továbbá szisztémás vasculitisz, specifikus szervi manifesztációk (citopenia, hepatitisz, nefritisz, súlyos anafilaxia) fennállásakor sem. A terhelés elvégzése a beteg részéről kooperációt és megértést igényel, ezért ennek hiányában sem tanácsos a vizsgálat. Relatív kontraindikációt jelenthet, ha a gyógyszer alkalmazása nem feltétlenül szükséges, vagy ha van szerkezetileg különböző, hasonló hatékonyságú alternatív gyógyszer. Felkészült egészségügyi személyzeti háttérrel, hospitalizáció körülményei között kell a terhelést elvégezni, előtte elengedhetetlen a betegek részletes felvilágosítása, beleegyező nyilatkozat aláírása. Az allergiás reakció után minimum 4 héttel vagy a gyógyszer lebomlásához szükséges felezési idő legalább ötszörösének eltelte után ajánlott a vizsgálat. A terhelést vagy a terhelés hatására kialakuló allergiás reakció kezelését számos gyógyszer befolyásolhatja, melyek átmeneti elhagyása indokolt a 7. táblázatban foglaltaknak megfelelően. A terhelés történhet per os, parenteralis (sc., im., iv.), bronchialis, nasalis, conjunctivalis formában is. Valóban igaz, hogy ugyanolyan formában javasolt adni az adott gyógyszert, ahogy reakciót okozott, mégis a per os terhelés a rutinszerű eljárás. Lehetőség szerint eredeti gyógyszerkészítményekkel dolgozzunk, a több összetevőből álló készítmény kapcsán az összetevők külön vizsgálandók. Első lépés minden esetben a placebo adása. Ezt követően alacsony dózissal kezdjük, minimum 2 órás időintervallumok tartásával fokozatosan emeljük, és a maximális egyszeri dózissal fejezzük be vizsgálatunkat. Amennyiben tünet jelentkezik, a terhelést fel kell függeszteni. Nehézlégzés, nyelési nehezítettség, ödéma,

	Alkalmazás	Azonnali típusú r.	Nem-azonnali típusú r.	Kimosási idő
ANTIHIŠTAMINOK	Per os, iv,	+	-	5 nap
ANTIDEPRESSZÁNSOK (imipramin,phenotiazin)	Per os, iv,	+	-	5 nap
SZTEROIDOK				
Hosszú-távú	Per os, iv,	+/-	+	3 hét
Rövid-távú, magas dózis (>50 mg)	Per os, iv.,	+/-	+	1 hét
Rövid- távú alacsony dózis (<50 mg)	Per os, iv.,	+/-	-	3 nap
BÉTA -BLOKKOLÓK	Per os , helyi	+	+	1 nap
ACE-GÁTLÓK	Per os	+	+	1 nap

7. táblázat

A terhelést vagy a terhelés hatására kialakuló allergiás reakció kezelését befolyásoló gyógyszerek, ezek alkalmazása, kimosási ideje

hipotónia, bőrtünetek megjelenése az allergia fennállását bizonyítja. Amennyiben a terhelés során a betegnek csak szubjektív panaszai vannak, ismételt terhelés javasolt. Ha ebben az esetben is csak szubjektív tünet van, akkor placebo adását tanácsolják, illetve ennek negativitása után az ismételt adott gyógyszer beadását követően fellépő szubjektív panaszok esetén a terhelés pozitívnak tekinthető.

Az értékelés nem mindig könnyű, mert fals pozitív és fals negatív eredmények egyaránt előfordulhatnak.

Fals pozitív eredmény lehet pszichés tünetek meglétekor, vagy meglévő betegség (pl. urticaria) gyógyszer indukálta súlyosbodása kapcsán is. Fals negatív eredményt kaphatunk, ha a beteg antihisztamint szed, vagy hiányzó kofaktorok esetén is pl.: fény, vírus infekció, fizikai aktivitás, együtt adott más gyógyszer. A túl rövid expozíció és/vagy megfigyelés valamint a túl rövid vagy túl hosszú idő eltelté az allergiás reakciótól ugyancsak állhat a fals negatív értékelés hátterében. A terhelés hátránya, hogy potenciálisan veszélyes, és a negatív teszt nem bizonyítja a toleranciát a jövőben az adott gyógyszerrel szemben. Azt is tudnunk kell, hogy a negatív teszt nem zárja ki 100%-osan az allergia lehetőségét, gondoljunk csak pl. a kofaktorok hiányára. A pozitív eredmény viszont nem jelent élethosszi túlérzékenységet. Sajnos nincs abszolút bizonyosság a gyógyszerterhelés elvégzésével sem (28).

Megbeszélés

A gyógyszerallergiák egyáltalán nem könnyű diagnosztikájában a pontos anamnézis, a klinikai tünetek, a reakció hátterében álló immunmechanizmus meghatározása mellett, *in vitro* és *in vivo* tesztek alkalmazására van lehetőség. A szakma szabályainak megfelelően elvégzett bőrtesztek és a gyógyszerterhelés elvégzése nem elkerülhető azokban az esetekben, amikor helyettesítő gyógyszer alkalmazására nincs lehetőség, ugyanakkor a gyógyszer alkalmazása a betegnek nagyon fontos. Az *in vivo* vizsgálatoknak a feltételezett patomechanizmusok figyelembe vételével kell történnie. Fontos hangsúlyozni, hogy mindig a várható előnyök és hátrányok mérlegelésével, hospitalizáció körülményei között, felkészült személyzettel lehet csak végezni őket. Az is érezhető, hogy a bőrgyógyászaton kívül egyre nagyobb az igény a társszakmák részéről is (kardiológia, hematológia, onkológia) a gyógyszerallergia pontos és korrekt diagnosztikájára, ezért is fontos ezen eljárások ismerete. Olyan kivételes vizsgálati módszerek vannak a kezünkben, amellyel a sokszor feleslegesen kialakult stigmatizációt fel tudjuk oldani, ezzel számos komoly és kevésbé komoly betegség kapcsán a kezelés sikerességéhez tudunk nagymértékben hozzájárulni.

IRODALOM

1. *Johansson SGO., Bieber T., Dahli R. és mtsai.*: Review nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of The World Allergy Organization October 2003. *Allergy Clin Immunol.* (2004) *113*, 832-836.
2. *Demoly P., Adkinson NF., Brockow K. és mtsai.*: International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy.* (2014) *69*, 420-437.
3. *Pryzbilla B., Aberer W., Bircher AJ. és mtsai.*: Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J.* (2008) *17*, 90-94.
4. *Muraro A., Lemanske RF. Jr., Castells M. és mtsai.*: Medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* (2017) *72*, 1006-1021.
5. *Joseph M Baló-Banga, Katalin Schweitzer és mtsai.*: A novel rapid(21-minute) IL-6 release assay using blood mononuclear cells of patients with various clinical forms of drug induced skin injuries. *World Allergy Organization Journal.* (2015) *8*:1
6. *Luque I és mtsai.*: In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. (2001) *56*, (7), 611-618.
7. *Ónodi K., Bata-Csörgő Zs.*: Gyógyszerallergia: Nemzetközi konszenzus. *BVSZ.* (2014) *90* (4), 133-137.
8. *Fernandez TD., Torres MJ., Blanca-Lopez N. és mtsai.*: Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation tests in immediate reactions to penicillin. *Allergy.* (2009) *64*, 242-248.
9. *Brockow K., Ring J.*: Anaphylaxis to radiocontrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2011) *11*, 326-331.
10. *Kim SH., Jo EJ., Kim MY., és mtsai.*: Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2013) *110*, 258-262.
11. *Demoly P., Kropf R., Bircher A. és mtsai.*: Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI Interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* (1999) *54*, 999-1003.
12. *Brockow K.*: Dilemmas of allergy diagnosis in perioperative anaphylaxis. *Allergy.* (2014) *69*, 1265-1266.
13. *Muraro A., Roberts G., Worm M és mtsai.*: Anaphylaxis guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* (2014) *69*, 1026-1045.
14. *Brockow K., Romano A., Blanca M. és mtsai.*: General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* (2002) *57*, 45-51.
15. *Brockow K., Garvey LH., Aberer W. és mtsai.*: Skin test concentration for systemically administered drugs-an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* (2013) *68*, 702-712.
16. *Brockow K., Przybilla B., Aberer A. és mtsai.*: Guideline for diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int.* (2015) *24*, 94-105.
17. *Blanca M., Romano A. Torres M. és mtsai.*: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* (2009) *64*, 183-193.
18. *Mertes PM., Lambert M., Gueant-Rodriguez RM. és mtsai.*: Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2009) *29*, 429-451.

19. *Gall H., Kaufmann R., Kalveram CM.*: Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) *97*, 933-937.
20. *deShazo RD., Nelson HS.*: An approach to the patient with the history of local anesthetic hypersensitivity: experience with 90 patients. *J Allergy Clin Immunology.* (1979) *63*, 387-394.
21. *Bircher AJ., Harr T., Hohenstein L. és mtsai.*: Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy.* (2006) *61*, 1432-1440.
22. *Vernassiere C., Trechot P., Commun N. és mtsai.*: Low negative predictive value of skin test in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis.* (2004) *50*, 359-366.
23. *Mertes PM., Malinovsky JM., Mouton-Faivre és mtsai.*: Anaphylaxis due to dyes during the peroperative period: reports of 14 clinical cases, *J Allerg Clin Immunol.* (2008) *122*, 348-352.
24. *Galera C., Pur Ozygit L., Demoly P. és mtsai.*: Gadoteridol-induced anaphylaxis. *Allergy.* (2010) *65*, 132-134.
25. *Benucci M., Manfredi M., Demoly P.*: Injection site reactions to TNF-alpha blocking agents with positive tests. *Allergy.* (2003) *63*, 138-139.
26. *Lieberman P., Rahmaoui A., Wong DA.*: The safety and interpretability of skin tests with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2010) *105*, 493-495.
27. *Leguy-Seguin V., Jolimoy G., Coudert B. és mtsai.*: Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* (2007) *119*, 726-730.
28. *Aberer W., Bircher A., Romano A. és mtsai.*: *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations.* *Allergy.* (2003) *58*, 854-863.

Érkezett: 2020.05.25.

Közlésre elfogadva: 2020.11.16.

A „diabéteses láb” infekciók mikrobiológiája egy egyetemi központban: retrospektív vizsgálat és irodalmi áttekintés

Manuscript title: The microbiology of diabetic foot infections: a single-center retrospective study and literature review

GAJDÁCS MÁRIÓ DR.¹, TERHES GABRIELLA DR.², ÁBRÓK MARIANNA², LÁZÁR ANDREA DR.², SZOLNOKY GYŐZŐ DR.³, URBÁN EDIT DR.^{4,5*}

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged¹
 Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged²
 Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika, Szeged³
 Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs⁴
 Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet, Pécs⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A diabéteszes betegek életében komoly gondot okozhatnak a késői szövődmények, melyek között jelentős szerepet játszanak a betegek alsó végtagjainak infekciói. A betegség felismerésének, helyes kezelésének, a komplex diagnosztikának, melynek fontos része a mikrobiológiai tenyésztés, óriási szerepe van. A megelőzésnek ki kell terjednie a gondos anyagcsere-vezetésre, megfelelő gyógyszerelésre, a neuropátia korai észlelésére, az infekció megelőzésére, felismerésére, kezelésére. A betegvezetés több társzakma, így a klinikai mikrobiológia feladata is, az elhanyagolt infekciózus szövődmények gangrénához, a végtag amputációjához vezethetnek, mely nemcsak életminőség romlást jelent, hanem a beteg életét is veszélyezteti. Munkánk során az Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar 5 éves anyagából a „diabéteses láb” szindrómában szenvedők bakteriológiai tenyésztési eredményeinek retrospektív feldolgozását végeztük el.

Kulcsszavak:

diabéteszes láb infekciók – epidemiológia – anaerobok – klinikai mikrobiológia

SUMMARY

Late-onset complications may cause serious problems in diabetic patients. Among these complications, diabetic foot infections play a significant role. In the recognition and management of the disease the microbiological procedures are essential. Neglected infectious complications may lead to gangrene, limb amputation, which not only impairs quality of life but also endangers the patient's life. Prevention should include careful management of metabolic disease, appropriate medication, early detection of neuropathy, and the detection and treatment of infection by a medical team, including clinical microbiologist. In our present study, we retrospectively assessed the bacteriological culture results of patients with “diabetic foot” syndrome in 5-years' clinical material at the Faculty of Medicine, University of Szeged.

Key words:

diabetic foot infections – epidemiology – anaerobes – clinical microbiology

„Diabéteszes láb fertőzés” (DFI: *diabetic foot infection*) néven a cukorbetegség (*diabetes mellitus*: DM) a láb olyan idült szövődményét értjük, amelynek kialakulásában összetett tényezők (diabéteszes neuropátia, diabéteszes mikro- és makroangiopátia, a láb strukturális eltérései: csont- és ízületi elváltozások, statikai eltérések, a bőr- és köröm megbetegedései, társuló infekciók) játszanak szerepet, a szövődmények létrejöttében a diabéteszes neuropátiának van kiemelt szerepe (1). A diabéteszes láb hazai előfordulási gyakoriságáról nincsenek pontos, megbízható adataink; miután a patogenezisben a

diabéteszes neuropátia kiemelt szerepű, becsült adatokhoz a neuropátia előfordulásának ismeretével juthatunk, gondot jelent azonban, hogy a diabéteszes neuropátia gyakoriságát sem ismerjük megbízható módon. A bizonytalanságnak elméleti okai vannak, mivel az előfordulási gyakoriság a vizsgálmódszerek érzékenységétől függ. Nyilvánvalóan alacsonyabb gyakoriságot kapunk, ha a neuropátia jelenlétét csak a panaszokra és a neurológiai fizikális eltérésekre alapozzuk, s magasabb (egyenes adatok szerint közel 100%-os) prevalenciát állapíthatunk meg elektrofiziológiai vizsgálatokkal (2). Általánosságban véve a diabéteszes

Levelező szerző: Urbán Edit dr.

e-mail cím: zsoldiedit25@gmail.com

neuropátia megjelenése a diabétesz fennállásának időtartamával és a tartós anyagcserehelyeztetel van összefüggésben: hosszabb betegségtartam és rossz anyagcsere-egyensúly esetén a neuropátiás szövődmény gyakrabban fordul elő. A klinikai gyakorlatban a cukorbeteg kb. 1/3-ánál számíthatunk olyan diabéteszes neuropátia előfordulására, ami alapot teremt a diabéteszes láb kialakulásához. A kórlefolyásban súlyos, életveszélyes fordulatot jelenthet az infekció megjelenése, az összehangolt orvosi-ápolási terápia célja a szövődmények megelőzése-kezelése, a betegek életminőségének javítása és előrehaladott esetekben a végtagmentés. Egyes becslések szerint a DM-ben szenvedő betegek 15–25%-ánál alakul ki lábfekély életük során legalább egyszer és ezeknek a sebeknek több mint 50%-ánál alakul ki fertőzés (3). Egy DFI-ben szenvedő kórházi betegekre vonatkozó tanulmány kimutatta, hogy a betegek 50%-ának valamilyen típusú amputációra volt szüksége; 16%-nak transztibiális amputációra volt szüksége, és a kórházi ápolás átlagos időtartama 8 nap volt (4). A diabéteszes láb infekció klinikai jelentőségét kiemeli az a tény, hogy a nem traumás eredetű lábamputációk kb. 50%-át a DM infekciózus szövődményei miatt kell kezdeményezni (5). További adatok szerint a cukorbeteg kb. 1%-ánál valamilyen szintű lábamputációt kell végezni, s ez 15-ször magasabb gyakoriságot jelent az átlagpopulációhoz viszonyítva (6). A DM az alsó végtag amputációk leggyakoribb oka mind Európában, mind a tengeren túl, az Egyesült Államokban a nem traumás amputációk több mint 50%-át diabéteszes betegeken hajtják végre (7). Egy 2013-ban közölt európai tanulmány adatai szerint több mint 55 millió európai szenved cukorbetegségben és ezek közül 8 milliónál állt fenn a diabéteszes láb infekció, fekély kialakulásának kockázata, a diabéteszes láb infekciók sikertelen kezelése eredményeként évente mintegy 450 000 alsó végtagi amputáció történt, ez körülbelül 2–2,5 milliárd eurót jelentett az egészségügyi hatóságoknak (8). Egy 2017-ben közölt keresztmetszeti felmérés alapján az eredmények arra engedek következtetni, hogy a DM a lábfekélyek előfordulásának legnagyobb gyakoriságát Észak-Amerikában (13,0%), a legkevesebbet Óceániában (3,0%) jelentették, gyakorisága Afrikában viszonylag magasabb volt (7,2%), mint Ázsiában (5,5%) és Európában (5,1%) (9). A DFI-k gyakoribbak az idősebb, egyéb társbetegségben is szenvedő betegeknél, maga a kórkép a férfiakat és a nőket egyformán érinti, azonban a férfiak esetében 50%-kal magasabb az amputációs ráta, mint nők között. A diabéteszes amputáltak 5 éves túlélési aránya a nem diabétesz beteg amputáltakénak csupán 40%-át tette ki (9).

Hazánkban évente mintegy 5000 alsóvégtag-amputációt végeznek, az esetek felénél az indikáció itt is a DM-mel társult infekciókkal van összefüggésben (10). A diabéteszes láb az esetek kb. 75%-ában neuropátiás, kb. 25%-ban pedig neuroiszkémiás eredetű. Ennek megfelelően a patofiziológiai eltérések terén kiemelt szerepe van a diabéteszes neuropátiának és angiopátiának (1,2,10). A

diabéteszes neuropátia elsősorban a szenzoros innerváció zavara következtében teremt alapot a lábfolymatok kifejlődéséhez. A lábak disztális részén megjelenő fájdalom vagy éppen ennek ellentéte, a teljes érzéketlenség következtében a betegek észrevétlenül szenvedhetnek el kisebb traumákat. A mikro-traumák (mechanikus, termikus vagy vegyi eredetű) következtében a bőr folytonossága megszakad, a kórokozó baktériumok könnyen a mélybe hatolhatnak gyulladással tüneteket előidézve (11). A motoros beidegzési zavar következtében a csontközi kis izmok sorvadása, a talpi zsírpárna elvékonyodása, kis ízületi kollapszusok jöhetnek létre, mindezek következtében a talpi felszínen a nyomásviszonyok megváltoznak, új nyomáspontok jelennek meg, s ezeken a területeken rövid idő alatt bőrkeményedés fejlődhet ki. A fokozott nyomás révén a bőrkeményedésekben mikrohematómák alakulnak ki, s előbb-utóbb típusos neuropátiás talpi fekély jelenik meg (12). A talpi fekély könnyen fertőződhet, s a mélybe terjedésnek ilyenkor könnyen kialakulnak a feltételei. Végül a diabéteszes neuropátia az autonóm idegrendszeri károsodás révén is hozzájárul a diabéteszes láb kialakulásához. A vazomotor károsodás mikrocirkulációs zavarok révén jelentősen rontja a szöveti oxigenizációt, a szudomotor-zavar következtében kialakuló bőrszárazság és következményes físzurák létrejötté egyaránt kedvez az anaerob baktériumok által okozott infekciók kialakulásának (1,2,10,12). A diabéteszes makro- és mikroangiopátia szerepet játszik a diabéteszes láb kialakulásában: jól ismert, hogy alsó végtagi obliteratív érfolyamat szövetelhaláshoz, gangrénához vezethet, mely szintén jó táptalaja a baktériumok szaporodásának, főként az anaerob baktériumokénak (13). A diabéteszes mikroangiopátia egyrészt hozzájárul a neuropátia létrejöttéhez, másrészt közvetlenül mikrocirkulációs zavart teremt, ami hozzájárul a talpi fekély és a szöveti oxigenizáció jelentős csökkenése miatt a mélyebb szöveteket is érintő, főleg anaerob baktériumok által okozott infekciók kialakulásához. Egyes esetekben Mönckeberg-szklerózis jelenléte igazolható. Az angiopathiás és a neuropátiás kóreredit kombinálódhat, ez magyarázza, hogy a diabéteszes láb eseteinek kb. 25%-a neuroischaemiás eredetűnek tartható (14).

A patofiziológiai folyamatokban komoly jelentősége van a megváltozott statikai viszonyoknak is. A láb statikájának megbomlását részben a diabéteszes neuropátia jelenléte okozhatja, azonban szerepet kapnak a kialakulásban a már jelen lévő egyéb anatómiai eltérések (pl. hallux valgus, lábujjdeformitások stb.) is (1,2,10,12). Az oszteoarthritis lehet diabéteszes szövődmény, az ízületek mozgáscsökkenése kialakulása szintén előnytelenül érinti a láb statikai viszonyait. Fontos tudni, hogy az előzőekben említett folyamatok önmagukban nem vezetnek talpi fekély kialakulásához, ahhoz mindig kisebb-nagyobb – gyakran észrevétlen – trauma elszívődése vagy lábápolási gondatlanság szükséges. A diabéteszes láb elsődleges előfordulási helyei a nagyujj, a sarok, a talp vagy a szorosan az ujjak mögötti tájék. A diabéteszes láb stádium-beosztás során a klasszikus Wagner-féle

klasszifikáció hat fokozatot (stádiumot) különít el, ezek közül a 4. stádium (lokalizált gangréna előláb- vagy sarok tájékon), illetve az 5. stádium (egész lábfejet érintő gangréna) esetében játszanak az anaerob baktériumok patogén szerepet (15). Az fertőzés mértéke számos tényezőtől függ, kialakulhat enyhébb, lokalizált formája, de előfordulhat súlyosabb, mélyebb gyulladás, flegmone, kompartment szindróma, majd akár csontvelőgyulladás is.

Mindenképpen figyelemre méltó Dowd és mtsai. megállapítása, miszerint a kommenzális, apatogén fajok is képesek együttműködni és szinkronizációval egymással és a kórokozókval kölcsönhatásba lépni, hogy létrehozzanak egy olyan „funkcionálisan ekvivalens kóros csoportot” (FEP), amely felelős a fertőzés krónikus hatásáért és a patogén biofilm fenntartásáért (16). Az anaerobok jelen vannak a legtöbb FEP-ben, a különféle kórokozók eloszlása a több fajú biofilmekben nem véletlenszerű: az aerob baktériumok a felület felső részén helyezkednek el, ahol még viszonylag magas az oxigéntartalom, míg az anaerobok mélyebben lokalizálódnak, ahol az aerobok már elfogyasztották az oxigént (17). Ha ez a társuló fertőzés felületen ulceráció talaján alakul ki, akkor az irodalmi adatok alapján a leggyakoribb kórokozó a *Staphylococcus aureus* vagy a *Streptococcus* spp. Egyes esetekben további Gram-pozitív aerob baktériumok (koaguláz negatív *Staphylococcus* spp., *CNS*, *Enterococcus* spp.) lehetnek kórokozók. Középsúlyos és súlyos esetekben a fertőzés jellegzetesen polimikrobás természetű, ilyenkor gyakran 4-5 baktérium együttes jelenléte is lehet számítani (18). Mélybe terjedő fertőzés esetén Gram-pozitív és Gram-negatív aerob baktériumok mellett anaerob baktériumok jelenlétével is számolni kell. A Gram-pozitív aerob baktériumok között a már említett *S. aureus* mellett a *CNS*, *Streptococcus* spp. és *Enterococcus* spp. törzsek előfordulása is gyakori. Az utóbbi időben növekvő arányban figyelhető meg diabéteszes láb szindróma esetén is a methicillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA), illetve a vankomicin-rezisztens enterococcusok (VRE) megjelenése. A Gram-negatív aerob kórokozók között *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* fordul elő gyakrabban. Az anaerob baktériumok közül a *Bacteroides* spp., *Prevotella*, *Porphyromonas* spp. és Gram-pozitív anaerob coccusok (GPAC) jelenlétére számíthatunk elsősorban (19).

Fertőzés gyanúja esetén törekedni kell a mikrobiológiai diagnózisra. A mintavétel körülményei, a precíz mintavétel eljárások betartatása rendkívül fontosak (20). A talpi bőrréteget áttörő ulcus esetén a mélyebb területekből kell mintát venni, olykor a sebészi toalett kapcsán végezhető el ez a művelet. Nem szabad szem elől téveszteni az anaerob mintavétel feltételeit, ha anaerob fertőzésre van gyanú. Hemokultúrát csak szepszissel kísért lábfertőzés esetén célszerű venni. A mikrobiológiai tenyésztés eredményéből nem következik automatikusan, hogy az azonosított izolátum egyben kórokozó is, gyakran észlelhető ugyanis a kolonizáció, kontamináció jelensége. Az izolátum

kórokozóként való azonosítását egyértelművé teszi az, ha az infekció szepszishez vezet, s a hemokultúrából ugyanaz a kórokozó tenyészik ki, mint a sebváladékból. Ez az eset azonban csak ritkán észlelhető (1,2,10,12). A lokális gyulladás sebváladékában talált izolátum kórokozóként való minősítésében a normális bőrfloóra, ill. a kitenyésztett baktérium természetrajzáának ismerete, valamint a klinikai kép és a kórlefolys mérlegetelése lehet segítségünkre.

Anyag és módszer

Beteganyag

Vizsgálataink során retrospektív adatelemzést és adatfeldolgozást végeztünk öt éves periódusra vonatkozóan, kizárólag a mikrobiológiai MEDBAKTER adatbázisban található tenyésztési adatok elemzésével. Jelen időszak alatt a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati- és Allergológiai Klinika Sebkezelési Ambulanciáján „diabéteszes láb szindróma” diagnózissal megjelenő, felületen-mélyebb sebekkel rendelkező, mikrobiológiai tenyésztéssel pozitív betegek anyagait vizsgáltuk. Olyan cukorbetegeket vontunk be a retrospektív vizsgálatba, akik esetében a neuropátiás, neuropátiás-vaszkuláris alapon kialakuló „diabéteszes láb” kórisméje megállapított volt és a klinikai, vagy radiológiai jelek (láz, ulceráció, nekrotikus szövetek, gyulladás lokális jelei, fájdalom) fertőzés (cellulitisz, flegmone, gyulladt malum performans, csontvelőgyulladás) jelenlétére utaltak. Leggyakrabban váladékozó, környéki gyulladással kísért talpi, illetve lábujji fekélyt észlelt a klinikus a betegekben.

Ebben az időszakban n=139 pozitív mikrobiológiai tenyésztéssel rendelkező beteg fordult meg a klinikán, a leggyakoribb beküldő kód a L97H0 („Az alsó végtag fekélye”) és a L9840 („A bőr idült fekélye”) voltak. A betegek többsége első ellátásként, a mintavétel időszakában ambuláns kezelésben részesült, majd később az osztályra felvették. A betegek adatait csak az életkor és a nem tekintetében ismertük meg, a betegek a statisztikát végző vizsgáló számára anonimizáltak voltak, a MEDSOL rendszerbe nem kértünk betekintést. A 139 betegből 81 férfi (58,3%), 58 nőbeteg (41,7%) volt, a betegek átlagéletkora 58,91 év \pm 35,09 év volt. A legidősebb érintett beteg 94 éves, a legfiatalabb 24 éves volt. A beküldött minták 62%-a sebváladékból, 19%-a tályogból származott, 13%-a intraoperatív műtéti minta, 5% pus, 1% ulcus volt. Minden esetben tisztított adatokat dolgoztunk fel, tehát egy betegről csak az első észleléskor vett minta tenyésztési eredményeit elemeztük.

Mikrobiológiai mintavétel

Sebváladék, tályog, ulcus, pus: A bakteriológiai mintavétel mindig a sebellátás előtt történt. A vizsgált időszakban az ambuláns betegek esetében a mintavétel az érintett láb fertőzött területéről protokollnak megfelelő, felszíni iodoforos fertőtlenítést követően, majd a felszíni sebtisztítás után minden esetben a seb mélyéről percután tüspirációval vett minta, vagy kimetszett szövetdarab volt, melyet azonnal az anaerob baktériumok túlélését is biztosító speciális Port-A-Cul (Bioquest, Div. of Becton, Dickinson & Co., Cockeysville, Md. USA) transzport közegbe helyeztek. A műtét során nyert minták általában a feltáras során nyert aspirátumok, illetve esetenként szövetdarabok voltak (20,21).

Mikrobiológiai mintafeldolgozás

A laboratóriumba beérkezett mintát a beérkezés után azonnal feldolgoztuk: a mintákat 1,0 ml redukált BHI (7.2-es pH-ra beállított Brain Heart Infusion) levesbe (Oxoid, Basingstoke, UK) Vortexeltük 30 másodpercig tartó gyenge rázatással. Ebből a törzsoldatból 100 µl-t helyeztünk párhuzamosan alap, szelektív és nem-szelektív agar táptalajokra. Columbia agarat, melyet kiegészítettünk 5%v/v marhavérrel, haeminnel és K₁ vitaminnal (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France), használtunk „alap” táptalajként az összes tenyésztendő anaerob baktérium izolálására és a szemikvantitatív csíraszámolására (minden mintát 3 alap táptalajra oltottunk, megszámoltuk a hasonló telepeket, átlagot számítottunk és a csíraszámokat az eredeti mintára vonatkoztattuk) (20,22). Columbia csokoládé agart (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) használtunk az aerob baktériumflóra izolálására és csíraszámolásra. Az *Enterobacterales* speciestek szelektív tenyésztésére Endo agart, (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) a gombák tenyésztésére Sabouroud Dextrose agarat (SDA; bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) használtunk. A feketén pigmentált anaerob Gram-negatív baktériumok (*Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp.) könnyebb izolálására KVLB (Kanamycin Vancomycin Laked Blood Agar: Oxoid, Basingstoke, UK) agarat alkalmaztunk. Mivel a mintákban számítani lehetett *Proteus* spp. törzseinek megjelenésére, így a *Proteus* spp. fajok rajzás gátlására PEA (Phenil-Etil-Alcohol, Oxoid, Basingstoke, UK) agarat használtunk. A tenyészeteket 5 napig anaerob kamrában (Bactron Sheldon Man, Oregon, USA), anaerob atmoszférában (90% N₂, 5% H₂, és 5% CO₂), illetve aerob módon 24 órán keresztül 37°C-on inkubáltuk. Folyékony dúsítóként glükózos bouillon, illetve húsos bouillon táptalajt használtunk (20,21). A kitenyészett baktériumokat és gombákat szemikvantitatív csíraszám meghatározással megszámoltuk, species szinten identifikáltuk hagyományos és/vagy ATB/VITEK (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) identifikációs módszerrel, illetve MALDI-TOF módszerrel is (Bruker Daltonik GmbH, Bréma, Németország) (20,22). Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatokat csak az aerob baktériumok esetében végeztük el rutinszerűen, Kirby-Bauer korongdiffúziós módszerrel, mindig az aktuális, érvényben lévő EUCAST előírásoknak megfelelően.

Eredmények

A vizsgálatba csak azokat a kitenyészett baktériumtörzseket vontuk be, ahol a csíraszám 10³ CFU/ml-nél nagyobb volt az eredeti mintára vonatkoztatva. Egyes irodalmi adatok azt sugallják, hogy ha a baktérium-koncentráció nagyobb, mint 10⁵ CFU/gramm szövet (23), olyan „kritikus” kolonizációs ráta meglétét jelzi, amelyben a gazdaszervezet már nem képes tolerálni. Mivel a vizsgálatunk során nem gramm-ra, hanem ml-re fejeztük ki a csíraszámot mi a 10³ CFU/ml-nél alacsonyabb csíraszámokban jelenlévő törzseket kontaminációnak/ kolonizációnak tartottuk. Az 5 éves időszakban 139 beteg mintájából sikerült kórokozó baktériumot, vagy gombát kitenyészteni, mind a 139 mintából tenyészett anaerob

baktérium. Aerob kórokozó baktérium, illetve gomba nem tenyészett, csak anaerob baktérium tenyészett 34 beteg (24,5%) mintája esetében. Csak egy baktériumtörzs tenyészett 2 beteg esetében, ahol mindkét esetben egy-egy tipikus gázgangréna-*Clostridium*: *C. perfringens* ill. *C. septicum*-ot izoláltunk egyedüli kórokozóként, nagy csíraszámokban. A 139 mintából összesen 832 izolátum tenyészett, melyek megoszlása a következő volt: 619 anaerob-, és 209 aerob-, illetve fakultatív anaerob baktérium, és 4 gomba izolátum. Az egy mintából kitenyészett izolátumok átlagos száma 5,98, megoszlása 1-21 volt (csak egy izolátum, ill. a legtöbb-21 izolátum) (1. táblázat).

A tenyésztés eredménye	A betegek száma
Steril	0
1 izolátum	2
2 izolátum	10
3 izolátum	10
4 izolátum	17
5 izolátum	35
6-10 izolátum	62
> 10 izolátum	3

1. táblázat

A „diabéteszes” minták mikrobiológiai vizsgálatának tenyésztési eredménye

A mintákból az aerob-, ill. fakultatív anaerob Gram-negatív baktériumok közül a legtöbb esetben *E. coli* (n=25, 18%), *Proteus* spp. (n=24, 17,3%) és *Pseudomonas aeruginosa* (n=22, 15,8%) tenyészett. Magas volt még az egyéb, *Enterobacterales* csoportba tartozó izolátumok száma is: *Klebsiella* spp. n=13, *Enterobacter* spp. n=8, *Serratia marcescens* n=2, *Citrobacter* spp. n=1. 10 esetben izolált a laboratórium egyéb, Gram-negatív nem fermentáló pálcát. (2. táblázat, 1. ábra) A 25 *E. coli* törzsből 5 (20%) volt ESBL (kiterjedt spektrumú béta laktamáz: Extended Spectrum Beta Lactamase) termelő, míg a 13 *Klebsiella* törzsből 4 (30,8%) bizonyult ESBL termelőnek. A kitenyészett 22 *P. aeruginosa* törzs közül csak 2 (9,1%) volt multirezisztens.

A Gram-pozitív aerob baktériumok közül kiemelkedően magas volt a *S. aureus* (n=44, 31,7%) izolátumok száma, azonban nem találtunk a vizsgálatba bevont időszakban a törzsek között MRSA-t, ezt követte az *E. faecalis/faecium* (n=23 16,7%), illetve a *S. pyogenes* (17 beteg, 12,2%) izolátumok száma. A vizsgálat során 2 VRE (Vancomycin Rezisztens *Enterococcus*) törzset izoláltunk, ezek mindegyike *E. faecium* volt, amelyek a *vanA* gént hordozták. Érdekes, hogy míg az izolált Gram-negatív baktériumok species megoszlása 20 volt, addig Gram-pozitív aerob baktériumok törzsei csak 4 speciesbe tartoztak (1. táblázat, 2. ábra). A betegek mintáinak tenyésztése során a komplex aerob-anaerob flórához, bár kevés esetben (4 beteg, 2,9%), de még sarjadzó gomba (*C. albicans*) izolátum jelenléte is társult.

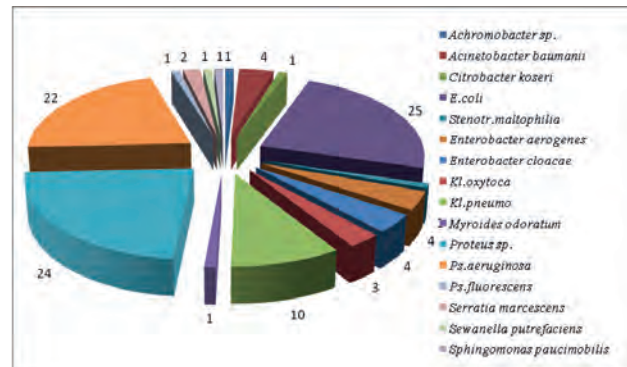
Gram-negatív	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	25
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Kl. oxytoca</i>	3
<i>Kl. pneumoniae</i>	10
<i>Myroides odoratum</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	11
<i>Proteus mirabilis</i>	8
<i>Providencia rettgerii</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Providencia stuartii</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	22
<i>P. fluorescens</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Sewanella putrefaciens</i>	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
Gram-pozitív	
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	23
<i>Staphylococcus aureus</i>	44
<i>Streptococcus sp.</i>	20
<i>S. pyogenes</i>	17
Összesen:	209

2. táblázat

A „diabéteszes láb” mintákból kitenyésztett aerob- és fakultatív anaerob baktériumok speciesenkénti megoszlása

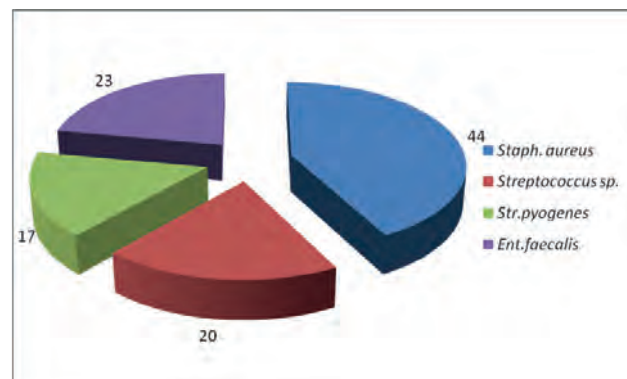
Jelen vizsgálatban igen nagy számban sikerült anaerob baktériumot izolálni, minden, az adott időszakban beküldött minta tartalmazott obligát anaerob baktérium törzset. (3. táblázat, 3. ábra) Leggyakrabban a *Prevotella* genusba tartozó speciesek voltak jelen a mintákban (198 izolátum, mely 16 különböző speciést reprezentált) és kiemelkedően magas volt a feketén pigmentált prevotellák száma: *P. melaninogenica* n=52, *P. intermedia* n=28, *P. loescheii* n=5. Igen nagy számban a *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó Gram-negatív anaerob pálcák voltak jelen a mintákban (85 izolátum), ezek species-szerinti megoszlása igen széles volt (4-5. ábra).

Leggyakoribb volt a *B. fragilis* species: 41 törzs, a többi, a *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó species tagjai közel hasonló számban voltak jelen a mintákban. Néhány, ritka kórokozót is izoláltunk: *Solobacterium moorei*, *Shewanella putrefaciens*, *Bilophila wadsworthia* és *Tissierella praeacuta*. Kimagasló volt a vizsgált időszakban a mintákban a különböző Gram-pozitív anaerob coccusok (GPAC) előfordulása: összesen 11 speciesbe tartozó 103 törzs tenyésztett a mintákból, a legtöbb a *Finigoldia magna*, *Micromonas micros*, *Anaerococcus sp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Parvimonas spp.*-be tartozott, de izoláltunk olyan ritkábban előforduló speciesbe tartozó törzseket is, mint a *Ruminococcus sp.* (n = 2), *Atopobium spp.* (n = 3) és *Blautia spp.* (n=1) is.



1. ábra

A Gram-negatív aerob baktériumok megoszlása mintánként (elemszám: n=105)



2. ábra

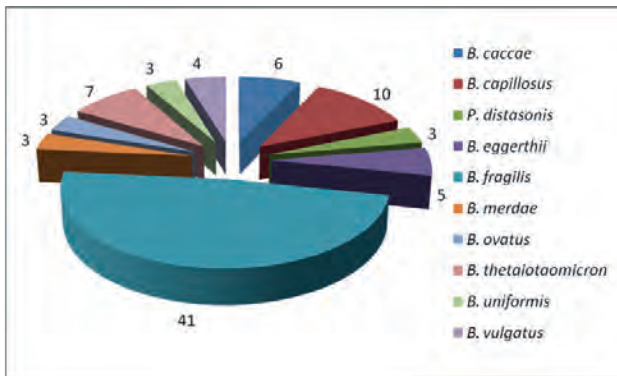
A Gram-pozitív aerob baktériumok megoszlása mintánként (elemszám: n=104)

Gram-negatív	
<i>Bacteroides fragilis</i>	41
Egyéb <i>Bacteroides</i> csoportba tartozó sp.	44
<i>C. ureolyticus</i>	40
<i>Fusobacterium sp.</i>	23
<i>Porphyromonas sp.</i>	9
<i>Prevotella sp.</i>	198
<i>Veillonella sp.</i>	6
<i>Mobiluncus sp.</i>	1
Gram-pozitív	
<i>Lactobacillus sp.</i>	6
<i>Bifidobacterium sp.</i>	9
<i>Clostridium sp.</i>	50
<i>Eubacterium sp.</i>	11
<i>Propionibacterium sp.</i>	35
<i>Micromonas micros</i>	11
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	78
<i>Finigoldia magna</i>	14
<i>Ruminococcus sp.</i>	1
Összesen:	619

3. táblázat

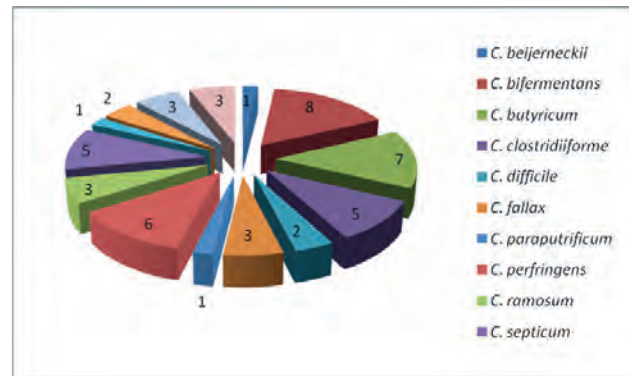
A „diabéteszes láb” mintákból kitenyésztett anaerob baktériumok főbb csoportonkénti megoszlása

Meglepően magas volt a mintákból az izolált clostridiumok aránya: 50 különböző *Clostridium* törzset tenyésztettünk a mintákból (az anaerob törzsek 8%-a) ezek 10 különböző speciesbe tartoztak (6. ábra). 11 esetben tipikus



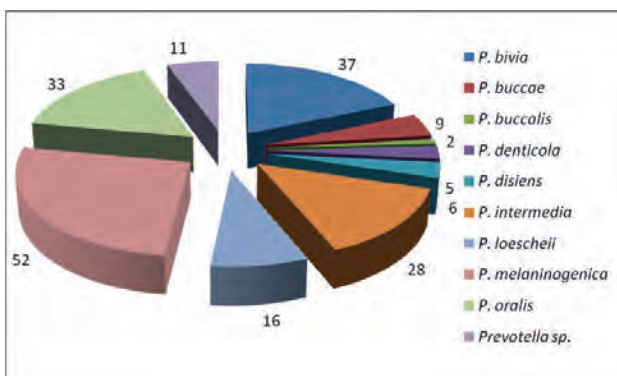
4. ábra

Az izolált *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó törzsek speciesenkénti megoszlása (elemszám: n=85)



6. ábra

Az izolált *Clostridium* genusba tartozó törzsek speciesenkénti megoszlása (elemszám: n=50)



5. ábra

Az izolált, a *Prevotella* genusba tartozó törzsek speciesenkénti megoszlása (elemszám: n=198)

gázgangréna-clostridiumot (*C. septicum*, *C. perfringens*) sikerült a mintákból izolálni, 2 beteg esetében nagy csíraszám (10⁶ CFU/ml), szintenyészetben, egyedüli patogénként. 35 *Cutibacterium* spp. törzset (n=28 *C. acnes*, n=5 *C. avidum*, n=2 *C. granulorum*) izoláltunk a mintákból, ezek patogén szerepe az irodalmi adatok alapján kérdéses, sok esetben valószínűleg kopatogének, de mivel az általunk meghatározott 10³ CFU/ml csíraszám felett tenyésztettük ki a mintákból, így belevontuk a vizsgálatba.

Megbeszélés

A diabéteszes láb szindróma a diabétesz komplex etiológiájú késői szövődménye, mely a 2-es típusú cukorbetegség esetében – nem diabéteszes kortársaikhoz képest – 30-40-szer gyakoribb alsó végtag amputációhoz vezet (1,2,10,12). A fő kóroki tényező a szenzoros és motoros, valamint autonóm neuropátia, melyek következményeit súlyosbíthatja a különböző baktériumok és gombák által okozott fertőzéses eredetű kórfolyamatok megjelenése, egyidejű fennállása. Tekintettel az időben történő észlelés viszonylag egyszerű voltára – mely a beteg lábának gyakori (minimum évenkénti) megtekintését,

az erek tapintását és a vibráció vagy tapintás érzet vizsgálatát jelenti – a súlyosabb következmények, mint az ulceráció, gangréna és kisebb vagy nagyobb amputációk többnyire megelőzhetőek lehetnének. E téren a legfőbb felelősség és a feladatok többsége a diabéteszesek közel 90%-át gondozó családorvosokat terheli, azonban a diabétiológiai szakrendelések, a klinikai kép domináló jellegével összefüggésben érsebészek, bőrgyógyászok, sebészeti, traumatológiai, ritkán ortopédiai szakrendelések felelőssége sem elhanyagolható (24).

A diabétesz mikro- és makroangiopátiás szövődményei 6-10 évvel rövidítik meg a várható élettartamot, illetve az életminőség jelentős romlását ugyanilyen mértékben hozzák előbbre. A szövődmények között kitüntetett szerephez jut a diabéteszes láb problémaköre, két okból. Egyrészt, míg a nagyér szövődmények diabéteszben 2-5-ször gyakoribbak, mint az azonos korú nem diabéteszes populációban, addig a diabéteszes láb szindrómára visszavezethető, nem traumás végtagcsontkulás gyakorisága 30-40-szeresen haladja meg a nem diabéteszes kontrollokét. Másrészt, a gyakorlatilag minden érintett számára – elméletileg – rendelkezésre álló prevenció eszközökkel, ezen szövődmény következményei eliminálhatóak, vagy lennének eliminálhatóak leginkább, akár 70-90%-os mértékű morbiditás csökkenéssel (1,2,10,12,25). A diabéteszes láb az ún. „diabéteszes komplex szövődmények” klinikailag leginkább kiemelkedő szerepet játszó tagja. E szövődmények esetében a szervezet többirányú károsodása egy jól körülhatárolható területen, egymás negatív hatását erősítve együtt jelentkeznek. A „diabéteszes láb” kifejlődésében dominálón a diabéteszes perifériás (szenzoros és motoros), valamint autonóm neuropátia társul a többé-kevésbé fennálló mikro- és makroangiopátiával (1,2,10,12,25). A sebek a beteg életminőségét döntő módon befolyásolják, azaz fokozzák a beteg szociális izolációját (ödémás, bűzös, gennyedő, nedves seb, amputáció), veszélyeztetik a beteg életét (szepszis, trombózis) (26). A „diabéteszes láb” klinikai képét gyakran súlyos infekcióra utaló tipikus tünetek uralják, és nyilvánvaló, hogy ezekben az esetekben a kórokozók

izolálása, identifikálása, egyes antibiotikumokkal szembeni érzékenységük meghatározása jelentősen segíti a klinikust az infekció elleni terápia megtervezésében, illetve az esetleges amputáció megelőzésében. A szakmai kollégium irányelvében „A” evidenciával szerepel, a következő: „A diabéteszes láb szindróma részjelenségeként jelen lévő infekció kezelése igazodik a fertőzés súlyosságához. Enyhébb esetekben ambuláns és empirikus alapon történő, rövidebb tartamú antibiotikus kezelés elégséges lehet. Súlyosabb kórfarmákban hospitalizált körülmények között, gyakran célzott és olykor több hetes antibiotikus terápia is indokoltá válhat.” (27).

Jelen retrospektív tanulmány eredménye alapján a „diabéteszes láb” fertőzése jellegzetesen polimikrobás természetű, ahol a folyamat előrehaladtával (4-es, 5-ös stádium) a mélyebb rétegeket érintve igen jelentős az anaerob baktériumok kóroki szerepe (1,2,10,12,25). Ezt a megfigyelést alátámasztják az eddigi magyar- és külföldi szakirodalomban megjelent adatok is. Az általunk talált betegenkénti átlagos izolátumszám (5,98) leginkább Louie és mtsai. (23) adatainak, illetve Sapico és mtsai. (28,29) adatainak felelnek meg (4,7-5,8). Számos olyan tanulmány is napvilágot látott azonban, ahol a betegenkénti átlagos izolátumszám lényegesen alacsonyabb volt: Hunt adatai szerint az átlagos izolátumszám 2,3 egyetemi intézetbe utalt cukorbeteg esetén, 2,1 a kórházban kezelt diabéteszes betegek esetén (30). Hasonló adatokat Sharp és mtsai. (31) közöltek, tanulmányuk szerint 2,3 az átlagos izolátumszám felületes infekciók esetén, 2,2 pedig a mélyre terjedő fertőzések esetén. Lipsky és mtsai. (32) közleményében az átlagos izolátumszám 2,1 volt, Kajetan és mtsai (33) egy 1995-ben közölt magyarországi felmérés során az egy mintából kitenyészett izolátumok számát 2,3-nak találták.

A „diabéteszes láb” infekciója esetén nemcsak az aerob, fakultatív anaerob, hanem az anaerob baktériumok előfordulását is megfigyelték, bár meglehetősen kevés azoknak a közleményeknek a száma, ahol megfelelő mintavétel után korrekt anaerob tenyésztés és identifikálás is történt. Számos közleményben csak a „standard” tenyésztés során az aerob baktériumok izolálására törekedtek, ami nem veszi figyelembe a lassan növekvő, igényes anaerob organizmusok izolálását és azonosítását és így nem feltétlenül tükrözi a diabéteszes láb infekciókban előforduló legszélesebb körű vagy klinikailag legfontosabb baktériumait (1,2,17-19). Két nagy, tenyésztésen alapuló, 1266 diabéteszes láb infekciókban szenvedő beteg bevonásával készült vizsgálat hasonló eredményekre jutott: a Gram-pozitív aerob baktériumokat, elsősorban a *Staphylococcus* spp. (24–35%), a *S. aureus* (47–55%) találták tenyésztéssel a legnagyobb számban. A Gram-negatív aerobok (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriales*) és az anaerobok nagyobb előfordulási gyakoriságát a legkrónikusabb sebekben találták, az anaerobok alacsony előfordulásáról számoltak be. Az első vizsgálat során Ge és mtsai. 2002-ben 825 beteg enyhe, vagy közepes súlyosságú

diabéteszes láb mintáit elemezték, melyet 90 amerikai orvosi központból gyűjtöttek. Az átlag baktériumszám/minta 2,4 volt, obligát anaerob baktériumot csak a minták 6%-ából sikerült izolálni, *Peptostreptococcus* spp. (n=36), *Prevotella* spp. (n=35) és a bacteroidesek (n=28) voltak a leggyakoribb izolátumok [34]. A másodikban Citron és mtsai az Egyesült Államokban 2001-2004 közötti multicentrikus klinikai vizsgálat részeként, 454 kezelés előtti mintát vizsgáltak 433 közepesen súlyos és súlyos diabéteszes lábfertőzéssel küzdő betegtől. A 427 pozitív tenyészet 83,8%-a polimikrobiális volt, 48%-ában csak aerobok nőttek, 43,7%-ukban volt vegyes aerob-anaerob tenyészet és 1,3%-uk pedig csak anaerob. Összesen 1145 aerob törzset és 462 anaerob törzset tenyésztettek, átlagosan 2,7 aerob baktérium/minta (tartomány: 1-8) 2,3 anaerob (tartomány: 1-9). Az leggyakrabban előforduló anaerobok a GPAC (45,2%), a *Prevotella* fajok (13,6%), a *Porphyromonas* fajok (11,3%) és a *Bacteroides fragilis* csoport (10,2%) tagjai voltak (35). Colayco és mtsai. által végzett 2002-es Fülöp-szigeteki vizsgálatban a bevont 126 betegtől származó fekély mintából a kitenyészett izolátumok 24%-a obligát anaerob baktérium volt, a leggyakrabban izolált anaerob törzsek a *Peptostreptococcus* spp. (27%), majd meglepő módon az *Actinomyces israelii* (13%) volt (36). Banoo és mtsai 100 diabéteszes láb fekélyből származó beteg mintáit tenyésztették és 82 esetben tudtak valamilyen baktériumot izolálni egy indiai kórházban 2015-ben. A törzsek 11,77%-a anaerob izolátum volt, a *Peptostreptococcus* spp. (45,5%) volt a leggyakoribb anaerob, míg a *S. aureus* (38,8), (ezek 66,7%-ban MRSA voltak), *Pseudomonas* spp. (21,9%) voltak a leggyakoribb aerob organizmusok (37). Haldar és mtsai. egy 2017-es szintén indiai tanulmányukban 43 diabéteszes láb infekcióban szenvedő beteg mintáiból aerob-anaerob tenyésztéssel összesen 80 izolátumot detektáltak: 27 esetben (62,78%) több mint egy mikroorganizmust izoláltak, a fennmaradó 16 esetben (37,2%) egy mikroorganizmust. A 43 beteg közül 22-nél (51,16%) csak aerobok, 20-ban (46,51%) pedig aerob és anaerob organizmusok is előfordultak a mintákban. Kizárólag anaerob baktériumot csak egy betegnél izoláltak, azoknál a betegekénél, ahol osteomyelitis volt jellemző 11 esetéből kilenc esetben izoláltak anaerob baktériumokat. A 80 izolátum közül 59 (73,75%) volt aerob-, 21 (26,25%) pedig anaerob törzs, az anaerobok közül a leggyakoribb izolátumok a *Peptostreptococcus* spp., (n=9, 42,85%) voltak, ezt követi a *Bacteroides* spp., (n=6, 28,57%); *Veillonella* spp., (n=3, 14,28%), *Porphyromonas* spp., (n= 2, 9,52%) és egy mintából tenyésztett *Clostridium perfringens* (38).

Adataink megerősítik azt a megfigyelést, hogy a mélyebb rétegeket is érintő, illetve régebbi, krónikus, elhanyagolt fertőzések esetén anaerob baktériumok nagy csíraszámú jelenlétére is számítani kell és a terápiás megfontolásoknál figyelembe kell venni az anaerob baktériumok antibiotikum érzékenységét is (30-37). A betegek mintáinak tenyésztése során a komplex aerob-

anaerob flórához, bár kevés esetben (4 beteg, 2,9%), de még sarjadzó gomba (*C. albicans*) izolátum jelenléte is társult. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy a domináló bakteriális fertőzés mellett olykor még gombák is előfordulhatnak kórokozó ágensként, így a kezelés nem nélkülözheti a korrekt mintavételt, mikrobiológiai tenyésztést, mivel a terápia során a gombákat is figyelembe kell venni (1,2,10,12,30-37). Egy hosszabb, öt éves periódus adatait elemezve, megállapítható, hogy a helyi diabéteszes populációban a „diabéteszes láb” mikrobiológiai tenyésztéses vizsgálatának eredménye – a kevert, aerob/anaerob polimikrobás természet jellege, a domináns kórokozók – jelentősen nem különbözik a nemzetközi és hazai szakirodalomban eddig közltekétől (33). Az ebben az időszakban vizsgált betegenkénti átlagos izolátumszám 5,98 volt, mely a nemzetközi irodalmi adatokkal összehasonlítva kiemelkedően magas volt. Munkánk során szélesebb baktériumfaj diverzitást találtunk, főként az anaerob baktériumok esetében, mint az eddigi irodalmi adatokban és számos új, eddig még viszonylag ritkán izolált anaerob baktériumot is azonosítottunk. Az vizsgált 5 éves időszakban a betegpopuláció mintáiból a leggyakoribb speciestek megoszlása összességében megfelelt az irodalmi adatok alapján vártaknak: az aerob baktériumok közül a Gram-pozitív *S. aureus* (de fontos megemlíteni, hogy nem volt MRSA a törzsek között), a bétán-hemolizáló streptococcusok és az *E. faecalis/faecium* domináltak. Az aerob/fakultatív anaerob baktériumok közül az *E. coli*, a *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* speciestek fordultak elő nagyobb számban és megjelentek a multirezisztens, ESBL termelő törzsek. Meglehetősen magas arányban (34%) fordultak elő a mintákban nem fermentáló Gram-negatív baktériumok (*Pseudomonas*, *Acinetobacter* törzsek). Kiemelkedően magas volt azonban az anaerob baktériumok előfordulása, ez köszönhető egyrészt a pontos, korrekt mintavételnek, mintakezelésnek, megfelelő transzportálásnak, illetve a laboratórium által a szakma szabályai által végzett anaerob diagnosztikának, korszerű, modern diagnosztikai lehetőségeknek (a vizsgálat időszaka alatt még az intézetben működött a Humán Patogén Anaerob Baktériumok Országos Referencia Laboratóriuma). Az anaerob baktériumok közül számottevő volt a *Prevotella*, a *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó izolátumok, a clostridiumok és a GPAC előfordulása. Hasonló baktérium eloszlási adatokat kaptak 1995-ös magyarországi felmérésük során Kajetán és mtsai. (33) (azóta nem találtunk a szakirodalomban a témában közölt releváns hazai adatokat), de vizsgálataik során az anaerob baktériumok dominanciája mintáikban nem volt ilyen jelentős, azonban fontos megemlíteni, hogy csak a minták 20%-ában végeztek anaerob irányú tenyésztést. A tenyésztéses vizsgálatok eredményeiből azonban nem következik az, hogy az azonosított izolátum a valódi kórokozó az adott beteg esetében. Az izolátum kórokozóként való azonosítását egyértelművé teheti

az, ha az infekció szepszishez vezet, és az adott beteg hemokultúrájából ugyanaz a kórokozó tenyészik, mint a „diabéteszes láb”-ból származó sebváladék mintából. A vizsgált 5 éves időszakban a 139 beteg mikrobiológiai megjelenését nyomon követve az aktuális mintavételt követő 1 hónapon belül nem találtunk szepszishez vezető fertőzéses szövödményt egyik beteg esetében sem.

Jelen vizsgálataink kizárólag a hagyományos, aerob-anaerob tenyésztéses mikrobiológiai eljárásokon alapultak. Azonban ma már az egyre szélesebb körben alkalmazott modern molekuláris mikrobiológiai technológiák számos új információt fedeznek fel a diabéteszes láb infekciók mikrobiótájával kapcsolatban (39). Jelenleg a 16S rRNS kvantitatív PCR-t (qPCR) használják a sebek bakteriális sokféleségének meghatározására. A biodiverzitás meghatározására főként a PCR módszereket, 16S rRNA PCR amplifikációt, a teljes riboszómális amplifikációt, a Sanger-szekvenálást (FRACS) a teljes genom szekvenálást (WGS) alkalmazzák. Ezekkel a módszerekkel végzett kutatások azt sugallják, hogy a diabéteszes láb infekciók megjelenését inkább a specifikus kórokozók meghatározott kombinációinak jelenléte okozza, az opportunista mikroorganizmusok mikrobiális „load”-jának növekedése helyett (40). A legújabb tanulmányok alapján a molekuláris technikák, például a 16S rRNS PCR amplifikáció sokkal szélesebb baktérium diverzitást azonosítanak, mint a szokásos tenyésztési módszerek, számos különösen érzékeny, gyakran „nem-tenyésztethető”, vagy eddig ismeretlen anaerob- és Gram-negatív fajokat mutatnak ki (39,40).

A lokális gyulladás sebváladékában talált izolátumok kórokozóként való minősítésében fontos szerepet kap a normális bőrfloora tagjainak ismerete, illetve a kitenyészett baktériumok patogenitásának ismerete, valamint a klinikai kép, a kórlefolyás, de ebben a körképben igen jelentős szerepet kap a helyes, precíz, a szabályoknak megfelelő mintavétel és mintakezelés. A mikrobiológiai vizsgálatnak minden esetben az a célja, hogy a kitenyészett kórokozók antibiotikum érzékenységének ismeretében a beteg kezelése időben és megfelelően megtörténjen (1,2,10,12,30-35). A „diabéteszes láb” infekciója esetén nemcsak az aerob, fakultatív anaerob, hanem az anaerob baktériumok előfordulását is megfigyeltük a vizsgált populációban, a mélyebb rétegeket is érintő, illetve a krónikus, sok esetben elhanyagolt fertőzések esetén anaerob baktériumok nagy csíraszámú előfordulására is számítani kell és a terápiás megfontolásoknál fokozottan kell figyelembe venni az anaerob baktériumok jelenlétét is (41). Vizsgálataink alapján a „diabéteszes láb” szindrómában szenvedők fertőzéses eredetű alsó végtagra terjedő infekciója esetén a kezelésben kiemelt szerepe van a széles spektrumú, aerob/anaerob baktériumokra együttesen ható, illetve az aerob-anaerob ellenes kombinációknak.

Köszönetnyilvánítás

Gajdács Máriót a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00144/20/5) és az ESCMID „30 under 30” Award támogatta. A kutatás az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-5-kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült (Gajdács Mária).

Érdeklentétek

A szerzők részéről érdeklentét nem áll fenn.

IRODALOM

1. Fövényi J., Till A.: A diabéteszes láb. In *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum* (szerk.: Halmos T., Jermendy Gy.). Medicina Kiadó, Budapest. (2002) 522-530.
2. Jermendy Gy.: A diabéteszes láb. In *Neuropathiák pathomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia* (szerk.: Kempler P.). Springer Kiadó Kft., Budapest (2002) 149-155.
3. Hobizal K.B., Wukich D.K.: Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot Ankle*. (2012) 3(1), e18409.
4. Rasovic K.M., Wukich D.K.: Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. (2014) 53(6), 716-719.
5. Culleton J.L.: Preventing diabetic foot complications. Tight glucose control and patient education are the keys. *Postgrad Med* (1999) 106(1), 74-78.
6. Jermendy Gy.: Diabéteszes láb. In *Belgyógyászati angiológia* (szerk.: Meskó É., Farsang Cs., Pécsvárady Zs.). Melánia Kiadó, Budapest. (1999) 287-292.
7. Frykberg R.G., Veves A.: Diabetic foot infections. *Diabetes Metab Rev*. (1996) 12(3), 255-270.
8. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM.: Severity of Diabetic Foot Infection and Rate of Limb Salvage. *Foot Ankle Int*. (2014) 34, 351-358.
9. Zhang P., Lu J., Jing Y. és mtsai.: Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Medicine*. (2017) 49(2), 106-116.
10. Jermendy Gy., Csermely P.: A benfotiamin szerepe a diabetes mellitus idült szövödményeinek patomechanizmusában és kezelésében, Experimentális adatok és klinikai megfigyelések. *Magyar Belorv Arch*. (2003) 56(1), 131-136.
11. Frykberg R.G., Armstrong D.G., Giurini J és mtsai.: Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons. *J Foot Ankle Surg*. (2000) 39(5), S1-60.
12. Jermendy Gy., Kempler P., Kerényi Zs. és mtsai.: A szénhidrátanyagcsere-helyzet hatása a neuropathia előfordulására és progressziójára. In: *Neuropathiák pathomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia* (szerk.: Kempler P.). Springer Kiadó Kft, Budapest. (2002) 177-193.
13. Kempler P., Winkler G.: A diabéteszes neuropathia patogenezise, klinikuma, diagnosztikája és terápiaja. *Magyar Belorv Arch*. (1997) 50(2), 373-386.
14. Kempler P.: A diabéteszes neuropathia alfa-liponsav kezelése. *Magyar Belorv Arch*. (2001) 54(1), 193-196.
15. Kovács G., Szalka A.: Diabéteszben gyakran előforduló infekciós kórképek és kezelésük. *Diabetologia Hungarica*. (1997) 5(4), 235-244.
16. Dowd, S.E., Sun Y., Secor P.R. és mtsai.: Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and fullribosomeshotgunsequencing. *BMC Microbiol*. (2008) 8(1), 43.
17. Gajdács M., Urbán E.: Relevance of anaerobic bacteremia in adult patients: A never-ending story? *Eur J Microbiol Immunol*. (2020) 2(3), 64-75.
18. DeValentine S., Fredenburg M., Loretz L.: Infections of the diabetic foot. *Clin Podiat Med Surg*. (1987) 4(1), 395-412.
19. Gajdács M., Terhes G., Urbán E.: Anaerob baktériumok által okozott véramfertőzések gyakorisága 2005-2009 és 2013-2017 között egy egyetemi központban: retrospektív összehasonlító vizsgálat. *Orv Hetil*. (2020) 161(19), 797-803.
20. Czirók É.: Klinikai és járványügyi bakteriológia. Melania Kiadó, Budapest. (1999) 569-630.
21. Jouseimies-Somer H., Summanen P., Citron D. és mtsai.: *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*. Sixth Edition. Star Publishing Company, Portland, Egyesült Államok. (2002) 1-287.
22. Gajdács M., Spengler G., Urbán E.: Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Rubik's cube of clinical microbiology? *Antibiotics* (2017) 6(4), 25.
23. Louie T.J., Bartlett J.G., Tally F.P. és mtsai.: Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers. *Ann Intern Med*. (1976) 85(3), 461-463.
24. Magyar J., László G.: A diabéteszes láb syndroma orthopaediai kezelése és a rehabilitáció lehetőségei. *Diabetologia Hungarica*. (1996) 4(1), 61-64.
25. Tóth K., Fabula J.: Dinamikus pedobarográfia a diabéteszes láb fekélyeinek megelőzésében és terápiájában. *Orv Hetil*. (1995) 136(27), 1439-1442.
26. Edmonds M.E., Blundell M.P., Morris M.E. és mtsai.: Improved Survival of the Diabetic Foot: The Role of a Specialised Foot Clinic. *QJM: Int J Med*. (1986) 60(2), 763-771.
27. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbeteggek ellátása felnőttkorban (klinikai kép, diagnosztika, terápia, megelőzés) Típusa: Klinikai szakmai irányelv Azonosító: 002065 Megjelenés dátuma: 2018. 03. 05. (Közlönykiadó adja meg) Érvényesség időtartama: 2018. 03. 01. - 2021.03.01. Kiadja: Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Megjelenés helye Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aek.hu>
28. Sapico F.L., Canawati H.N., Witte J.L. és mtsai.: Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *J Clin Microbiol*. (1980) 12(3), 413-420.
29. Sapico F.L., Witte J.L., Canawati H.N. és mtsai.: The infected foot of the diabetic patient, quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis*. (1984) 6(1), 171-S176.
30. Hunt J.A.: Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism. *Diabetic Med*. (1992) 9(8), 749-752
31. Sharp C.S., Bessman A.N., Wagner W.F. és mtsai.: Microbiology of superficial and deep tissues in infected diabetic gangrene. *Surg Obstet Gynecol*. (1979) 149(2), 217-219.
32. Lipsky B.A., Pecoraro R.E., Larson S.A. és mtsai.: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med*. (1990) 150(4), 790-797.
33. Kajetán M., Konkoly Thege M., Jermendy Gy.: A „diabéteszes láb” mikrobiológiai vizsgálatával szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil*. (1995) 136(40-44), 2161-2164.
34. Ge Y., MacDonald D., Hait H. és mtsai.: Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. (2002) 19(12), 1032-1034.
35. Citron, D.M., Goldstein, E.J.C., Merriam, C.V. és mtsai.: Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol*. (2007) 45(9), 2819-2828.
36. Colayco, A.S.C., Mendoza, M.T., Alejandria, M.M. és mtsai.: Microbiologic and clinical profile of anaerobic diabetic foot infections. *Philipp J Microbiol Infect Dis*. (2002), 31(1), 151-60.

37. Baroo S., Shubha D.S., Shashidhar V. és mtsai.: Bacterial and clinical profile of diabetic foot patients. *Ann Trop Med Pub Health.* (2012) 5(2), 69-73.
38. Haldar J., Mukherjee P., Mukhopadhyay S. és mtsai.: Isolation of bacteria from diabetic foot ulcers with special reference to anaerobe isolation by simple two-step combustion technique in candle jar. *Indian J Med Res.* (2017) 145(1), 97–101.
39. Oates A., Bowling F.L., Boulton A.J.M. és mtsai.: Molecular and culture-based assessment of the microbial diversity of diabetic chronic foot wounds and contralateral skin sites. *J Clin Microbiol.* (2012) 50(7), 2263-2271.
40. Perim M.C., da Borges J., Celeste S.R.C. és mtsai.: Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2015) 48(5), 546-554.
41. Urbán E., Gajdács M.: A diabéteszes láb infekciók konzervatív kezelése a legújabb ajánlások és szakirodalmi adatok alapján *Orvostud Értesítő.* (2020), elfogadva.

Érkezett: 2020.09.10.

Közlésre elfogadva: 2020.11.16.

Az egészségfejlesztési irodák szerepe a melanoma korai felismerésében és megelőzésében

The function of health promotion offices in early detection and prevention of melanoma

SZÖRÉNYINÉ VÁNYI GABRIELLA^{1,2}, BATTYÁNI ZITA DR.², VASS BENCE ATTILA²,
MOISZ MARIANN DR.², REPA IMRE DR.²

Debreceni Egyetem, Egészségtudományok Doktori Iskola, Debrecen¹
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár²

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma standardizált incidenciája közel megduplázódott Magyarországon. Előfordulását és mortalitását megelőzéssel és korai felismeréssel lehetne csökkenteni. 2008-ban a Népegészségügy szereplőiként megjelentek az első egészségfejlesztési irodák. A szerzők egészségfejlesztési irodájuk tapasztalatain keresztül mutatják be jó gyakorlatukat és a lehetséges melanoma prevenció programokat. Vizsgálatuk feltárta, hogy a megelőzésben nagyobb hangsúlyt kell kapnia az egyéni kockázati tényezőknek, a becsült rizikónak és a napfényvédelemnek. Kiemelt figyelmet kell fordítani a gyermekkori napégések megelőzésére, meg kell célozni, hogy minél több férfi és az alacsonyabb iskolai végzettségűek is nagyobb számban éljenek a bőrvizsgálat lehetőségével.

Kulcsszavak:

melanoma – korai felismerés – megelőzés – egészségfejlesztési iroda

SUMMARY

The standardized incidence of melanoma almost doubled in Hungary. Incidence and mortality of melanoma could be reduce by prevention and early detection. The first health promotion offices as actors in Public Health appeared in 2008. The authors present their good practices and possible programs of melanoma prevention through the experience of their health promotion office. Their study revealed that prevention should place greater emphasis on individual risk factors, estimated risk, and sun protection. Particular attention should be paid to the prevention of sunburn in childhood, and more men and those with lower levels of education should be able to take advantage of the possibility of skin examination.

Key words:

melanoma – early detection – prevention – health promotion office

Az elmúlt évtizedek során a melanoma incidenciája drámaian emelkedett világszerte. A Globocan adatai alapján, 2018-ban közel 300.000 új esetet diagnosztizáltak. Az európai nemzeti rákregiszterek szerint, Európában, évente 100.000 új melanomás beteget regisztrálnak és a melanoma 22.000 ember halálát okozza. A szakirodalmi adatok alapján a fehér bőrű lakosság körében a betegek száma évente 3-7%-kal nő, és a számuk néhány év alatt megduplázódik (1). Ez a tendencia jellemző Magyarországon is. A Nemzeti Rákregiszter (2) alapján 2001 és 2014 között hazánkban a standardizált incidenciát mutató melanoma (BNO: C43) esetében 11/100.000 fő-ről 19,6/100.000 főre emelkedett, azaz közel megduplázódott (3, 4). Véltetően az incidenciát ilyen mértékű növekedéséhez az opportunisztikus szűrések kapcsán felfedezésre került, jellemzően korai szakaszban diagnosztizált esetek jelentős mértékben hozzájárultak.

A melanoma felismerésében előnyt jelent, hogy többségében a bőr szemmel is jól látható felszínén alakul ki, csak nagyon kis hányadban, 4-5%-ban fordul elő egyéb lokalizációban (5). A melanoma ennek ellenére nem tartozik az onkológiai kritériumrendszer szerint a szűrhető daganatok közé (6, 7). Nincs kellő bizonyíték (8) arra vonatkozóan, hogy az orvos által tünetmentes felnőttek körében végzett vizuális vizsgálatra épülő szűrővizsgálatok csökkentenék a bőrdaganatok okozta halálozást. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elégségesek ahhoz, hogy az orvosi vizuális bőrvizsgálatok populációs szűrési program formájában bevezetésre kerüljenek (7). Számos szakmai szervezet, mint a US Preventive Services Task Force (USPSTF) (9) vagy a Cancer Council Australia (10) a kiemelt és magas kockázatú rizikócsoportokba tartozó egyének/csoportok célzott szűrésével ért egyet, kiemelve, hogy ezek hatékonyságának meghatározásához is további vizsgálatokat lát szükségesnek (11).

Levelező szerző: Szörényiné Ványi Gabriella
e-mail cím: vanyi.gabriella@kmmk.hu

Prevenció fontossága

A szakmai szervezetek egyetértenek abban, hogy a melanoma miatti halálozás csökkentésében a melanoma megelőzésének és korai felismerésének van a legnagyobb szerepe.

Egy, a melanoma korai felismerésével kapcsolatos hazai kutatásban (*Tóth Veronika, 2014*) megállapítást nyert, hogy a melanoma időben való felfedezése érdekében kiemelten fontosak a megelőzéssel és korai felismeréssel kapcsolatos, az egész lakosságra kiterjedő preventív programok, melyek magukban foglalják a bőrdaganatokkal, ultraviola sugárzás elleni védelemmel kapcsolatos ismeretek átadását. A melanoma prevenció lehetséges színtereiként a házi orvosi ellátás, az iskolai oktatás, a média és preventív rendezvények kerültek megnevezésre (12).

Más hazai ajánlás szerint (*Petrovszki I. és munkatársai, 2016*) nemcsak a lakosság, hanem az egészségügyi személyzet ismereteinek bővítése is szükséges. A lakosságban tudatosítani kell, hogy mit tehetnek a megelőzés érdekében, és hogy a korai felismerés a legfontosabb a hatékony kezelés érdekében. Az egészségügyi ellátás részéről pedig fontosnak tartják, hogy a rutinszerű bőrvizsgálat az orvosi vizsgálat része legyen (13).

Egyértelmű, hogy a betegellátás során a daganatos betegségek korai felismerésében és a külső tényezők kockázatának csökkentésében fontos szerepe van az egészségügyi ellátórendszernek, azon belül az alapellátásnak (14). A házi orvosoknak minden orvos-beteg találkozás során lehetőségük van a daganatos betegségek gyanújeleit észrevenni, az „onkológiai éberség”-et gyakorolni. Igaz ez a melanoma gyanújának időben történő felismerésére is. A házi orvos az egyéni és családi anamnézis során már részben felmérheti a melanoma kockázatát, a betegvizsgálat során pedig a bőr megtekintésével, az anyajegyek számának és lokalizációjának megítélésével megállapíthatja, hogy milyen kockázati csoportba tartozik a betege. A *Családorvoslás a napi gyakorlatban* kézikönyv alapján hazánkban „Az anyajegyek szűrése a házi orvos hatásköre, melanoma gyanú esetén a bőrgyógyász-onkológus kompetenciája” (15). A 2006-ban megfogalmazott Nemzeti Rákellenes Program, „Az onkológiai ellátás szervezeti felépítése” részben szintén az alapellátás feladatai közé sorolja, hogy „elvégezze a szakmai kompetenciájába tartozó, a korai felismerést célzó vizsgálatokat (pl. szájúregi szűrés, bőrszűrés, stb.)”.

A Nemzeti Rákellenes Program ajánlása óta nem jelent meg újabb iránymutatás azzal kapcsolatban, hogy a melanoma korai felismerése érdekében folytatott prevencióban kinek mi a feladata. „Mind a primer, mind a szekunder melanoma prevenció szintjén is vannak hiányosságok hazánkban” (*Oláh Judit, 2017*) (16).

Átfogó, nemzeti szakmai program szükséges a melanoma megelőzésére és korai felismerésére egy Nemzeti Népegészségügyi program részeként.

Egészségfejlesztési Irodák

Az elmúlt évtizedben számos változás történt a népegészségügyben, a jogalkotás és prevenció területén is. Az egészségfejlesztési kapacitások bővítése részeként, egészségfejlesztési irodák kerültek kialakításra, mellyel új szereplők léptek be a preventív tevékenységek megvalósításába.

Az első egészségfejlesztési irodák 2008-ban kezdték meg működésüket. Az egyik a Kaposi Mór Oktató Kórházban került kialakításra, amely önerőből, a hazai kórházak között először vállalta fel megyei szinten – Somogy megyében – a preventív és egészségfejlesztési feladatokat. A kaposvári Preventív és Egészségfejlesztési Iroda (továbbiakban: PREFI) megyei egészségtervet dolgozott ki. 2009-ben elindította a népegészségügyi szűrések komplex módon való koordinálását (18), melynek során a mammográfiás emlőszűrésen résztvevő nők részére, ugyanazon a napon, egy időben méhnyakszűrést és tüdőszűrést is biztosít a kórház. Valamennyi Somogy megyei település bevonásra került és a program a kezdetek óta folyamatosan zajlik. 2010-ben a széleskörű lakosság számára elérhető egészséges életmód programot indított el, mely szintén folyamatos és a kezdetek óta több mint 3.000 lakos vett benne részt. A PREFI részt vesz az óvodai, iskolai egészségnevelésben, az egészségügyi dolgozók egészségfejlesztésében, a lakosság tájékoztatásában és edukációjában.

A másik Hódmezővásárhelyen jött létre az Egészséges Vásárhely Program részeként, melynek célja volt a helyi – városi – népegészségügyi rendszer kiépítése, a vezető halálokok visszaszorítása és az egészségnevelés (17). 2013 és 2015 között a Széchenyi terv keretében további 58 járásban kezdte meg működését egészségfejlesztési iroda. Az egészségfejlesztési irodák hálózatba szervezése és országos központi szakmai irányítása is megszervezésre került. 2017-ben egy újabb Európai Unió pályázati forrásból további egészségfejlesztési irodák kerültek kialakításra, többek között a kaposvári irodához tartozó Marcali szatellit egység.

Az egészségfejlesztési irodák kialakításának és hálózatba szervezésének célja volt, hogy helyi szintű intézményi háttérrel biztosítson a betegségmegelőzési, egészségfejlesztési tevékenység megvalósításához és koordinálásához (19). Jelenleg 112 egészségfejlesztési iroda (EFI) működik hazánkban.

Felmerül, hogy az egészségfejlesztési irodák, mint a közösségi egészségfejlesztés elsődleges résztvevői, milyen szerepet játszhatnak a melanoma megelőzésében és korai felfedezésében.

A szerzők – a saját egészségfejlesztési irodájukon, a kaposvári Preventív és Egészségfejlesztési Iroda munkáján keresztül – bemutatják a bőr- és az anyajegyek megtekintésén alapuló vizsgálattal kapcsolatos tapasztalataikat. Ismertetésre kerül, hogy a szervezési feladatokon kívül milyen további tevékenységeket végeztek 2017 óta a melanoma megelőzése és korai felismerése érdekében.

Javaslatot tesznek az alapellátás, az egészségfejlesztési irodák, valamint a bőrgyógyász szakellátás együttműködésével kapcsolatban a melanoma megelőzése és korai felismerése érdekében.

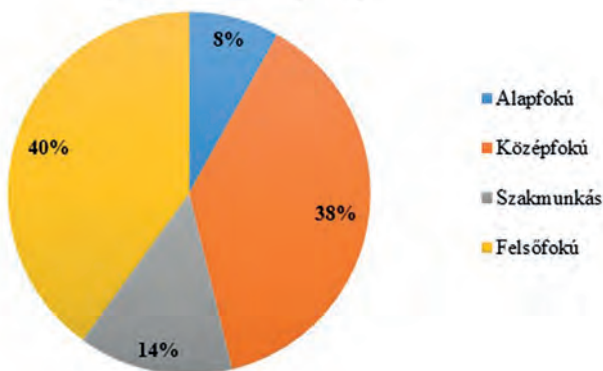
Anyag és módszerek

A tapasztalatok bemutatása részeként ismertetésre kerül egy bőrgyógyászati szűréssel egybekötött keresztmetszeti retrospektív vizsgálat, mely 2017 májusában, a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati szakrendelésén valósult meg. A résztvevők teljes bőrvizsgálaton estek át és egy kérdőívet töltöttek ki. A mintavétel egyszerű, kényelmi mintavétel volt, azok között, akik önkéntes alapon jelentkeztek a bőrvizsgálatra, így nem reprezentatív. Kizárási kritérium volt a korábbi melanoma az anamnézisben. Az adatok összegyűjtéséhez standardizált „Euromelanoma” kérdőíves felmérés, egyéni anamnézis felvétel és bőrgyógyász szakorvos által végzett bőrgyógyászati vizsgálat történt. Az eredmények feldolgozása során, leíró statisztika és Khí-négyzet próba került alkalmazásra. A statisztikai különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$. Az adatok összerendezéséhez és a statisztikai próbák alkalmazásához SPSS 25.0 programot alkalmaztunk. A táblázatok és grafikonok Microsoft Excel 2007-es programmal készültek. A 18 éven aluliak szülői beleegyezéssel és szülő jelenlétében vettek részt a bőrgyógyászati vizsgálaton.

Eredmények

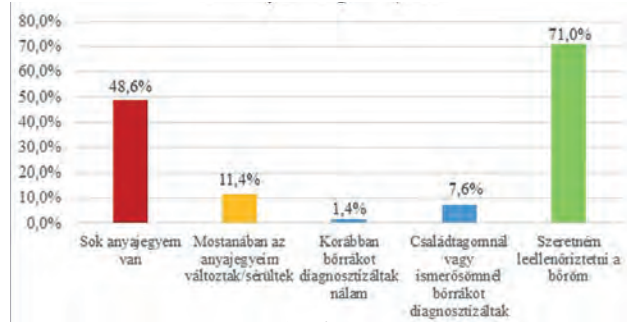
Összesen 210-en vettek részt a felmérésben, 158 kaposvári lakos és 52 fő kórházi dolgozó. A megkérdezettek 78,1%-a nő (164 fő). A teljes minta átlagéletkora 48,8 ($\pm 17,8$) év. A legfiatalabb résztvevő 4, míg a legidősebb 89 éves volt. A résztvevő nők átlagéletkora 49,4 ($\pm 16,2$) év, míg a férfiaké 45,9 ($\pm 22,7$) év volt.

A legnagyobb mértékben a 40-64 éves korosztály képviseltette magát. A résztvevők iskolai végzettségét az 1. ábra szemlélteti. Ami a felmérésben való részvétel motivációjánál kiemelkedő, az a „szeretném leellenőrizni a bőröm” (71%) és a „sok anyajegyem van” (48,6%) válasz a több válaszlehetőség közül (2. ábra). A résztvevők 51%-a (107 fő) vett már részt korábban bőrvizsgálaton. A megkérdezettek 73,55%-a csupán 1 vagy 2 alkalommal



1. ábra

Melanoma korai felismerését célzó vizsgálaton résztvevők legmagasabb iskolai végzettsége, n=210

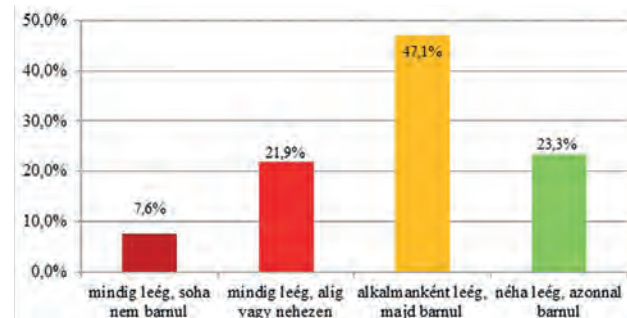


2. ábra

Melanoma korai felismerését célzó bőrgyógyászati vizsgálaton résztvevők motivációjának megoszlása, n=210

vett részt bőrvizsgálaton a vizsgálatot megelőzően. A minta 85,6%-a nem jár szoláriumba. A megkérdezettek 4,8%-a választotta, hogy „volt a családjában melanoma (elsőfokú rokonok esetén)”. A megkérdezettek 22%-a dolgozott vagy jelenleg dolgozik szabadtéren (46 fő). Közülük 23,4% (11 fő) kevesebb mint 1 évet, 23,4% (11 fő) 1-5 évet, 12,8% (6 fő) 5-10 évet és 40,4% (19 fő) több mint 10 évet.

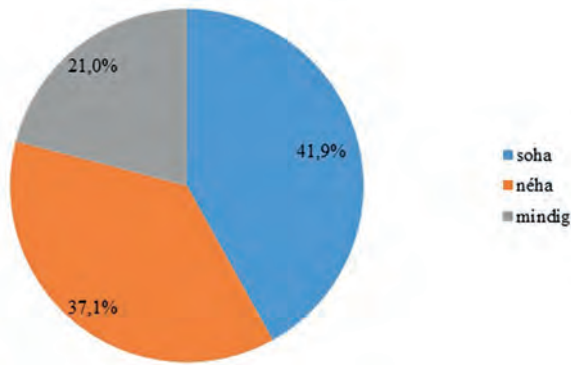
Ami a bőrtípusokat jellemzi, a megkérdezettek 7,8%-a (16 fő) válaszolta, hogy „mindig leég, soha nem barnul”, 22%-a (45 fő) „mindig leég, alig vagy nehezen barnul”, 46,3% (95 fő) „alkalmanként leég, majd barnul” és 23,9% (49 fő) „néha leég, azonnal barnul” (3. ábra).



3. ábra

Melanoma korai felismerését célzó bőrgyógyászati vizsgálaton résztvevők bőrtípusa a napfényre való reagálás alapján meghatározva, n=210

A megkérdezettek 35,1%-a (73 fő) biztosan tudja, hogy súlyosan leégett legalább egyszer 18 éves kora előtt, 45,7% (95 fő) nem égett le, míg a maradék 19,2% (40 fő) nem emlékszik pontosan. A megkérdezettek 28,6%-a soha, 36,7%-a pedig néha használ napvédőt, ha több mint 1 órát tölt kint (4. ábra). A nemek között nem volt szignifikáns különbség ebben a kérdésben. Ami a napozást illeti, ott a válaszadók 54,7%-a mindig használ napvédőt (5. ábra). Itt megfigyelhető volt, hogy a nők gyakrabban választották a mindig lehetőséget, mint a férfiak (59,7% vs. 37,8%). Azok közül, akik dolgoztak vagy jelenleg dolgoznak szabadtéren 46,3% soha nem használ naptejet, ha több mint 1 órát van kint, 39% néha és csupán 14,6% használ mindig. Azok, akik nyári szabadság alatt több mint 2 hetet vannak kitéve napsütésnek (73 fő) 35,3%-ban soha,



4. ábra

Napfényvédő használata 1 órát meghaladó kinti tartózkodás esetén – tavaszi, nyári időszakban – a melanoma korai felismerését célzó bőrgyógyászati vizsgálaton résztvevők között, n=210

44,1%-ban néha és 20,6%-ban mindig használnak naptejet, ha több mint 1 órát töltenek kint. Ha konkrétan napozásról van szó, akkor 63% mindig és 30% néha használ naptejet. Szignifikáns különbség mutatkozott a felsőfokú és nem felsőfokú iskolai végzettséggel rendelkezők napvédő használata között. A magasabb iskolai végzettségűek nagyobb hajlandósággal használnak napvédőt ($p < 0,01$) (1. táblázat).

Szignifikáns különbség mutatkozott azok között, akik már vettek részt korábban bőrvizsgálaton és azok között, akik még soha ($p = 0,01$). Azok, akik már átestek a vizsgálaton,

darab (legkevesebb 1, legtöbb 7 db). A megvizsgáltak 1,9%-ánál volt jelen aktinikus keratózis. 1 főnél fedeztek fel melanoma gyanús léziót, 5 főnél basalioma gyanús léziót, 2 főnél pedig egyéb, vagy nem meghatározható gyanús léziót azonosítottak (7. ábra).

A gyanús léziók 76,9%-át a helyszínen, a vizsgálat során a bőrgyógyász fedezte fel. A résztvevők 15,4%-a jött úgy a vizsgálatra, hogy ő észlelte magán az elváltozást és ellenőriztetni akarta, 7,7%-ánál pedig más egészségügyi ellátás során fedezték fel és javasolták, hogy vegyen részt bőrgyógyász által végzett vizsgálaton.

Melanoma kialakulásának becsült kockázata

Önmagukban vizsgálva a kockázati tényezőket, úgy tűnhet, hogy elsősorban nem a nagy kockázatiak vettek részt a vizsgálatban. A kockázati tényezőket összességében nézve egészen más eredményt kapunk. A kockázati tényezők alapján egyéni rizikó becslést (20) is számoltunk (4. táblázat), mely alapján a résztvevőknek csupán 19%-a tartozik az átlagos rizikó csoportba, míg 81%-uk a nagyobb kockázati csoportba. A résztvevők 36%-ánál legalább 2-szeres, 24%-uknál legalább 4-szeres, 21%-uknál pedig legalább 20-szoros vagy nagyobb becsült kockázatot számoltunk (8. ábra).

A becsült kockázat alapján kijelenthető, hogy főként a nagyobb kockázattal rendelkezők vettek részt a programban, azonban feltételezzük, hogy nincsenek tisztában a kockázat mértékével és jelentőségével. A feltételezést arra alapozzuk, hogy még a 20-szoros kockázattal rendelkezők 41%-a sem használ soha

Napvédő használata 1 órát meghaladó kinti tartózkodás esetén iskolai végzettség szerint, (n=210)				
Napvédő használata	Legmagasabb iskolai végzettség			
	Alapfokú	Középfokú	Szakmunkás	Felsőfokú
Soha	58,80%	45,00%	65,50%	27,40%
Néha	17,60%	35,00%	20,70%	48,80%
Mindig	23,50%	20,00%	13,80%	23,80%

1. táblázat

Napvédő használata 1 órát meghaladó kinti tartózkodás esetén

nagyobb hajlandóságot mutatnak a napvédő használatára (2. táblázat).

A 3. táblázat alapján jól látható, hogy nincs szignifikáns különbség az alacsony és magas rizikó csoportba tartozók napvédő használata között.

A bőrgyógyász szakorvos által végzett vizsgálat során a megvizsgáltak 78,7%-a kevesebb mint 25 anyajeggyel rendelkezett (6. ábra). A megvizsgáltak 30,3%-ánál volt jelen lentigo a háton és a mellkason. A megvizsgáltak 23,1%-ánál volt jelen atípusos anyajegy. Átlagosan 1,92

napfényvédőt, 30%-uk is csak néha, ha 1 óránál többet tartózkodnak a napon.

A „Napozás során használ-e napfényvédőt?” kérdésnél a nagyobb kockázattal rendelkezők (170 fő) közül 9%-uk soha nem használ, 25%-uk csak néha használ, 43%-uk mindig használ napfényvédőt (24%-uk nem válaszolt erre a kérdésre). A vizsgálatban résztvevők közül nagyon kevesen válaszolták, hogy járnak szoláriumba, mindösszesen 9 fő, de ez a 9 fő mind a nagyobb kockázattal rendelkezők közé tartozik.

Napvédő használata 1 órát meghaladó kint tartózkodás esetén, n=210		
Napvédő használata	Vett –e részt korábban bőrvizsgálaton	
	Nem	Igen
Soha	53,30%	30,10%
Néha	33,60%	40,80%
Mindig	13,10%	29,10%

2. táblázat

Napvédő használta 1 óránál hosszabb napon való tartózkodás során és korábbi bőrvizsgálaton való részvétel összehasonlítása

Napvédő használata 1 órát meghaladó kint tartózkodás esetén bőrtípusok szerint, n=210				
Napvédő használata	Bőrtípus			
	Mindig leég, soha nem barnul	Mindig leég, alig vagy nehezen barnul	Alkalmanként leég, majd barnul	Néha leég, azonnal barnul
Soha	50,00%	19,60%	51,50%	40,80%
Néha	37,50%	39,10%	36,40%	36,70%
Mindig	12,50%	41,30%	12,10%	22,40%

3. táblázat

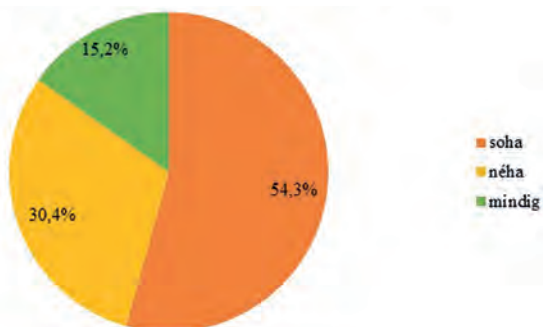
Napvédő használta 1 óránál hosszabb napon való tartózkodás során és a bőrtípus összehasonlítása

Melanoma becsült rizikó számítás
1 vagy 2 jelenléte az alábbiakból: 2-4-szeres rizikó növekedés
3 vagy több jelentéte: 20-szoros vagy nagyobb rizikó növekedés
Kiemelt rizikófaktorok:
pozitív családi anamnézis
nagyszámú anyajegy
súlyos napégés (3-20 éves korban)
hát, vállak szeplőssége
világos hajszín (I-II. bőrtípus)

4. táblázat

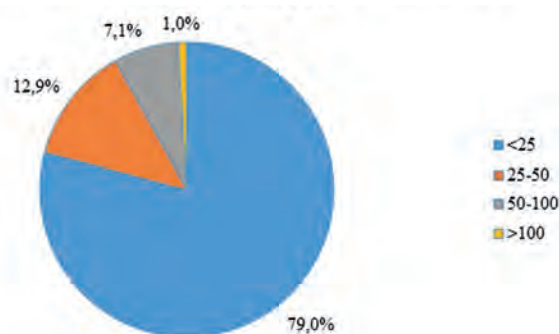
Melanoma becsült rizikó számítása

Forrás: Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis; In: Mayo Clinic Proceedings



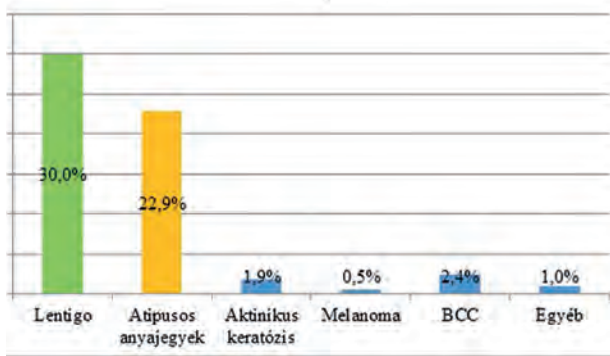
5. ábra

Napfényvédő használata 1 órát meghaladó kint tartózkodás esetén azok között, akik dolgoztak vagy jelenleg dolgoznak szabadtéren



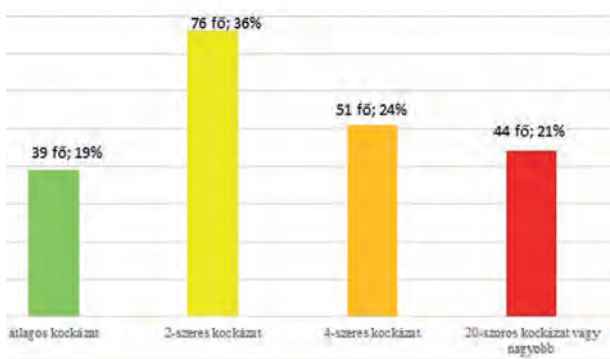
6. ábra

A melanoma korai felismerését célzó bőrgyógyászati vizsgálaton résztvevők anyajegyének száma a bőrgyógyász szakorvos szerint megállapítva



7. ábra

A melanoma korai felismerését célzó vizsgálaton résztvevőknél talált különböző bőrelváltozások jelenléte, n=210



8. ábra

A melanoma korai felismerését célzó vizsgálaton résztvevők becsült melanoma rizikója, n=210

Megbeszélés

Az eredmények alapján látható, hogy a bőrgyógyászati vizsgálaton többségében nők vettek részt. Ezt részben magyarázhatja, hogy a férfiakra általánosságban jellemző, hogy ritkábban és később fordulnak orvoshoz, mint a nők. Ez összhangban van az ELEF¹ felmérésnek az eredményeivel, és részben magyarázható azzal, hogy a férfiak egészségesebbnek érzik magukat, mint a nők, valamint a férfiak korcsoporttól függetlenül derülátóbbak az egészségi állapotukat illetően a nőknél (21). A statisztikai adatok alapján melanoma a 40-60 éves korosztályban alakul ki leggyakrabban, de bármely életkorban kialakulhat és az előfordulása egyre fiatalabb korban figyelhető meg (22).

A vizsgálatban és felmérésben az aktív, munkaképes korosztály képviseltette magát a legnagyobb mértékben, ami megfelel az életkor szerinti kockázatnak.

Bőrtípus szempontjából a megkérdezettek többsége, 46,3% a Fitzpatrick besorolás szerint III. bőrtípusú. A nagyobb kockázatba tartozó I. bőrtípusba 7,8% tartozik,

¹ ELEF= Európai Lakossági Egészség Felmérés. Az egészségfelmérés egy olyan lakossági adatfelvétel, amely az egészséggel kapcsolatos témakörök vizsgálatára vonatkozik. 2019-ben harmadik alkalommal került sor a felmérésre hazánkban.

22% II., 23,9% pedig IV. bőrtípusú. Bőrtípus alapján megítélve kevesebben vettek részt a nagyobb kockázatúak közül. A megkérdezettek közül minden 3. személy biztosan tudja, hogy súlyosan leégett legalább egyszer 18 éves kora előtt.

Érdekes ellentmondás, hogy a vizsgálaton való részvétel indokaként 48,6% (102 fő) választotta a „sok anyajegyem van” lehetőséget, de a bőrgyógyász szakorvos által végzett teljes bőr megtekintés eredménye alapján a résztvevők 78,7%-a kevesebb, mint 25 anyajeggyel rendelkezik.

A bőrvizsgálaton való részvétel szintén az egészségtudatosságnak és egészségmagatartásnak az egyik mérője. Amennyiben csak azt néznénk, hogy részt vettek-e vagy sem korábban vizsgálaton, akkor magas, 51%-os részvételi hajlandóságot láthatnánk, de közülük a többség csak 1-szer vagy 2-szer vett részt ilyen vizsgálaton. A résztvevők életkorát tekintve ez kevésnek számít. Napfényvédelem tekintetében szembeűnő, hogy a résztvevők többsége csak néha vagy soha nem használ napvédő krémet a mindennapok során, még akkor sem, ha 1 óránál tovább kint tartózkodik a napon. Még inkább szembeűnő, hogy akik a szabadban dolgoznak, azoknak a 46,3%-a soha nem használ napvédőt a mindennapok, tehát a munkája vagy szabadidő tevékenysége során sem. Ők fokozott kockázatnak vannak kitéve és a munkahelyi edukációra, egészségvédelemre nagyobb figyelmet kellene fordítani az ő esetükben. Ha viszont konkrétan napozásról van szó, akkor a megkérdezettek 63%-a mindig és 30%-a legalább néha használ naptejet.

Viszonylag magas volt a bőrgyógyászok által talált bőrelváltozások aránya, amelyek fokozott rizikót jelentenek a későbbi bőrrák kialakulásában. A résztvevők 19%-a (40 fő) került szakorvosi ellátásra, műtéti beavatkozás céljából.

Közös erőfeszítések a melanoma korai felismerése érdekében

A napfény okozta rosszindulatú bőrelváltozások megelőzése ugyan elsősorban minden egyénnek, kisgyermekes esetében a róluk gondoskodóknak a felelőssége, de a lakosság informálása, az időben történő felismerés elősegítése az egészségügyi ellátórendszer kiemelt feladata.

A melanoma megelőzése és korai felismerése érdekében átfogó, a teljes lakosságra kiterjedő prevenciós program szükséges, amely magába foglalja a bőrdaganatokkal, a káros UV-sugárzással, a kockázati tényezőkkel és az önvizsgálattal kapcsolatos ismeretek nyújtását. A bőrgyógyászok mellett ebben nagy szerepük van a házi orvosoknak és ehhez a feladathoz tudnak csatlakozni az EFI-k is.

Az egészségfejlesztési irodák lehetséges szerepe a melanoma megelőzésében és korai felismerésében

Az EFI-k feladata „a komoly népegészségügyi terhet jelentő betegségek prevenciójának támogatása, továbbá a lakosság egészségtudatosságának,

egészségmagatartásának pozitív irányba történő befolyásolása. Az Egészségfejlesztési Irodák feladata a helyi igényekre és szükségletekre reagáló, a helyi közösségek számára könnyen elérhető egészségfejlesztési és prevenciószolgáltatások biztosítása” (23).

A Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyász szakorvosai rendszeresen végeznek bőrvizsgálatot munkahelyi, lakossági egészségnapokon. Ehhez a munkához csatlakozott a kaposvári Prevenciósz és Egészségfejlesztési Iroda. 2017-től kezdődően szervezési és egészségkommunikációs tevékenységével segíti a bőrrák korai felismerését célzó országos és helyi programok megvalósulását.

A PREFI prevenciósz tevékenységei a melanoma megelőzése és korai felismerése érdekében:

- Egészségnapokon, munkahelyi egészségfejlesztési programokban, életmód programok részeként végzett állapotfelmérések során önkitöltős kérdőívvel felméri a belső és külső kockázati tényezőket, kiemelten a napfény expozíciót, amely a melanoma kialakulásában az egyik fő kockázati tényező.
- Az egyéni tanácsadások során minimálintervenció keretein belül tanácsadást nyújtanak a melanoma megelőzésével és figyelmeztető tünetekkel kapcsolatban.
- Számos szinten: lakossági-, iskolai-, óvodai-, munkahelyi-, közösségi szinten csoportos edukációt tartanak a melanomával kapcsolatban.
- Lakossági egészségnevelő anyagokat készítenek a rizikómagatartás csökkentése érdekében. Mivel a káros napfény expozíció, valamint a gyermekkori napégés előfordulása, annak száma nagymértékben hozzájárul a melanoma kialakulásához, ezért kiemelt figyelmet fordítanak a kisgyermeket nevelők és köznevelési intézményekben dolgozók oktatására.
- Egészségnevelő munkájuknak része a környezetvédelem is, melynek célja az egészséges környezet kialakítása és a napfény káros hatásainak csökkentése. A melanoma és egyéb rosszindulatú bőrrákok megelőzésével kapcsolatban a levegőszennyezés csökkentésének és az ózonsztrém védelmének van szerepe. A lakosság a gépjárművek kipufogógázaiból, a háztartási tüzelésből keletkező vegyületek és a különböző klór (Cl) és fluor (F) tartalmú gázok csökkentésével tud hozzájárulni az ózonsztrém védelméhez. A tudatos napfényvédelem és a környezetvédelem a naptejek, a különböző napolajok és barnító krémek használatában is összekapcsolódik. Az oxibenzont és oktinoxátot tartalmazó naptejek károsítják az élővilág világát, ezért az egészségnevelő anyagokban a PREFI a hazai élővilág védelmére is nagyobb figyelmet fordít.
- 2019-ben a Bőrgyógyászati osztállyal közösen háziorvosi továbbképzést szervezett a Prevenciósz és Egészségfejlesztési Iroda a melanoma korai felismerése érdekében.

Országos egészségfejlesztési ajánlások

2020-ban a Nemzeti Népegészségügyi Központ kiadott egy Szolgáltatáskatalógust (24) az egészségfejlesztési irodák és az egészségfejlesztéssel foglalkozó más érdekeltek részére. A Szolgáltatáskatalógus az első olyan szakmai ajánlás, amelyben korosztályokra bontva, bizonyítékokon alapulóan fogalmaztak meg a napsugárzás káros hatásainak csökkentése érdekében javasolt egészségfejlesztési beavatkozásokat.

A Szolgáltatáskatalógus alapján az egészségfejlesztési irodáktól a következő feladatokat várják el a napfény káros hatásainak csökkentése érdekében:

- a napsütés előnyeinek és hátrányainak kiegyensúlyozott kommunikációja,
- csoportos tanácsadás, valamint bőrtípustól függő egyéni tanácsadás,
- helyi médiakampányok kidolgozása, megvalósítása és fenntartása,
- „kiegyensúlyozott kép” kialakítása a napfény előnyeiről és hátrányairól, a biztonságos napon való tartózkodásról,
- a kommunikációnak egyaránt ki kell terjednie a szabadidős tevékenységek, ünnepek és a mindennapokban szükséges napfényvédelemre.

Összefoglalás

A melanoma incidenciájának rohamos növekedése, nagymértékű mortalitása és a melanoma sajátos jellege miatt a megelőzés és a korai felismerés fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. Egyaránt fontos a lakosság egészségismereteinek bővítése, az egészségtudatos magatartás elősegítése. A szakellátás mellett az egészségfejlesztési irodák is jelentős szerepet tudnak vállalni a megelőzésben és a korai felismerést célzó programokban, mind az edukáció, mind a szervezés területén. A kutatás feltárta, hogy a melanoma megelőzése és korai felismerése érdekében szervezett programokban nagyobb hangsúlyt kell kapnia az egyéni kockázati tényezőknek, az egyéni rizikó becslés mértékének és a napfényvédelem fontosságának a mindennapi tevékenységek során. Kiemelt figyelmet kell fordítani a gyermekkori napégések megelőzésére, a kisgyermeket nevelő családok és köznevelési intézményben a gyermekekről gondoskodók edukációjára. A korai felismerést célzó programoknál cél, hogy a nők mellett minél több férfi is részt vegyen azokon, valamint a magasabb iskolai végzettségűek mellett az alacsonyabb iskolai végzettségűek is nagyobb számban éljenek a bőrvizsgálat lehetőségével, különösen a szabadban dolgozók. Minden korosztályban oktatni kell a melanoma figyelmeztető jeleit, az orvoshoz való fordulás indokait. Fontos hangsúlyozni a környezetvédelem fontosságát is, kiemelve, hogy egyéni szinten ki mit tehet meg az ózonsztrém és a természetes vizek megóvása érdekében. Növelve a lakosság egészségismeretét a melanoma kockázataival, a bőr önvizsgálatával és a megelőzés lehetséges módjaival

kapcsolatban, az egészségfejlesztési irodák és a szakellátás együttműködése hozzájárulhat ahhoz, hogy csökkenjen a betegek orvoshoz fordulásának késlekedése a gyanús bőrelváltozások észlelésekor, valamint, hogy növekedjen a melanoma megelőzésének eredményessége.

IRODALOM

1. *Parkin DM., Bray F., Ferlay J. és mtsai.*: Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer.* (2001) *94*(2), 153-6.
2. 24/1999. (VII. 6.) EüM rendelet egyes daganatos megbetegedések bejelentésének rendjéről; (Internet) Elérhető: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99900024.EUM&txrefere=00000003.TXT>
3. Gaudi I., Kásler M.: Melanomás megbetegedések a Nemzeti Rákregiszter alapján. *Magy Onkol* (2003) *47*(1), 13-17.
4. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a Melanoma malignum ellátásáról. *Eü Közl* *58* (9), 2574.
5. *Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.*: Bőrgyógyászat és Venerológia, Medicina könyvkiadó, Budapest (2013) *40*, 753.
6. WHO: Cancer control: knowledge into action : WHO guide for effective programmes. Early Detection. Geneva (2007)
7. *Calonge N., Pettiti D, B., DeWitt T, G. és mtsai.*: Screening for Skin Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* (2016) *316*(4), 429-435.
8. *Johnson M, M. Leachman S, A. Aspinwall L, G. és mtsai.*: Skin cancer screening: recommendations for data-driven screening guidelines and a review of the US Preventive Services Task Force controversy. *Melanoma Manag.* (2017) *4*(1), 13-37.
9. *Calonge N., Pettiti D, B., DeWitt T, G. és mtsai.*: Screening for skin cancer. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* (2009) *150*(3), 188-93.
10. New Zealand Guidelines Group: Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Wellington. (2008). (Internet) Elérhető: <https://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/ClinicalPracticeGuidelines-ManagementofMelanoma.pdf>
11. *Karen J, W., Nora B., Caitlin C, M. és mtsai.*: Screening for Skin Cancer in Adults. An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville (2016)
12. *Tóth V.*: A melanoma korai felismerését javító prevenció program szükségessége hazánkban az epidemiológiai adatok tükrében. *Magy Onkol* (2016) *60*, 78-83.
13. *Petrovszki I., Csányi I., Szűcs M. és mtsai.*: A melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők. *Orv Hetil* (2016) *157*(51), 2028-2033.
14. *Ádány R., Papp M.*: Prevenció szolgáltatások az alapellátásban. Medicina Könyvkiadó, Budapest (2017) 197-199, 470-479.
15. *Kalabay L., Balogh S., Gálffy G. és mtsai.*: Családorvoslás a napi gyakorlatban; Semmelweis Egyetem, Budapest (2012) 2233.
16. *Oláh J.*: Ajánlás. Fókuszban a melanoma. *BVSZ.* (2017) *93*(4), 143-145.
17. *Szörényiné V. G., Moizs M.*: AKaposi Mór Oktató Kórház komplex szűrési programja. *Egészségfejlesztés* (2010) *51*(1-2), 25-28.
18. *Malbaski N., Dózsa Cs.*: Hogyan tovább Egészségfejlesztési Irodák, azaz mennyi az annyi? *IME* (2014) *13*(10), 5-11.
19. *Bezzegh P.*: Egészségfejlesztési Irodák hálózata. *Egészségfejlesztés* (2016) *57*(1), 57-59.
20. *Markovic S. N., Erickson L. A., Rao R. D. és mtsai.*: Malignant Melanoma in the 21st Century, Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings* 2007 (82)3, 364-380.
21. KSH online kiadványtár. (Internet) Elérhető: https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/elef/te_2019/index.html
22. *Remenyik É.*: Pigmentált elváltozások differenciáldiagnosztikája. Debreceni Egyetem, Digitális tankönyvtár (2011) (Internet) Elérhető: https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_1A_Pigmentalt_elvaltozasok_differencialdiagnostikaja/adatok.html
23. „Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése” kiemelt projekt online szakmai oldal: Egészségfejlesztési hálózat irányítási rendszerének és működési modelljének kialakítása a meglévő központi és helyi intézményrendszer bázisában (Internet) Elérhető: <https://efop180.antsz.hu/temak/egeszsegfejlesztesi-halozatok-tamogatasa.html>
24. „Egészségfejlesztési Szolgáltataskatalógus”, EFOP 1.8.0-VEKOP-17-2017-00001 számú, Egészségügyi Ellátórendszer Szakmai Módszertani Fejlesztése projekt, Nemzeti Népegészségügyi Központ (Internet) Elérhető: <https://efop180.antsz.hu/szolgaltataskatalogus/index.php/a-szolgaltataskatalogusrol>

Érkezett: 2020.12.28.

Közlésre elfogadva: 2021.01.22.

Epicutan allergének változása az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának környezeti standard rutinsorában

Alteration among the patch test allergens in the environmental standard baseline series of the Allergy Laboratory of the National Dermatological and Venereological Institute and the Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology of Semmelweis University

NÉMETH DOMINIK DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest
Semmelweis Egyetem, Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az epicutan teszt a kontakt szenzibilizáció vizsgálatának standard diagnosztikai eljárása évtizedek óta. A módszer metodikai elemei illetve a tesztelni kívánt allergének köre a XX. században dinamikusan változó folyamat eredményeként született meg. A mindennapi klinikai gyakorlatban legtöbbször a környezeti standard rutinsor kerül alkalmazásra. Magyarországon az első bővebb, széleskörben, országos felhasználásra ajánlott környezeti sort 1970-es években Budapesten az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet (OBNI) Allergológiai Laboratóriumában állították össze, 21 allergént tartalmazott. Az OBNI megszűnését követően a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriuma folytatta az epicutan tesztelést. Napjainkra a standardsor tagjainak száma több mint duplájára nőtt. Jelen cikk az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumában 1976-tól tesztelt környezeti standard rutinsor bővülését, átalakulását, illetve az allergének szenzibilizációs gyakoriságainak változásait követi végig 10 éves periódusonként.

Kulcsszavak:

epicutan teszt – allergének – környezeti standard rutinsor - kontakt szenzibilizáció

SUMMARY

The patch test has been the standard diagnostic tool of verifying contact hypersensitivity for decades. The test's methodological elements and the tested allergen groups are the achievements of a dynamically changing process of the 20th century. Most commonly, the environmental standard baseline series is used in everyday clinical practice. The first environmental series in Hungary, which was recommended for national use, was created in the Allergy Laboratory of the National Dermatological and Venereological Institute in the 1970 years. It consisted of 21 allergens. After the Institute's closure, the Semmelweis University, Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology continued to perform the patch testing. The number of the baseline series members became more than doubled by now. This review aims to summarise the alterations in the environmental standard baseline series of the Allergy Laboratory of the National Dermatological and Venereological Institute and the Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology of the Semmelweis University and the sensitisation frequencies registered from 1976 to 2016 per 10 year periods.

Key words:

patch test – allergens – environmental baseline series – contact sensitisation

Az epicutan teszt a kontakt szenzibilizáció kimutatásának standard módszere. Segítségével korai és késői túlérzékenység is igazolható. A teszt kivitelezése során szigorúan meghatározott koncentrációjú allergének különböző vivőanyagokban kerülnek felhelyezésre a betegek előzőleg tünetmentesített hátbőrére. A diagnosztikai eljárás értékelése a korai reakciók

megfigyelésével kezdődik, egy héten keresztül zajlik, majd a vizsgálat a 7. napon zárul (1, 2).

Az epicutan tesztek standard metodikájára vonatkozó előírások tökéletesítése, illetve a próba során vizsgált allergének kiválasztása a XX. század bőrgyógyász-allergológusainak munkájának eredménye. Az allergén-tesztsorok összeállítása nagy körültekintést igényel.

Levelező szerző: Németh Dominik dr.

e-mail cím: dominik.nth@gmail.com

Figyelembe kell venni az adott kor aktuális vívmányait, divatirányzatait, a munkahelyi, szabadidős és orvosi expozíciókat. Ezen tényezők ismerete járul hozzá, hogy a mindennapokban leggyakrabban előforduló környezeti kontakt allergének kerülhessenek be az epicutan standard rutin tesztsorba (1-6).

Az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet Allergológiai Laboratóriumának eredményei

A magyarországi kontakt allergia vizsgálatának centrumává az OBNI-ban működő Allergológiai Laboratórium vált, melyet 1967-ben *Király Kálmán* alapított. A kutatócsoport első vezetője *Horváth Endre* egyetemi tanársegéd volt, munkáját 1972-ben *Hamar Matild* folytatta. A laboratórium 2005-ig az OBNI Allergológiai Osztályának részeként működött (7, 8).

Az OBNI Allergológiai Laboratóriumának vezetését 1976-tól *Temesvári Erzsébet* vette át, hazai viszonylatban *Korossy Sándor* és *Király Kálmán professzorok* munkáira támaszkodva, valamint az *Európai Kontakt Dermatitis Kutató Csoport* és a *KGST Államok Kontakt Dermatitis Kutató Csoportjának* javaslatai alapján állította össze az Intézet rutin tesztsorát. A tesztsor tagjait az 1. táblázat tartalmazza, melyek közt fémeket, gyógyszereket, konzerválószeret, illatanyagokat, gumi- és műanyagokat találhatunk. A tesztsor az OBNI felügyelete alá tartozó Bőr és Nemibeteg Gondozó hálózat tesztsorává válhatott.

A sor az évek folyamán fokozatosan bővült (1,2,3,7,8). Az egyes allergének évenkénti szenzibilizációs gyakoriságai referenciaként használhatók, pillanatképp adnak az aktuális korszak kontakt szenzibilizációs helyzetéről. A betegek tesztadatainak feldolgozását 1976-tól dokumentálta.

Az 1976-os év szenzibilizációs gyakoriságai (n=789)

Ezen év leggyakoribb kontakt allergénje a króm (14,1%), melyet a formaldehid (12,8%) követett. 12,5%-kal a harmadik leggyakoribb a para-feniléndiamin (PPD), negyedik a kobalt (10,0%). Ötödik helyen a higany-klorid áll 8,2%-kal. 7,8%-os gyakoriságot igazoltak a fakátrány esetében, 7,5%-ot a chlorocid, 7,2%-ot a perubalzsam tekintetében. A phenylbutazon 4,3%-ot ért el. A további környezeti rutinsor allergének ennél alacsonyabb szenzibilizációs gyakoriságokat mutattak (2. táblázat) (1).

Az 1986-os év szenzibilizációs gyakoriságai (n=1247)

Az 1980-as évektől kezdődően a propolisz és a rezorcín is a standard sor részét képező allergének lettek.

1986-ban a leggyakoribb allergén a korábban 3. helyen szereplő PPD 14,8%-os szenzibilizációs gyakorisággal, a króm (13,6%) a második lett a sorban. A harmadik a perubalzsam (10,5%), melynek szenzibilizációs rátája több mint 3%-kal emelkedett a 10 év alatt. Negyedik a nikkellel

Környezeti rutinsor allergénjei	
1.	Neomycin-szulfát
2.	P-aminobenzoesav etilésztere /Benzocain, Anaesthesin/
3.	Jodchlor-oxychinolin (vioform)
4.	P-hidroxibenzoesav metil-, propilészterei /Paraben, Nipagin M, Nipasol/
5.	Lanolin alkohol
6.	Chlorquindalol /Chlorosan ung./
7.	Chloramphenicol /Chlorocid ung./
8.	Phenylbutazon
9.	Króm (kalium-dikromát)
10.	Nikkel (II)-szulfát
11.	Kobalt (II)-klorid
12.	Tetrametilthiuramdiszulfid (TMTD) keverék
13.	2-merkaptobenzotiazol (MBT)
14.	Kolofónium
15.	Kőszénkátrány /pix lithantracis/
16.	Perubalzsam
17.	Terpentinolaj
18.	Para-feniléndiamin (PPD)
19.	Higany-klorid
20.	Formaldehid
21.	N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamine (IPPD)

1. táblázat

Az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet Allergológiai Laboratóriumának 1976-os epicutan környezeti rutin standardsora

(8,4%), amely 1976-ban még 4% alatti gyakoriságot adott. A fakátrány szenzibilizáció mértéke kissé emelkedett (8,2%). A kolofónium a 10 évvel korábbi 3,2%-ról 7,9%-ra történő emelkedése számottevő. A lanolin gyakorisága a korábbi adathoz képest emelkedni látszott, 6,4%-ot ért el. A kobalt gyakorisága 4,8%-ot ért el, ezzel 10 év alatt több mint felére csökkent. A paraben 1986-os 4,1%-os értéke a 10 évvel korábbi rátának több mint kétszerese lett (2. táblázat) (9, 10).

Az 1996-os év szenzibilizációs gyakoriságai (n=1099)

1990-től kezdve számos új allergén tesztelésével bővült a környezeti rutinsor: Hg(II) amidoklorid, thiomersal, Quaternium-15, Kathon CG®, p-tert.-butylphenol-formaldehid-gyanta, propilén-glikol, 1993-tól a Fragrance mix I tesztelése is megindult (11-13).

1996-ra a sorrendben ismét változás következett be. A vezető szerepet a nikkellel szerezte meg (11,7%). Ezt illatanyagok követték, a perubalzsam (4,7%) és a fakátrány (4,6%). 4,5%-os gyakoriságot ért el a higany-klorid, 4,4%-ot a PPD, mely ezzel 10 évvel korábbi értékéhez képest jelentősen visszaesett. 4,2%-os gyakoriságot igazoltak a króm tekintetében, korábbi jelentősége szintén csökkenni látszik. A Fragrance mix I gyakorisága a króm értékével azonos (4,2%) (2. táblázat) (14, 15).

	1976	1986	1996	2006	2016
Króm (kalium-dikromát)	14,1	13,6	4,2	1,6	2,3
Nikkel (II)-szulfát	3,7	8,4	11,7	14,7	18,5
Kobalt (II)-klorid	10,0	4,8	2,6	3,6	3,9
Tetrametilthiuramdiszulfid (TMTD) keverék	3,2	2,3	1,0	1,3	1,3
2-merkaptobenzotiazol (MBT)	2,7	2,7	0,2	1,0	0,7
Kolofónium	3,2	7,9	1,3	0,3	1,9
Fakátrány (pix lithantracis)	7,8	8,2	4,6	5,1	3,9
Perubalzsam	7,2	10,5	4,7	6,5	9,9
Terpentin	1,1	0,8	0,2	0,5	0,3
Para-feniléndiamin (PPD)	12,5	14,8	4,4	3,4	3,6
Higany-klorid (HgCl ₂)	8,2	2,9	4,5	3,1	1,9
Formaldehid	12,8	3,3	3,8	3,1	1,7
N-isopropil-N'-fenil-p-feniléndiamin (IPPD)	0,0	2,5	1,1	1,3	1,0
Neomycin-szulfát	0,8	1,2	1,0	0,2	2,6
Benzocain	0,9	1,5	0,6	0,8	0,0
Vioform (Jodchlor-oxychinolin)	2,3	2,4	0,9	0,5	0,0
Paraben	1,5	4,1	1,5	1,0	2,6
Lanolin	2,0	6,4	2,6	2,0	5,6
Chlorosan (Chlorquindalol)	1,5	0,2	0,4	NT	NT
Chlorocid (Chloramphenicol)	7,5	3,1	1,4	NT	NT
Phenylbutazon	4,3	2,5	1,8	0,6	0,3
Hg(II)-amidoklorátum	NT	NT	3,4	2,1	3,9
Thiomersal	NT	NT	3,1	5,7	5,9
Quaternium-15	NT	NT	1,0	0,2	0,3
Kathon CG®	NT	NT	2,0	1,0	6,6
Rezorcín	NT	NT	0,9	2,3	0,3
Propolisz	NT	NT	2,8	2,3	2,3
p-tert.-butylphenol- formaldehyd-gyanta	NT	NT	0,1	0,5	0,0
Fragrance mix I	NT	NT	4,2	3,1	6,6
Propilenglikol	NT	NT	0,6	2,6	3,6
Primin	NT	NT	NT	0,2	0,3
Sesquiterpen lacton	NT	NT	NT	0,5	0,7
Epoxy gyanta	NT	NT	NT	NT	0,7
Budesonid	NT	NT	NT	NT	2,3
Tixocortol-pivalat	NT	NT	NT	NT	1,9
Metildibromo-glutaronitril (MDBGN)	NT	NT	NT	NT	0,7
Fragrance mix II.	NT	NT	NT	NT	4,6
Methylisothiazolinon	NT	NT	NT	NT	9,6
Levendulaolaj	NT	NT	NT	NT	0,3
2-hidroxietyl-metakrilát	NT	NT	NT	NT	1,0*
Etilakrilát	NT	NT	NT	NT	1,0*
Metil-metakrilát	NT	NT	NT	NT	0,0*
Vizsgált esetek száma	789	1247	1099	612	302

NT: nem tesztelt

* n=98

2. táblázat

Az OBNI illetve a Semmelweis Egyetem Bőrklínikájának Allergológiai Laboratóriumában epicutan tesztelt allergének évenkénti szenzibilizáció gyakoriságai

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának eredményei

Az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet megszűnését követően a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriuma folytatta az epicutan tesztelést 2016-ig *Temesvári Erzsébet*, majd ezt követően *Pónyai Györgyi* vezetésével.

A 2006-os év szenzibilizációs gyakoriságai (n=612)

1999-től két új allergén, a primin és a sesquiterpén lacton is a standard sor részét képezte (16).

A 2006-os év leggyakoribb kontakt allergénje a nikkell (14,7%), melynek gyakorisága a 10 évvel ezelőttihez képest emelkedést mutat. Ezt a perubalzsam (6,5%) és a thiomersal (5,7%) követte, ugyancsak emelkedő tendenciával. A fakátrány (5,1%) egy hellyel visszaszorult. Az ötödik a kobalt a sorban (3,6%), melyet a PPD (3,4%), a higany-klorid, a formaldehid és a Fragrance mix I követi egyenként 3,1%-os szenzibilizációs gyakorisággal. 2,6%-ot ért el a propilénglikol, 2,3%-ot a propolisz és a rezorcin (2. táblázat) (17-22).

A 2016-os év szenzibilizációs gyakoriságai (n=302)

A standard környezeti rutinsor a következő allergénnel kiegészülve került alkalmazásra 2007-2008-tól: epoxy gyanta, budesonid, tixocortol-pivalat, metildibromo-glutaronitril (MDBGN) és a Fragrance mix II (23-26).

2013-ban a levendulaolaj és a cocamidopropil-betain, 2014-ben a metylisothiazolinon, 2016-tól a 2-hidroxiethylmetakrilát, etilakrilát, metil-metakrilát is beemelésre került a környezeti sorba (27-29).

2016-ban az első helyen a nikkell áll (18,5%), gyakorisága 2006-hoz képest tovább emelkedett. Második helyen 9,9%-kal a perubalzsam szerepel, ezt a metylisothiazolinon követi 9,6%-kal. 6,6%-os szenzibilizációs gyakoriságot igazoltak a Fragrance mix I és a Kathon CG[®] esetében is. A thiomersal 5,9%, a lanolin 5,6%. A Fragrance mix II gyakorisága 4,6%-ot ért el. A kobalt, a fakátrány és a Hg(II)-amidoklorid egyaránt 3,9%-os szenzibilizációs rátát mutatott (2. táblázat) (30).

2017-től a linalool és a d-Limonene tesztelése, 2018-tól a lauril-glükózid, a decil-glükózid, a Lyrál[®] (a terpentin helyére kerülve), végezetül 2019-ben a sorbitan sesquioleate tesztelése is elindult.

Megbeszélés

Az epicutan tesztek létjogosultságát bizonyítja egy 2016-ban készült felmérés, mely szerint Európában, az átlagos populációt tekintve minden negyedik ember legalább egy környezeti kontakt allergénnel szenzibilizálódott. A kialakult kontakt túlérzékenység egy életre szóló állapot, mely nem elhanyagolható

	Környezeti rutinsor allergénjei
1.	Neomycin-szulfát
2.	Benzocain
3.	Jodchlor-oxychinolin (vioform)
4.	Paraben (keverék)
5.	Lanolin alkohol
6.	Primin
7.	Sesquiterpen lacton
8.	Phenylbutazon
9.	Króm (kalium-dikromát)
10.	Nikkel (II)-szulfát
11.	Kobalt (II)-klorid
12.	Tetrametilthiuramdiszulfid (TMTD) keverék
13.	2-merkaptobenzotiazol (MBT)
14.	Kolofónium
15.	Fakátrány
16.	Perubalzsam
17.	Lyrál [®]
18.	Para-fenilándiamin (PPD)
19.	Higany(II)-amidoklotátum
20.	Formaldehid
21.	N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenyldiamine (IPPD)
22.	Propilénglikol
23.	Thiomersal
24.	Quaternium -15
25.	Kathon CG [®]
26.	Rezorcin
27.	Propolisz
28.	P-tert-butylphenol-formaldehid-gyanta
29.	Fragrance mix I (illatkeverék)
30.	Higany klorid
31.	Epoxy gyanta
32.	Budesonid
33.	Tixocortol-pivalat
34.	Metildibromo-glutaronitril (MDBGN)
35.	Fragrance mix II (illatkeverék)
36.	Levendulaolaj
37.	Methylisothiazolinon
38.	2-hidroxiethyl-metakrilát
39.	Metil-metakrilát
40.	Etilakrilát
41.	Cocamidopropil betain
42.	d-Limonene
43.	Linalool
44.	Lauril-glükózid
45.	Decil-glükózid
46.	Sorbitan sesquioleate

3. táblázat

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának napjainkban használt epicutan környezeti rutin standardsora

	1976	1986	1996	2006	2016
1.	króm	PPD	nikkel	nikkel	nikkel
2.	formaldehid	króm	perubalzsam	perubalzsam	perubalzsam
3.	PPD	perubalzsam	fakátrány	thiomersal	methylothiazolinon
4.	kobalt	nikkel	higany-klorid	fakátrány	Fragrance mix I / Kathon CG®
5.	higany-klorid	fakátrány	PPD	kobalt	thiomersal

4. táblázat

Az OBNI és a Semmelweis Egyetem Bőrklínikájának Allergológiai Laboratóriumában regisztrált öt leggyakoribb környezeti kontakt allergénje

egészségügyi és gazdasági következménnyel jár. Jelentős odafigyelést igényel az érintettek részéről mind az otthoni, mind a munkahelyi környezetben (31).

A betegek életében megjelenő, kellemetlen panaszokkal járó, akár évekig is fennálló tünetek hátterében egyértelműen csak az epicutan teszt elvégzésével igazolható kontakt allergia. Az, hogy a tüneteket provokáló ágens felderítése sikeres lesz-e, egyértelműen függ attól, hogy a kérdéses allergén részét képezi-e az epicutan tesztsornak.

A tesztsorok összetétele dinamikusan változó. Egyes allergének a fogyasztói társadalom számára elérhetővé válásuk után, nagy allergenitásuk miatt, számos bőrtünet provokálása révén hamar felkeltik az allergológusok figyelmét, míg mások, gyengébb allergének, csak később kerülnek be a tesztsorba. Az évek során alacsony szenzibilizációs rátájuk vagy termékekből történő kivonásuk miatt egyes allergének tesztelése leállhat, helyükre újabb allergéneket emelhetnek be (32, 33).

Az allergének évenkénti szenzibilizációs gyakoriságainak monitorizálása a bőrgyógyász-allergológusok feladata, melynek segítségével átfogó képet kaphatnak az egyes kontakt allergének szenzibilizációs tulajdonságairól. Ezen adatok alapján mérlegelhető az allergén tesztsorokban történő változtatások szükségessége (7, 33-36).

Az Európában használatos standard környezeti sorokban tesztelt allergénekre napjainkban a European Society of Contact Dermatitis (ESCD) Baseline Series munkacsoportja ad javaslatot. Az allergének nemzeti sorokba történő bevezetése az adott ország allergén viszonyaival összhangban történik (36).

Magyarországon az első, bővebb, országos felhasználásra ajánlott környezeti standard sor megalkotására az OBNI Allergológiai Laboratóriumában került sor az 1970-es évek során, mely azóta is folyamatosan bővül. A tesztsor főbb allergén-csoportjai viszonylag állandók, többek közt fémek, illatok, gyógyszerek, tartósítószer, kozmetikai összetevők alkotják. A csoportokon belül viszont időről időre újabb vegyületek jelentek meg az emberek mindennapi rutincselekvéseinek és munkakörülményeinek átalakulása, valamint a tudomány fejlődése révén (9-13, 21-24).

A környezeti standard rutinsor tagjainak száma a kezdeti 1976-os év adataihoz képest napjainkra több mint megkétszereződött (1. és 3. táblázat). A tesztsor

bővülése az 1990-es évek végétől kezdődően hazai multicentrikus vizsgálatok eredményeiből levont konzekvenciáknak köszönhető. Ezen vizsgálatokba a Magyar Kontakt Dermatitis Munkacsoport tagjai, illetve az alkalmanként az ország több régiójából is közreműködő bőrgyógyász kollégák is fontos adatokat szolgáltatottak (19-28, 35).

A Budapesten működő OBNI, később a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Laboratóriumának epicutan tesztelt beteganyagán keresztül nyomon követhető a hazai kontakt szenzibilizációs viszonyok változása. A 4. táblázat mutatja az előzőekben kiemelt öt év leggyakoribb öt allergénjét rangsorolva. Elsősorban fémek, illatanyagok, tartósítószer, festékek okozta bőrtünetek jelentek meg legnagyobb arányban.

A fémek tekintetében kezdetben a krómé volt a vezető szerep, azonban 1996-tól kezdve a további kiemelt években a nikkel került első helyre. A higanyvegyületek (thiomersal, higany-klorid) a kobalthoz hasonlóan a 3-5. hely között mozognak. Az illatanyagok közt a perubalzsam, a fakátrány, majd 2016-ban a Fragrance mix I jelentős. A konzerválószer vonatkozásában a formaldehid, a methylothiazolinon és a Kathon CG® szenzibilizáció számottevő. A PPD túlérzékenység az 1986-os első helyezése után a további három tárgyalt évben csökkenő jelentőséget mutat (4. táblázat) (6, 10, 11, 29, 30, 32, 33, 35).

Összefoglalás

A kontakt allergia standard, rutin vizsgálómódszerévé vált epicutan teszt jelentősége kiemelkedő a bőrgyógyászati-allergológiai gyakorlatban. A teszt részét képező allergének sora évtizedek alatt változáson ment keresztül. Ezen módosítások elvégzését indokolja környezetünk folyamatos fejlődése. A bővülő expozíciós források újabb allergének megjelenését vagy régi allergének új expozíciós forrásokban történő visszatérését teszik lehetővé. A bőrgyógyász-allergológusok számára az epicutan tesztek eredményeinek áttekintése nyújt segítséget, hogy a mindenkori kontakt szenzibilizációs trendekhez igazítsák az epicutan környezeti rutinsor összetételét.

IRODALOM

1. *Temesvári E.*: Allergológiai bőrtesztek kivitelezése és értékelése. (módszertani levél). *Dermato-vener Haladása* (1993), 28-30, 157-166.
2. *Temesvári E.*: Az epikután próbák diagnosztikus értéke. *Orvostovábbképző Szemle* (2017) *XXIV. évf. (2.)*, 53-56.
3. *Hamar M., Dénes M., Temesvári E.*: Kontaktallergének a modern bioszférában. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1975) *51*, 193-200.
4. *Temesvári E.*: Fogászati allergének. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2004) *80*, 53-61.
5. *Temesvári E.*: Implantátumok és szenzibilizáció. *Bőrgyógy. Vener Szle.* (2015) *91*, 103-111.
6. *Pónyai Gy., Diczig B., Németh I., Temesvári E.*: Adatok, tendenciák és elméletek a parafeinilén-diamin szenzibilizációról. *Bőrgyógy. Vener Szle.* (2014) *90*, 17-23.
7. *Hamar M., Temesvári E.*: Allergiás contact ekzema (dermatitis) epidemiológiája Magyarországon. *Derm.-vener. Haladása.* (1975) *19*, 59-78.
8. *Hamar M., Temesvári E.*: A contact érzékenység szerepe a perioralis dermatitis előidőzésében. *Orv. Hetilap.* (1975) *116*, 903-905.
9. *Takácsy T., Temesvári E.*: Kolofonium érzékenység. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1986) *62*, 207-212.
10. *Temesvári E., Rácz I.*: Nikkel érzékenység új megjelenési formái. *Derm.-vener. Haladása.* (1989) *26*, 93-116.
11. *Jurcsik Á., Temesvári E.*: Kathon CG kontakt szenzibilizáció vizsgálata. *Bőrgy. Vener. Szle.* (1990) *66*, 9-13.
12. *Becker K., Temesvári E.*: Fragrance mix (illatanyag keverék) epicutan tesztelése. *Bőrgy. Vener. Szle.* (1993) *69*, 367-372.
13. *Becker K., Temesvári E., Németh I.*: Patch testing with fragrance mix and its constituents on Hungarian population. *Contact Derm.* (1994) *30*, 185-186.
14. *Cserhalmi P., Becker K., Temesvári E., Horváth A.*: Allergiás szenzibilizáció atopiás dermatitisban. *Bőrgy. Vener. Szle.* (1996) *72*, 221-224.
15. *Németh D., Temesvári E., Sárdy M., Pónyai Gy.*: A 2019-es év kontakt „non-allergénje”: a parabén. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2020) *96(1)*, 21-25.
16. *Temesvári E., Kárpáti S., Pónyai Gy., Horváth A.*: Sesquiterpen lacton kontakt szenzibilizáció. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1999) *75*, 157-162.
17. *Pónyai Gy., Kárpáti S., Ablonczy É. és mtsai.*: Contact sensibilisatio provokálta chronicus familiaris pemphigus (M. Hailey-Hailey) *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1999) *1*, 7-13.
18. *Temesvári E., Podányi B., Horváth A.*: Corticosteroid delayed contact sensitivity and cross-reactions provoked by 20 mm patch test exposure. *Contact Derm.* (2000) *43*, 177-178.
19. *Temesvári E., Baló J. M., Husz S., Judák R., Kohánka V., Mészáros Cs., Reményik É., Szegedi A., Nebenführer L., Somos Zs.*: Illatanyag allergia magyarországi multicentrikus vizsgálata. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2001) *77*, 59-69.
20. *Temesvári E., Németh I., Baló-Banga J. M., Husz S., Judák R., Kohánka V., Mészáros Cs., Reményik É., Szegedi A., Nebenführer L., Somos Zs.*: Multicentric study of fragrance allergy in Hungary. *Contact Derm.* (2002) *46*, 325-330.
21. *Soós Gy., Baló-Banga J.M., Bata Zs., Husz S., Károlyi Zs., Kohánka V., Nagy G., Nebenführer L., Somogyi T., Soós É., Temesvári E.*: Lokális corticosteroid kontakt érzékenység multcentrikus vizsgálata. *AKI* (2004) *7*, 94.
22. *Soós Gy., Baló-Banga J. M., Bata Zs., Husz S., Károlyi Zs., Kis K., Kohánka V., Nagy G., Nebenführer L., Somogyi T., Soós É., Török L., Németh I., Temesvári E.*: Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2004) *80*, 203-208.
23. *Pónyai Gy., Németh I., Husz S., Jurcsik Á., Nebenführer L., Dinnyés M., Némethy P., Kohánka V., Temesvári E.*: Magyar Dermatológiai Társulat Kontakt Dermatitis Munkacsoport multicentrikus vizsgálata epoxy gyanta, MDBGN, tixocortol-pivalat és budesonid kontakt szenzibilizáció tesztelésére 2007-2008. *Bőrgyógy Vener Szle* (2010) *86*, 71-75.
24. *Pónyai G., Németh I., Husz S., Jurcsik Á., Nebenführer L., Dinnyés M., Némethy P., Kohánka V., Temesvári E.*: Contact hypersensitivity to epoxy resin, methyl dibromoglutaronitrile, tixocortol pivalate and budesonide in Hungary: a study in 1448 patients. *G Ital Dermatol Venereol.* (2011) *146*, 53-56.
25. *Pónyai Gy., Németh I., Temesvári E.*: Patch testing with Fragrance mix II. *Dermatitis* (2011) *22*, 169-170.
26. *Pónyai G., Németh I., Altmayer A., Nagy G., Irinyi B., Battyáni Z., Temesvári E.* on behalf of the Hungarian Contact Dermatitis Group. Patch test with fragrance mix II and its components. *Dermatitis* (2012) *23*, 71-74.
27. *Pónyai Gy., Altmayer A., Fábos B., Irinyi B., Nagy G., Dinnyés M., Kohánka V., Németh I., Temesvári E.*: Contact hypersensitivity to lavender oil in Hungary: a multicentre survey 2013-2014. *Journal of Dermatologic Research and Therapy. Current Issue* (2015) Volume No: 1, Issue No 1. doi:10.14302/issn.2471-2175.jdrt-15-858
28. *Pónyai Gy., Németh I., Temesvári E.*: “Methylchloroisothiazolinone/ Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone Sensitivity in Hungary,” *Dermatology Research and Practice*, vol. (2016), Article ID 4579071, 5 pages, 2016. doi:10.1155/2016/4579071.
29. *Németh D., Németh I., Temesvári E.*: A konzerválószer mint környezeti kontakt allergének szenzibilizáló hatásának vizsgálata 2007-2016. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2018) *94(6)*, 326-337.
30. *Pónyai G, Diczig BM, Németh I, Temesvári E.*: para-Phenylenediamine Hypersensitivity: A Report From Budapest, Hungary, 2007-2014. *Dermatitis.* (2016) *27(5)*, 303-7.
31. *Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, és mtsai.*: Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* (2016) *174(2)*, 319-29.
32. *Sas A., Németh I., Pónyai Gy., Temesvári E.*: Nikkel, a 2008-as év kontakt allergénje. *Bőrgyógy Vener Szle* (2009) *85*, 124-130.
33. *Nádai J., Baranyai G., Vallus E.G. és mtsai.*: Illatérzékenység aktualitásai. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2019) *95(3)*, 109-116.
34. *Pap EB, Temesvári E, Németh I, és mtsai.*: Contact hypersensitivity in adolescents. *Pediatr Dermatol.* (2018) Aug 28. doi: 10.1111/pde.13609.
35. *Pónyai G, Németh I, Nagy G., Fábos B, Irinyi B, Dinnyés M, Altmayer A, Temesvári E.*: Methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone and methylisothiazolinone hypersensitivity in 1122 patients: A national multicenter study organized by the Hungarian Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis.* (2019) *81(6)*, 467-469.
36. *Wilkinson M.S., Gonçalo M., Aerts O., Badulici S., Bennike N.H., Bruynzeel D., Dickel H., Garcia-Abujeta, J.L., Giménez-Arnau A.M., Hamman C., Isaksson M., Johansen J.D., Mahler V., Niklasson B., Orton D., Pigatto P., Pónyai, Gy., Rustemeyer T., Schuttelaar, M.L.A., Spiewak R., Thyssen, J.P., Uter W.*: The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* (2019) *80(1)*, 1-4.

Érkezett: 2020.12.18.

Közlésre elfogadva: 2021.01.18.

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán észlelt SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatos esetek ismertetése és irodalmi áttekintés

Case series of skin symptoms possibly related to SARS-CoV-2 infection admitted to Heim Pál Children's Hospital and review of the literature

VERES KLÁRA DR.¹, GÁL ANDREA IZABELLA DR.¹, SZABÓ ANDRÁS DR.², PATAKY BORBÁLA DR.³, SZENTIRMAI RÉKA DR.⁴, ZSIGMOND BORBÁLA DR.⁵, MARTONOSI ÁGNES RITA DR.⁵, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Gasztroenterológia és Nephrológia Osztály, Budapest²

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Sürgősségi Betegellátó Osztály, Budapest³

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Központi Aneszteziológiai Osztály és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest⁴

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermek Bel-, és Tüdőgyógyászati Osztály, Budapest⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A 2019. decemberében Kínából kiinduló, COVID-19 pandémiát a SARS-CoV-2 vírus okozza. A vírus által kiváltott súlyos, akár életet veszélyeztető légúti tünetek mellett idővel számos szisztémás tünetről és aspecifikus bőrtünetről számoltak be az irodalomban. Jelen cikkben a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben 2020. november 15. és december 31. között vizsgált betegek közül azok kerülnek ismertetésre, ahol a háttérben a SARS-CoV-2 vírus kiváltó szerepe felmerült. Négy pernio-szerű acralis tünetekkel jelentkező és egy Kawasaki betegséghez hasonló, sokszervi elégtelenséggel járó eset kerül bemutatásra. A cikkben bemutatott gyermekek SARS-CoV-2 PCR vizsgálata minden esetben negatív volt, azonban az ellenanyag vizsgálattal két esetben magas antitest titer volt kimutatható. További egy esetben az első antitest vizsgálat során kétes pozitívitás szerepelt, egy hónappal később magas ellenanyagszint igazolódott. Ezek alapján feltételezhetően a pernio-szerű tünetek és a Kawasaki betegséghez hasonló sokszervi elégtelenség is a COVID-19 késői tünetei közé sorolhatóak. A szerzők továbbá összefoglalják a gyermekeknél jelentkező, SARS-CoV-2 infekcióval összefüggésbe hozott leggyakoribb bőrtüneteket és rámutatnak a felnőttektől eltérő gyermekkori aspektusokra.

Kulcsszavak:

COVID-19 – SARS-CoV-2 – pernio – COVID-lábujj – MIS-C/PIMS – erythema multiforme

SUMMARY

The COVID-19 pandemic, which started in China in December 2019, is caused by the SARS-CoV-2 virus. In addition to severe, even life-threatening respiratory symptoms caused by the SARS-CoV-2 virus, a number of systemic and atypical skin symptoms have developed in young patients. This article presents cases of skin symptoms possibly provoked by SARS-CoV-2 virus attended to Pál Heim Children's Hospital from 15 November to 31 December 2020. Four chilblain-like acral lesions and one case of multiple organ failure similar to Kawasaki disease are presented. The SARS-CoV-2 PCR test was negative in all cases, however, high antibody titer was found by serologic testing for antibodies in two cases. In another case, the first antibody test found doubtful positivity, however, high antibody levels were confirmed one month later. Based on our findings, it is presumed, that pernio-like symptoms and multiple organ failure similar to Kawasaki disease could be late symptoms of COVID-19. The authors also summarize the most common skin symptoms associated with SARS-CoV-2 infection in children, highlighting the different pediatric aspects from adult cases.

Key words:

COVID-19 – SARS-CoV-2 – pernio – COVID-toe – MIS-C/PIMS – erythema multiforme

2019. decemberében Kína Hubei tartományában, Vuhan városában ismeretlen etiológiájú pneumoniával járó megbetegedéseket jelentettek (1). 2020. januárjában az érintettek alsó légútjaiból vett mintákból egy új típusú, lipid burokkal rendelkező RNS vírus, a Béta-koronavírusok közé tartozó, *SARS-CoV-2* (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) volt kimutatható (2-5). Az általa kiváltott tünetegyüttes a COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) nevet kapta. A COVID-19 a gyors korlátozó lépések ellenére rohamos ütemben terjedt, a WHO (World Health Organization) 2020. március 11-én nyilvánította pandémiává (6).

2021. január 3-áig 84,5 millió COVID-19 pozitív esetet diagnosztizáltak. Az irodalmi adatok alapján az igazolt COVID-19 pozitív esetek mindössze 1-5%-a 18 év alatti (7-9). Valószínűleg ez az arány a valóságban magasabb, azonban *SARS-CoV-2* infekció gyermekeknél a felnőttekhez képest gyakrabban, egyes beszámolók szerint akár 90% feletti arányban aszimptomatikus marad (7). A tünetes esetek is enyhébbek és jobb prognózist mutatnak, a felnőtteknél észlelteknél, halálos eset igen ritkán fordul elő (7, 9-10). Domináló tünet a láz és a köhögés, ritkábban felső légúti tünetek és fáradtság, esetleg hasmenés, hányás jelentkezik (10-13).

Az idősebb gyerekekhez hasonlóan újszülöttekre is az enyhe tünetek jellemzőek, azonban előfordulnak intenzív ellátásra szoruló esetek is. A perinatalis időszakban észlelt COVID-19 gyanús eseteket vizsgáló tanulmányok alapján a *SARS-CoV-2* vírus transzplacentáris terjedése kifejezetten ritka, azonban COVID-19 pozitív terhes nőknél gyakoribb a foetalis distressz és a koraszülés, valamint az újszülötteknél légzési elégtelenség és pneumonia jelentkezhet (7, 10, 14-15). Beszámoltak súlyos esetekről is, ahol DIC (Disszeminált Intravasculáris Coagulatio), illetve asphyxia lépett fel, továbbá halálos kimenetel is előfordult (16). Az irodalmi adatok döntő többsége szerint az ellenanyag sem jut át a placentán, így az újszülöttek védtelenek a vírussal szemben (16).

A szisztémás tünetek mellett, a *SARS-CoV-2* vírus megjelenése óta világszerte megnőtt a gyakran atípusos, más kórképbe nem illeszthető bőrtünetek száma, amelyekről először Olaszországban számoltak be (17-18). A *SARS-CoV-2* infekcióval összefüggésbe hozott bőrtünetek közé urticariform, maculopapulosus / morbilliform exanthema, vesiculosus / herpetiform / varicelliform, purpurákkal jelentkező (19-21), ritkábban erythema multiforme-szerű tünetek (3, 22-23), valamint vazospasmus által kiváltott livedoid, illetve acralis thrombotikus-ischaemiás léziók tartoznak.

A gyerekeknél a bőrtünetek a felnőttekhez képest, a szisztémás tünetekhez hasonlóan, eltérő formában jelentkeznek és enyhébb lefolyást mutatnak (11-12, 24), azonban gyermekeknél is megjelent egy potenciálisan életet veszélyeztető, sokszervi elégtelenséggel járó, MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) nevű kórkép (11).

Fagyáshoz hasonló tünetek

Gyerekeknél az egyik leggyakrabban észlelt bőrtünet a fagyáshoz (perniohoz) hasonló, ún. COVID-lábujj, amely általában késői tünetként jelentkezik. Felnőtteknél a COVID-19 bőrtünetek 19-40%-a tartozik ebbe a csoportba (21, 25).

A klasszikus pernio az acralis területek dorsalis felszínén, 24 órán túl fennálló, livid-erythemás, ödémás maculák, csomók, időnként akár kifehélyesedő plakkok formájában jelentkezik. Kiváltó ok elsősorban a hideg, azonban ritkán autoimmun betegség vagy malignus tumor is provokálhatja. Fájdalom, viszketés, égő érzés kísérelheti, a kezelése tüneti. Spontán múlhat, azonban gyakran recidivál a téli évszakokban.

A COVID-19 betegséggel összefüggésbe hozható, acralisan jelentkező tünetek felnőtteknél sokszor az intenzív terápiás ellátásban részesülő, rossz állapotú betegek thrombotikus-ischaemiás következményei. Ezzel szemben a gyermekeknél jó általános állapotban, gyakran egyéb tünet nélkül jelentkeznek fagyáshoz hasonló bőrtünetek (26), az átlag életkor 12-14 év (25, 27). A nemek szerinti megoszlást tekintve az irodalomban eltérő adatok szerepelnek: számos esetben magasabb férfi arányról számoltak be (25-26), de a tanulmányok döntő többségében egyenlő a nemek közötti eloszlás (27). A tüneteket nem előzi meg hideghatás és az anamnézisben sem szerepel pernio. A tünetek dominálón az alsó végtagok ujjain jelentkeznek (74-100%), jóval ritkábban érintik a kéz ujjait (21, 25-27). Gyakran multiplex, kerek, néhány millimétertől pár centiméteresig terjedő, livid-erythemás, ödémás, vagy purpurákkal tarkított, időnként infiltrált plakkok jelentkeznek. Érinthetik az egész ujjat, gyakran éles határral végződnek a metacarpophalangealis ízület felett. A periungualis és subungualis területek is érintettek lehetnek. Időnként vesiculák, bullák jelentkezhetnek, ritkán sötét livid, vagy fekete pörkképződés kísérelheti. A talp, sarok és a lábfej lateralis része is érintett lehet, általában ecchymosis vagy infiltrált plakkok formájában (29). Szubjektív panaszként leggyakrabban fájdalom (20-30%) és viszketés (20-30%) jelentkezik (21, 27), de a bőrtünetek legtöbbször tünetmentesek maradnak (26).

Dermatoszkópos vizsgálat során erythemás, livid, barna vagy szürke árnyalatú háttér, és erythemás vagy lila globulusok láthatóak a legtöbb esetben. Perifériásan szürkésbarna reticularis hálózat észlelhető az esetek 30%-ában (28). Emellett leírtak már a körömön szálkabevezéseket, dilatált kapillarisokat a körömrédeon és subcornealis haemorrhagiás pontokat. (28-29).

A pernio-szerű tünetek videokapillármikroszkópos vizsgálata során az esetek többségében perikapilláris ödéma, ectasia, abnormális kapillarisok, és microbevezések voltak láthatóak (25). Érdekes módon ezek a tünetek egyes esetekben a kéz- és lábujjakon is fennálltak akkor is, ha csak a lábujjakon volt bőrtünet. A videokapillármikroszkópos vizsgálat során észlelt eltérések egyeznek a klinikai képpel (erythema, ödéma, purpura), de a klasszikus perniohoz képest súlyosabbak,

ugyanis pernioban nincs microhaemorrhagia (25).

Szövetteni vizsgálattal epidermalis necroticus keratinocyták, dilatált kapillárisok, superficialis dermalis ödéma, superficialis és mély perivascularis lymphocytás infiltrátum, lymphocytás eccrin hidradenitis, vörösvérsejt extravasatum és egyéb éreltérések (endothelialitis, microthrombusok, fibrin depozitumok, az érfalon immunglobulin / komplement depozitumok) kerültek leírásra (30-31).

A laboratóriumi leletekben lényegi eltérés legtöbbször nem szerepel, az autoimmun panel és a véralvadási paraméterek is normál tartományban vannak (26). Bizonyos esetekben D-dimer emelkedés figyelhető meg (32). Vírusserológiai (CMV, Parvo-vírus B19, EBV, Coxsackie-vírus) vizsgálat egyes közlemények szerint hasznos lehet a háttérben lévő társfertőzések kizárása céljából (32).

Felnőtteknél a kezdetben közölt adatok szerint az esetek nagyjából 40%-ában volt kimutatható aktív SARS-CoV-2 fertőzés (PCR) (21), míg ez az arány gyerekeknél már akkor is jelentősen alacsonyabb volt (24-27, 33). Az újabb irodalmi adatok szerint az esetek még kisebb százalékában sikerül bizonyítani PCR vagy ellenanyag vizsgálattal a háttérben SARS-CoV-2 infekciót (32, 34-35), ezért az egyértelmű összefüggés még mindig vitatott (32, 34, 36).

A pontos pathomechanizmus egyelőre nem ismert, azonban már több lehetséges hipotézis is napvilágot látott. A vírus kiváltotta 1-es típusú interferonopathia elmélet szerint a korai INF-1 (interferon-1) válasz microangiopathiás eltéréseket indukálhat, ami lupus-erythematosus-szerű perniobák megfelelő tünetekhez vezethet. Súlyosan érintett COVID-19 betegeknek az INF-1 szint alacsony, azonban a pernio-szerű tünetekkel rendelkezőknél egy erős INF-1 válasz feltételezhető a SARS-CoV-2 vírus ellen, ami jelentősen csökkenti a vírusreplikációt (30, 36). Az INF-1 csökkenti az ellenanyag termelést is, ami magyarázhatja az ellenanyag vizsgálatok negativitását (34). Az ismert 1-es típusú interferonopathia szövetteni eltérései csaknem megegyeznek a COVID-19-ben észlelt acralis tünetek szövettenával, valamint az INF-1 szintje eleve magasabb gyerekek és fiatal felnőttek esetében (29).

A thrombotikus/koagulopathiás elmélet magyarázatot adhat a pernio-szerű tüneteknél észlelt microthrombusokra, amelyek akár normál, vagy alig emelkedett D-dimer mellett is létrejöhetnek.

A harmadik elmélet a vasculitis hipotézis, amely SARS-CoV-2 vírus által kiváltott, specifikus microangiopathiás eltéréseket feltételez a háttérben. Az erekre gyakorolt direkt vírus hatás lehetőségét támasztja alá az erythema multiforme, illetve pernio-szerű tünetek szövetteni mintájában endothelsejteken és verejtékmirigyekben immunhisztokémiai módszerekkel kimutatott vírusproteinek jelenléte (29, 37). Acralisan jelentkező bőrtünetek szövetteni mintájában látható endothelialitis és lymphocytás vasculitis szintén alátámasztja ezt az elméletet (29).

A bezártság miatti inaktív, ülő életmód, illetve a mezítláb hideg burkolatokkal történő érintkezés szintén felmerült, mint provokáló faktor (20, 34).

A COVID-lábujj prognózisa kiváló, specifikus kezelés nélkül, átlagosan 14-30 nap alatt nyomtalanul gyógyul (21, 25, 26). A szubjektív tüneteket analgetikumok és antihisztamin csökkentheti.

Erythema multiforme-szerű tünetek

Az EM (Erythema multiforme) akut, önmagától gyógyuló, hyperszenzitivitási reakció eredményeképpen, gyakran szimmetrikusan jelentkező, jellegzetes erythemás target/targetoid lézió. Az EM háttérben leggyakrabban infekció áll, gyermekeknél döntően herpeszvírus vagy *Mycoplasma pneumoniae*. Előfordulnak gyógyszer provokálta esetek is. Több EM-szerű bőrtünet került már közlésre, ahol PCR, illetve immunhisztokémiai vizsgálattal SARS-CoV-2 infekció igazolódott (37-38). Előfordul önmagában, vagy pernio-szerű tünetek mellett, valamint leírtak súlyos cheilitisszel, conjunctivitisszel együtt jelentkező tüneteket is (39). EM-szerű bőrtünetek gyermekeknél és felnőtteknél is jelentkezhetnek. Legtöbbször maga a SARS-CoV-2 infekció tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel zajlik (38). A klinikai megjelenés, a lokalizáció megfelel, azonban a szövetten eltér a klasszikus EM-ben látott tünetektől: interface dermatitis necroticus keratinocyták nélkül, subcutisig terjedő lymphocytás infiltrátum vasculopathiás eltérésekkel, enyhe-közepes spongiosis (37). A szövetteni kép a pernio-szerű tünetekhez hasonló.

Oralis és lokális kortikoszteroid terápia mellett 1-3 hét alatt nyomtalanul gyógyul (37).

Urticaria, urticariform tünetek

COVID-19 betegségben gyakori bőrtünet az urticaria, illetve az urticariform tünetek. Felnőtteknél a bőrtünetek 10-20%-a tartozik ebbe a csoportba (19, 21, 38) és általában egyidőben jelentkeznek a többi jellegzetes tünettel. Gyerekeknél legtöbbször a SARS-CoV-2 infekció egyedüli tünete, ezért tesztelésre is csak ritkán kerül sor. Legtöbbször viszketés kíséri (21). Átlagosan egy hét alatt szűnik meg (21).

Maculopapulosus exanthema

A maculopapulosus exanthema a COVID-19 bőrtünetek leggyakoribb megjelenési formája (47%), mely általában a betegségre jellemző egyéb tünettől egy időben (21), dominálón a törzsen, végtagokon jelentkezik. Emellett pityriasis rosea-szerű, illetve purpurával járó tünetek is előfordulnak (21). Szubjektív panaszként viszketésről számolnak be az esetek nagyjából 50 %-ában (21). Ebben a csoportban felnőtteknél körülbelül 2%-os a mortalitási arány (21).

Hólyagos bőrtünetek

Az irodalomban megjelent esetismertetések alapján a COVID-19-hez köthető bőrtünetek 4-15%-a hólyagos formájában jelentkezik (19, 21, 38). Az első publikáció 22 igazolt *SARS-CoV-2* fertőzöttnél, a felső légúti tünetek után átlagosan 3 nappal jelentkező, varicella-szerű bőrtünetről számolt be (19). A későbbiekben számos, COVID-19 betegséggel összefüggésbe hozható, disszemináltan jelentkező, monomorf vesiculosus tünetet írtak le. A hólyagos tünetek dominálón a törzsön jelentkeznek, de előfordulnak az alsó végtagokon is (19, 21). Papulosus, pörkkel fedett, haemorrhagiás tünetek gyakran kísérik, enyhe viszketés is jellemző. A bőrtünetek gyakran megelőzik a szisztémás tüneteket, vagy velük egy időben jelentkeznek (19, 21). Átlagosan 8-10 nap alatt gyógyulnak, és nem korrelálnak az alapbetegség súlyosságával (19, 21).

Hólyagos bőrtünetek esetén a *HSV-1*, *HSV-2* és *HZV* infekciókat ki kell zárni. Néhány esetben koinfekció igazolódott *herpeszvírusokkal* (21, 38).

Gyermekkori koronavírus fertőzéshez kapcsolódó többszervi gyulladás

A COVID-19 betegség megjelenésével fokozatosan szaporodott a gyerekeket érintő, súlyos állapotot eredményező, több szervet érintő, Kawasaki-szindrómához hasonló tünetegyüttes. A *SARS-CoV-2* infekció után 2 - 4 héttel jelentkező betegség Európában Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS), USA-ban Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) nevet kapta (40). Előfordulása meglehetősen ritka, 0,14% (11). Magas lázzal, keringésösszeomlással (hypotenzio, shock), kardiális érintettséggel, gastrointestinalis panaszokkal, coagulopathiával, magas gyulladásos értékekkel, emelkedett D-dimmerrel és pancytopeniával/lymphopeniával jár (11, 38). Gyakran kíséri légzési elégtelenség (ARDS), veseérintettség, illetve neurológiai tünetek. A bőrtünetek nem specifikusak, gyakori a maculopapulosus exanthema, kéz - lábfej ödéma, nonpurulens conjunctivitis és egyéb szájnyálkahártya eltérések (málnanyelv, cheilitis, tonsillitis). A *SARS-CoV-2* PCR csak az esetek 20 - 40%-ában pozitív, azonban 80 - 90%-ban korábban lezajlott infekció igazolódik az ellenanyagkimutatás során. Kezelése a vitális paraméterek stabilizálása mellett intravénás immunglobulinnal, parenteralis kortikoszteroiddal, thrombocyta-aggregációgátlóval, és esetenként biológiai terápiával történik.

Egyéb, *SARS-CoV-2* infekcióval összefüggésbe hozható bőrtünetek

Nem specifikus vírusexanthema, illetve ereket érintő bőrtünetek, mint például a thrombocytopeniás purpura, livedoid tünetek, valamint nyálkahártya érintettség szintén előfordul (38). Az összefüggés a COVID-19 betegséggel

nem mindig egyértelmű és sok esetben nem is bizonyítható, azonban gondolni kell rá.

Anyag - módszer

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet bőrgyógyászati rendelésén 2020. november 15. és 2020. december 31. között jelentkező, *SARS-CoV-2* infekcióval összefüggésbe hozható bőrtünettel jelentkező gyermekek kerülnek bemutatásra. A *SARS-CoV-2* vírus direkt kimutatása nasopharyngealis mintavétel után, *DNA-Technology PREP-NA NDA-RNA Extractiós Kittel* történő RNS izolálás után, *Seegene Allplex SARS-CoV-2 Assayt* használva, *CFX96 (Bio-RAD, USA)* nevű eszközzel, RT-PCR (Reverse-Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) módszerrel történt. A korábban lezajlott COVID-19 betegség igazolására a *SARS-CoV-2* antigén specifikus ellenanyag vizsgálat az *Elecys Anti-SARS-CoV-2* reagenst alkalmazva, elektrokemilumineszcens-immunoassay működési elven alapuló, *Cobas e 411 (Roche, Németország)* automatával történt. Mértékegysége a COI (Cut-Off Index). Ez a módszer csak az érett IgM, IgG és IgA ellenanyagokat mutatja ki, ezáltal minimális az álpozitív esetek száma.

Esetismertetés

1. beteg

Az első eset egy 16 éves, 3 hete subfebrilis, ukrán állampolgárságú fiúgyermek volt, akit hasi panaszok, illetve ascites miatt a Gasztroenterológiai Osztályon vizsgáltak. A bőrtünetei a vizsgálat előtt 3 nappal jelentkeztek. Szubjektíven enyhe zsibbadást jelzett, lábujjai nyomásra kissé érzékenyek voltak. Fizikális vizsgálattal jelentős ascites mellett a jobb lábfejen 7x8 cm-es területen fájdalmas, livid-erythemás, duzzadt plakk, a jobb láb ujjain, dominálón a distalis ujjperceken livid, hálózatos elrendeződésű maculák voltak láthatóak (1. ábra).



1. ábra

1. beteg: jobb lábujjajakon, dominálón a distalis ujjperceken livid, hálózatos elrendeződésű maculák, a lábfejen 7x8 cm-es, livid-erythemás, ödémás plakk

Laboratóriumi leleteiben enyhe leukocytosis, és össz-IgE emelkedés, valamint jelentős eosinophilia és kifejezetten emelkedett D-dimer érték szerepelt. Egyéb véralvadási paraméterek normál tartományban voltak. *SARS-CoV-2* PCR negatív eredményt mutatott, azonban az ellenanyag vizsgálat (IgM, IgG, IgA) magas ellenanyag títert igazolt, ami lezajlott infekcióra utalt. Autoimmun panel, Quantiferon teszt, tumormarkerek, *HIV*, *Hepatitis A,B,C*, ASCA, ANCA, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara*, *Yersinia enterocolitica* szerológia, valamint a széklet tenyésztés negatív volt. A mellkasröntgen felvételen eltérés nem igazolódott. A hasi MR, endoszkópos vizsgálat és biopsziás mintavétel, valamint ascites punctatum laboratóriumi elemzése alapján eosinophil ascites került megállapításra. Az alsó végtagi Color-doppler UH-vizsgálat során mélyvénás thrombosis nem volt kimutatható. A haematológiai vizsgálat során vérképző rendszeri betegség nem igazolódott, thrombocyta-aggregáció-gátló terápiát javasoltak. A szemészeti, kardiológiai és neurológiai kivizsgáláson körjelző eltérést nem találtak.

A bőrtünetek 2 hét után nyomtalanul gyógyultak helyi dezinficiens kezelés mellett.

2. beteg

15 éves fiúgyermek, 10 napja jelentkező, fájdalmas, viszkető tünetekkel érkezett sebészeti rendelésről ambulanciánkra. A bal III. lábujj középső percének dorsalis felszínén, illetve a IV-V. lábujjakon livid-erythemás plakkok, bullák és purpura-szerű tünetek, a bal I. és a jobb láb összes lábujján livid-erythemás maculák, illetve mindkét lábon az ujjak distalis percén livid elszíneződés volt látható (2. ábra). Az érintett területek tapintata kissé melegebb volt, nyomásra enyhe érzékenységet jelzett. A tünetek megjelenése előtt egy éjszaka hidegrázása volt, trauma, hideghatás nem érte.



2. ábra

2. beteg: a bal III-V. lábujjakon livid-erythemás plakkok, bullák és purpura-szerű tünetek, az I. lábujjon livid-erythemás maculák, az összes lábujj distalis percén livid elszíneződés

Laborleleteiben vérkép, gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek, autoimmun panel, D-dimer, véralvadási paraméterek eltérést nem mutattak. *SARS-CoV-2* PCR és ellenanyag vizsgálat (IgM, IgG, IgA) infekciót nem igazolt. Lokális dezinficiens kezelés és orális rutozid-trihidrát, illetve aszkorbinsav mellett tünetei gyorsan javultak, az egy hetes kontroll során a bullák megnyíltak, a livid erythema jelentősen csökkent, a viszketés megszűnt. 1 hónappal később halvány livid-erythemás maradványtüneteket lehetett látni.

3. beteg

12 éves fiúgyermek előző nap jelentkező, duzzadt, nyomásra érzékeny, kissé zsibbadó acralis tünetekkel érkezett a Sürgősségi Ambulanciánkra. Dominálón a II-IV., kisebb mértékben az I. és V. lábujjak duzzadtak voltak, livid-erythemásan elszíneződtek. A bal láb II. ujj distalis ujjpercén pontszerű bevérzések, hideg tapintatú lábfej volt észlelhető (3.a,b,c ábra). Kifejezett fáradtságot észlelt 2 héttel korábban, ezért iskolába sem járt az elmúlt időszakban. Láz, hőemelkedés, egyéb szisztémás tünet nem volt. Anamnézisében 1



3. ábra

3. beteg: az első vizsgálat során észlelt, dominálón a II-IV., kisebb mértékben az I. és V. lábujjak ödémásak (a), helyenként livid-erythemásan elszíneződtek.

Egy hónapos kontroll során észlelt maradványtünetek (b,c)

éve jelentkező hasi panaszok miatti gastroenterológiai kivizsgálás, laktóziintolerancia miatt gondozás szerepelt. Laboratóriumi leleteiben a rutin-, gyulladáshoz kapcsolódó és véralvadási paraméterek, D-dimer normál tartományban voltak. *SARS-CoV-2* PCR vizsgálat nem igazolt aktuálisan zajló fertőzést. *SARS-CoV-2* szerológiai (IgM, IgG, IgA) vizsgálat során az ellenanyag titer minimálisan emelkedett értéket mutatott, ami kétes eredménynek számított. Egy hónappal később a kontroll szerológiai vizsgálat jelentősen emelkedett ellenanyag títert igazolt. Lokális fertőtlenítő és orális érfalerosztó kezelés mellett a tünetei fokozatosan javultak. Egy héttel később a kontroll vizsgálat során már csak halvány erythema volt látható, a duzzanat és a bevérzés megszűnt. Az 1 hónapos kontroll során alig látható halvány maradványtünetek látszottak.

4. beteg

A 12 éves fiúgyermek a jobb láb ujjain 1,5 hete jelentkező, fájdalmas, duzzadt, progresszív bőrtünetekkel érkezett. Vizsgálatakor a jobb láb ujjainak distalis percén livid-erythemás elszíneződés, a halluxok medialis felszínén purpura-szerű tünetek voltak láthatóak. A gyermek láztalan volt, egyéb tünete nem jelentkezett az elmúlt hónapban. Laboratóriumi leleteiben lényegi eltérés nem szerepelt, a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek, D-dimer, autoimmun panel, D-vitamin szint normál tartományban volt. *SARS-CoV-2* PCR és ellenanyag vizsgálat (IgM, IgG, IgA) infekciót nem igazolt. Helyi fertőtlenítő kezelés és orális rutozid-trihidrát, illetve aszkorbinsav mellett

bőrtünetei javulásnak indultak, 3 hét után már csak halvány maradványtüneteket észleltünk.

5. beteg

A 8 éves fiúgyermeket 11 napos intenzív osztályos kezelése során vizsgáltuk bőrtünetei miatt. 2020. október végén az egész család COVID-19 fertőzésen esett át. A gyermeknél enyhe tünetek zajlottak, pár nap alatt szűntek. Intenzív osztályos felvétele előtt 6 nappal magas láz (T^{\max} 39,5 fok) kezdődött hasfájással, enteritisszel, majd két nap múlva napi 1-2 hányás és hasán, bokáján, csuklóján maculopapulosus exanthema jelentkezett. A következő két napban a tünetek fokozódtak, az általános állapota jelentősen romlott, valamint a conjunctivája erezetté vált. A Sürgősségi Ambulancián észlelt hypotonia, tachypnoe miatt MIS-C iránydiagnózissal az Intenzív Osztályra került.

Bőrgyógyászati vizsgálatra a 3. ápolási napon került sor. Ekkor a törzsön, a mons pubison konfluáló, erythemás maculopapulosus exanthema, a kéz és láb ujjain, illetve a nyomásnak kitett helyeken livid-erythemás, ödémás plakkok voltak láthatóak (4. ábra). A laboratóriumi paramétereiben emelkedett gyulladásos értékek, D-dimer, kardiális necroenzimek, valamint thrombocytopenia, hypalbuminaemia szerepeltek. PCR-teszt negatív eredményt mutatott, azonban az ellenanyagvizsgálat (IgM, IgG, IgA) során magas ellenanyagtiter igazolódott. A hypotonia és CO₂-retenció miatt gépi lélegeztetést kezdtek, IVIG (intravénás immunglobulin) és emelt dózisu kortikoszteroid lökésterápiában részesült, melyet csökkentett dózisu parenteralis szteroid kezeléssel folytattak. Parenteralis folyadékpótlás, keringéstámogatásként noradrenalin, subcutan thrombosis profilaxis LMWH-val, illetve albuminpótlás történt. Az emelkedett kardiális enzimek myocarditisre utaltak. A kamrák szisztolés funkciója a kardiológiai vizsgálatok során kielégítőek voltak, azonban az ápolásának 3. napjától jelentkező ödéma, ascites és pleuralis folyadékgyülem miatt 4 napig parenteralis kacsdiuretikum kezelésre szorult. Ödémáit ürítette, diurézise rendeződött. Magas, nehezen csillapítható láza a nyolcadik ápolási napon csökkent, majd másnapról megszűnt. A 9. napon megtörtént az extubációja, a 11. naptól kezdve további 5 napon keresztül belgyógyászati osztályos keretek között fokozatosan felépült. A bal vena subclaviában lévő centralis kanült vélhető paravasatio miatt el kellett távolítani, a helyén 1,5x4 cm-es necrosis alakult ki. Otthonába alacsony dózisu orális kortikoszteroid, D-vitamin-szupplementáció és thrombocyta-aggregáció-gátló szedése mellett, stabil állapotban



4. ábra

A törzsön helyenként konfluáló, erythemás maculopapulosus exanthema, a jobb kéz 4 ujján, illetve a jobb sarkon livid-erythemás, ödémás plakkok

távozott. A bőrtünetei ekkor még halványan fennálltak, illetve erőlködésre felerősödtek, majd a 3. hét után nyomtalanul gyógyultak.

Eredmények

2020. november 15. és december 31. között a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet bőrgyógyászati rendelésén 4 acralis tünetekkel érkező, 12-16 év (átlag 13,75) közötti fiúgyermeket vizsgáltunk. Ambulanciánkra 1-10 nappal a tünetek megjelenése után érkeztek. Rutin laborparaméterek, gyulladásos értékek vizsgálata során az első esetben (1. beteg) észlelt enyhe leukocytosison és eosinophilán kívül a többi esetben (2-4. beteg) eltérés nem igazolódott. Az első gyereknél (1. beteg) az eosinophil sejtek száma feltehetően az alapbetegség (eosinophil ascites) miatt emelkedett meg, a bőrtünetével nem volt összefüggésbe hozható. Az autoimmun szerológia mindegyik esetben (1-4. beteg) negatív volt. D-dimer emelkedés egy esetben (1. beteg) volt kimutatható, a többi véralvadási paraméterben eltérés nem igazolódott (1-4. beteg). A PCR-teszt aktívan zajló infekciót nem igazolt egyik esetben sem (1-5. beteg). Szerológiai módszerrel az egyik esetben (1. beteg) magas antitest titer (40 COI) volt kimutatható. Egy másik esetben (3. beteg) az első vizsgálatkor a szerológiai teszt kétes pozitív eredménynek számító értéket mutatott (0,24 COI), majd az 1 hónapos kontroll során a titer jelentősen megemelkedett (85,83 COI).

Az 5. beteg esetében (8 éves fiúgyermek) az anamnézisben COVID-19 megbetegedés szerepelt. A sokszervi elégtelenségre utaló tünetek nagyjából 2 héttel később jelentkeztek. A laboratóriumi paraméterek vizsgálata során a MIS-C betegségnek megfelelően, magas gyulladásos értékek, kardiális necroenzimek, és D-dimer, valamint thrombocytopenia, hypalbuminaemia igazolódott. Az ellenanyagtiter ebben az esetben is igen magas értéket mutatott (137,1 COI).

A fentiek alapján, a feltételezésünk szerint a pernio-szerű tünetek és a MIS-C-hez kapcsolódó bőrtünetek a SARS-CoV-2 infekció késői bőrtüneteként jelentkeztek.

Megbeszélés

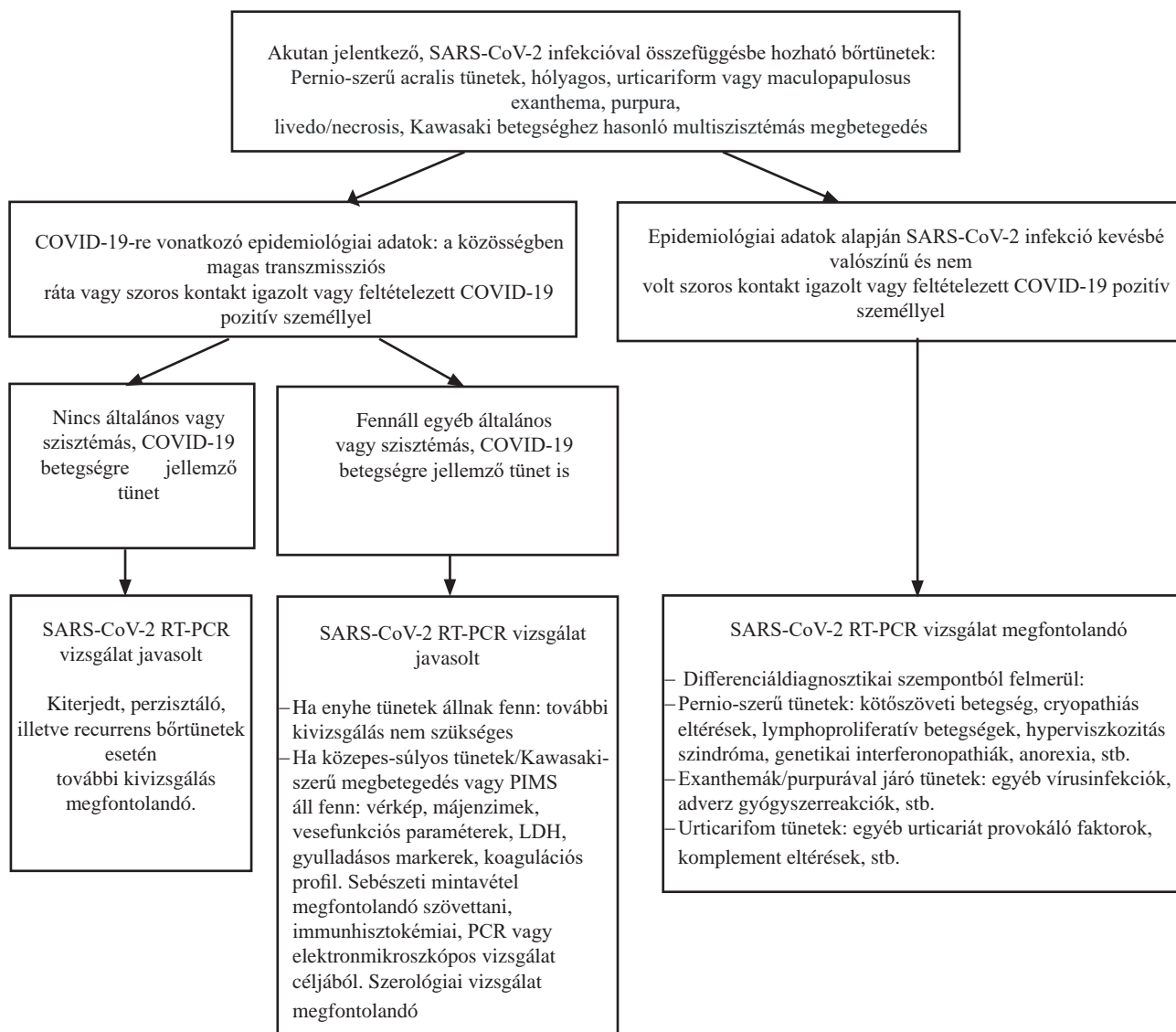
Zhounghua és mtsai. 72314 COVID-19 esetet vizsgáló tanulmányában az igazolt esetek között a 0-9 évesek aránya 0,9%, 19 év alattiak aránya 2,1% volt (9). Más beszámolók szerint 1-5% közé tehető a gyermekek aránya a COVID-19 esetekben (7-8). Ebben a korosztályban az inkubációs idő általában 2-7 nap (2-25 nap) volt (9-10).

COVID-19 pozitív felnőtteknél az irodalmi adatok szerint bőrtünetek az esetek 2-20%-ában jelentkeznek (20). Gyermekeknél ez az arány még alacsonyabb, Hoang és mtsai. 2367 igazolt COVID-19 pozitív gyermeket vizsgálva mindössze 6 főnél (0,25%-ban) észleltek bőrtünetet (11). Matar és mtsai. 1020 bőrtünettel rendelkező COVID-19 beteget vizsgálva azt találták, hogy a bőrtünetek átlagosan 6,8 nappal később jelentkeztek az első SARS-CoV-2 okozta

légtúti/szisztémás tünetek után (20), azonban előfordultak olyan bőrtünetek is, amelyek megelőzték a specifikus tüneteket. Más tünetek, mint például a Covid-lábuujj, elsősorban késői manifesztációként jelentkeztek (20, 41). Az urticariform, maculopapulosus és vesiculosus tünetek bármely életkorban megjelenhetnek (29). A fagyáshoz hasonló COVID-lábuujj, erythema multiforme és a MIS-C-hez kapcsolódó bőrtünetek inkább gyermekekre, fiatal felnőttekre jellemzőek (29). A pernio-szerű tünetek, a gyermekkori eseteket ismertető irodalmi adatok alapján, átlagosan 12-14 éves korban jelentkeznek (25, 27), ami egyezik az általunk ismertetett esetekben szereplő 13,75 éves átlagéletkorral. Acralis tüneteknél számos klinikai vizsgálat során nem igazolódott nemek közötti különbség (27), azonban egyes közlemények szerint az eseteinkhez hasonlóan férfi dominancia jellemző (25-26). A bőrtünetek és a SARS-CoV-2 vírus infekció közötti összefüggés bizonyításához szükség lenne egy szenzitív

és specifikus vizsgálati módszerre, amelynek segítségével az adott bőrtünet háttérében biztosan bizonyítani lehetne a SARS-CoV-2 vírust. A felmerülő esetekben vizsgálni szükséges az epidemiológiai adatokat, a lehetséges COVID-19 expozíciót, az anamnesztikus adatokat (felső légúti infekció, láz, stb.), illetve a jellegzetes bőrtüneteket (5. ábra) (24).

A SARS-CoV-2 vírus nukleinsav kimutatásának gold standardja a RT-PCR (Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction) technikán alapuló módszer, melyhez elsősorban nasopharyngealisan kell mintát venni, de az oropharyngealis mintavétel is elfogadható. A teszt specifikus, de szenzitivitása változó, ezért negatív esetben sem lehet teljesen kizárni a lehetséges COVID-19 infekciót. Mivel a vírust a tünetek megjelenésének első napjaiban lehet a legnagyobb valószínűséggel kimutatni (24), bőrtünetek esetén a PCR-teszt elsősorban akkor szokott pozitív eredményt mutatni, ha a bőrtünetek



5. ábra

Diagnosztikus algoritmus SARS-CoV-2 infekcióval összefüggésbe hozható bőrtünetek esetén.

Forrás: Andina S. és mtsai. (24)

megjelenésekor még vannak szisztémás tünetek is. Ilyen esetekben mindenképpen javasolt PCR-teszt elvégzése. Ha a bőrtünetek izoláltan jelentkeznek, legtöbbször PCR-teszttel a *SARS-CoV-2* vírust már nem lehet kimutatni (24, 35, 41). Eseteinkben a *SARS-CoV-2* PCR vizsgálat mind az 5 gyermeknél negatív volt, ami valószínűleg korábban történő infekcióra utal.

A tüneteket megelőzően lezajlott *SARS-CoV-2* infekciót *SARS-CoV-2* vírus specifikus ellenanyag vizsgálattal lehet igazolni. Az eddigi vizsgálatok alapján a szerokonverzió IgM esetében átlagosan 5-12 nap, az IgG és IgA leghamarabb 14 nap után mutatható ki (7). A korábbi kutatások szerint IgM és IgG típusú antitest bőrtünetek esetén legtöbbször nem volt kimutatható (24, 35). Az IgA-szint mérésének gyakorlati felhasználhatósága az irodalmi adatok alapján további kutatást igényel, ugyanis *El Hachem és mtsai.* 19 acralis tünetekkel rendelkező esetből 6-nál *SARS-Cov-2* tüske protein S1 doménje elleni IgA-ellenanyagot tudott kimutatni (25). Eseteinkben az elektrokemilumineszcens-immunoassay módszerrel történő ellenanyagvizsgálat (IgM, IgG, IgA) során magas ellenanyag titer 2 esetben (1. és 5. eset) igazolódott, illetve egy másik esetben (3. eset) kétes pozitív eredmény után egy hónappal szintén magas ellenanyag szint volt kimutatható. Ezen titeremelkedés alapján (3. eset) valószínű, hogy sok esetben túl korán történik a vizsgálat és az ellenanyag szint még nem éri el a kimutatható szintet.

A laboratóriumi paraméterekben esetenként a D-dimer enyhén megemelkedhet, azonban a felnőttekre jellemző, acralis cianotikus tünetek esetén észlelt hiperkoagulábilis állapot, illetve DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) gyermekeknél nem jellemző. Az autoimmun panel és a cryoglobulin vizsgálat a legtöbb esetben szintén negatív, *Torreló és mtsai.* anti-cardiolipin antitest emelkedésről számoltak be egy esetben (37). Acralis tünetekkel rendelkező eseteinkben az irodalmi adatoknak megfelelően, vérkép, rutin laborvizsgálatok, gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek, autoimmun szerológiai vizsgálat során egy esetben (1. eset) észlelt enyhe leukocytosis és eosinophilián kívül eltérés nem igazolódott, a D-dimer szintén csak egy esetben (1. eset) volt emelkedett.

Az acralis tünetek prognózisa kifejezetten jó (20), általában tüneti kezelés mellett 2-4 hét után maradéktalanul gyógyul (21, 25-26). A súlyos szisztémás tünetekkel járó MIS-C esetén a kezelés a vitalis paraméterek stabilizálása mellett a tüneteknek megfelelően parenteralis kortikoszteroid, intravénás immunglobulin, trombocytá-aggregáció-gátló, biológiai terápia, illetve szuperinfekciók megelőzésére antibiotikum terápiával történik. Jelenleg a *SARS-CoV-2* vírus kezelésére számos készítmény áll kipróbálás illetve vizsgálat alatt, azonban az igazi megoldásnak jelen pillanatban a vakcináció tűnik. December 27-én megkezdődött Európában is az oltás a *SARS-CoV-2* vírus ellen.

Összefoglalva a tapasztalatainkat, a széles körben vitatott, perniohoz hasonló tünetek hátterében felmerül a *SARS-CoV-2* vírus provokáló szerepe. A jövőben a negatív ellenanyag titerrel rendelkező betegeknél 2-4 héttel

később, ismételt ellenanyag szint mérést tervezünk. További vizsgálatok szükségesek a bőrtünetek és az ellenanyag szint változása közötti összefüggés tisztázására.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők köszönetet mondanak a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Központi Laboratórium osztályvezető főorvosának, Dr. Rimanóczy Évának, az osztályvezető főorvos helyettesnek, Dr. Meláth Melindának és Dr. Nagy Istvánnak a laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséért és azok értelmezéséért.

IRODALOM

1. Guan WJ., Ni ZY., Hu Y., és mtsai.: China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* (2020) 382, 1708-1720.
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., és mtsai.: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* (2020) 382, 727-733.
3. Gargiulo L., Pavia G., Facheris P. és mtsai.: A fatal case of COVID-19 infection presenting with an erythema multiforme-like eruption and fever. *Dermatol Ther.* (2020) 33(4), 13779.
4. Lu R., Zhao X., Li J., és mtsai.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* (2020) 395(10224), 565-574.
5. Bchetnia M., Girard C., Duchaine C., és mtsai.: The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Infect Public Health.* (2020) 13(11), 1601-1610.
6. World Health Organization (WHO): WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. 2020 March 11. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. Ludvigsson J.F.: Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* (2020) 9, 1088-95.
8. Livingston E., Bucher K.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* (2020) 323(14), 1335.
9. Zhonghua L.X.B.X.Z.Z.: Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. (2020) 41, 141-51.
10. Zimmermann P., Curtis N.: COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* (2020) 39(6), 469-477.
11. Hoang A., Chorath K., Moreira A. és mtsai.: COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *E Clinical Medicine.* (2020) 24, 100433.
12. Castagnoli R., Votto M., Licari A., és mtsai.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* (2020) 174(9), 882-889.
13. Lu X., Zhang L., Du H., és mtsai.: SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* (2020) 382(17), 1663-1665.
14. Bachani S., Arora R., Dabral A., és mtsai.: Clinical Profile, Viral Load, Maternal-Fetal Outcomes of Pregnancy With COVID-19: 4-Week Retrospective, Tertiary Care Single-Centre Descriptive

- Study. *J Obstet Gynaecol Can.* (2020) 1701-2163(20), 30829-X.
15. *Islam MM., Poly TN., Walther BA., és mtsai.:* Clinical Characteristics and Neonatal Outcomes of Pregnant Patients With COVID-19: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* (2020) 3(7), 573468.
 16. *Edlow A.G., Li J.Z., Collier A.Y. és mtsai.:* Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA network open.* [Internet]. 2020 Dec 1; 3(12), 2030455. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
 17. *Recalcatti S.:* Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 212-13.
 18. *Mazzotta F., Troccoli T.:* Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol.* (2020) 30, 71-4.
 19. *Marzano AV., Genovese G., Fabbrocini G., és mtsai.:* Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83, 280-285.
 20. *Matar S., Oules B., Sohier P. és mtsai.:* Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *JEADV.* (2020) 34, 686-689.
 21. *Galván C.C., Català A., Carretero H.G. és mtsai.:* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* (2020) 183, 71-7.
 22. *Binois R., Colin M., Rzepecki V. és mtsai.:* A case of erythema multiforme major with multiple mucosal involvements in COVID-19 infection. *Int J Dermatol.* (2021) 60(1), 117-118.
 23. *Janah H., Zinebi A., Elbenay J.:* Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-Cov-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 373-375.
 24. *Andina S., Belloni-Fortina A., Bodemer C. és mtsai.:* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 3. *Clin Exp Dermatol.* [Internet]. 2020 Nov 18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207021/>
 25. *El Hachem M., Diociaiuti A., Concato C. és mtsai.:* A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(11), 2620-2629.
 26. *Andina D., Noguera-Morel L., BascuasArribas M., és mtsai.:* Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37, 406-411.
 27. *Piccolo V., Neri I., Filippeschi C. és mtsai.:* Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 29-3.
 28. *Navarro L., Andina D., Noguera-Morel L., és mtsai.:* Dermoscopy features of COVID-19-related chilblains in children and adolescents. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(12), 762-764.
 29. *Andina S., Belloni-Fortina A., Bodemer C. és mtsai.:* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol.* [Internet]. 2020 Nov 12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180982/>
 30. *Magro CM., Mulvey J.J., Laurence J. és mtsai.:* The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniois and thrombotic retiform purpura: a case series. *British J of Dermatol* [Internet]. 2020 Jul 22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19415>
 31. *Kanitakis J., Lesort C., Danset M., és mtsai.:* Chilblain-like acral lesions during the covid-19 pandemic („covid toes“): histologic, immunofluorescence and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83(3), 870-875.
 32. *Colonna C., Spinelli F., Monzani N.A., és mtsai.:* Chilblains in children in the time of Covid-19: new evidence with serology assay, *Pediatr Dermatol.* (2020) 37(5), 1000-1001.
 33. *Colonna C., Monzani N.A., Rocchi A. és mtsai.:* Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37, 437-40.
 34. *Baeck M., Herman A.:* COVID toes: where do we stand with the current evidence? *Int J Infect Dis.* (2021) 102, 53-55.
 35. *Le Cleach L., Dousset L., Assier H., és mtsai.:* French Society of Dermatology. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br J Dermatol.* (2020) 183(5), 866-874.
 36. *Battesti G., Descamps V.:* Negative tests for SARS-CoV-2 infection do not rule out its responsibility for chilblains. *Br J Dermatol.* (2020) 183(6), 1151.
 37. *Torrelo A., Andina D., Santonja C. és mtsai.:* Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37, 442-6.
 38. *Andina S., Belloni-Fortina A., Bodemer C. és mtsai.:* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2., *Clin Exp Dermatol.* [Internet]. 2020 Nov 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166429/>
 39. *Labé P., Ly A., Sin C. és mtsai.:* Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 539-41.
 40. *Kest H., Kaushik A., DeBruin W., és mtsai.:* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. *Case Reports in Pediatrics.* [Internet]. 2020 Jul 17. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8875987>
 41. *Almeida G., Arruda S., Marques E., és mtsai.:* Presentation and Management of Cutaneous Manifestations of COVID-19. *J Drugs Dermatol.* (2021) 20(1), 76-83.

Érkezett: 2021.01.08.

Közlésre elfogadva: 2021.01.18.

Figurált erythemák differenciáldiagnosztikai nehézségei egy eset kapcsán

Differential diagnostic difficulties of figurate erythemas -a case report

VÁNYAI BEATRIX DR., VERES IMRE DR., SZEGEDI ANDREA DR.,
SAWHNEY IRINA DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 42 éves nő esetét ismertetik, akinek a felső végtagjain és a nyakán kokárdaszerű, erythema multiformenak imponáló papulák, plakkok jelentek meg, mely diagnózist szövettan is megerősítette, így lokális- és szisztémás szteroid indult. Hatására a tünetek átmenetileg regressziót mutattak, de a szisztémás szteroid csökkentése mellett erőteljes recidíva jelent meg, mely mellett a klinikai kép is változott kis mértékben. Újabb szövettani vizsgálat történt; erythema anulare centrifugumot diagnosztizáltak. Szemészeti vizsgálatot követően chloroquint indítottak, mely hatására a beteg tünetmentessé vált. A szerzők jelen közleményükben összefoglalták a figurált erythemák differenciáldiagnosztikai nehézségeit a beteg esete kapcsán.

Kulcsszavak:

figurált erythema – erythema anulare centrifugum – differenciáldiagnosztika – erythema multiforme

SUMMARY

The authors describe the case of a 42-year-old woman with typical targetoid lesions of erythema multiforme. The histopathological examination confirmed the diagnosis, local and systemic corticosteroid were started. Following the treatment initiation, symptoms showed regression. While tapering the systemic therapy, symptoms recurred and showed slightly changed clinical picture as well. Second histopathological examination confirmed. The diagnosis of erythema annulare centrifugum. After ophthalmological examination systemic chloroquine therapy was started, which resulted in gradual improvement of the symptoms. The authors summarized by evaluating this patient's case the differential diagnostic difficulties of figurate erythemas.

Key words:

figurate erythema – erythema annulare centrifugum – differential diagnosis – erythema multiforme

A mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban folyamatosan differenciáldiagnosztikai kihívásokkal szembesülünk. Hasonló tünetekkel járhatnak teljesen különböző etiológiájú és patomechanizmusú betegségek, melyek korrekt diagnosztikája az adekvát terápia és ezen át a beteg gyógyulása szempontjából elengedhetetlen. A megoldás sokszor az apró részletekben rejlik, melyhez gyakran a klinikai- és szövettani kép részleteinek pontos elemzése elengedhetetlen. A szerzők a cikkben a figurált erythemák differenciáldiagnosztikájában felmerülő kórképeket veszik sorra.

Esetismertetés

Egy 42 éves nőbetegnél felső légúti fertőzést követően hirtelen a karokon, majd a nyakon, homlokon 2 mm - 2 cm kokárdaszerű, hyperaemiás, centrumában besüppedt papulák, plakkok jelentek

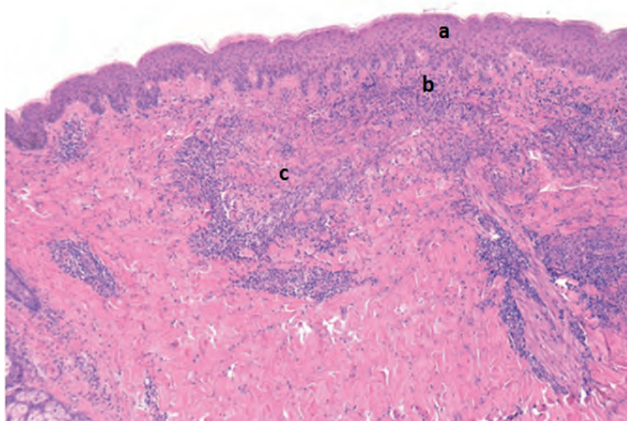
meg, mely felvetette az erythema multiforme lehetőségét (1. ábra). A jó általános állapotú betegnek semmilyen egyéb panasza nem volt. Alap laborvizsgálatok egy minimálisan emelkedett CRP-n (5,78 mg/l, ref.: <5,2 mg/l) kívül normál tartományban voltak.

Bőrtüneteiből szövettani mintavétel történt, mely az ép epidermis ellenére az annak közelében látható gyulladásozó sejtek miatt az erythema multiformet részlegesen tudta megerősíteni. Ugyanakkor látható volt egy minimális granuloma képződés is gyulladásozó sejtek által körülvéve, mely miatt a granuloma anulare lehetősége is felvetődött (2. ábra). A klinikai- és szövettani képet együtt értékelve a diagnózisunk erythema multiforme volt, így szisztémás- (36 mg/nap methylpredisolon) és lokális szteroid terápiát alkalmaztunk, mely hatására a tünetek átmenetileg regressziót mutattak, de a szisztémás szteroid csökkentése mellett erőteljes recidíva jelent meg. A korábbi lézióknak megfelelően a plakkok megnövekedtek, összefolytak, szélük előemelkedett, közepük pedig feltisztult (3. ábra). Újra teljes alap laborvizsgálat történt subcut cutan



1. ábra

Tünetek az első megjelenéskor: karokon és nyakon 2 mm - 2 cm kokárdaszerű, hyperaemiás, centrumában besüppedt papulák, plakkok finom hámlással



2. ábra

Hematoxilin-eosin festés, 50x nagyítás

- a: ép epidermis
- b: gyulladásosejtek -> erythema multiforme?
- c: minimális granuloma-képződés gyulladásosejtek által körülveve -> granuloma anulare?

lupus erythematosus irányú immunserológiával és pajzsmirigy funkcióval kiegészítve. Mérsékelt emelkedett vérsírok és gyulladásosejtérték (CRP 10,9 mg/l, ref.: <5,2 mg/l), észleltünk, immunserológiában nem volt eltérés. Képzővizsgálatok (mellkas röntgen, hasi ultrahang) nem mutattak kóros eltérést. MED (minimum erythema dózis) meghatározás fokozott UVB érzékenységet igazolt. A terápia rezisztencia és a klinikai kép változása miatt újabb szövettani vizsgálat történt (4. ábra).

A differenciáldiagnosztikai szempontból felmerült subcutan lupus erythematosust a negatív immunserológiai vizsgálatok és a szövettanon észlelt ép epidermis kizárták. A sarcoidosist a negatív mellkas röntgen és a granulomaképződés szempontjából negatív szövettan miatt vetettük el. Granuloma anulare jellemző

óriássejtek bár voltak jelen a metszetben, de emellett volt egy masszív perivascularis gyulladás is, ami az erythema anulare centrifugumra jellemző eltérés. A két észlelt elváltozás azonban együtt egyik betegségben sem szokványos. Így minden eredményt együtt értékelve erythema anulare centrifugumot diagnosztizáltunk. Szemészeti vizsgálat után chloroquint (Delagil) indítottunk 250 mg/nap dózisban, mely hatására a tünetek fokozatosan regrediáltak, a beteg tünetmentessé vált.

Megbeszélés

Az erythema anulare centrifugum epidemiológiáját tekintve bármely életkorban előfordulhat, azonban leggyakrabban 40 éves kor körül alakul ki (1). Nemi különbség nincs; a férfi:nő arány kb. 1:1 (2).

A betegség kialakulásának pontos mechanizmusa egyelőre nem tisztázott; de a háttérben valószínűleg különböző antigénekre adott késői típusú hyper-szenzitív reakció áll (2).

Ami az etiológiáját illeti, leggyakrabban idiopathiás; de infekció (cutan gombafertőzés), tumor (lymphoproliferatív), gyógyszer (aceclofenac, amitriptylin), étel (kék sajt) is állhatnak a háttérben (2,3).

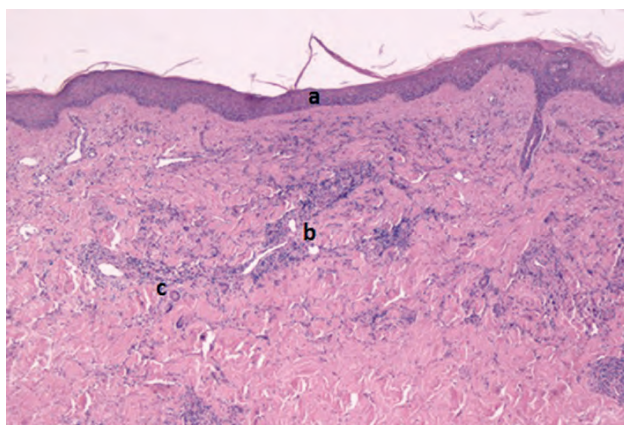
A felszínes erythema anulare centrifugum viszkethet; klinikai képére jellemző a lézió centrális részén észlelhető finom hámlás (5.a ábra). A betegség előrehaladtával a papulák, plakkok 2-3 mm/nap sebességgel centrifugálisan migrálnak. A betegség elmélyülése során a léziók széle még infiltráltabbá válik; a közepük feltisztul; ezek már nem hámlanak és nem viszketnek (2) (5.b ábra).

Szövettani képén legjellemzőbb eltérés a superficialis dermis erei körül masszív lymphocytás infiltráció. További eltérések is lehetnek a papillaris dermisben és az epidermisben, úgy mint ödéma, spongiosis, parakeratosis, hyperkeratosis és a bazális sejtsor vacuolaris degenerációja (4).



3. ábra

Medrol csökkentése mellett észlelt progresszió; megváltozott klinikai kép. A plakkok megnövekedtek, összefolytak, szélük előemelkedett, közepük pedig feltisztult



4. ábra

Hematoxinil-eosin festés, 50x nagyítás

- a: ép epidermis
- b: masszív perivascularis gyulladás -> erythema anulare centrifugum?
- c: óriássejt -> granuloma anulare?

A következőkben a leggyakoribb és legismertebb differenciáldiagnosztikai kórképeket soroljuk fel azok legjellemzőbb tulajdonságaival, amik segítik az egymástól való elkülönítésüket. A többi figurált erythemán kívül egyéb kórképek is nehezíthetik a diagnózis felállítását hasonló céltábla-szerű bőrtüneteik miatt.

Figurált erythemák közül el kell különíteni az erythema migrans-tól, amit kullancscsípés által közvetített *Borrelia burgdorferi* okoz. Típusos céltábla-szerű bőrtünete mellett jellemző rá általános gyengeség és lymphadenopathia (5). Az erythema marginatum főleg gyermekkorban fordul elő reumás lázhoz asszociáltan, mely tünetei: carditis, arthritis, chorea minor, reumás csomó (6). Ezzel ellentétben a nekrotikus migráló erythema 50 év felett jellemző. Hátterében gyakran a hasnyálmirigy α -sejtjeinek glukagon termelő tumora áll, így további jellemző tünetei a fogyás, diarrhea és egyéb metabolikus eltérések. Az erodált léziók típusosan a perioralis, perianalis és inguinalis területeken jelentkeznek (7,8). Az erythema anulare centrifugumhoz képest kiterjedtebb tünetekkel jár az erythema gyratum repens. Itt az elemi jelenségek gyorsabban nőnek (1cm/nap) és a bőrtünetek jobban viszketnek. Ez típusos esetben tüdő-, mell-, vagy nyelősőrákhoz asszociált, szövettani képen ebben a kórképben nincs perivascularis gyulladással infiltrátum (9).

Esetünkben is felmerült a differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó erythema multiforme, aminek kiváltó oka gyakran HSV fertőzés. Típusos céltábla-szerű tünete esetén 3 zóna különül el; atípusos esetben 2 zónából áll. Mucosa- és szisztémás tünet fennállása vagy hiánya alapján major és minor formákat lehet megkülönböztetni. Differenciáldiagnózisban a szövettani mintavétel szinte elengedhetetlen; itt a jellemző eltérések az epidermisre



5.a ábra

Felszínes erythema anulare centrifugum – finom hámlás a laesio centrális részén



5.b ábra

Mély erythema anulare centrifugum - léziók széle infiltráltabbá válik, közepük feltisztul, hámlás nincs

	életkor	etiológia	elemi jelenség jellegzetessége	szövettan
erythema anulare centrifugum	40 év	idiopathiás, infekció, tumor, gyógyszer, étel, allergia	felszínes lézió: centrális hámlás mély lézió: infiltrált szél, centrálisan feltisztult	epidermis általában ép; superficialis dermis erei körül masszív lymphocytás infiltráció
erythema chronicum migrans	5-14 és 40-50 év	Borrelia burgdorferi fertőzés kullancscsípés által	gyorsan növekvő gyűrű	epidermis általában ép; dermisben perivascularis lymphocytás, plazmasejtes és histiocytás infiltráció
erythema marginatum	gyermekkor	Streptococcus	alig tapintható, nem viszkető léziók	epidermis általában ép; dermisben perivascularis lymphocytás, neutrophil granulocytás infiltráció
nekrolitikus migráló erythema	50 év felett	paraneoplázia, leggyakrabban hasnyálmirigy tumor	erodált léziók perioralisan, perianalisan, inguinalisan	epidermis vacuolaris degenrációja, superficialis dermis necrosis
erythema gyratum repens	30-50 év	paraneoplázia, leggyakrabban tüdő-, mell-, nyelőcsőrák	fa évgyűrűhöz hasonló, majd összefolyva hullám-szerű, kifejezetten viszkető léziók	epidermis általában ép; superficialis dermisben perivascularis lymphocytás infiltráció
erythema multiforme	20-40 év	HSV okozta hyperszenzitivitás	kéz-/lábháton kezdődik, majd húzódik proximális irányba	epidermis: keratinocytá elhalás, gyulladós infiltráció, basalis sejtsor vacuoláris degeneráció; dermisben nem specifikus eltérések lehetnek
tinea corporis	10-13 év	dermatophyton fertőzés	hámgallér a laesio szélén	spongiosis, parakeratosis, superficialis gyulladós infiltráció, neutrophilok a stratum corneumban; dermisben nem specifikus eltérések lehetnek, PAS+ spórák/fonalak
subacut cutan lupus erythematosus	15-40 év	autoimmun folyamat, UV és hormonális faktorok genetikailag predisponált egyéneknél	fénynek kitett bőrfelületeken	basalis sejtsor vacuoláris degenerációja; dermisben enyhe lymphocytás infiltráció a hám közelében
granuloma anulare	<10 és 30-60 év	idiopathiás, gyakran metabolikus eltérések	kéz-/lábháton kezdődik, majd húzódik proximális irányba	epidermis általában ép; elhalt kollagén pallisad állású histiocytákkal körülvéve
sarcoidosis	20-40 év	idiopathiás, immunmediált hyperszenzitivitási folyamat	arcon, orron jellemző	epidermis általában ép; el nem sajtosodó granuloma

1. táblázat

Differenciáldiagnosztikai kórképek legjellegzetesebb tulajdonságai

lokalizálódnak, keratinocita elhalás, gyulladáshoz infiltráció, bazális sejtsor vacuoláris degenerációja figyelhető meg (4). Míg az erythema anulare centrifugum centrálisan hámlik; a tinea corporis esetén a hámlás a léziók szélén jellemző és igen kifejezett viszketéssel jár. Kaparék mikroszkópos vizsgálatával könnyen megerősíthető vagy kizárható ezen diagnózis (4). A subacut cutan lupus erythematosus fénynek kitett lokalizációban jellemző; immunszerológiai vizsgálat során ANA, anti-SS-A antitest pozitívitás látható; szövettanon a bazális sejtsor vacuoláris degenerációja jellemző (4). A granuloma anulare bőrtünete nem hámlik, szövettanon elhalt kollagén látható pallid állású histiocytákkal körülvéve (4). A sarcoidosis sosem csak bőr érintettséggel jár; mellkas röntgenen általában bilaterális hilaris lymphadenopathia jellemzi; szövettani metszetben el nem sajtosodó granuloma látható (4).

Az 1. táblázatban taglalt differenciáldiagnosztikai körképek típusos esetben legjellemzőbb tulajdonságait foglaltuk össze, melyek segíthetik elkülönítésüket.

Az erythema anulare centrifugum első vonalbeli terápiája azonosítható kiváltó ok esetén annak szanálása (10,11), második vonalban lokális készítmények (szteroid, antihisztamin) (4), harmad vonalban szisztémás immunmoduláns szerek vagy antimikrobás szerek (12,13). Az irodalom ezen utóbbi terápiás lehetőségek tekintetében nem foglal egyértelműen állást, mivel bizonyos ezekbe a gyógyszercsoportokba tartozó szerek ugyanúgy provokálhatják és gyógyíthatják is az erythema anulare centrifugumot.

Esetünkben azért volt különösen nehéz a diagnózis felállítása, mert a tünetek erythema anularehoz képest túlságosan akután, szimmetrikusan és kiterjedten jelentkeztek, illetve sok lézió volt kifejezetten a fénynek kitett bőrterületeken. Ugyancsak érdekessége az esetünknek, hogy látványosan reagált chloroquin terápiára, miközben az irodalom megosztott ebben a kérdésben, vannak épp ellentétes adatok is, ahol a chloroquin provokálta erythema anulare centrifugum tüneteit.

IRODALOM

1. Kim KJ, Chang SE, Choi JH és mtsai.: Clinicopathologic analysis of 66 cases of erythema annulare centrifugum. *J Dermatol* (2002) 29, 61.
2. Brianna McD., Christopher C.: Erythema Annulare Centrifugum. Elérhető: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482494/>
3. Walter BS.: Erythema Annulare Centrifugum - A Case Due to Hypersensitivity to Blue Cheese Penicillium. *Arch Dermatol* (1964) 90(1), 54-58.
4. M. Tye Haerberle: Erythema annulare centrifugum. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/erythema-annulare-centrifugum>
5. Feder HM Jr, Abeles M, Bernstein M és mtsai.: Diagnosis, treatment, and prognosis of erythema migrans and Lyme arthritis. *Clin Dermatol* (2006) 24, 509.
6. Cann MP, Sive AA, Norton RE és mtsai.: Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. *Arch Dis Child* (2010) 95, 455.
7. Rodriguez G, Vargas E, Abaínza C, Cáceres S.: Necrolytic migratory erythema and pancreatic glucagonoma. *Biomedica* (2016) 36, 176.
8. John AM, Schwartz RA.: Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2016) 30, 2016.
9. Burgdorf W.: Erythema annulare centrifugum and other figurate erythemas. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (Eds), McGraw-Hill Companies, Inc., New York (2003) 977.
10. Meena D, Chauhan P, Hazarika N és mtsai.: Acetofenac-Induced Erythema Annulare Centrifugum. *Indian J Dermatol* (2018) 63, 70.
11. Chodkiewicz HM, Cohen PR.: Paraneoplastic erythema annulare centrifugum eruption: PEACE. *Am J Clin Dermatol* (2012) 13, 239.
12. Kruse LL, Kenner-Bell BM, Mancini AJ.: Pediatric Erythema Annulare Centrifugum Treated with Oral Fluconazole: A Retrospective Series. *Pediatr Dermatol* (2016) 33, 501.
13. Sardana K, Chugh S, Mahajan K.: An observational study of the efficacy of azithromycin in erythema annulare centrifugum. *Clin Exp Dermatol* (2018) 43, 296.

Érkezett: 2020.05.19.

Közlésre elfogadva: 2020.07.14.

Arteficiális dermatitis

Dermatitis artefacta

MARIE ISOLDE JOURA, KOSZORÚ KAMILLA DR., SÁRDY MIKLÓS DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

Az arteficiális dermatitis egy pszichodermatológiai probléma, mely elsősorban nőket, serdülőket, pszichiátriai betegeket, vagy személyiségzavarban szenvedőket érint. A betegek különféle módokon okoznak maguknak sérülést vagy produkálnak látható bőrtünetet. A jellegzetes klinikai képet mutató eltérések mellett általában fellelhető a társuló pszichés zavar, de a dermatitis organikus okait minden esetben ki kell zárni. A terápia során fontos törekedni a pszichodermatológiai szemléletre. Elengedhetetlen, hogy a bőrtünetek kezelése mellett a beteg pszichés támogatásban is részesüljön, szükség esetén megfelelő szakemberek bevonásával. A szerzők egy fiatal nőbeteg esetét ismertetik, aki tartós pszichés stressz következtében festékkel okozott magán bőrtünetet.

Kulcsszavak:

**dermatitis artefacta – színlelt betegség –
önkárosító magatartás – önsértés**

SUMMARY

Dermatitis artefacta is a psychocutaneous illness that affects especially women, adolescents and patients with an underlying psychiatric illness or personality disorder (especially borderline), as well as patients with external stress. Patients inflict injuries in various ways, most often mechanically. The clinical signs are characteristic and are usually combined with psychological disorders. In the differential diagnosis organic causes of dermatitis must be ruled out. The therapy should be carried out by a psychodermatological team to treat both the skin lesions and the patient's psyche. We report on a patient with dermatitis artefacta who produced skin lesions using dye-stuff because of psychological stress.

Key words:

**factitious disorders – malingering –
self-injurious behavior – self-inflicted
dermatitis – factitial dermatitis**

Az arteficiális dermatitis egy elsősorban nőket és serdülőkorúakat érintő probléma, mely során a betegek szándékosan, gyakran önsértéssel saját bőrükön idéznek elő látható tüneteket. A háttérben legtöbbször pszichiátriai betegség vagy fokozott stressz áll (1). A klinikai képre jellemző, hogy az elváltozások az ép bőrtől élesen elhatárolódnak és szokatlan, gyakran szabályos geometriai mintázatot mutatnak (2). További jellegzetesség, hogy a tünetek a beteg által könnyen elérhető bőrterületre lokalizálódnak (3). Az önsértés történhet pl. mechanikus, termikus, kémiai, vagy infektív behatással. Leggyakoribb a mechanikai ártalom, pl. a bőr karcolása vagy intenzív dörzsölése, mely hólyagképződéshez vezethet (4). A szövettani lelet változatos, a sokféle kialakulási mechanizmus miatt nincs általánosan érvényes eltérés (5). Előfordul pl. hólyagképződés, a dermális kollagéntrostok destrukciója vagy az epidermisben többmagvú, esetleg elongált sejtmaggal rendelkező keratinocyták jelenléte

(4). Leggyakrabban epidermális nekrosis és aspecifikus dermális gyulladás látható. Lehetséges továbbá szubepidermális hólyagképződés pl. elektromos égés következtében, illetve különféle anyagok injekciója folytán kialakulhatnak dermális vagy szubkután idegentest granulomák is (5).

Esetismertetés

A 18 éves nőbeteg édesapja kíséretében jelentkezett ambulanciánkon a jobb lábfejen hónapok óta fennálló erythemás, progrediáló bőrtünetek miatt. Az anamnézis alapján korábban hólyagok is kialakultak, melyek mindig a jobb lábhát distalis részén jelentkezték, végül spontán regrediáltak (1. ábra). A jelenlegi bőrelváltozást megelőzően a tünetek teljes remisszióban voltak. A beteget ezen panaszokkal korábban gyermekbőrgyógyászaton is vizsgálták infekció és hólyagos autoimmun betegségek irányában, melyek közül egyik sem igazolódott.

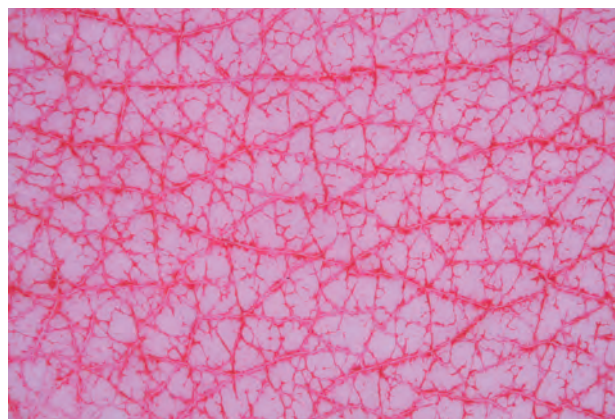
Levelező szerző: Sárdy Miklós dr.

e-mail cím: titkarsag.bor@med.semmelweis-univ.hu



1. ábra

Egy korábbi fényképen hólyagképződés látható a jobb láb hát distalis részén.



3. ábra

Dermatoszkópos felvételen látható a bőr redőire korlátozó vörös szín és a vonalak közti bőrfelszín megkíméltsége

Klinikai kép, diagnosztika

A jobb láb háton a láb hát közepétől distal felé egy élesen határolt, vörös folt volt látható (2. ábra). A lábfej bőre hűvös volt, ödéma és infiltráció nem volt tapintható. Dermatoszkóppal a bőr redőiben fénylő vörös szín látszott, míg a vonalak közti bőrfelszín megkímélt maradt (3. ábra). Tágult érkepletek nem mutatkoztak. A lábujjközökben szintén látható volt a vörös elszíneződés, melynek megjelenése egy hígan folyó festék csorgásának nyomára emlékeztetett.



2. ábra

Az ambulanciánkon észlelt klinikai kép: a jobb láb hát distalis részén, részben a lábujjak közé is betérjedő vörös folt.

Diagnózis, terápia

A klinikai kép alapján megállapítható volt, hogy a beteg piros festéket vitt fel a jobb lábfejeére. A részletes anamnéziszfelvétel megerősítette az arteficiális dermatitis diagnózisát. A beteg édesapja elmondta, hogy lánya a szülők válása óta bipoláris zavarban szenvedő édesanyjával élt, aki mellett évekig mindennapos konfliktushelyzetben és állandó pszichés terhelés alatt állt. A nőbeteg 18. születésnapja óta él édesapjával, akivel az elmúlt rövid időszakban három különböző bőrgyógyászati rendelésen is jártak a fent említett tünetek miatt. Az arteficiális dermatitis egyik alkalommal sem került felismerésre. Ambulanciánkon a diagnózis felállítását követően az édesapát tájékoztattuk a diagnózisról és a betegséggel kapcsolatos tudnivalókról. Felvilágosítottuk, hogy ebben a szituációban legfontosabb egy stabil, támogató, szeretetteljes környezet biztosítása és a lánya önbizalmának megerősítése. Javasoltuk az elváltozás fedését és a festékekkel való kontaktus kerülését.

A beteg és édesapja azóta nem jelentkeztek ambulanciánkon. Az édesapa telefonos konzultáció során megerősítette, hogy a bőrgyógyászati probléma megoldódott, látogatásuk óta új tünetet nem észlelt lányán.

Megbeszélés

A „dermatitis artefacta“ és „factitial dermatitis“ kulcsszavakra keresve a PubMed adatbázisa 313 találatot adott eredményül 2020. június 10-én. A publikációk viszonylag alacsony száma arra enged következtetni, hogy a betegség alulreprezentált az irodalomban. Esetünk is szemléletes példa arra, hogy a diagnózis felállítása nem mindig egyszerű, így az arteficiális dermatitis feltehetően sokszor nem kerül felismerésre (3). A fiatal betegek és szüleik gyakran nem tudnak beszámolni a pontos előzményekről és az arteficiális dermatitis szempontjából lényeges anamnesztikus adatokról

(6). A diagnózis megerősítéséhez elengedhetetlen a részletes anamnéziszfelvétel, a gondos fizikális vizsgálat (dermatoszkóppal is) és az egyéb lehetséges kórképek kizárása. Ezek többek közt: infekciók, kontakt ekcéma, vasculitis, panniculitis, tumorok, autoimmun hólyagos betegségek és pyoderma gangraenosum. Továbbá kábítószer-abúzus és elsősorban gyermekek, serdülők esetében fizikai és szexuális bántalmazás, illetve pszichoterror lehetősége is felmerülhet (4). Ahogy a mi esetünkben is látható, a differenciáldiagnosztika során nagy segítséget nyújthat továbbá a dermatoszkópos vizsgálat.

Van néhány olyan általános klinikai jellegzetesség, ami felhívhatja a figyelmet az önsértő magatartás lehetőségére. A bőrelváltozások jellemzően a beteg által könnyen elérhető területen találhatók, jobbkezeseknél például elsősorban a bal testfelel (7). Egy retrospektív tanulmány 201 arteficiális dermatitissel diagnosztizált beteget vizsgált, a résztvevők közt 44 gyermek (átlagéletkor: 12,9 év) és 157 felnőtt volt (6). Fiatalok esetében a különféle bőrelváltozások gyakorisága az alábbiak szerint alakult: exkoriáció (36,4%), fekélyek (22,7%), hólyagok (15,9%), égési sérülés (6,8%), kontaktdermatitis (6,8%), haematoma (4,5%), panniculitis (2,3%), cheilitis (2,3%) és hiperpigmentáció (2,3%). Az elváltozások leggyakrabban az arc és nyak területére lokalizálódtak, ezen kívül a combon, lábszáron, mellkason és hason is előfordult önsértés. Felnőtteknél szintén az exkoriációk (29,9%) és a fekélyek (26,1%) voltak a leggyakoribb bőrtünetek. Onycholysis csak felnőtteknél fordult elő (6). Más szerzők beszámoltak olyan esetről is, ahol azonos lokalizációban mutatkozott egyszerre arteficiális dermatitis és trichotillómia (8). A morfológiai jellegzetességeken kívül további segítséget nyújthat az esetleges idegen testek, idegen anyagok jelenléte a bőrelváltozás területén. Ennek megfelelően szövettani és mikrobiológiai vizsgálat is segítheti a diagnózis tisztázását (6). A klinikum gyakran krónikus-recidiváló lefolyást mutat, ám gyermekeknél, súlyosabb pszichopatológiai háttér hiányában a betegség idővel jelentős javulást mutat, így náluk a prognózis kedvezőbb, mint felnőttek esetén (6).

A terápia során a bőrtünetek ellátása mellett fontos a betegek pszichés vezetése is. A diagnózis tapintatos közléséhez, a megfelelő compliance kialakításához és a terápia sikeréhez elengedhetetlen egy elfogadó, bizalmas orvos-beteg kapcsolat kialakítása. A beteg családjával való kommunikációra szintén figyelmet kell fordítani, különös tekintettel a kórképről való részletes felvilágosításra. Utóbbi gyakran nehézségekbe ütközik, ugyanis sokan nem hajlandóak elfogadni magyarázatként egy pszichiátriai probléma lehetőségét és ennek megfelelően a pszichiátriai kezelést is visszautasítják. Ilyenkor az is előfordulhat, hogy inkább felkeresnek egy másik orvost, ami a kezelés megkezdésének további halasztásához vezet. A bőrtünetek ellátása során fedőkötés és szükség esetén lokális sebkezelés alkalmazandó, indokolt esetben akár osztályos felvétellel. A további terápiáról az alapprobléma ismeretében lehet dönteni. Szükségessé válhat

antidepresszáns vagy antipszichotikum beállítása (9). Adott esetben szedatívumok is segíthetnek, az opiátokat azonban tanácsos kerülni az egyébként is vulnerábilis betegeknek egy esetleges függőség kialakulása miatt (9), (10). Sokszor a betegek sérült önértékelése és önbizalma vezet önkárosító magatartáshoz, melyen kognitív viselkedésterápia segíthet (11).

Pszichiátriai betegségek közül többek közt személyiségzavarokhoz, depresszióhoz és az impulzuskontroll zavaraihoz gyakran társul arteficiális dermatitis (10). Poszttraumás stressz zavar is állhat a háttérben, pl. közeli hozzátartozó elvesztése, súlyos baleset vagy nemi erőszak után. Traumák után előforduló disszociatív zavarral való összefüggést is kimutattak, mely során a betegek feszültségüket önsértő magatartás formájában próbálják levezetni (12). Fontos kiemelni, hogy különösen fiatal betegeknek az öngyilkossági rizikó is magasabb (13).

Ahogy a mi esetünkben is látható, gyermekeknél és serdülőkorúaknál elfojtott félelem vagy tekintélyszemélyekkel (szülők, tanárok) való feloldatlan konfliktus kapcsán kialakuló maladaptív megküzdési folyamatok is vezethetnek arteficiális dermatitis kialakulásához, de gyakori kiváltó ok a szülők általi érzelmi elhanyagolás is (10). Az irodalmi adatok alapján arteficiális dermatitis társulhat még figyelemhiányos hiperaktivitás-zavarhoz is (14).

A szerteágazó pszichés és pszichiátriai vonatkozások miatt a diagnózishoz és a megfelelő terápiához elengedhetetlen ezen esetlegesen társuló zavarok felderítése. Az utóbbi időben előtérbe kerülő teledermatológia kapcsán szükséges megemlíteni az ezzel kapcsolatos kihívásokat is. Az ellátás jellege miatt nincs lehetőség alapos explorációra, így részletes anamnézis és célzott kérdések hiányában még könnyebben elmarad az arteficiális dermatitis felismerése. Bizarr, másképp nehezen magyarázható bőrtünetek esetén azonban a teledermatológiai ellátás során is gondolni kell az önsértés lehetőségére és a kivizsgálást személyes konzultáció keretében szükséges folytatni.

Összegzésként elmondható, hogy az arteficiális dermatitis egy interdiszciplináris probléma, melynek felismerése sok esetben nehézséget okoz és előfordul, hogy a betegek számos orvosnál megfordulnak, mire tisztázódik a diagnózis. Bizarr, szokatlan megjelenésű bőrtünetek esetén az arteficiális dermatitisnek szerepelnie kell a differenciáldiagnosztikában. A sikeres kezeléshez pszichodermatológiai szemlélet és megfelelő szakemberek közös munkája szükséges.

IRODALOM

1. *Rodríguez Pichardo A, García Bravo B.*: Dermatitis artefacta: a review. *Actas Dermosifiliogr.* (2013) *104*(10), 854-866.
2. *Gattu S, Rashid RM.*: Khachemoune A. Self-induced skin lesions: a review of dermatitis artefacta. *Cutis.* (2009) *84*(5), 247-251.
3. *Lavery MJ, Stull C, McCaw I. és mtsai.*: Dermatitis artefacta. *Clin Dermatol* (2018) *36*(6), 719-722.

4. *Tittelbach J, Peckruhn M, Elsner P.*: Histopathological patterns in dermatitis artefacta. *J Dtsch Dermatol Ges* (2018) *16*(5), 559-564.
5. *Gutierrez D, Schowalter MK, Piliang MP, és mtsai.*: Epidermal multinucleated keratinocytes: a histopathologic clue to dermatitis artefacta. *J Cutan Pathol* (2016) *43*(10), 880-883.
6. *Alcántara Luna S, García Bravo B, Rodríguez Pichardo A, és mtsai.*: Dermatitis Artefacta in Childhood: A Retrospective Analysis of 44 Patients, 1976-2006. *Pediatr Dermatol.* (2015) *32*(5), 604-608.
7. *Ferri JVV, de Araujo DB.*: Dermatitis artefacta mimicking cutaneous vasculitis: case report and literature overview. *Reumatologia.* (2019) *57*(2), 106-108.
8. *Sarin A, Ummar SA, Ambooken B, Gawai SR.*: Dermatitis Artefacta Presenting with Localized Alopecia of Right Eyebrow and Scalp. *Int J Trichology.* (2016) *8*(1), 26-28.
9. *Mohandas P, Bewley A, Taylor R.*: Dermatitis artefacta and artefactual skin disease: the need for a psychodermatology multidisciplinary team to treat a difficult condition. *Br J Dermatol* (2013) *169*(3), 600-606.
10. *Chandran V, Kurien G.*: Dermatitis Artefacta. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Közlés alatt.
11. *Chung WL, Ng SS, Koh MJ, és mtsai.*: A review of patients managed at a combined psychodermatology clinic: a Singapore experience. *Singapore Med J* (2012) *53*(12), 789-793.
12. *Gupta MA, Jarosz P, Gupta AK.*: Posttraumatic stress disorder (PTSD) and the dermatology patient. *Clin Dermatol.* (2017) *35*(3), 260-266.
13. *Al Hawsawi K, Pope E.*: Pediatric psychocutaneous disorders: a review of primary psychiatric disorders with dermatologic manifestations. *Am J Clin Dermatol.* (2011) *12*(4), 247-257.
14. *Patra S, Sirka CS.*: Attention deficit hyperactivity disorder presenting as dermatitis artefacta. *J Pediatr Neurosci.* (2016) *11*(1), 80-82.

Érkezett: 2020.06.23.

Közlésre elfogadva: 2020.06.30.

Kiterjedt gluteális lokalizációjú hidradenitis suppurativa negatív nyomásterápiával kombinált többlépcsős sebészi ellátása

Multi-stage surgical treatment of extensive gluteal localized hidradenitis suppurativa combined with negativ pressure wound therapy

PÁLHÁZY TÍMEA DR.¹, BENNEMANN STEPHAN DR.¹, FÜLÖP ANDRÁS DR.¹,
GERGELY L. HUNOR DR.², HOLLÓ PÉTER DR.², SZIJÁRTÓ ATTILA DR.¹

Semmelweis Egyetem, I.sz., Sebészeti és Intervenció Gasztroenterológiai Klinika¹

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika²

ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa (HS) az apokrin mirigyeket tartalmazó hajlati bőrterületek szőr-tüszőinek krónikus, recidiváló, a betegek életminőségét nagymértékben rontó gyulladós megbetegedése, melynek végleges megoldását kiterjedt esetekben a sebészi kezelés jelenti. Ideális, minden betegre alkalmazható egységes terápiás sablon nincs. A kezelés minden esetben személyreszabott. Jelen közleményben egy 53 éves beteg esetét mutatjuk be, akinél terápia rezisztens, Hurley III stádiumú HS miatt végeztünk, részletes kivizsgálást követően, két lépcsőben műtéti ellátást. Az első műtét során a sipoly-nyílásokat metylénkékkel töltöttük fel és elvégeztük a bőr, valamint a heges subcutan szövet exscisioját, majd 10 nap múlva, második lépésben, a műtéti területet a hátról vett részvastag bőrrel fedtük. Mindkét műtét után negatív nyomás terápiát (negative pressure wound therapy, NPWT) alkalmaztunk. Az alkalmazott kezelés mellett a transzplantátum 98-100% megtapadását tapasztaltuk és a beteget 3 hét után panaszmentesen emittáltuk.

Esetünk szemlélteti, hogy a HS problémás területeinek műtéti megoldása során, amikor a lebenypótlások feltételrendszere nem biztosított vagy a lebenyek gyógyhajlama kérdéses, a negatív nyomás terápiával kombinált részvastag bőrátültetés kisebb megterhelést jelent és eredményes kimenetelt biztosíthat. A kombinált kezelés kiválóan alkalmas mint „bridging” lépés a sebalap feltisztítására és sarjasztására, majd lehetővé teszi a sikeres sebzárást/fedést, jelentősen lerövidítve az eddig alkalmazott hosszadalmas és körülményes nyitott kezelés időtartamát.

Kulcsszavak:

hidradenitis suppurativa (HS) – NPWT –
részvastag bőrtranszplantáció

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent inflammatory disease of the hair follicles in the skinfolds containing apocrine glands, which greatly impairs the quality of life of patients. The final solution in extensive cases is surgical treatment. There is no ideal treatment or uniform therapeutic template equally suitable for all patients. Treatment is personalized. In this paper, we present the case of a 53-year-old patient who underwent a two-stage surgical treatment for therapy-resistant HS, Hurley stage III, causing permanent complaints. During the first surgery, the fistula openings were filled with methylene blue, then the skin and the scary subcutaneous tissue were excised, and after 10 days, in a second step, the surgical site was covered with split thickness skin graft from the back. After both surgeries, negative pressure wound therapy (NPWT) was initiated. After the applied treatment, 98-100% graft adhesion was observed, and the patient was emitted without complaints after 3 weeks. Our case illustrates that in cases where the prospects for flap replacement in HS are poor or the healing tendency of the flaps is questionable (infective wound base, poor quality surrounding skin), split thickness skin grafting combined with negative pressure therapy may be less stressful and provides a successful outcome. The combined treatment (NPWT + split thickness skin graft) is excellent not only for clearing and stimulating the wound base, but also provides an excellent wound base and allows successful wound closure / coverage, significantly shortening the duration of the long and cumbersome open treatment has been used so far. In this case, NPWT treatment can also be considered as a “bridging” step.

Key words:

hidradenitis suppurativa (HS) –
negative pressure therapy (NPWT)

A hidradenitis suppurativa (HS) krónikus progrediáló recidiváló folliculáris gyulladásos bőrbetegség, amely általában pubertás kor után alakul ki. Jellemzően a test apokrin mirigyét hordozó területein jelentkezik fájdalmas, mélyen elhelyezkedő, gyulladt elváltozásokkal. Leginkább érintett lokalitások a hónalj, az inguinális és az anogenitális régiók. (3) A HS pontos patogenézise nagyrészt ismeretlen, valószínűleg multifaktoriális eredetű.

A klinikai tapasztalatok alapján a kialakulására és a kórlefolyásra az egyéni predispozíció mellett számos komponens (hormonhatás, testsúly, metabolikus szindrómák, genetika, dohányzás) is hatással van. A predispozíció a populáció kb. 4%-át érinti, azonban csak kb. 0,5-1%-ban észlelhető különböző súlyosságú klinikai manifesztáció. A leginkább érintett területek a gluteális régió, perineális régió, perianális régió, axilláris és submammáris régió. A nőknél gyakoribb és általában a 3-4 deceniumban jelentkezik az első epizód. Gyakran más hormonális vagy autoimmun betegséggel társul mint pl. Crohn betegség, diabetes mellitus, metabolikus X szindróma, sacralis dermoid cysta vagy acne kórképek. A kórlefolyás egyéni az enyhe, konzervatív szisztémás kezeléssel jól korrigálható megnyilvánulástól az állandó panaszokat és másodlagos hegesedést, illetve mély fistularendszer-képződést okozó előrehaladott formáig. A kórképet a klinikai tünetek alapján a Hurley féle stádiumbeosztással osztályozzuk. Az I.stádium enyhe lefolyású izolált abscessus-képződést jelent sinus-képződés és hegesedés nélkül. Az esetek 68%-ában fordul elő. A II. közepes lefolyású egy vagy több egymástól jól elkülöníthető, rekkuráló abscessust takar sinus/simplex fistulajarat-képződéssel és másodlagos hegesedéssel. Az esetek 28%-át teszi ki. A III. súlyos fokú hidradenitist az állandó jellegű panaszt okozó diffúz abscedáló folyamat jellemzi mély fistularendszer kialakulásával, állandó váladékozással és másodlagos torzító, egymást keresztező trabekuláris hegképződéssel. Az esetek 4 %-a súlyos lefolyású. A bőr és subcutan szövet érintettsége alapján 4 típusú fistulát különböztetünk meg. Az A típusú dermális, B típusú dermoepidermális, C típusú komplex és D típusú subcutan fistula mélység, illetve elágazás szerint. Az A és B típusú fistulák 95%-a, a B típusú fistulák 65%-a a beállított konzervatív kezelés hatására 6 hónapon belül gyógyul. A C és D típusú fistula-rendszerek általában csak minimális regressziót mutatnak vagy konzervatív terápiára rezisztensek (1).

Az I.-II. típusú hidradenitis gyógyszeres kezeléssel és időszakos sebészeti feltárással/kimetszéssel jól korrigálható és szintentartható. A problémát a súlyosfokú hidradenitis jelenti kiterjedt fistularendszer-képződéssel. Ezen esetekben a konzervatív kezelés önmagában nem elég, radikális sebészeti beavatkozás szükséges. Az érintett terület általában kiterjedt és fertőzött/szennyezett. A választandó eljárás az érintett régiótól, annak kiterjedésétől és a HS stádiumtól függ. Tekintettel a jelentős eltéréseket mutató, krónikus kórlefolyásra az ellátás személyreszabott és így a konzervatív kezelés és sebészeti indikáció között a döntés is minden esetben egyedi

kell, hogy legyen. A megfelelő terápiás terv felállításában jelenleg a EDF (European Dermatology Forum) Guideline nyújt segítséget. Egyértelmű sebészeti indikációt jelent a konzervatív kezelésre rezisztens és progrediáló hidradenitis suppurativa vagy a hegesedés kapcsán kialakult mozgáskorlátozottságot jelentő elváltozások megjelenése. A műtéti beavatkozások magukban foglalják a dranige technikákat, elektrosebészettel végzett limitált kimetszéseket, széndioxid lézerrel végzett kezeléseket. A sebészeti beavatkozások sorába tartozik az ún. „deroofting” technika és a STEEP technika (Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling) is, mely a tályogok, fistulák bőrfelületi részének, illetve azok belfelületének eltávolítására törekszik, megnyitva az abscessust/fistulát, elősegítve így a gyógyulást.

A nagyobb kimetszések után jelenleg a leginkább preferált a defektusok nyitott kezelése a teljes spontán gyógyulásig, annak ellenére, hogy a kezelés hosszadalmas és jelentősen befolyásolja a páciens életminőségét. Lehetséges a primer vagy halasztott varrattal történő zárás is, illetve helyi vagy távoli lebonyolításokkal való elsődleges fedés. Értelemszerűen ez utóbbiak feltételei (tisztá sebalap, jó vérellátás stb.) nem minden esetben adottak, így nehezítik azok eredményes kimenetelét.

Az NPWT azaz negatív nyomású sebkezelés alapelve, hogy a váladékozó, fertőzött, esetleg mély sebet folyamatos vagy intermittáló negatív nyomás alá helyezi. A sebet egy porózus anyaggal (polyurethan szivacs) fedjük/töltjük ki (pl. üreg esetén), a felületet jól tapadó fóliával légmentesen zárjuk., A fólián 1 ponton nyílást/”ablakot” ejtünk, melyre szívó portot helyezünk fel. A portot egy szívószerkezettel/tartállyal kötjük össze, mely negatív nyomást biztosít és a sebváladék a porton keresztül a tartályba kerül. A negatív nyomás általunk szabályozható, a beállított érték általában 50-125 Hgmm között mozog. Annak függvényében, hogy a nyomás állandó vagy megszakított, megkülönböztetünk folyamatos vagy intermittáló negatív nyomású sebkezelést. Esetünkben folyamatos NPWT-t alkalmaztunk

Esetbemutató

53 éves férfibeteg, anamnézisében 11 éve kezelt mindkét axilláris régiót és bal sacro-gluteális területet érintő hidradenitis suppurativa, illetve annak talaján kialakult abscessus miatti többszörös gluteális feltárási szerepel. Az axillák konzervatív kezelés hatására relatív panaszmentessé váltak, illetve minimális időszakos panaszok és enyhe fellángolások mellett jól korrigálhatók voltak. A gluteális régiót érintő 20x14 cm-es HS azonban a konzervatív antibiotikum (Tetracyclin 2x500 mg) és TNF-alpha gátló biológiai (adalimumab) kezelés ellenére progressziót mutatott, mely kapcsán kiterjedt fistularendszer alakult ki, állandó jellegű váladékozással és egymást követő, ismétlődő, a beteg életminőségét jelentősen befolyásoló gyulladásos epizódokkal. A panaszos időszakok közti időtartam rövidült, így a munkavégzés, stabil munkahely-megtartás is problémássá vált. A fellángolás idején jelentkező panaszok, mint pl. a fájdalom, fokozott és bűzös váladékozás, nehézkes ülés, valamint az időszakos feltárások és ezzel kapcsolatos kórházi ellátás szükségé miatt gyakran munkaképtelen volt.

Célunk egy olyan egyedi terápiás stratégia létrehozása volt, mely az egyébként számos sebészi szövödménnyel kísért műtéti megoldás körülményeit javítja és minimalizálja a posztoperatív szövödményrátát.

A kezelési stratégia négy lépésből állt: 1. preoperatív diagnosztika; 2. első műtét: fistulajaratok műtéti kimetszése és tartós negatív nyomású sebkezelés (NPWT) 3. második műtét: részvastag bőrrel való fedés és egyidőben felhelyezett zárt incíziós NPWT; 4. posztoperatív kezelés, gondozás.

A preoperatív időszakban (1. lépés) a rutin preoperatív műtéti általános kivizsgáláson kívül kismencedei mágneses-rezonancia (MR) vizsgálatot végeztünk a sipolyrendszeret alkotó HS területi és mélységi kiterjedésének felmérése érdekében és a gasztrointesztinális traktussal való kommunikáció kizárása céljából. A Crohn betegség és diabetes mellitus kizárására gasztroenterológiai és diabetológiai kivizsgálás történt, mely egyik kórállapotot sem igazolta.

Közvetlenül a műtét előtti napokban mikrobiológiai vizsgálatot végeztünk, illetve a műtét előtt 2 nappal célzott antibiotikum kezelést kezdtünk (2x1g amoxicillin+clavulansav p.o.), melyet a műtét után 5 napig folytattunk.

Az első műtétet (2. lépés) - intratrachealis narcosisban, hasrafordított helyzetben- a sipolynyílások metylénkékkel történő feltöltésével kezdtük, majd ezt követően elvégeztük a bőr valamint a heges subcutan szövet excisioját (1. a, b, c ábra) és kontinuális nyitott negatív nyomású sebkezelést (NPWT) kezdtünk (100 Hgmm), melyet 10 napig alkalmaztunk a teljes kb. 20x14 cm-es területen (2. a, b, c, d ábra). A szivacsot 3 naponta cseréltük és a stabilabb légmentes rögzítés érdekében a sebszéleken Gelstripet használtunk. Minden alkalommal, mikrobiológiai vizsgálat céljából, tenyésztést vettünk (Aggregatibacter segnis, Peptostreptococcus anaerobius, Streptococcus Agalactiae és Peptoniphilus lacrimalis) . A szivacsok cseréjéhez narcosisra nem volt szükség, a beavatkozás előtt 30 perccel alkalmazott i.v. fájdalomcsillapítás elegendő volt. A tartálynak eleinte napi 70-100 ml hozama volt, mely fokozatosan csökkent, majd minimalizálódott. A sebalap feltisztult, mérete és mélysége csökkent (3. a, b ábra). 10 nap múlva az érintett területen

egységes, jó vérellátású, lepedék és váladékmentes, 18x13 cm kiterjedésű, 0,5 cm mély transzplantálható felület alakult ki (3.a,b ábra).

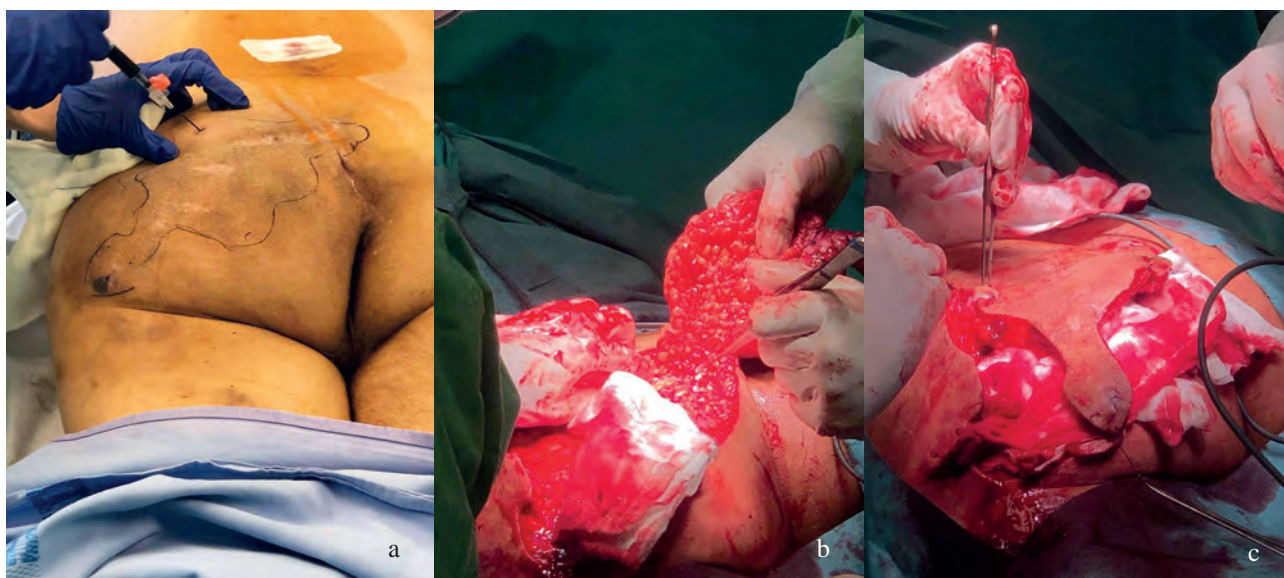
A fentieket követően elvégeztük a részvastag bőrtranszplantációt (3. lépés), mely során a műtéti területet a hátról vett és hálósított részvastag bőrgrafttal fedtük (4. ábra), majd zárt incíziós NPWT-t alkalmaztunk további 7 napig, azaz a sebre továbbiakban is szívó kezelést helyeztünk fel az előzőhöz képest alacsonyabb 75 Hgmm nyomással. Az első kötőscserét a posztoperatív 4. napon végeztük (5.ábra), mely során a transzplantátum 60-70%-a mutatott egyértelmű vitalitást, a maradék 30-40% életképessége kérdéses volt. A zárt incíziós NPWT kezelést tovább folytattuk. A következő kontrollnál (3 nap múlva) a graft 98-100%-os megtapadását észleltük, így az NPWT -t megszüntethető volt (6.a, b ábra). A donor terület szövödménymentesen gyógyult.

A beteget 3 hét múlva emittáltuk (4. lépés). A sacrum felett, illetve a jobb laterális sebszáron maradt 1% alatti területet érintő lepedékes sebfelelületre ezüst tartalmú (Ag Atrauman) kötszert alkalmaztunk, mely mellett a sebfelelület gyógyult (7. a, b ábra) és a beteg panaszmentessé vált.

Megbeszélés

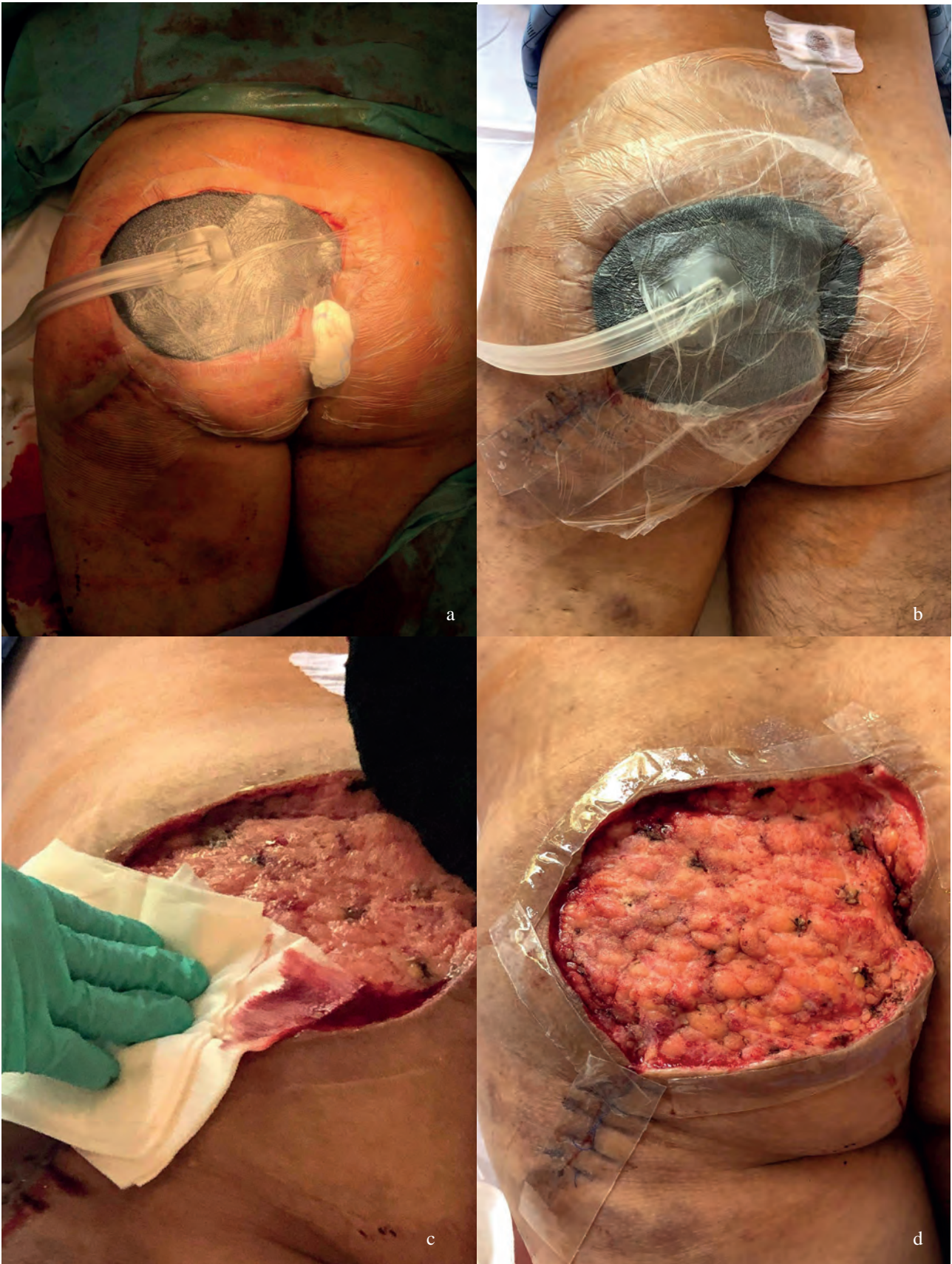
A HS előrehaladott eseteiben egyértelmű sebészi indikációt jelent a konzervatív kezelésre rezisztens, progrediáló hidradenitis vagy a hegesedés kapcsán kialakult mozgáskorlátozottság. A sebészeti megoldások tárháza széles. Az eddigi gyakorlatban leginkább lebonyfogatásokkal vagy átültetésekkel volt nagyobb esetszámokon tapasztalat.

Az autológ szövetpótlás lokális lebonyfogatással, vagy perforátor lebonyfogatással a limitált donorterület miatt korlátozott, csak válogatott betegeken, kis kiterjedésű defektusok pótlására alkalmas. A szennyezett sebalap/ műtéti terület növeli a posztoperatív fertőzés és a lebonyfogatás elvesztésének kockázatát illetve lokális lebonyfogatás esetén a



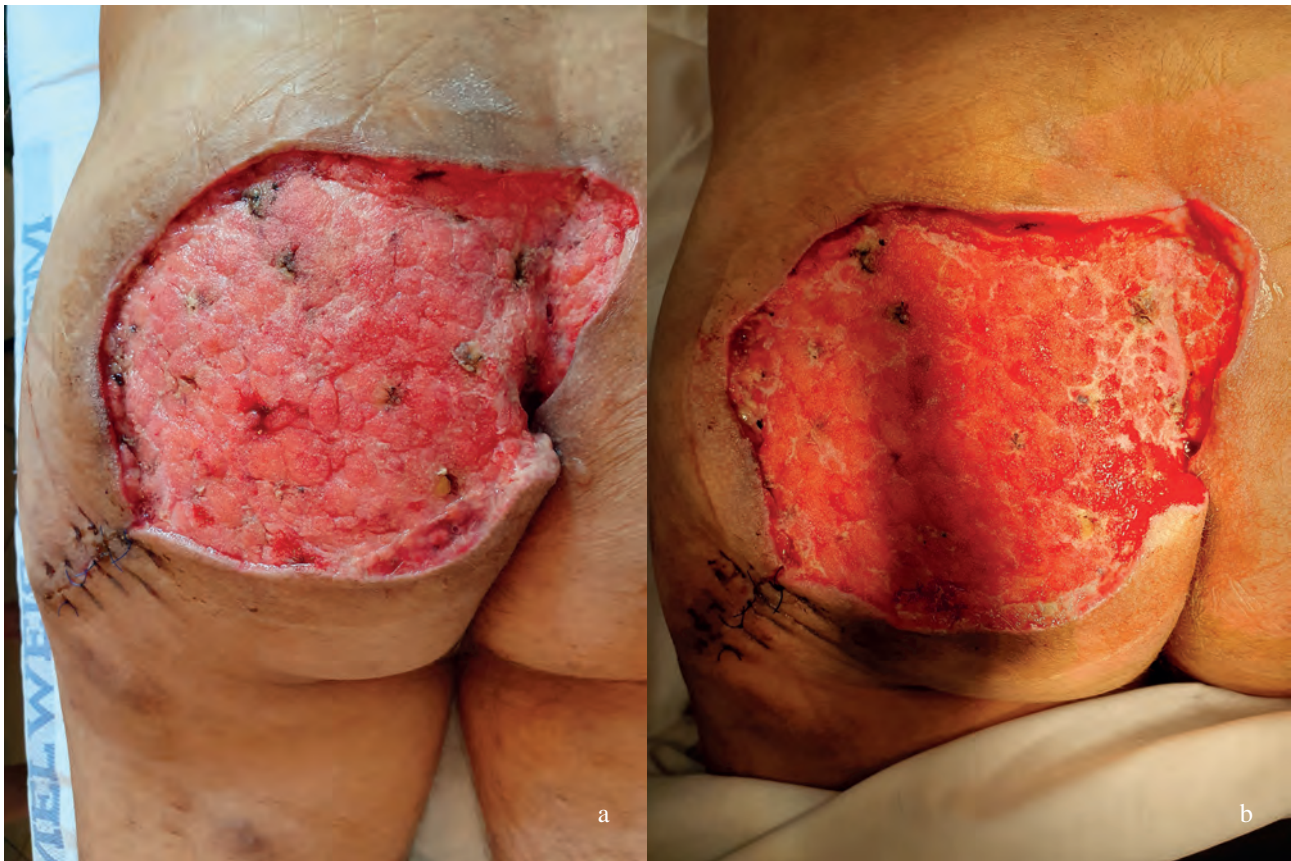
1. a, b, c ábra

A kinduló állapot és a műtéti szituáció. Hurley III stádiumú gluteális hidradenitis



2. a, b, c, d ábra

Az első NPWT csere a posztoperatív szak 3.napon. A műtéti terület még lepedékes, a felület nem egységes és granulációs szövet még nem alakult ki



3. a, b ábra

A posztoperatív szak 7. és 10.napon. A sebalap tiszta, felülete egységes és jó minőségű granulációs szövet fedi

környező, hasonló minőségű és hasonló predispozícióval rendelkező bőr transzpozíciója, az eredményesség szempontjából, kérdéseket vet fel (2). A félvastag bőrgraft előnye hogy nagy felületek fedésére alkalmas, a szövetvétel és transzport egyszerű, a bőrgraft a környezeti viszonyokhoz jól alkalmazkodik, nem igényes és túlélés szempontjából ellenálló, valamint apokrin mirigyeket nem tartalmaz. A transzplantáció eredményessége a sebalap tisztításával, a jó minőségű, jó vérellátású granulációs szövet létrehozásával fokozható.

A nemzetközi irodalom alapján az alkalmazott módszer hatásos, a közölt esetek mindegyike tartósan tünetmentessé vált, lokális recidíva évek múlva sem alakult ki (2).

Az NPWT kezelés jótékony hatással van a sebalap feltisztulására és a sebsarjadásra. A tiszta, lepedékmentes, vérbő seb felszín a sikeres bőrtranszplantáció szempontjából, kiváló körülményt/feltételt képez. A VAC (az érintett terület váladékának elszívása) és NPWT (az érintett terület kimetszése és negatív nyomása) alkalmazása a fokozatos, spontán sebzáródás céljából a HS terápiában már ismert és jól bevált módszer. Különösen nagy sebfelületek esetén a kezelés elhúzódó, hosszadalmas kórházi kezelést, illetve betegállományt igényel. A feltisztított sebfelület zárása/fedése esetén az ellátás és a hospitalizáció jelentősen rövidül. A terápiás stratégiánk tehát az volt, hogy a kiterjedt érintett területet radikálisan

kimetszük, a kimetszett területet az NPWT segítségével feltisztítsuk és lepedékmentessé tegyük, jó vérellátású sebalapot hozunk létre ideális körülményeket teremtve a bőrpótlásra. A bőrpótlás lehetőségei közül előnyben részesítettük a részvastag bőrt tekintettel a pótlandó felület kiterjedésére és a lokalitásra (gluteális régió), valamint a környező bőr minőségére. A lebenyes bőrpótlás indikációi közé tartozik pl. a nyitott ízület vagy nyitott testüreg (has/mellkas) zárása, szabaddá vált csont, ín, ideg-, érkepletek, vagy testhajlatok fedése. A műtéti technika időt és manuálitást igényel és a donor terület morbiditása, illetve az elforgatott szövet hiánya sokszor több panaszt okoz a betegeknek, mint a recipiens terület. Tekintettel arra, hogy betegünkönél az említett javallatok egyike sem állt fenn, a legegyszerűbb, ebben az esetben, jó funkcionális és jó esztétikai eredményt hozó részvastag bőrátültetést választottuk végleges megoldásnak. Az NPWT kezelésnek pedig egyaránt szerepe volt a műtéti/recipiens terület feltisztulásában és előkészítésében, valamint a félvastag bőrtranszplantatum teljes megtapadásában.

Az alkalmazott módszer, tehát az NPWT + részvastag bőrtranszplantáció (vagy egyéb autológ bőrpótlás) egyenlőre nem rutin megoldás, a világirodalmat nézve összesen 2 randomizált vizsgálat áll rendelkezésre (2,5) mely összesen 15 beteg és 26 régió kezelését összegzi. Az esetek különböző régiót érintő és különböző kiterjedésű HS



4. ábra

A műtéti terület részvastag, hálósított bőrtranszplantátummal fedett – műtéti szituáció



a



5. ábra

4 nappal a transzplantáció után. A graft 60-70%-a jó vitalitást mutat, a többi kérdéses



b

6. a, b ábra

8, illetve a 12 nappal a transzplantáció után: a graft 98-100%-a vitalitást mutat, az NPWT eltávolítható



7. a, b ábra

Végeredmény, 4 héttel és 8 héttel a műtét után

ellátását mutatja be. Az ellátás során a miénkhez hasonló nehézségeket tapasztaltak, mint pl. az NPWT légmentes rögzítése és a negatív nyomás fenntartása főleg hajlatokban és perianalisan. Az egyenetlen felület, a mozgás, illetve a testnyílás jelenléte megnehezíti a megfelelő légmentes zárást. A stomazsák rögzítő paszta, illetve Gelstrip alkalmazásával a légmentes fedés általában 2-3 napig fenntartható. Az esetek többségében a graft sikeres megtapadása 85-100 % volt, a sikertelenség általában a beteg alacsony compliance-ra, illetve a problémás betegorvos együttműködésre vezethető vissza (a tartállyal való manipulálás, illetve az NPWT önkényes eltávolítása, kötés eltávolítása stb.).

A jelen esettől eltérően a nyitott és zárt incíziós NPWT-t egyaránt 5-6 napig tartották fenn. Munkacsoportunk a nyitott NPWT kezelést 10, a zárt incíziós kezelést 7 napig alkalmazta.

Kiseb kiterjedés, illetve az együttműködő, fegyelmezett beteg esetében, amennyiben a kötéscseréhez narkózis nem szükséges, az ellátás ambuláns körülmények között lebonyolítható. Esetünkben a Covid 19 pandémia kapcsán meghatározott szigorítások miatt erre nem volt lehetőség.

Összevetve a nemzetközi tapasztalatokkal, a terápiás stratégia, az ellátás lépései és eredményessége megfelel a külföldi adatoknak. Talán a két műtét közti időszak (nyitott NPWT), így a hospitalizáció ideje csökkenthető (a nemzetközi irodalom alapján a nyitott NPWT-t átlagban 5 napig alkalmazták). Amennyiben hosszabb kezelés szükséges (pl. súlyosan szennyezett, lassan sarjadó sebfelület), fegyelmezett beteg esetében a két műtét közti időszak házi körülmények közt eltölthető.

A terápia sikerének érdekében feltétlenül kiemelendő és jelentős tényező, hogy az NPWT kezelés szoros betegorvos együttműködést igényel, illetve a kezelés sikeréhez a beteg stabil lelkiállapota, a megfelelő compliance és fegyelmezettsége kulcsfontosságú.

Összefoglalás

Esetünkben a szokványostól eltérő szemléleten alapuló módszert alkalmaztunk, mely kapcsán az érintett terület fistularendszerének eltávolítása után a szövethiány pótlására nem lebeny technikát alkalmaztunk, hanem biológiai autológ fedést bőrtranszplantátummal. Ennek előkészítését, speciális, negatív nyomású sebkezeléssel (negative pressure wound therapy, NPWT) végeztük el. Az eljárás alatt fokozott figyelmet fordítottunk a műtéti terület előkészítésére: így a műtéti terület feltisztítására, a sarjastás provokációjára, valamint a jó vérrellátású sebalap létrehozására, alkalmassá téve azt a plasztikai sebészeti műtetre. Így elkerülhetőnek véltük a nagy lebenyműtét szövödményeinek sorozatát, ugyanakkor jó kozmetikai és funkcionális eredményt reméltünk recidív folyamat nélkül.

Esetünk egyértelműen rávilágít arra, hogy azokban az esetekben, amikor a HS kapcsán a lebenypótlások feltételrendszere nem biztosított vagy kérdéses a lebeny gyógyhajlama (inficiált sebalap, rossz minőségű környező bőr), úgy a negatív nyomáskezeléssel kombinált részvastag bőr alkalmazása kisebb megterhelést jelent és eredményes kimenetelt biztosít. Ezen esetben az NPWT kezelés, mint „bridging” lépés is felfogható.

IRODALOM

1. Martorell A, Giovanardi G, Gomez-Palencia P és mtsai.: Defining Fistular Patterns in Hidradenitis Suppurativa: Impact on the Management Dermatol. Surg. (2019 oct) 45(10), 1237-1244.
2. Ge S, Orbay H, Silverman PR és mtsai.: Negative Pressure Wound Therapy with Instillation and Dwell Time in the Surgical Management of Severe Hidradenitis Suppurativa. Cureus (2018 sep) 10(9), 3319. Published online (2018 Sep.17)
3. Revuz J.: Hidradenitis suppurativa. J.Eur Acad Dermatol Venereol (2009) 23, 985-98
4. Mitchell L.S, Edward Ray E és mtsai.: Miniaturized Negative-

- Pressure Wound Therapy for Split-Thickness Skin Graft Donor Sites. *J.Reconstr. microsurg. Open* (2018) 3, 46-49
5. *Chen E, Friedman I.H.*: Management of Regional Hidradenitis Suppurativa With Vacuum-Assisted Closure and Split Thickness Skin Grafts *Ann Plast Surg* (2011) 67, 397-401
 6. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS): Consensus Document Closed surgical incision management: Understanding the role of NPWT. Wounds International London. 2016.
 7. *Szentkereszty Zs., Pellek S, Tóth Cs*: Negatívnyomás-terápia - Elméleti ismeretek és gyakorlati alkalmazás. e-Print Magyarország ZRT Negatívnyomás-terápiával a Sebgyógyulásért Egyesület. 2018.
 8. *Mohsin M, Zargar HR, Wani AH és mtsai.*: Role of customised negative-pressure wound therapy, in the integration of split-thickness skin grafts: A randomized control study *Indian J Plast. Surg.* (2017) 50, 43-9
 9. European Dermatology Forum Guideline on Hidradenitis suppurativa <https://www.edf.one/home/Guidelines/Guidelines.html>
 10. *Zouboulis C.C, Desai N, Emtestam L és mtsai.*: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa *J Eur Acad Dermatol Venereol.*(2015 Apr) 29(4), 619-44. doi: 10.1111/jdv.12966. Epub 2015 Jan 30.

Érkezett: 2021.01.05.

Közlésre elfogadva: 2021.01.22.

HAZAI HÍREK

BESZÁMOLÓ

A Magyar Dermatológiai Társulat - aktuális COVID helyzetnek megfelelően - on-line megrendezésre került 93. Nagygyűlésén 2020. november 26-án zajlott le az *MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport* szekciójának tudományos programja.

Elsőként *dr. Nagy Gabriella* (Miskolc) *Kontakt dermatitis COVID járvány idején* című előadása hangzott el, részletesen tárgyalva a pandémia kapcsán megjelenő, illetve felerősödő allergiás tüneteket, összefüggéseket (védőeszközök, fertőtlenítők által kiváltott kontakt bőrtünetek, meglévő bőrtünetek járványvédekezéssel összefüggő romlása). Ezután *dr. Németh Dominik és mtsai* (Budapest): *Kontakt allergia 60 éves kor felett* című áttekintő előadása következett, mely életkor-specifikusan az idősebb korosztályra fókuszálva elemezte e populáció típusos allergénjeit, szenzibilizációs jellegzetességeit, kiemelve a bőr és az immunrendszer öregedéssel párhuzamos változásait, valamint a specifikus allergén csoportokat.

dr. Fábos Beáta és mtsai (Kaposvár) az expozíciókat és releváns allergéneket egy másik szemszögből vizsgálták, *A kontakt dermatitis nemekre vonatkozó aspektusai* című előadásukban hangsúlyozva a férfiak és nők allergén-expozícióinak, illetve jellemző bőr immunreaktivitásának különbségeit.

A szekció utolsó előadása *dr. Keresztes Dorottya és mtsai* (Budapest) felmérését ismertette *Textilfesték allergia a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika beteganyagában* címmel. A referátum a textilfestékek, mint környezetünkben már jelenlévő, de az epicutan tesztelésben még nem kellő súllyal képviselt allergének szerepét, szenzibilizációs eredményeit ismertette, kitérve a jellegzetes tünettanra, valamint a leggyakoribb textilfesték allergének ismertetésére is. Az előadásokat diszkusszió követte.

Köszönjük az előadók munkáját, a kiváló minőségű összefoglalókat, valamint az on-line térben nagyszámban megjelent kollegák Szekciónk iránt mutatott érdeklődését, részvételét.

dr. Pónyai Györgyi PhD

Magyar Kontakt Dermatitis Munkacsoport vezető, szekcióelnök
European Society of Contact Dermatitis Executive Committee tag
European Baseline Series Workgroup tag