

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

97. ÉVFOLYAM • 2021. • 2. SZÁM



1. a, b ábra

Hepatitis B infekcióhoz társult vasculitis



2. a, b ábra

Porphyria cutanea tarda HCV pozitív betegen

TÓSAKI ÁGNES DR., REMENYIK ÉVA DR.

**Bőrgyógyászati tüneteket okozó felnőttkori szisztémás vírusinfekciók-  
szemelvények**

**FÓKUSZBAN A BŐRTÜNETEKSEL JÁRÓ VÍRUSINFEKCIÓK**

# 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. 2021.2. szám

<i>Remenyik Éva dr.:</i> Ajánlás .....	70
<i>Nagy Géza Róbert dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr.:</i> COVID-19bőrtünetei .....	71
<i>Mihalik Noémi dr., Tamási Béla dr., Bánvölgyi András dr., Herczeg Livia dr., Szlávik János dr., Marschalkó Márta dr., Tóth Béla dr.:</i> A HIV és venereás koinfekciók előfordulási gyakorisága az Országos STD Centrumban, a bőrgyógyász-venerológus feladatai .....	77
<i>Csernus Adriána Evelin dr., Rózsa Annamária dr., Gyulai Rolland dr.:</i> A herpes simplex vírusinfekció korspecifikus előfordulása a klinikai megjelenés tükrében .....	83
<i>Kiss Norbert dr., Sárdy Miklós dr., Tamási Béla dr.:</i> A HPV-fertőzés a dermatovenerológiai gyakorlatban .....	94
<i>Várvölgyi Tünde dr.:</i> Vírusos eredetű bőrbetegségek gyermekkorban .....	100
<i>Tósaki Ágnes, Remenyik Éva dr.:</i> Bőrgyógyászati tüneteket okozó felnőttkori szisztémás vírusinfekciók - Szemelvények .....	108

# 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°2. 2021.

<i>Éva Remenyik:</i> Recommendation .....	70
<i>Géza Róbert Nagy, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény:</i> Cutaneous manifestations of COVID-19 .....	71
<i>Noémi Mihalik, Béla Tamási, András Bánvölgyi, Livia Herczeg, János Szlávik, Márta Marschalkó., Béla Tóth:</i> Prevalence of HIV and venereal co-infections in the Hungarian National STD Center, the role of dermato-venerologists' .....	77
<i>Adriána Evelin Csernus, Annamária Rózsa, Rolland Gyulai:</i> Age-specific incidence of herpes simplex infection in the light of clinical appearance .....	83
<i>Norbert Kiss, Miklós Sárdy, Béla Tamási:</i> HPV infections in the dermatovenerological practice .....	94
<i>Tünde Várvolgyi:</i> Viral skin diseases in childhood .....	100
<i>Ágnes Tósaki, Éva Remenyik:</i> Systemic viral infections in adulthood causing dermatological symptoms - Excerpt .....	108

Kedves Kollégák,

Ebben az időszakban sajnos nem kell a vírusos betegségekről szóló tematikus Szemle szám aktualitását hangsúlyoznunk. A Sars-Cov-2 vírus nevét már Magyarországon is egy éve megismertük és bőrgyógyászként is sokan közülünk személyes tapasztalatra is szert tettek a koronavírus tüneteivel kapcsolatban, remélhetőleg főleg, mint orvos és nem mint beteg. A pandémia miatt igen fontos megismerni az esetlegesen a COVID-19 betegséggel járó bőrgyógyászati tüneteket, melyek segíthetnek a diagnózis, esetenként a prognózis gyorsabb felállításában is. Egy év alatt ugyan nagyon sok ismeretre tettünk szert SARS-CoV-2 vírusról és az általa okozott betegségről, bizhatunk is a rekord idő alatt kifejlesztett vaccinák védő hatásában, de az antivirális terápiában nem láttunk eddig olyan fordulatot, mint a HIV esetén az antiretrovirális terápia bevezetése. A HIV infekció megszelídülése ellenére a bőrgyógyász venerológusnak a vele kapcsolatos diagnosztikus éberségét fenn kell tartani, az egyéb STI szűrések elengedhetetlenek. Az ubiquiter herpes vírusinfekció kevesebb diagnosztikus kihívás elé állítja a klinikus bőrgyógyászt, de recidiváló esetek terápiás problémát jelentenek. A HPV fertőzéssel is napi szinten találkozunk a kollégák, a terápiás paletta széles tárháza bevethető, de nem ritkán a recidiváló esetek komoly gondot jelentenek betegnek és orvosnak egyaránt. Itt is az onkogén típusok ellen kifejlesztett és mára már széles körben bevezetett védőoltás jelentős előrelépés volt.

A védőoltások a gyermekkori fertőző vírusos, sok esetben jellegzetes bőrtüneteket mutató, és így klinikai diagnózishoz segítő gyermekkori virális infekciók esetén is populáció szinten megváltoztatták a klinikai lefolyást. Az oltásellenesség illetve néhányuk felnőttkori súlyosabb lefolyása, komplikációk jelentkezése miatt a tünettant szükséges ismernünk, még akkor is ha a specifikus antivirális terápiás arzenálunk csekély.

A tudományos kutatás hatékonysága azonban megmutatkozik például a hepatitis C sikeres antivirális kezelésnek kifejlesztésében. Az emberiség a modern tudomány segítségével folyamatos versenyt fut a régi, de időnként súlyosabb járványokat okozó és az újonnan kifejlődő vírusokkal. Éppen ezért nagyon fontos klinikusoknak is folyamatosan szinten tartani virológiai, immunológiai ismereteket, a diagnosztikai lehetőségek tárházának alkalmazhatóságával tisztában lenni. Ez a lapszám éppen a nem bőrgyógyász virológus és diagnosztikával foglalkozó szakemberek elfoglaltsága és leterheltsége miatt ezen a téren hiányosságokat mutat, de reméljük a pandémia gyengülésével a BVSZ olvasói számára ezt később még pótolni tudjuk. Addig is a bőrtünetekkel járó vírusinfekciókról a szerzők nevében remélem sikerült hasznos aktuális ismereteket átnyújtani ezzel a tematikus BVSZ számmal.

Mindenkinek jó egészséget, vírusmenteséget kíván a szerkesztő

*prof. dr. Remenyik Éva*  
egyetemi tanár  
Bőrgyógyászati Klinika/Tanszék  
Debreceni Egyetem  
MDT vezetőségi tag

## COVID-19 bőrtünetei

### Cutaneous manifestations of COVID-19

NAGY GÉZA RÓBERT DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR., KEMÉNY LAJOS DR.  
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,  
Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Egyre nő az irodalomban a COVID-19 betegek körében kialakuló bőrtünetekről szóló beszámolók száma. A bőrtünetek klinikai megjelenése nagy diverzitást mutat. A jelen dolgozatban összefoglaljuk részben az irodalom, részben saját tapasztalatunk alapján a SARS-CoV-2 vírusfertőzés által okozott bőrtüneteket. A bőrtünetek pontos etiológiája nem ismert, de feltételezhető a maculopapulosus exanthe-  
ma, urticaria, erythema multiforme és vesiculosus bőrtüneteknél a SARS-CoV-2 mellett más kiváltó tényezők szerepe is, míg a vascularis eredetű laesioknál, mint például a chilblain-szerű bőrtünetek és retiform purpura, szorosabb asszociáció mutatkozik magával a vírusfertőzéssel. Ezen bőrtünetek segíthetik a tünetmentes egyén időbeni felismerését, illetve a COVID-19 klinikai lefolyásával kapcsolatban a bőrtüneteknek prognosztikai jelentősége is lehet.

#### Kulcsszavak:

**bőrtünetek – COVID – koronavírus –  
SARS-CoV-2**

#### SUMMARY

There has been increasing number of reports on the cutaneous manifestations of COVID-19 patients. The skin involvements in patients with COVID-19 demonstrate various clinical entities. In our article, we summarize these cutaneous manifestations based on the literature data and on our own experiences. While in inducing maculopapulosus exanthem, urticaria, erythema multiforme and vesicular lesions etiological factors other than SARS-COV-2 virus may play a role, vascular manifestations, such as chilblain-like lesions and retiform purpura, could have a more direct association with the virus. Cutaneous manifestation may help in identifying asymptomatic patients and could provide prognostic information on the clinical course of COVID-19.

#### Key words:

**COVID – cutaneous manifestations –  
coronavirus – SARS-CoV-2**

Az egészségügy jelenleg az egész világon harcol a robbanásszerűen terjedő 2019-es koronavírus-betegség (coronavirus disease 2019; COVID-19) ellen, melynek kiindulási fókuszpontja Wuhan, Kína volt. A betegségben kialakuló súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) terjedésével párhuzamosan számtalan kézirat került publikálásra, melyekben a fertőzés dinamikáját és heterogén tünettanát írják le és próbálják megmagyarázni a kialakuló tünetek pathomechanizmusát. A tüdőérintettség mellett leggyakrabban láz, köhögés, levertség, fejfájás, izom- és ízületi fájdalom, valamint az íz- és szaglászavar jellemző. Bár a betegség elsődlegesen légzőszervi érintettséggel jár, számos új közlemény hívja fel figyelmünket a bőrérzettség lehetőségére is. A bőrtüneteknek klinikai jelentősége lehet, a betegség klinikai diagnosztikájában különösen a minimális és enyhe tünetekkel rendelkező betegek esetében. Súlyosabb bőrtünetek a betegség súlyosabb lefolyására hívhatják fel a figyelmet. Összefoglaló kéziratunk elsődleges célja a COVID-19-asszociálta bőrtünetek jellegzetességeinek bemutatása. Eddigi, egyre

bővülő ismereteink alapján, mi a bőrtüneteket a SARS-CoV-2 fertőzés kapcsán két alcsoportra osztva tárgyaljuk, azok kialakulásának különböző mechanizmusai szerint: (1) COVID-19-re nem specifikus (azaz egyéb virális infekciókban is előforduló, esetleg a COVID-19 terápia kapcsán alkalmazott készítményekre adott adverz gyógyszer reakciók bőrtünetei) és (2) COVID-19-el szoros asszociációt mutató bőrtünetek.

#### COVID-19-re nem specifikus bőrtünetek

##### *Erythematous bőrtünetek*

A pandémia kezdetén az irodalomban a bőrtünetek említése elenyésző számban történt. Egy, a COVID-19 tüneteit összegző, nagy elemszámú közlemény (n=1099), mindössze két esetről tett említést a bőrtünetekről (1). Az idő előrehaladtával, azonban egyre nagyobb számban számolnak be bőrmanifesztációkról. A bőrtünetek klinikai képének változása is heterogén, ezért pontos felismerésük nehézséget jelenthet. Az irodalomban elsősorban esetismertetések kapcsán olvashatunk a bőrtünetekről,



feltehető, hogy a COVID-19 bőrmánifesztációk előfordulása sokkal gyakoribb, mint ahogy azt korábban gondoltuk. *Recalcati és mtsai* által vizsgált COVID-19-ben szenvedő betegek (n=88) mintegy 20.45%-nál (n=18) dokumentáltak bőrtüneteket, melyek 14 esetben maculopapulosus exanthema formájában nyilvánultak meg, elsősorban a törzs érintettségével (2). A szerzők megjegyzik, hogy a bőrtünetek intenzitása nem korrelált a COVID-19 súlyosságával és pár nap lefolyását követően elmúltak. Egy másik, nagyobb elemszámú (n=375) prospektív vizsgálatnál az esetek csaknem felénél (47%; n=176) alakult ki maculopapulosus exanthema, azonban kiemelő, hogy ebben a vizsgálatban egy standardizált tünetegyüttes alapján, COVID-19 gyanúsnak nyilvánított betegeket vontak be (3). Az egyik betegünkönél ugyancsak észlelt maculopapulosus bőrtüneteket az *1. a,b,c ábrán* szemléltetjük.

Egyéb erythematosus bőrtünetek közül a pityriasis rosea, Grover-kór szerű, valamint flexurális szimmetrikus gyógyszer-indukálta exanthemának (Symmetrical Drug-related Intertriginous Flexural Exanthema; SDRIFE) megfelelő bőrtünetek kerültek leírásra (4,5). Az esetek többségében a bőrmánifesztációk a COVID-19 panaszkör jelentkezését követően alakultak ki.

Fontos kiemelni azonban, hogy az etiopathológiához adverz gyógyszer reakciók is hozzájárulhatnak, melyről más vírusfertőzések kapcsán is olvashatunk, mint például az amoxicillin rash esetében (6). A COVID-19 pandémia során megfigyelt emelkedett számú gyógyszer allergiás reakciók felvetik a SARS-CoV-2 infekció szerepét is a

patogenezisben. A folyamathoz feltételezhetően nagyban hozzájárul az antivirális válasz kapcsán kialakuló proinflammatoros cytokin vihar, melyet a COVID-19 kapcsán széles körben megfigyeltek, bár a pontos mechanizmus jelenleg nem ismert (7). *Tamai és mtsai* által leírt egyik beteg esetében hat nappal a hydroxychloroquine és favipiravir terápia megkezdését követően alakultak ki maculopapulosus bőrtünetek, ugyanakkor a gyógyszer indukáló szerepét nem valószínűsítették, tekintettel arra, hogy terápiamódosítás nélkül szanálódtak a beteg bőrtünetei (8). Az etiopathológia tisztázását segítheti a kvalitatív vérvizsgálata, melyben az eosinophilia jelenléte a gyógyszerallergia fennállását támogatja. Ez esetben a COVID-19 lefolyását követően mérlegelendő a beteget gyógyszer szenzitiváció irányába is kivizsgálni (9).

### *Urticaria*

Ugyancsak a gyakoribb bőrtünetek közé sorolható az urticaria, melynek megjelenése a COVID-19 tüneteket megelőzően, azokkal egyidőben vagy később is kialakulhat (10,11). *Galván és mtsai* az esetek (n=375) 19%-ában (n=73) számoltak be urticaria fennállásáról (3). A SARS-CoV-2-asszociációt olyan esetriportok támogatják, ahol COVID-19-el kezelt betegeknél gyógyszer revízió nélkül, antihisztamin bevezetése mellett regrediáltak az urticák (12). Az urtica mutathat anuláris mintázatot, melyet *Amatore és mtsai* által dokumentált beteg esetében is láthatunk (13). A közölt esetenél gyógyszer indukáló szerepe nem merült fel a negatív anamnézisre való tekintettel. Az urticaria



*1. a,b,c ábra*

Generalizált maculopapulosus exanthema egy 25 éves férfi betegnél, akinek egy nappal a COVID-19 tüneteket (torokfájás és szaglászavar) követően jelentkeztek bőrtünetei. Az elvégzett SARS-CoV-2 PCR vizsgálata pozitív eredménnyel zárult.

mellett angioedema kialakulásáról is beszámolnak, mint prodromális tünet, megelőzve ezzel a COVID-19 tünetek jelentkezését (14).

#### *Erythema multiforme / Akut generalizált exanthematosus pustulosis / Stevens-Johnson syndroma*

Az erythema multiforme karakterű laesiók általában a COVID-19 tünetek megjelenését követően alakulnak ki. A gyógyszerek indukáló szerepe mellett a SARS-CoV-2 szerepe kérdéses, a bőrtünetek késői megjelenése tovább nehezíti az etiológia tisztázását. *Jiminez-Cauhe és mtsai* által dokumentált négy igazolt betegnél a COVID-19 tüneteket követően 16-24 nappal alakultak ki multiforme karakterű bőrtünetek, közülük háromnál szájnálkahártya érintettségre utaló panaszokkal (szájpádon macula és petechia) (15). Valamennyi betegnél a multiforme laesiók megjelenésekor COVID-19 tünetek már nem voltak, a kontroll SARS-CoV-2 PCR vizsgálatok is negatív eredménnyel zárultak. A gyógyszeres anamnézissel kapcsolatban a kézirat azonban nem ad információt. Mind a négy esetenél történt szövettani vizsgálat, mely az epidermisben spongiosist, tágult ereket, bennük jelentős mennyiségű neutrophilt, valamint erythrocyta extravasatiót írt le perivascularis lymphocytá infiltrációval (15).

Az akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) gyorsabb, az expozíciót követő 48 órán belüli kialakulása segítheti a gyógyszeres anamnézis szerint felmerülő kiváltó tényező pontosabb identifikálását (16). Kialakulását a COVID-19 kapcsán több publikációban is elsősorban a vírusinfekció kezelése során alkalmazott hydroxychloroquinnal hozzák összefüggésbe (17-19). Megemlítendő, hogy egy újabb, atípusos megjelenési tünettán is leírásra került, melyet generalizált pustulosis figurált erythema (GPFE) néven említenek (17). Az AGEP-pel ellentétben a GPFE később, akár 2-3 héttel a gyógyszer beszedését követően is kialakulhat, melynek indukálásában ugyancsak a COVID-19 kezelése miatt alkalmazott hydroxychloroquin szerepét feltételezik (20). A Stevens-Johnson syndroma (SJS) etiológiáját ugyancsak gyógyszeres eredetnek gondolják. *Davoodi és mtsai* által ismertetett 42 éves nőbetegnél, COVID-19 pneumonia miatt hydroxychloroquin és paracetamol megkezdését követően két nappal alakultak ki az SJS bőrtünetei, száj és genitális nyálkahártya érintettséggel. A hydroxychloroquin leváltását lopinavir és ritonavir kombinációra, valamint antihisztamin bevezetését követően azonban a bőrtünetek gyors szanálódását észlelték, így szisztémás kortikoszteroid bevezetésére nem került sor (21).

#### *Vesiculosus bőrtünetek*

Egy monocentrikus prospektív klinikai vizsgálat keretében *Fernandez-Nieto és mtsai* 24 betegnél elemezték a vesicularis bőrtünetek jellegzetességeit (22). Közleményükben a szerzők a bőrtünetek morfológiai

mintázatát diffúz polymorph (75%; n=18) és lokalizált monomorph (25%; n=6) elrendeződésűeknek írták le, utóbbinál kizárólag csak a törzs érintettsége volt megfigyelhető. Az esetek többségénél (79,2%; n=19) a bőrtünetek a COVID-19-es panaszokat követően alakultak ki, így a szerzők a bőrtünetek etiológiájában nem tartják valószínűnek a gyógyszeres eredetet, mely feltételezést más közlemény is támogat (23). Négy esetben történt a hólyagbennékből SARS-CoV-2 PCR vizsgálat, melyek azonban negatív eredménnyel zárultak.

*Llamas és mtsai* három igazolt COVID-19 beteg esetében végzett herpesvírus PCR vizsgálatot a hólyagbennékből, mely során az első betegnél herpes simplex-1, herpes simplex-6 és Epstein-Barr vírus, a második betegnél herpes simplex-1 és herpes simplex-7, míg a harmadiknál varicella zoster vírus került kimutatásra (24). Ezen eredmények a herpesvírus koinfekció, vagy reaktiválódás lehetőségét vetik fel, míg a SARS-CoV-2 pontos szerepe továbbra is kérdés tárgya.

#### *Telogen effluvium*

Egyre több kézirat kapcsán olvashatunk a COVID-19 lezajlását követően kialakuló akut telogen effluviumról is. A tünetek hátterében az infekció során kialakuló proinflammatoros cytokinek szerepeit feltételezhetjük, habár az infekcióval járó kifejezett pszichológiai stressz, konkomittáns gyógyszerek (hydroxychloroquine) esetleges hatásai sem zárhatóak ki. *Moreno-Arrones és mtsai* által végzett multicentrikus vizsgálat során dominálón a nőbetegek (78.5%; n=150) voltak érintve (25). A tünetek kialakulásának ideje hasonlóságot mutat az egyéb infekció-indukálta telogen effluviummal, a prognózis kedvező, spontán gyógyulás várható (25).

### **COVID-19-el szoros asszociációt mutató bőrtünetek**

#### *Retiform purpura*

A vascularis laesiók talán a második leggyakrabban leírt bőrtünetek a COVID-19 betegek körében, nagyon változatos klinikai mintázattal, melyeket a vírusinfekció lefolyásának súlyosságával is összefüggésbe hoznak. Ebből adódóan fontos annak is megkülönböztetése, hogy az adott bőrtünet valóban a COVID-19 következményének tartható vagy esetleg a vírusinfekcióból adódó komplikációk eredménye. Az irodalomban két fő entitás látszik kirajzolódni: míg a (1) retiform purpura súlyos vagy kritikus állapotú betegek körében fordul elő, addig a (2) Chilblain-szerű (avagy pernio-szerű) laesiók egy sokkal enyhébb klinikai lefolyásra jellemzőek (3,26). Fontos ugyanakkor figyelembe venni a retiform purpura klinikai evolúcióját, melynek megfelelően az irodalomban annak különböző stádiumait dokumentálják a COVID-19 kapcsán: livedo reticularis, livedo racemosa, retiform purpura és végül a retiform necrosis. Mindezen bőrtünetek



2. a,b ábra

Chilblain-szerű (pernio) laesiók egy 23 éves COVID-19 pozitív nőbeteg lábain, akinek bőrtünetei hideg-expozíciótól függetlenül alakultak ki. COVID-19-re típusos tüneteket nem észlelt magán.

a COVID-19 coagulopathia jelentőségére világítanak rá. *Bosch-Amate és mtsai* egy 79 éves nőbeteg esetében a retiform purpuráknak megfelelően cutan microthrombosit találtak, illetve pulmonális embólia is kialakult a betegnél, macrothrombosis kapcsán (27).

#### *Chilblain-szerű laesio*

A chilblain-szerű bőrtüneteket elsősorban a benignusabb klinikai lefolyást mutató COVID-19 betegek körében írják le, mely a retiform purpurától eltérő patomechanizmust sugall (28). A SARS-CoV-2 etiológiáját támogatja, hogy az idiopathiás (azaz hideg-indukálta) pernioval ellentétben az a meleg évszakokban is kialakulhat, predisponáló tényezők nélkül. Ebből adódóan a bőrtünetet több kézirat is a „COVID lábujjak” elnevezéssel említi. *Magro és mtsai* az általuk végzett vizsgálatok alapján a chilblain-szerű laesio és a retiform purpura közötti patofiziológiai különbséget az eltérő I-es típusú interferon válasszal magyarázzák (29). A chilblain-szerű bőrtünetek morfológiáját a 2. a,b ábrán szemléltetjük egy betegünk kapcsán.

### Megbeszélés

A COVID-19-el asszociált bőrtünetek eltérő morfológiai megjelenése és kevert etiopathológiai háttere tovább nehezíti a bőrtünetek megfelelő identifikálását és dokumentálását. A magas diverzitás miatt a nagyobb elemszámú vizsgálatok kivitelezése is problematikus, melynél a betegpopulációk standardizálása külön kihívást jelent.

Az etiopathológia szempontjából a SARS-CoV-2 szerepe mellett a herpesvírus koinfekció vagy reaktiváció és a COVID-19 terápia során alkalmazott gyógyszerekre adott adverz reakciók emelendők ki. Ezen folyamatok pontos mechanizmusa jelenleg is tisztázatlan, illetve a SARS-CoV-2 konkrét funkciója is kérdéses, mely megértését az általa okozott cytokin vihar komplexitása nehezíti. Az

urticaria kapcsán, ahogy azt egyéb vírusinfekciók esetében is feltételezik, a SARS-CoV-2 ellenes IgM és IgG valamint a hízósejteken levő IgE keresztreakciója is felmerül, mint a hízósejt degranulációt kiváltó ok (30).

Jelenleg a legerősebb asszociációt a vascularis laesiók esetében láthatjuk, melyek egyben korrelációt is mutatnak a COVID-19 súlyosságával. Míg a chilblain-szerű laesiók esetében egy robosztusabb T-sejtes és I-es típusú interferonban gazdag immunválasz figyelhető meg, mely limitálja a kezdeti vírusreplikációt, addig a retiform purpuránál ez a válasz inadekvát, ami extenzív komplement aktivációhoz és hypercoagulációs állapothoz vezethet (28).

Habár ismereteink napi szinten bővülnek, számtalan további vizsgálatra van szükségünk a fenti tünetek patofiziológiájának megértéséhez. Egyelőre azonban úgy tűnik, hogy több bőrtünet differenciáldiagnosztikája esetében is gondolnunk kell a COVID-19 infekció lehetőségére.

#### IRODALOM

- 1 *Guan W., Ni Z., Hu Y. és mtsai.*: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* (2020) 382(18), 1708–20.
- 2 *Recalcati S.*: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(5), 212–3.
- 3 *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(1), 71–7.
- 4 *Sachdeva M., Gianotti R., Shah M. és mtsai.*: Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* (2020) 98(2), 75–81.
- 5 *Mahé A., Birckel E., Krieger S. és mtsai.*: A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(6), 241–e290.
- 6 *Mori F., Fili L., Barni S. és mtsai.*: Sensitization to amoxicillin/clavulanic acid may underlie severe rashes in children treated



- for infectious mononucleosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2019) 7(2), 728–31.
- 7 Mehta P., McAuley D.F., Brown M. és mtsai.: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* (2020) 395(10229), 1033–4.
  - 8 Tamai M., Maekawa A., Goto N. és mtsai.: Three cases of COVID-19 patients presenting with erythema. *J Dermatol.* (2020) 47(10), 1175–8.
  - 9 Rosell-Díaz A.M., Mateos-Mayo A., Nieto-Benito L.M. és mtsai.: Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(10), 561–3.
  - 10 Henry D., Ackerman M., Sancelme E. és mtsai.: Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(6), 244–5.
  - 11 Quintana-Castanedo L., Feito-Rodríguez M., Valero-López I. és mtsai.: Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Reports.* (2020) 6(6), 498–9.
  - 12 Gunawan C., Angela A., Widysanto A.: Urticarial eruption in coronavirus disease 2019 infection: a case report in Tangerang, Indonesia. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(8), 372–3.
  - 13 Amatore F., Macagno N., Mailhe M. és mtsai.: SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(7), 304–5.
  - 14 Hassan K.: Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* (2020) 13(7), 236981.
  - 15 Jimenez-Cauhe J., Ortega-Quijano D., Carretero-Barrio I. és mtsai.: Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol* (2020) 45(7), 892–5.
  - 16 Szatkowski J., Schwartz R.A.: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 73(5), 843–8.
  - 17 Schwartz R.A., Janniger C.K.: Generalized pustular figurate erythema: A newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther.* (2020) 33(3), 13380.
  - 18 Coleman I., Ruiz G., Brahmhatt S., Ackerman L.: Acute generalized exanthematous pustulosis and Stevens-Johnson syndrome overlap due to hydroxychloroquine: a case report. *J Med Case Rep.* (2020) 14(1), 14–7.
  - 19 Robustelli T. E., Vezzoli P., Carugno A. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions induced by Hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(9), 457–9.
  - 20 Abadías-Granado I., Palma-Ruiz A.M., Cerro P.A. és mtsai.: Generalized pustular figurate erythema first report in two COVID-19 patients on hydroxychloroquine. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 35(1), 5–7.
  - 21 Davoodi L., Jafarpour H., Kazeminejad A. és mtsai.: Hydroxychloroquine-induced Stevens–Johnson syndrome in COVID-19: a rare case report. *Oxford Med Case Reports.* (2020) 6, 193–5.
  - 22 Fernandez-Nieto D., Ortega-Quijano D., Jimenez-Cauhe J. és mtsai.: Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* (2020) 45(7), 872–5.
  - 23 Marzano A.V., 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(1), 280–5.
  - 24 Llamas-Velasco M., Rodríguez-Jiménez P., Chicharro P. és mtsai.: Reply to “Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients”: To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83(3), 253–4.
  - 25 Moreno-Arrones O., Lobato-Berezo A., Gomez-Zubiaur A. és mtsai.: SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2021) 35(3), 181-3.
  - 26 Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B. és mtsai.: Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83(2), 486–92.
  - 27 Bosch-Amate X., Giavedoni P., Podlipnik S. és mtsai.: Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34(10), 548–9.
  - 28 Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B. és mtsai.: The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* (2020) 83(4), 1118–29.
  - 29 Magro C.M., Mulvey J.J., Laurence J. és mtsai.: The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated pernio and thrombotic retiform purpura: a case series. *Br J Dermatol.* (2021) 184(1), 141–50.
  - 30 Zhao Q., Fang X., Pang Z. és mtsai.: COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* (2020) 34(11), 2505–10.

Érkezett: 2021.02.01.

Közlésre elfogadva: 2021.03.17.

## A HIV és venereás koinfekciók előfordulási gyakorisága az Országos STD Centrumban, a bőrgyógyász-venerológus feladatai

### Prevalence of HIV and venereal co-infections in the Hungarian National STD Center, the role of dermatovenerologists'

MIHALIK NOÉMI DR.<sup>1</sup>, TAMÁSI BÉLA DR.<sup>1</sup>, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.<sup>1</sup>, HERCZEG LÍVIA DR.<sup>1</sup>, SZLÁVIK JÁNOS DR.<sup>2</sup>, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.<sup>1</sup>, TÓTH BÉLA DR.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>  
Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Magyarországon a regisztrált Humán Immundeficiencia Vírus (HIV) - fertőzöttek száma folyamatosan emelkedik, azonban az antiretrovirális terápiának (ART) köszönhetően az Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) okozta halálozások száma stagnál. Változatlan probléma a fertőzés késői stádiumban történő verifikációja, valamint gyakran fordul elő HIV-fertőzéshez társult venereás koinfekció. A szerzők ismertetik a 2015.01.01- 2020.12.31. között a HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis és HIV-lymphogranuloma venereum koinfekciók előfordulási gyakoriságát az Országos STD Centrumban.

#### Kulcsszavak:

HIV-fertőzés – koinfekciók – gonorrhoea – syphilis – neurosyphilis – LGV

#### SUMMARY

Incidence of HIV-infection is increasing in Hungary, due to antiretroviral therapy AIDS related mortality remained low. Delayed diagnosis of HIV infection remains a challenge, co-infection of HIV and other STIs is common. Authors present here the prevalence of HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis and HIV-lymphogranuloma venereum coinfections in the Hungarian National STD Center among 01.01.2015-31.12.2020.

#### Key words:

HIV infection – co-infection – gonorrhoea, – syphilis – neurosyphilis – LGV

A szexuálisan terjedő infekciók (STI-k) megnövelik a HIV-fertőzés esélyét, és ugyancsak megnövelik a HIV-fertőzöttek fertőzőképességét. Egyre gyakoribb a HIV és egyéb STI együttes előfordulása, amely az antiretrovirális terápia (ART) bevezetésétől kezdve észlelhető, egyrészt a javuló életminőség, csökkenő mortalitás, másrészt a magas rizikójú viselkedésformák megjelenésének köszönhetően (1). Hasonló tendencia Magyarországon is észlelhető. A koinfekciók rosszabb prognózist, eltérő, súlyosabb klinikai képet okozhatnak (2).

A szerzők célkitűzése a bőrgyógyász-venerológus szakma feladatainak összefoglalása a HIV és venereás koinfekciók vonatkozásában, valamint az utóbbi hat évben az Országos STD Centrumban diagnosztizált HIV-fertőzéshez társuló gonorrhoea, syphilis, neurosyphilis és lymphogranuloma venereum fertőzések gyakoriságának meghatározása.

#### Anyag és módszer

A szerzők retrospektív módon, a Medsol adatai alapján vizsgálták a HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis és HIV-lymphogranuloma venereum (LGV) koinfekciók prevalenciáját az Országos STD Centrumban 2015. január 1. - 2020. december 31. között.

A diagnózisokat intézetünk Mikrobiológiai Laboratóriumában állították fel. A gonorrhoea diagnózisa tenyésztés (VCA3 agar (Biomérieux, Budapest, Hungary) és PVX csokoládé agar (Biomérieux, Budapest, Hungary) és PCR (Anyplex™ II STI-7 Detection, Seegene) módszerrel történt férfi beteg esetében urethraból, pharynxból és anusból, nőbeteg esetében urethraból, cervixből, pharynxból és anusból vett mintavétel után.

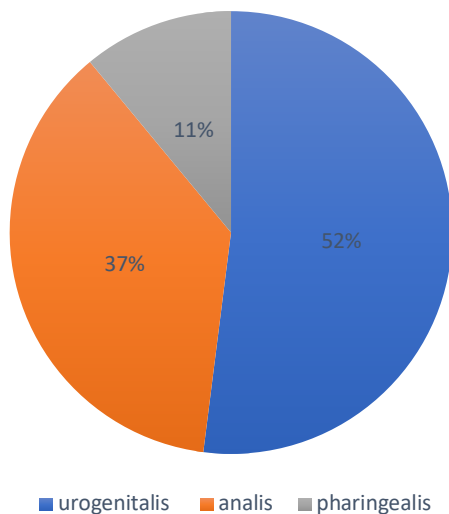
Syphilis diagnózis felállítása szerológiai tesztek (szűrőtesztként titrált RPR (IMMUTREP® RPR), TP ELISA (DiaSorin® ETI-Treponema plus; Biomedica Hungary, LTD), TPPA teszt (Serodia®

TP-PA; MAST Diagnostica), vagy TPHA teszt (IMMUTREP® TPHA) eredménye alapján történt.

Neurosyphilis diagnóza a liquor cerebrospinalis laboratóriumi vizsgálata (sejtszám, fehérje, VDRL és TPPA (Serodia® TP-PA; MAST Diagnostica)) lett felállítva.

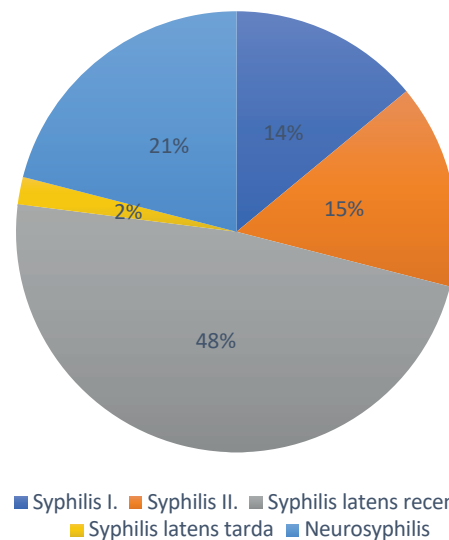
Az LGV diagnózisát az urethraból, anusból, genitális fekélyből illetve nyirokcsomóból vett minta *Chlamydia trachomatis* PCR vizsgálat (Anyplex™ II STI-7 Detection, Seegene) eredménye alapján állítottuk fel, melynek verifikálása és szerotípus meghatározása (L1-3 szerotípus) a Nemzeti Népegészségügyi Központ, Bakteriológiai, Mikológiai és Parazitológiai Laboratóriumi Osztályán történt.

A HIV-fertőzés diagnóza szerológiai tesztek alapján történt (Anti-HIV Ab/Ag ELISA (Biomereux, Vironostika®), a pozitív minták verifikálása HIV1/2 Western blot módszerrel történt



1. ábra

A gonorrhoea fertőzés lokalizációja a HIV-gonorrhoea koinfekció esetén 2015.01.01-2020.12.31 között az Országos STD Centrumban



2. ábra

A syphilis fertőzés stádiuma a diagnózis felállításakor HIV-syphilis koinfekció esetén 2015.01.01-2020.12.31 között az Országos STD Centrumban

(GENSCREEN HIV 1/2, MUREX HIV Ag/Ab, HIV UNIFORM II Ag/Ab, Inno-VIA HIV I/II Score, Immunfluorescencia HIV 1, Genscreen Ultra HIV Ag-Ab, BioRad®) a Nemzeti Népegészségügyi Központ, Viroológiai Laboratóriumi Osztályán.

## Eredmények

2015. január 1. – 2020. december 31. közötti időszakban az Országos STD Centrumban összesen 726 esetben diagnosztizáltunk HIV-fertőzéshez társultan venereás koinfekciót.

A vizsgált periódus alatt 1484 esetben igazoltunk

	HIV+gonorrhoea	HIV+syphilis	HIV+neurosyphilis	HIV+LGV
2015	10	43	4	2
2016	16	52	16	3
2017	16	80	20	8
2018	48	54	8	13
2019	50	83	9	16
2020	76	86	5	8
<b>Összesen (n=726)</b>	<b>216</b>	<b>398</b>	<b>62</b>	<b>80</b>

1. táblázat

A HIV-gonorrhoea, HIV-syphilis, HIV-neurosyphilis és HIV-LGV koinfekciók előfordulási gyakorisága 2015.01.01-2020.12.31 között az Országos STD Centrumban

gonorrhoea fertőzést, melyből 216 eset társult HIV-fertőzéshez. (1. táblázat) A HIV-gonorrhoea koinfekciók gyakorisága évről évre emelkedett. A gonorrhoea fertőzések legnagyobb arányban az urethraból kerültek diagnosztizálásra a HIV szeropozitív betegcsoportban, ezt követte gyakoriságban a végbél és torok érintettsége (1. ábra).

Az elmúlt hat évben (2015-2020) összesen 1516 esetben diagnosztizáltunk syphilis fertőzést, mely közül 398 eset HIV szeropozitivitással társult. A HIV-syphilis koinfekciók gyakorisága évről évre emelkedett. (1. táblázat) A HIV szeropozitív betegek 48%-a syphilis latens recens stádiumba tartozott a syphilis fertőzés diagnózisának felállításakor (2. ábra). Neurosyphilis 112 esetben diagnosztizáltunk, HIV-neurosyphilis koinfekció diagnózisát 62/112 esetben állítottuk fel. A neurosyphilis fertőzések száma nem emelkedett a vizsgált időszak alatt a HIV-fertőzött betegcsoportban (1. táblázat).

Az Országos STD Centrumban hat év alatt 73 esetben állítottuk fel lymphogranuloma venereum diagnózisát, mely közül 50 eset igazolódott HIV szeropozitív betegben (1. táblázat). Jellemző tünet a proctitis volt.

## Megbeszélés

Magyarországon a legtöbb HIV-fertőzés a Men Who Have Sex With Men (MSM) populációban kerül diagnosztizálásra (3), a vizsgálatban diagnosztizált koinfekciók nagyobb hányada is a férfiak köréből került ki. Az érintett populációban az ART bevezetésével gyakoribbá váltak a magas rizikójú magatartásformák, ezért gyakrabban találkozunk a HIV és egyéb venereás fertőzések együttes előfordulásával (1). 2015. előtt a bőrgyógyász-venerológus szakorvosok feladatkörébe, a nemi úton terjedő fertőzések ellátásán túl, beletartozott a még nem súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött beteg gondozása. Ez a vírus kópiaszám és az immunrendszer állapotát meghatározó CD4+ T sejtszám rendszeres monitorozásával történt. A klinikai tünetek, az emelkedő víruskópia szám és a CD4+ T sejtszám 350/mm<sup>3</sup> alá csökkenésekor a HIV szeropozitív beteg további gondozása és ART megkezdése az infektológus szakorvosok feladata volt (4).

2015. óta a HIV-fertőzés verifikációját követően javasolt az ART azonnali megkezdése a CD4+ T-lymphocytá számától függetlenül, a HIV-fertőzéshez kötött morbiditás, mortalitás és a fertőzés átvitelének csökkentése céljából (5). Statisztikai adatok alapján napjainkban jellemzően 5-14 nap telik el a HIV-fertőzés diagnózisának felállításától az ART bevezetéséig (6).

A hatályos jogszabály szerint a HIV-fertőzöttek gondozására a Semmelweis Egyetem, Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika is jogosult, azonban a kedvezményes gyógyszerfelírásra csak a Dél-pesti Centrumkórházban és a vidéki decentrumokban van lehetőség, így a HIV-fertőzött páciensek kezelése a diagnózis felállításától kezdve az infektológus szakorvosok feladata lett, a betegek venereás infekciónak diagnosztizálása, kezelése és utógondozása

viszont továbbra is a bőrgyógyász-venerológusok feladata maradt (7, 8).

Bármely STI koinfekció, főként a fekélyképződéssel járó betegségek, a barrierfunkciók sérülése miatt többszörös rizikót jelentenek a HIV akvirálására (9). A nem-ulceratív STI-k, a genitális nyálkahártya lokális gyulladása és emelkedett citokinszint miatt is növelik a HIV átvitelének valószínűségét, növelve a HIV szeropozitívok fertőzőképességét, és a nem fertőzöttek hajlamát a HIV-vel való fertőzésre (10). Ezzel párhuzamosan az egyéb STI-k (syphilis, neurosyphilis) lefolyását, szövődményeit a HIV-fertőzés befolyásolhatja kedvezőtlenül (11).

Bár irodalmi adatok alapján a gonorrhoea az egyik leggyakoribb bakteriális STI HIV-fertőzöttek esetében (12), a prevalencia a vizsgált hatéves időperiódusban elmaradt a HIV-syphilis koinfekció prevalenciájától az Országos STD centrumban (216 illetve 398 eset).

HIV-gonorrhoea tünetes infekció esetén a HIV transzmissziós rátája megemelkedik. A klasszikus gonorrhoea fertőzés tünetei (dysuria, gennyes váladékozás az urethraból) nem különböztek a HIV szeropozitív betegcsoportban a HIV szeronegatívhoz képest. A rectalis gonorrhoea gyakorisága elmarad az urogenitális gonorrhoea fertőzések gyakoriságához képest a HIV-fertőzöttek esetében (13), mely igaz az általunk vizsgált betegek esetében is. A mikrobiológiai szűrővizsgálatok (tenyésztés és PCR vizsgálat) elengedhetetlenek a rectum- és a pharynx gonorrhoea esetek felderítésében, mivel ezek nagy része tünetmentes formában zajlik (13). Az aktuális szakmai irányelvek évente legalább egyszer javasolják a HIV szeropozitív betegek szűrését gonorrhoea irányába (14).

A vizsgált hat év alatt a HIV-syphilis társulása volt a leggyakoribb (398 eset). A legtöbb eset syphilis latens recens stádiumban kerül bejelentésre a HIV-fertőzött betegek esetében is (15). A HIV-fertőzés elősegíti a syphilis átvitelét, befolyásolja mind a syphilis klinikai képét, mind a kezelésre adott választ (16). HIV-fertőzötteknél, a kialakuló immundeficiencia miatt, a syphilis stádiumai klinikailag és szerológiaiilag atípusos formában jelenhetnek meg (17). Syphilis primer stádiumában a primer affekció fájdalmas lehet, kiterjedtebb, nehezebben gyógyul. Syphilis szekunder stádiumában jelentkezhet granulomatosus, nekrotizáló variáns (17). Lues maligna tüneteivel egy esetben találkoztunk (18). Ebben a stádiumban gyorsabb lehet a progresszió (korai terciarizmus, lues galoppans), gummatosus és tuberosus tünetekkel (19). A diagnózis felállítása a klinikai kép mellett a szerológiai tesztek (titrált RPR, TPPA, TP ELISA) alapján történik a HIV-fertőzés tényétől függetlenül. A syphilis szerológiai tesztek értelmezése gyakran kihívást jelent HIV szeropozitív betegek esetében, gyakori az álpozitív, álnegatív eredmény és a késői szerokonverzió (20). Álnegatív esetben szükséges a kórokozó direkt kimutatása sötétlátóteres mikroszkóppal vagy PCR vizsgálattal, illetve a szövettani vizsgálat (21).

A diagnosztizált 398 HIV-syphilis koinfekción felül 62 esetben érintette az idegrendszert is a *T. pallidum*



fertőzés. Az utóbbi években a bejelentett neurosyphilis esetek számának szignifikáns emelkedése észlelhető Magyarországon (15). A HIV és syphilis koinfekció esetén gyakoribb a neurosyphilis kialakulása. HIV-fertőzöttekben kezeletlen syphilises fertőzés esetén a neurosyphilis 23,5%-os eséllyel alakul ki, míg a syphilis monoinfekcióban ez az arány alig éri el a 10%-ot (22).

A HIV-fertőzöttek központi idegrendszeri érintettségének prognózisa nem teljesen tisztázott: az ART hatására normalizálódó CD4+ T lymphocytaszám ellenére is várható a neurosyphilis agresszív lefolyása (23, 24).

Neurosyphilis diagnózis felállítása a liquor laboratóriumi vizsgálata (sejtszám, fehérje) és szerológiai vizsgálata (VDRL, TPPA) alapján lehetséges. A HIV-fertőzött betegeknél magasabb a neurosyphilis kialakulásának esélye (25), ezért komplett klinikai vizsgálat (neurológiai, szemészeti, fülészeti) javasolt minden HIV szeropozitív betegnél, akinél a syphilis fertőzés igazolódott. Lumbálpunkciót minden olyan esetben javasolt elvégezni, ahol a tünetek alapján felmerül neurológiai érintettség, illetve ha a beteg syphilis tertier stádiumában került diagnosztizálásra. Neurológiai tünetek hiányában súlyos immundefektus (CD4+ T sejtszám  $\leq 350/\text{mm}^3$ ) és/vagy VDRL/RPR titer  $>1:32$  esetén javasolt a lumbálpunkció elvégzése HIV-fertőzött betegek esetében, különösen késői syphilis esetén (30).

LGV fertőzés Európában, így Magyarországon is az MSM populációt érinti, gyakoribb a HIV szeropozitív MSM betegeknél (15). A HIV-pozitív szerostatusz szignifikáns asszociációt mutat a rectalis *Chlamydia trachomatis* (D-K) és (L1-2-3) szerotípusának hordozásával is (13). A vizsgált periódusban minden betegünk tünetes volt (mucopurulens váladékozással járó, fájdalmas proctitis, perianalis ulceratio), habár irodalmi adatok alapján az esetek 5-25%-a tünetmentes is lehet (26,27). Magyarországon is az L2b szerovariáns volt a leggyakoribb diagnosztizált kórokozó (28).

A gonorrhoea, syphilis, neurosyphilis és LGV ajánlott kezelése megegyezik HIV szeropozitív és szeronegatív betegek esetében (29,30,31).

## Összefoglalás

A WHO országaiban, ahogy Magyarországon is továbbra is vezető egészségügyi probléma a HIV-fertőzöttek számának emelkedése. Az Országos STD Centrumban a vizsgált hatéves periódusban 228 esetben állítottuk fel a HIV fertőzés diagnózisát. Férfiak, főleg az MSM populáció érintett.

A bőrgyógyász-venerológus szakmának kiemelkedő szerepe van a HIV-fertőzéshez társuló bőrtünetek korai felismerésében, gyakoribb és célzott HIV-szűrővizsgálatok felajánlásában, valamint a HIV-fertőzöttek venerológiai ellátásában.

A szexuálisan terjedő betegségek elleni eredményes fellépésben fontos szerepe van az együttes fertőzések felismerésének. A HIV és gonorrhoea társulásakor elengedhetetlen a pharynx és anus szűrése, ahol a fertőzés

gyakran tünetmentes. HIV és syphilis társulásakor figyelni kell az álnegatív eredményekre. A neurosyphilis gyakrabban fordul elő HIV szeropozitív betegeknél. A lumbálpunkció elvégzése mindig javasolt syphilis szerológia pozitívítása esetén, amennyiben a betegnek neurológiai/szemészeti/fülészeti tünete is van, illetve syphilis tertier stádiumában. A *Chlamydia trachomatis* L1-2-3 szerotípus szignifikánsan gyakrabban fordul elő a HIV fertőzöttek anális mintáiban, ezért az anális *Chlamydia trachomatis* valamint LGV PCR elvégzése javasolt HIV szeropozitív betegek végbéltáji panaszai esetén. HIV-fertőzött populációban nagyon magas a más STI kórokozóval történő reinfekció gyakorisága is.

A primer prevenció a legfontosabb eszköz a venerológusok kezében, amely a felvilágosítás, biztonságos szexuális életre való neveléssel megelőzheti a további STI-fertőzéseket és adott esetben a HIV-fertőzés továbbterjedését. Szekunder prevenció részeként elengedhetetlenek a célzott és komplex szűrővizsgálatok, tekintettel a HIV és egyéb venereás fertőzések gyakori társulására. A fertőzések transzmissziójának megakadályozásában pedig alapvető fontosságú a kontaktuskutatás, a fertőző betegek felderítése, a fertőzési lánc megszakítása.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Balla Eszternek és munkatársainak (Nemzeti Népegészségügyi Központ, Bakteriológiai, Mikológiai és Parazitológiai Laboratóriumi Osztály Országos Epidemiológiai Központ.) az LGV PCR-ek elvégzéséért és az LGV törzsek szerotípus meghatározásáért, valamint dr. Mezei Máriának és munkatársainak (Nemzeti Népegészségügyi Központ, Virologiai Laboratóriumi Osztály) a HIV-pozitív minták verifikálásért.

## IRODALOM

1. Cohen MS, Council OD, Chen JS.: Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc.* (2019) 22 (6):e25355.
2. Marschalkó M, Pónyai K, Kárpáti S.: Sexually transmitted coinfections. HIV coinfections. *Orv Hetil.* (2015) 156(1), 4-9.
3. [https://www.antsz.hu/felso\\_menu/temaink/jarvany/hivaid/s/HIV\\_adatok/HIV\\_2019\\_eves](https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/hivaid/s/HIV_adatok/HIV_2019_eves)
4. Bánhegyi D, Szlávik J.: Kezelési útmutató a human immunodeficiencia vírussal (HIV) fertőzött felnőttek antiretrovirális kezelésére és opportunista infekcióinak primer és szekunder kemoprofilaxisára, Budapest, 2004 (jegyzet)
5. García-Deltoro M.: Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. *AIDS Rev.* (2019) 21(2), 55-64.
6. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaid-surveillance-europe-2019-2018-data>
7. [http://neak.gov.hu/data/cms1028149/EU\\_kiemelt\\_tamogatasi\\_lista\\_2021\\_02\\_01.pdf](http://neak.gov.hu/data/cms1028149/EU_kiemelt_tamogatasi_lista_2021_02_01.pdf)
8. 18/2002. (XII. 28.) ESZCSM rendelet
9. Salado-Rasmussen K.: Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. *Dan Med J.* (2015), 62(12), B5176.
10. Cohen, M. S.: Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet*, (1998) 351(3), 5-7.

11. *Pialoux G, Vimont S, Moulignier A és mtsai.*: Effect of HIV infection on the course of syphilis. *AIDS Rev.* (2008) *10*(2), 85-92.
12. *Tuddenham S, Ghanem KG, Gebo KA és mtsai.*: Gonorrhoea and chlamydia in persons with HIV: number needed to screen. *Sex Transm Infect.* (2019) *95*(5), 322-327.
13. *Abigail Norris Turner, Patricia Carr Reese, Melissa Ervin és mtsai.*: HIV, rectal chlamydia and rectal gonorrhoea in men who have sex with men attending an STD clinic in a midwestern US city. *Sex Transm Dis.* (2013) *40*(6), 10.
14. <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/sexually-transmitted-diseases/std-refugee-health-guidelines.pdf>
15. [https://www.antsz.hu/data/cms96762/OSAP\\_STD\\_2019\\_honlapra.pdf](https://www.antsz.hu/data/cms96762/OSAP_STD_2019_honlapra.pdf)
16. *Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A és mtsai.*: Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med.* (2009) *20*(1), 9-13.
17. *Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.*: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 160-180. 2.
18. *Brunner A, Bánvölgyi A, Tamási B és mtsai.*: Lues maligna (noduloulceratív szifilisz) HIV fertőzött betegen. *Bőrgyógyászat Venerológiai Szemle* (2019) *95*(4), 178-182.
19. *Sammel, S. C., Niedermeier, A., Bogner, J és mtsai.*: Unusual faces of syphilis. *Hautarzt.* (2012) *63*(5), 415-422.
20. *Arando M, Mota-Foix M, Armegol P és mtsai.*: Serological evolution in early syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* (2019) *37*(3), 183-186.
21. *Körber A., Dissemond J., Lehnen M és mtsai.*: Syphilis bei HIV-Koinfektion. *JDDG* (2004) *2*, 833-840
22. *Pónyai K., Ostorházi E., Mihalik N és mtsai.*: Syphilis and HIV coinfection – Hungarian Sexually Transmitted Infection Centre experience between 2005 and 2013. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, (2013) *60*(3), 247-259
23. *Haule A, Msemwa B, Mgaya E és mtsai.*: Prevalence of syphilis, neurosyphilis and associated factors in a cross-sectional analysis of HIV infected patients attending Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *BMC Public Health.* (2020) *20*(1), 1862.
24. *Tóth, V., Hornyák, Cs., Kovács, T és mtsai.*: Meningovascular neurosyphilis as the cause of ischemic cerebrovascular disease in a young man. [Meningovascularis neurosyphilis miatti fiatalkori ischaemiás cerebrovascularis betegség.] *Orv. Hetil.*, (2011) *152*(19), 763-767.
25. *Hobbs E, Vera JH, Marks M és mtsai.*: Neurosyphilis in patients with HIV. *Pract Neurol.* 2018 Jun; *18*(3), 211-218.
26. *Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H és mtsai.*: Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2010)
27. *de Vrieze NH, Rooijen M, Speksnijder AGCL és mtsai.*: Urethral lymphogranuloma venereum infections in men with anorectal lymphogranuloma venereum and their partners: the missing link in the current epidemic? *Sex Transm Dis.* (2013) *40*(8), 607-8
28. *Bánvölgyi A, Balla E, Bognár P és mtsai.*: Lymphogranuloma venereum: the first Hungarian cases. *Orv Hetil.* (2015) *4*, 156(1)
29. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/10/IUSTI-Gonorrhoea-2020.pdf>
30. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/11/2020-Syphilis-guideline.pdf>
31. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/IUSTILGVguideline2019.pdf>

Érkezett: 2021.02.15.

Közlésre elfogadva: 2021.03.18.

# A herpes simplex vírusinfekció korszpecifikus előfordulása a klinikai megjelenés tükrében

## Age-specific incidence of herpes simplex infection in the light of clinical appearance

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR.\*, RÓZSA ANNAMÁRIA DR.\*, GYULAI ROLLAND DR.  
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A herpes simplex vírus (HSV) fertőzés gyermek- és felnőttkorban egyaránt rendkívül gyakori infekció. A HSV két szerotípusa; a HSV-1 főként orolabiális-, a HSV-2 az anogenitális régióban okoz tüneteket. Az elmúlt évtizedekben a két szerotípus anatómiai területhez tartozó predilekciós jelentősége évről évre átalakulóban van. A genitális fertőzésekben egyre nagyobb a HSV-1 aránya, emellett a HSV-1 elsődleges akvirálása az elmúlt években a gyermekkori időszak helyett egyre inkább a fiatal felnőttkor felé tolódik. A fertőzés terjesztésében a tünetmentes fertőződés és fertőzőképesség döntő jelentőségű. A HSV infekció során kialakuló vesiculák maradványaként legtöbbször erodált, pörkkel fedett léziókat látunk, amelyek az érintett régiókban különféle differenciál diagnosztikai problémát jelenthetnek. A diagnózis mielőbbi felállítása és a súlyos esetek adekvát terápiájának megkezdése, csakúgy mint a recidiváló tünetek szuppresszív kezelése kiemelt fontosságú. Nagy intenzitással folynak klinikai vizsgálatok új, hatékonyabb antivirális készítmények kifejlesztésére, a HSV elleni vakcináció megoldást jelentene a látens fertőzések prevenciójában, a transzmisszió és reaktiváció megakadályozásában. A szerzők a HSV jellemzőit, korszpecifikus klinikai megjelenési formáit, differenciál diagnosztikai problémáit és adekvát kezelési stratégiáit mutatják be közleményükben.*

### Kulcsszavak:

**HSV-1 – HSV-2 – tünetmentes vírusürítés – klinikai formák – terápia**

### SUMMARY

*Herpes simplex virus (HSV) infection is extremely common in both children and adults. HSV has two serotypes, HSV-1 primarily causes orolabial while HSV-2 anogenital symptoms. In recent decades there has been a change in the predilection to affected anatomical regions in both serotypes, participation of HSV-1 serotype in genital infections is increasing.*

*The primary acquisition of HSV-1 has increasingly shifted from early childhood to young adulthood over the past years. Asymptomatic infection and virulence factors are crucial in the spread of the virus. Cutaneous symptoms, erosions and crusted lesions after vesicular stage present various differential diagnostic problems in the involved regions. Early diagnosis and timely adequate therapy in serious cases are essential as well as suppressive treatment of recurrent symptoms. Several clinical trials are underway to develop more effective antivirals. Vaccination against HSV would be a key to prevent latent infections, transmission and reactivation. The authors present characteristics of HSV, age-specific clinical manifestations, differential diagnostic problems and adequate treatment strategies.*

### Key words:

**HSV-1– HSV-2 – asymptomatic viral shedding – clinical symptoms – therapy**

### Rövidítések:

HSV - herpes simplex vírus,  
DNS - deoxiribonukleinsav,  
PCR - polymerase chain reaction,  
ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay,  
UV - ultraviola sugárzás,  
GH - gingivostomatitis herpetica,  
EM - erythema multiforme,

HAEM - herpes asszociált erythema multiforme,  
TEN - toxicus epidermális nekrolízis,  
HIV - Humán Immundeficiencia Vírus,  
AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome,  
SY - syphilis,  
AD - atópiás dermatitis,  
IFN - interferon,  
TSLP - thymic stromal lymphopoietin

Levelező szerző: Csernus Adriána Evelin dr., Rózsa Annamária dr.  
e-mail cím: csernus.adriana@pte.hu, rozsa.annamaria@pte.hu

\* a megjelölt szerzők a kéziratot megosztott első szerzőként jegyzik

A humán herpesvírus 1 és 2 (herpes simplex vírus 1 és 2; HSV-1, HSV-2) a herpesviridae család alfa-herpesvírus alcsoportjába tartozik. Ubiquiter jellegű vírusok, azaz a populáció nagy része fertőződik velük. A vírus a hám- és az idegsejteket fertőzi meg. HSV-1 és HSV-2 70%-ban mutat genetikai azonosságot (1). A vírus core tartalmazza a kettősszalú DNS genomot, amelyet a 162 kapszomerből és 6 vírusproteinből álló ikozahedrális szimmetria szerint rendeződött kapszid vesz körül. A HSV genom kb. 152 kB, amely legalább 84 különböző strukturális és nem strukturális fehérjét kódol (2). A kapszidon kívül helyezkedik el a vírusburok (envelop), amit 16 membránprotein alkot, amelyek közül 12 glikoprotein. A glikoproteinek segítik elő a vírus bejutását a gazdasejtbe. A burokkal rendelkező virionok mérete 150-200 nm átmérőjű, a burok nélküli partikuláké kb. 100 nm (1). A herpesvírusok az envelop glikoproteinjei révén kapcsolódnak a sejtek specifikus receptorjaihoz, majd a sejtek membránjával fúziót alkotva hatolnak be a sejtbe. A citoplazmában a kapszid leválik a core-ról, a DNS szabaddá válik és behatol a sejtmagba, majd megkezdődik a vírusgenom expressziója, fehérjék szintézise (nagyon korai, korai és késői fehérjék) és a vírus DNS replikációja. A vírus DNS szintéziséhez szükséges enzimeket, pl. timidin-kinázt, DNS-polimerázt a vírus DNS kódolja, így az antivirális terápia céljára felhasználhatók. A vírus DNS és kapszid összerendeződése a magban, az envelop felvétele a magmembránon való keresztülhaladással történik, majd a kész virionok elhagyják a gazdasejtet, amely elpusztul. A HSV fertőzött sejtekben citopátiás hatás alakul ki intranukleáris zárványokkal, a fertőzött sejtek gyakran többmagvú óriássejteket alkotnak.

A primer fertőzés a vírust ürítő egyénnel történő direkt kontaktus révén jön létre, általában cseppfertőzéssel,

közvetlen kontaktussal nyál útján, vagy a hólyagos, erodált, pörkkel fedett tünetek kontaminációja révén, valamint sok esetben a tünetmentes egyén által terjed. A fertőzöttek csak 1%-ában alakulnak ki klinikai tünetek, 99%-ban klinikailag tünetmentesen zajlik a fertőzés (3). A sejtekbe behatolt vírus lokálisan szaporodik, majd az itt lévő érzőideg végződéseken és a neuronok axonjain keresztül az érző idegrendszer ganglionjaiba vándorol, ahol a genom a sejtekben megtelepszik és latenciát alakít ki, ami egész életen át jelen van. A vírusgenom azonban bizonyos stimulusokra reaktiválódik, az axonokon keresztül a primer fertőzés helyére vándorol és ott szaporodik. Ilyen trigger faktor többek között a fizikai és emocionális stressz, UV sugárzás, láz, menstruáció, terhesség, immunszuppresszív állapot. A HSV fertőzést követően humorális és celluláris immunitás is kialakul, azonban ez nem akadályozza meg a reaktivációt. A rekuráló fertőzések rendszerint enyhébb tünetekkel zajlanak (4).

A tavalyi évben egy európai adatokat összesítő közleményben ismertetett adatok szerint a HSV-1 vírussal történő elsődleges fertőződés időpontja az elmúlt évtizedekben kitolódott. Korábban az emberi szervezet első találkozása a vírussal 6 hónapos kor és 5 éves kor közé volt tehető, döntően orális úton, 80%-ban tünetmentes formában (5). Az újabb európai metaanalitikus vizsgálatok alapján a HSV-1 szeroprevalencia az európai régióban csökkenő tendenciát mutat, szemben a genitális úton történő fertőződéssel, amely évente 1%-kal nő. A gyermekek 2/3-a a szexuálisan aktív életkort fertőződés nélkül éri el, ezáltal az elsődleges HSV-1 akvirálása fiatal felnőttkorban genitális úton következik be egyre nagyobb arányban (6).

A továbbiakban az egyes korcsoportokban (gyermek- és felnőttkori) jellegzetes HSV infekció különféle megjelenési formáit részletezzük (1. táblázat).

GYERMEKKOR	FELNŐTTKOR	VÍRUS	DIFFERENCIÁL DIAGNÓZIS
neonatólis herpes		HSV-1, HSV-2	
gingivostomatitis herpetica		HSV-1 (HSV-2)	aphtha, mononucleosis, kéz-láb-száj betegség, herpangina (coxsackie, echovirus), rekuráló aphthosis szindróma
herpeses pelenka dermatitis		HSV-1	gluteális dermatitis, intertrigo
herpes labialis		HSV-1 (HSV-2)	ulcus durum
cutan herpes simplex		HSV-1	herpes zoster
herpetic whitlow		HSV-1 60%, HSV-2 40%	paronychia, bakteriális felon
herpes gladiatorum		HSV-1	tinea corporis gladiatorum, impetigo
	herpes genitális	HSV-2, HSV-1	SY, trauma, erosiv balanitis, M. Behcet, M. Crohn, Stevens-Johnson szindróma, bullosus fix gyógyszerexanthema, tumor, erodált lichen sclerosus et atrophicus, ulcus molle, ulcus vulvae acutum

1. táblázat

A HSV infekció gyakoribb klinikai megjelenési formái és differenciál diagnosztikája



## Neonatalis herpes simplex infekció

Az intrauterin magzati, valamint a peri-, illetve postnatalis korban fellépő herpes simplex fertőzésekről néhány évvel ezelőtt jelent meg hazai közlemény, melyről bővebben a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében olvashatunk (7).

## Gingivostomatitis herpetica (GH)

A herpes simplex vírussal történő elsődleges fertőzés reprezentatív megnyilvánulási formájának két korszecifikus megoszlási csúcsa határozható meg; az első kisgyermekkorban (fél év - 5 éves életkor között), a második a korai 20-as években jellemző (1. ábra). Az első fertőzés az esetek 13-30%-ában jár GH tüneteivel gyermekkorban, általában hevesebb megfázásszerű tünetek kíséretében (5). A tüneteket a szülők sokszor a fogzás jelének tartják.



1. ábra

Gingivostomatitis herpetica

Periorális vesiculák, valamint fájdalmas, vérzékeny sárgás-szürke pseudomembránnal fedett nyálkahártya erosiók, fekélyek jelentkeznek a szájüreg hátsó részén, amelyek idővel előrefelé terjednek, az ínyt is érintik, amely folyamat felismerésének korai diagnosztikai és terápiás jelentősége lehet (5). Regionális lymphadenitis jellemző. Jellegzetes nem specifikus kísérőtünet lehet a fájdalmas nyelés, étvágytalanság, fejfájás és lázas állapot. Felnőttkorban a primer infekció általában súlyosabb tünetekkel jár, a gyógyulás hosszabb ideig tart (8). Immunszuppresszált esetekben felnőttkorban másodlagosan is előfordulhat, a közelmúltban súlyos COVID-19 fertőzés mellett írtak le HSV reaktiválódásával járó esetet (9). Bár a kórkép jellemzően spontán gyógyhajlamot mutat 10 nap - 2 héten belül, gyermekeknél a szájnyálkahártya tünetek kapcsán fellépő táplálási nehézségek, súlyos dehidrált állapot kórházi ellátást igényelhet.

## Herpeses pelenka dermatitis

Gyermekkorban a genitális régióban ritkán előforduló herpes fertőzés szociális, etikai, jogi problémát vet

fel. A fertőzés legtöbbször szülői heteroinokuláció következménye lehet, ennek ellenére a szexuális abúzus lehetőségét minden esetben ki kell zárni (10). Egyéb etiológiájú pelenka dermatitisektől kell elkülöníteni.

## Herpes labialis (HL)

Az első fertőzést követően a herpes vírus különböző gyakorisággal reaktiválódhat. Az élet folyamán 20-50%-ban intermittáló módon kiújul, leggyakrabban ajakherpesz formájában (11, 12). Átlagosan 2 alkalommal jelentkezik évente, 5-10%-ban akár több mint tizenkétszer (13). Az esetek döntő többségében HSV-1 azonosítható a száj-, szem-, arci herpeses fertőzések hátterében. Klinikai megjelenésére az ajkon kialakuló, erythemás alapon apró, csoportos, intraepidermális vesiculák jellemzők, amelyek erodálódnak, pörkképződés alakul ki. A tünetek megjelenését prodromális - égő, bizsergő, viszkető - érzet előzi meg. A tünetek 5-10 nap után spontán regediálódnak. Lokálisan vagy szisztémásan alkalmazott antivirális terápia a lefolyás lerövidítésében hatásos, lehetőség szerint az első 1-2 napban, de akár már a prodromális szakban megkezdve. A HL és GH kezelési ajánlásait a 2. táblázat tartalmazza (14). Hazánkban aciclovir és famciclovir van forgalomban.

## Cutan herpes simplex

HSV fertőzés bárhol előfordulhat a bőrfelszínen. Gyakrabban érintett az ornyílás, ornyálkahártya, arc, szemhéjak, fülkagyló, ritkán előforduló súlyos esetekben a pharynx, oesophagus is (2. ábra). Az extraorolabiális,



2. ábra

Cutan herpes simplex.

	formula	adagolás	adhatóság (életkor)	indikáció
<b>Lokális</b>				
aciclovir	5% krém kenőcs	naponta 5x naponta 6x	≥12 év ≥18 év	rekurráló HL: 4 napig első GH, lokalizált HSV: 7 napig
penciclovir	1% krém	nappal 2 óránként	≥12 év	rekurráló HL: 4 napig
docosanol	10% krém	naponta 5x	≥12 év	HL: gyógyulásig
<b>Orális</b>				
aciclovir	200mg, 400mg, 800mg, 200mg/5ml susp.	5x200mg  2x400mg	≥2 év	első GH: 10 napig, rekurráló GH: 5 napig  szuppresszív terápia, rekurráló GH: 12 hó-ig, majd újraértékelés
famciclovir	125mg, 250mg, 500mg	1500mg: 1x 2x1000mg/nap 2x250mg/nap	≥18 év	rekurráló HL rekurráló GH: 1 napig szuppresszív terápia; rekurráló GH: 12 hó-ig
valaciclovir	500mg, 1g	2x1g/nap 2x500mg/nap 1x500mg-1g /nap 2x2g, 1 napig	≥12 év	első GH: 10 napig rekurráló GH: 3 napig szuppresszív terápia: GH HL

2. táblázat

GH és HL kezelési ajánlásai (14)

extragenitális formák viszonylag ritkák (10%), emiatt gyakran fel sem merül a diagnózis, nem kerül felismerésre a kórkép (11, 14).

### Herpetic whitlow - herpeszes körömágygyulladás

A HSV fertőzés sajátos formája. Az esetek 65%-a félrediagnosztizált (12). Primer fertőzés kapcsán gyermekkorban általában szimptomatikus (pl. ajakherpesz), vagy akár tünetmentes szülői infekció révén heteroinokulációval terjed. Csecsemő- és kisgyermekkorban gyakori hajlamosító tényező az ujjszopás (3. ábra). Felnőttkorban az elsődleges fertőzés gyakoribb egészségügyi dolgozók - orvosok, fogorvosok, nővérek körében a herpeszes egyén kontaminációja révén



3. ábra  
Herpetic whitlow

- azonban megjelenhet fennálló herpes labialis, herpes genitalis mellett autoinokuláció útján az ujjon fennálló mikrohámsérüléseken keresztül (11, 13). Bőrtünetek az expozíciót követően 2-20 nappal jelennek meg gyulladt alapon csoportos hólyagok formájában, amelyek bullává konfluálnak, később pustulák, pörkkel fedett erosiók alakulhatnak ki az érintett területen. A folyamat érintheti a körömágyat is, az ujj rendkívül fájdalmas, gyulladt, oedemás. A tünetek spontán regrediálnak, a bakteriális szuperinfekciót tanácsos megelőzni, prevenciójában az egészségügyi dolgozók kesztyűviselésének fontossága, kézhigiéne kiemelendő (8). 30-50%-ban recidiválhat (13).

### Herpes gladiatorum

Küzdősportolók, birkózók, rugby játékosok körében elsődleges fertőzés kapcsán fordul elő. A sportolók mintegy egyharmada érintett. Elsősorban közös sporteszköz használat (pl. boxkesztyű) predisponál a fertőzésre. Ritkán a klasszikus hólyagos tünetek hiányoznak, a klinikai kép tinea corporisra emlékeztet. Kezelésében per os alkalmazandó aciclovir, valaciclovir és famciclovir hatásos. Közös törölköző és sporteszközök használata kerülendő (14).

### Herpes genitalis

A genitális herpesz fertőzést HSV-1 és HSV-2 is okozhatja, klinikai megjelenésükben nincs különbség. A HSV-2 infekció elsősorban szexuális úton terjed. Az elmúlt évtizedekben csökkent a HSV-1 szereprevalencia



mind a gyermekek, mind a felnőttek körében, ebből következhet a magasabb számú primer HSV-2 fertőzés, és/vagy arányosan magasabb primer genitális HSV-1 fertőzés az orogenitális kontaktusok következtében. Vizsgálatok támasztják alá, hogy HSV-1 okozta genitális herpesz gyakorisága nőtt a fiatal felnőttek körében, habár a HSV-1 kevésbé valószínű, hogy rekurrenciához vezet a genitális traktusban, mint a HSV-2 (6, 15). Primer HSV-2 fertőzés többnyire aszimptomatikusan zajlik, a betegek harmada észlel csupán tünetet a fertőződés időpontjában. HSV-1 vagy HSV-2 kiújuló infekció akár 40%-ban jelentkezhet, de immunuszuppresszív állapotban ez gyakoribb és súlyosabb lefolyású lehet (15). A fertőzöttek jelentős részénél tünetmentes vírusürítés igazolható, amely az irodalmi adatok alapján gyakoribb a HSV-2-vel történt fertőződést követő első évben (16).

#### *Primer herpes genitalis*

Típusos tünetek (macula, papula, vesicula, pustula, erosio) a szexuális aktivitást követően 4-7 nappal



4. ábra  
Herpes genitalis

jelentkeznek, a gyógyulás akár 3 hétig is eltarthat (4. ábra). A külső genitáliákon kívül megjelenhetnek perianálisan, a gluteális régióban, combok felső részén is léziók (17). Bőrtüneteket égés, viszketés, fájdalom, dysuria, lymphadenopathia, láz, cervicitis és proctitis is kísérheti. Nőknél gyakoribb a súlyosabb lefolyás és a szövődmények (septicus meningitis, vizeletretenció) előfordulása (15). HSV-1 vagy HSV-2 IgG pozitívitás esetén a keresztreakciónak köszönhetően a kezdődő genitális fertőzés enyhébb tünetekkel zajlik. Klinikai megjelenésben gyakori az atípusos forma, amely differenciál diagnosztikai probléma lehet egyéb genitális dermatosisok elkülönítésében (18).

#### *Rekurráló genitális herpes és tünetmentes vírusürítés*

Látens HSV fertőzés reaktivációja tünetes rekurráló fertőzés vagy tünetmentes vírusürítésként jelentkezhet. A primer HSV-2 fertőzésnél magas a kiújulási arány, míg HSV-1 infekciónál ez kb. 20% az első évben (15). A kiújulási epizódot megelőzhetik prodromális tünetek, a tünetek enyhe lefolyásúak, 8-10 nap alatt maguktól meggyógyulnak. A transzmissziós kockázat a prodromás szakban, rekurráló fertőzésnél és az aszimptomatikusan vírusürítésnél is magas, javasolt ebben az időszakban a szexuális élet mellőzése, illetve későbbiekben is tartós óvszer használat, amely csökkenti a fertőződés esélyét (19). Az infekciót követő első évben, vagy a gyakori tünetes recidiváló fertőzésnél a tünetmentes vírusürítés gyakoribb HSV-2 típusnál. A betegek harmada számol be >6 kiújulásról évente (20). A szisztémás antivirális gyógyszerek tünetes- és tünetmentes epizódban is csökkentik a vírusürítést.

#### *A herpes genitalis laboratóriumi diagnosztikája*

Herpes genitalis klinikai gyanújánál minden esetben javasolt a vírus direkt kimutatása, primer epizódnál HSV-1/HSV-2 típusok meghatározása. Gold standard módszer a HSV-DNS detektálása real-time PCR vizsgálattal, amely szenzitívebb és specifikusabb módszer a vírusizolálásnál (31). A sejt kultúrában történő HSV-vírusizolálás terápia rezisztencia (aciclovir rezisztencia) meghatározásához szükséges. A tünetmentes betegek tesztelése nem javasolt.

#### *Típus specifikus HSV szerológia*

Szerológiai vizsgálatot tünetmentes pácienseknél nem javasolt végezni. A tünetek megjelenésekor a HSV IgG hiány primer fertőzésre utal, a szerokonverzió típusosan 90 nap után jön létre. HSV-1 antitest pozitívitás esetén nem lehet elkülöníteni, hogy oropharyngeális vagy genitális fertőzésről van-e szó, a rekurráló HSV-1 genitális herpesz ritkábban fordul elő. Rutinszerűen javasolt a tünetmentes terhes nők tesztelése, amennyiben partnerének nemi herpesze zajlott (16). A glikoprotein gG1 és gG2 ellenes antitestek detektálása Western blot módszerrel gold standard eljárás, amely >97% szenzitivitást és >98% specificitást mutat (18). ELISA módszer egyszerűen kivitelezhető, objektív, automatizálható, alkalmas egyszerre sok minta vizsgálatára, olcsó. Rutinszerű IgM detektálás nem javasolt, egyes vizsgálatok pedig feltételezik, hogy a betegek 12-30%-a elveszíti a HSV típus specifikus IgG antitestjeit a HSV típustól és az alkalmazott tesztől függően (21).

#### *Primer herpes genitalis kezelése*

A szövődmények kivédése céljából javasolt az orális antivirális terápia elkezdése 5 napon belüli tünetek, illetve újonnan megjelenő léziók esetén. A helyileg alkalmazott készítmények kevésbé hatékonyak. Parenterális terápia

	aciclovir	famciclovir	valaciclovir
Primer herpes genitalis	3x400mg/nap vagy 5x200mg/nap 5-10 napig	3x250mg/nap 5-10 napig	2x500mg/nap 5-10 napig
Rekurráló herpes genitalis epizódikus kezelés	3x800mg/nap 2 napig	2x1g 1 napig	2x500mg 3 napig
	3x400mg/nap vagy 5x200mg/nap 3-5 napig	2x125mg/nap 3-5 napig	2x500mg/nap 3-5 napig
Szuppresszív kezelés	2x400mg/nap	2x250g/nap vagy 2x500mg/nap	1x500mg/nap vagy 1x1g/nap
	3x400mg/nap vagy 4x200mg/nap		2x250mg/nap vagy 2x500mg/nap
HIV pozitív	5x400mg/nap 7-10 napig	3x250-500mg/nap 10 napig	2x500-1000mg/nap 10 napig
HIV pozitív epizódikus kezelés	5x800mg/nap 7 napig	3x500mg/nap 7 napig	2x1000mg/nap 7 napig
HIV pozitív szuppresszív kezelés	2-3x400mg/nap	2x500mg/nap	2x500mg/nap
HIV pozitív fulmináns fertőzés	5-10mg/kg 8 óránként legalább 2-7 napig		

3.táblázat  
Antivirális kezelés dózisa herpes genitalisban (18)

szövődményes formákban, per os intolerancia esetén szükséges. Az alkalmazott antivirális gyógyszerek dózisa a 3. táblázat foglalja össze (18).

#### *Rekurráló herpes genitalis kezelése*

Az orális antivirális kezelés a fertőzés időtartamát átlagban 1-2 nappal lerövidíti, valamint enyhíti a lefolyást is. A terápiát prodromás szakban, vagy a tünetek megjelenésétől számítva 1 napon belül kell elkezdeni. Elsőként a rövid távú kezelés javasolt, alternatívaként 3-5 napos kezelési idő is alkalmazható (18).

#### *Szuppresszív kezelés*

Szuppresszív kezelés bevezetése indokolt, ha a recidivák száma  $\geq 6/\text{év}$  (18). Szuppresszív kezelésben használt antivirális szerek közül legtöbb hosszú távú tapasztalat az aciclovir hatóanyaggal van. Az elhúzódó kezelés nem okoz toxicitást vagy szervi károsodást, bizonyos vesebetegségek esetén javasolt a dózis csökkentése. Jó általános állapotú betegeknél rutin laborvizsgálat végzése sem szükséges. A recidiva megelőző kezelésnél az optimális napi dózis 800mg. Klinikai vizsgálatok alátámasztották, hogy a napi 4x200mg aciclovir alkalmazása hatékonyabb a napi 2x400mg-os dózisonál (22). A napi kétszeri valaciclovir adagolás ugyanolyan hatékonyak bizonyult, mint a napi kétszeri aciclovir dózis (18). Napi egyszeri dózisu aciclovir azonban nem elegendő a recidiva kivédésére. Valaciclovir és famciclovir szuppresszív hatékonyságában nincs különbség (23). Szuppresszív kezelést 12 hónapig javasolt adni, amennyiben a folyamatos kezelés mellett az éves kiújulás  $<2$ , át lehet térni az epizódikus terápiára, amennyiben  $>2$ , javasolt a kezelés folytatása (16). A terápia felfüggesztését évente mérlegeljük.

#### *HIV pozitív betegek HSV fertőzése*

A HSV okozta barrier károsodás miatt a HIV transzmisszió valószínűsége nagyobb. HIV fertőzésben az antivirális szerek rezisztenciája gyakori, szuppresszív antivirális kezelésnek nincs hatása a HIV akvirálására és transzmissziós rizikóra (18). Az immungyengeség megváltoztatja a HSV fertőzés természetes lefolyását, az antivirális kezelés ellenére a betegek tünetes állapotban maradnak, a recidivák gyorsan követik egymást. Kezeletlen HIV infekcióban, súlyos immunszuppresszív állapotban multiplex, konfluáló mucocutan anogenitális léziók jellemzőek, szövődményként fulmináns hepatitis, pneumonia, neurológiai érintettség, disszeminált fertőzés fordulhat elő, ilyenkor intravénás aciclovir terápia indokolt (18). Nem gyógyuló, torpid, nekrotikus, mély, fájdalmas, periorális vagy genitoanális fekélyek "indikátorbetegség"-ként előrehaladott HIV infekció fennállására hívják fel a figyelmet.

HIV pozitív betegek herpes genitalis lézióiból 5-7%-ban izoláltak aciclovir rezisztens törzset. Amennyiben a gátláshoz  $>1-3$  mg/l koncentrációjú hatóanyag szükséges aciclovir rezisztencia áll fenn (24). Klinikailag rezisztencia merül fel, amennyiben az adekvát kezelés mellett perzisztálnak a léziók, vagy kiújulás jelentkezik (25). A rezisztencia a timidin-kináz enzim mutációjához köthető. A csökkent enzimműködés, vagy a teljes enzimhiány miatt elmarad az aciclovir kezdő foszforilációja, amely az aciclovir aktív formáját eredményezi (24). Az aciclovir rezisztens törzs rezisztens valaciclovirra, ganciclovirra és többségében famciclovirra is. Aciclovir rezisztencia esetén lokális kezelésként alkalmazható 1% foscarnet krém, 1% cidofovir gél vagy imiquimod heti 3x, amennyiben a helyi terápia nem jön szóba, parenterálisan foscarnet és cidofovir adható (18).



Komplikációk:	HSV típus	Differenciál diagnózis
herpes impetiginosus	HSV-1, HSV-2	impetigo contagiosa
ekzema herpeticum	HSV-1, (HSV-2)	varicella
herpes simplex keratitis	HSV-1	blepharo-conjunctivitis, Behçet-kór
<b>Súlyos formák:</b>		
herpes meningo-encephalitis	HSV-1, (HSV-2)	
Pospischill-Feyrter féle aphtoid	HSV-1	

4. táblázat

A herpes simplex vírusinfekció kapcsán fellépő ritka komplikációk, szövődményes formák.

### Herpes genitalis és terhesség

Primer genitális herpesz akvirálása az első és második trimeszterben antivirális kezelést igényel per os vagy intravénás aciclovir formájában standard dózisban. A 36. héttől javasolt 3x400mg aciclovir adása terminusban jelentkező léziók megelőzésére, a szülés normál vaginális úton történhet (18). Szülés előtt 6 héttel, illetve a harmadik trimeszterben történő primer fertőzés során javasolt császármetszés végzése, napi 3x400mg aciclovir adása terminusig. Amennyiben a vaginális szülés elkerülhetetlen intravénás aciclovir adása indokolt az anyának intrapartum, későbbiekben az újszülöttnél is (26). Első és második trimeszterben recidiváló fertőzés esetén nem javasolt antivirális terápia alkalmazása, míg a harmadik trimeszterben a 36. héttől napi 3x400mg aciclovir kivédheti a terminusban megjelenő tüneteket. HIV pozitív anya esetén a 32. héttől szuppresszív kezelés indokolt (18).



5. ábra  
Ekzema herpeticum

### Szövődményes, súlyos megjelenési formák

Általában újszülöttekben, immunszuppresszált egyéneknél, HIV fertőzöttekben, vagy egyéb alapbetegség során fellépő HSV infekció révén alakulnak ki (4. táblázat). Gyakoribb a komplikáció, egyéb szervi érintettség (hepatitis, pneumonia) generalizált bőrtünetekkel, vagy akár anélkül. Elhúzódó szájnyálkahártya fekélyek jelenhetnek meg, amelynek extrém ritka, súlyos formája a progresszív széli terjedést mutató, parenterális antivirális terápiát igénylő Pospischill-Feyrter féle aphtoid (27, 28).

Staphylococcus aureus vagy Streptococcus pyogenes szuperinfekciója kapcsán herpesz impetiginosus alakulhat ki, amely hegesedéssel gyógyul.

### Ekzema herpeticum (EH)/herpes simplex disseminatus/pustulosis varicelliformis Kaposi

A krónikus bőrbetegségek - leggyakrabban atópiás dermatitis (AD) - talaján kialakuló súlyos, disszeminált HSV-1 infekció az esetek többségében gyermekkorban, fiatal felnőttkorban jelentkezik. Etiológiája nem teljesen tisztázott, valószínűsíthetően a csökkent barrier



6. ábra  
Ekzema herpeticum

funkció, és a bőr csökkent immunvédekezése hajlamosít a fertőzésre. Az átlag populációban az AD magas prevalenciája, valamint a gyakori HSV expozíció ellenére az EH esetek ritkák, az atópiás esetek mintegy 3%-ában fordul elő, amely további egyéni és környezeti faktorok lehetséges szerepét feltételezi létrejöttében. Többek között az IRF2 gén polimorfizmusai, az IFN-gamma receptor downregulációja, a TSLP bizonyos genetikai variánsai szignifikánsan nagyobb rizikót jelentenek az EH kialakulására (29, 14, 30, 31). Az atópiás fellángolások során a mikrobiom diverzitása csökken, *Staphylococcus aureus* predominancia van jelen, amelynek alfa toxinja segíti a HSV bejutását a keratinocitákba, ezáltal elősegíti a vírus replikációját. További rizikófaktor még a magas össz-IgE szint, fennálló allergia, asztma (30). Auto-, vagy heteroinokuláció útján terjed. Klinikai megjelenésére hirtelen, kiterjedten jelentkező monomorf, centrálisan umbilikált vesiculák, pustulák, majd pörkkel fedett erosiok jellemzők, főként fej-nyaki lokalizációban, törzsön, jellemzően az aktív dermatitises tüneteknek megfelelően (5. és 6. ábra). A bőrtünetek mellett általános tünetek, lázas állapot, lymphadenopathia jellemzők. A diagnózis pontos felállítása és a terápia azonnali megkezdése kiemelt fontosságú. Az EH a tünetek felismerésével könnyen és gyorsan kezelhető kórkép, az antivirális terápia késlekedése azonban súlyos, életet veszélyeztető szövődményekhez, halálhoz is vezethet. Mortalitási rátája 10%. Terápiája során a mielőbb megkezdett per os aciclovir, súlyos esetekben parenterálisan adagolva javasolt, valamint a szuperinfekció mértékétől függően szisztémás antibiotikum adása is szóba jön. A fennálló aktív dermatitises tünetek kezelése során alkalmazott lokális kortikoszteroid terápia nem vezet progresszióhoz (30).

Amennyiben a folyamat perioculárisan terjed, szemészeti vizsgálat szükséges. Szövődményes esetben **herpes keratitis** alakulhat ki cornea érintettséggel, hegesséssel, amely vaksághoz vezethet. A rekuráló keratoconjunctivitisek vezető oka a szem HSV infekciója (14).

Szövődményes formában, általában immundepléció esetén centrális idegrendszeri érintettség kapcsán **herpes meningoencephalitis** jön létre, amelynek mortalitási rátája 19%, illetve kezeletlen, fel nem ismert esetben 70% (32).

### Herpes vírushoz asszociált kórkép

Erythema multiforme (EM) az esetek 15-63%-ában HSV infekció szerepel a beteg anamnézisében. EM esetek 20%-a gyermekkorban jelentkezik, előfordulása 20 év 40 év között a leggyakoribb (33). Tekintettel arra, hogy a megjelenő klinikai kép (EM) háttérben számos egyéb virális infekció és gyógyszer szerepelhet etiológiai faktorként, az adekvát kezelés meghatározásánál az anamnesztikus adatok pontos ismerete nélkülözhetetlen. A herpes asszociált EM



7. ábra

HSV asszociált erythema multiforme (HAEM) target laesioi a gluteusokon és az alsó végtagokon

(HAEM) patogenezisében a vírusinfekció által triggerelt autoreaktív T-sejtek fontos szerepet játszanak (34). Általában a HSV fertőzést, leggyakrabban ajakherpeszt követően 2-17 nappal alakulnak ki a típusos jól körülhatárolt, koncentrikus, erythemás szélű, centrálisan hólyagos, majd haemorrhagiás, nekrotikus target léziók (7. ábra), amelyeket nem specifikus tünetek, láz, fejfájás előzhet meg. A HAEM esetek nem progrediálnak extenzív, nekrolitikus mucocutan tünetekké (Stevens-Johnson szindrómába, vagy TEN-be). HSV-1, HSV-2 szerológia elvégzése megerősíti a feltételezett diagnózist,



8. ábra

HAEM szájnyálkahártya erosiok a kemény szájpadon



PCR vizsgálat HSV-DNS irányában 36-81%-ban pozitív (34). Bár a tünetek 10-20 nap alatt spontán regrediálnak, az esetek 20-25%-ában rekurráló, ciklikus megjelenési formák jellemzők, amelyek évekre fennállhatnak (átl. 10 év). A bőrtünetek főként a végtagokon alakulnak ki, valamint nyálkahártya erosiók láthatók (8. ábra), amelyek a száj- és genitális régiót is érinthetik. Egyéb érintett régió lehet a szem, orr, genitáliák, oesophagus, légutak. HAEM rekurráló esetek megelőzésére 200-800mg/nap 26 napig történő, a már fennálló, rekurráló esetekben 2x400mg/nap, 6 hónapig elhúzódó aciclovir kezelést javasolnak a terápiás protokollok (33, 34).

### Terápia - klinikai vizsgálatok

Az aciclovir, valaciclovir és famciclovir aciklikus nukleozid analógok, a HSV-1 és HSV-2 timidin-kináz enzimeit gátolják, a vírus DNS szintézise blokkolódik. A foscarnet és cidofovir szintén vírus DNS-polimeráz inhibitorok, azonban függetlenek a timidin-kináz működésétől, így aciclovir rezisztencia esetén adhatók (18). Az aciclovir per os biológiai hasznosulása 15-30%, amely a dózis emelésével növelhető, a valacicloviré 54%, míg a famcicloviré kb. 77% (15). Aciclovir intravénás alkalmazása során javasolt máj- és vesefunkció ellenőrzése, vese- és ritka esetben neurotoxicitás fordulhat elő (35). Az ismert antivirális szereken kívül számos fázis II és fázis III klinikai vizsgálat zajlik új HSV ellenes gyógyszerekkel. Pritelivir, brincidofvir és valomaciclovir a vírus DNS szintézisét gátolják, jó antivirális aktivitást mutatnak HSV-1 és HSV-2 fertőzésben is (1). A pritelivir immunszuppresszív állapotban terápiarezisztens eseteknél hatékony, míg a brincidofvir eredményesnek bizonyult aciclovir rezisztens infekciónál (36, 37). Kutatások zajlanak számos fehérje molekulával, amelyek a vírus envelop és sejtmembrán fúzióját gátolják, ezzel megakadályozva a vírus gazdasejtbe való bejutását. Ezen kívül számos növény (*Bidens pilosa*, *Trypterygium hypoglaucum*) és baktérium faj (*Bifidobacterium* spp.) antivirális hatását vizsgálják (1). Többféle HSV elleni vakcina kifejlesztése van folyamatban, amelyek állatkísérletes és klinikai vizsgálat alatt állnak. A profilaktikus védőoltások célja a látens fertőzés megelőzése, a terápiás vakcinák a vírus reaktivációja és tanszmissziója ellen hatnak. A vírus számtalan olyan képességgel rendelkezik, amely kikerüli a veleszületett, humorális és a T-sejtes immunválaszokat, így rendkívül nehéz egy minden szempontból hatásos védőoltás létrehozása.

### Megbeszélés

Becslések szerint világszerte a populáció 66%-nak van HSV-1 fertőzése, míg 2005-2010 között az USA-ban a 14-49 év közötti populációban a HSV-2 szeroprevalencia 16% volt (38, 39). A primer fertőzés döntően tünetmentesen zajlik, tünetes esetben típusos vesiculosus léziók láthatók mucocutan érintettséggel. A vírus az érző ganglionokban egy életen át látens állapotban van, reaktiváció során

enyhébb lefolyású, rekurráló fertőzésként jelentkezik. Kiemelendő a tünetmentes vírusürítés állapota, amely gyógyulás után még hetekig fertőzőképessé teszi a beteget. Kezelésében széles körben alkalmazott, jól bevált szer az aciclovir, azonban számos új profilaktikus és terápiás szer áll fejlesztés alatt.

### IRODALOM

1. *Vadlapudi A.D., Vadlapatla R.K., Mitra A.K.*: Update on emerging antivirals for the management of herpes simplex virus infections: a patenting perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* (2013) 8(1), 55-67.
2. *Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N.*: Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. *Biochemistry (Mosc.)* (2014) 79, 1635-1653.
3. *Kinchington P.R., Leger A.J.S., Guedon J.M.G. és mtsai.*: Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave. *Herpesviridae.* (2012) 3, 5.
4. *Aschner C.B., Herold B.C.*: Alpha herpesvirus Vaccines. *Curr. Issues Mol. Biol.* (2020) 41, 469-508.
5. *Huang C.W., Hsieh C.H., Lin M.R. és mtsai.*: Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. *BMC Infectious Diseases.* (2020) 20, 782.
6. *Yousuf W., Ibrahim H., Harfouche M. és mtsai.*: Herpes simplex virus type 1 in Europe: systematic review, meta-analyses and meta-regressions. *BMJ Global Health.* (2020) 5(7), 002388
7. *Dalmády Sz.K., Rózsa T., Csoma Zs.R.*: Kongenitális és perinatális vírusfertőzések és következményeik. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2018) 94(1), 23-30.
8. *Chauvin P.J., Ajar A.H.*: Acute Herpetic Gingivostomatitis in Adults: A Review of 13 Cases, Including Diagnosis and Management. *J Can Dent Assoc.* (2002) 68(4), 247-51.
9. *Kämmerer T., Walch J., Flaig M. és mtsai.*: COVID-19-associated herpetic gingivostomatitis. *Clinical and Experimental Dermatology.* (2021) 46(1), 162-194.
10. *Reading R., Rannan-Eliya Y.*: Evidence for sexual transmission of genital herpes in children. *Arch Dis Child.* (2007) 92(7), 608-613.
11. *Walker, Barbara Wyand R.N., C.I.C. és mtsai.*: Getting the lowdown herpetic whitlow. *Nursing 2004* (2004) 34(7), 17.
12. *Sarnoff D.S.*: Treatment of recurrent herpes labialis, therapeutic update. *Journal of drugs in dermatology.* (2014) 13(9), 1016-8.
13. *Gittler J.K., Mu E.W., Orlow J.S.*: Characterization of Herpes Simplex Virus Infections Seen in the Pediatric Dermatology Office. *Pediatr Derm.* (2017) 34(4), 446-449.
14. *Paller A., Mancini A.*: Viral Diseases of the Skin. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence.* 5th edition. (2016) 360-365.
15. *Sauerbrei A.*: Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infect Drug Resist.* (2016) 9, 129-141.
16. *Várkonyi V.*: STD-atlasz gyakorló orvosoknak. Második, átdolgozott, bővített kiadás (2006), 137-144.
17. *Gupta R., Warren T., Wald A.*: Genital herpes. *Lancet.* (2007) 370(9605), 2127-2137.
18. *Patel R., Kennedy O.J., Clarke E. és mtsai.*: 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* (2017) 28(14), 1366-1379.
19. *Casper C., Wald A.*: Condom use and the prevention of genital herpes acquisition. *Herpes.* (2002) 1, 10-14.
20. *Whitley R.J., Roizman B.*: Herpes simplex virus infections. *Lancet.* (2001) 357(9267), 1513-1518.

21. *Van Rooijen M.S., Roest W., Hansen G. és mtsai.*: False-negative type-specific glycoprotein G antibody responses in STI clinic patients with recurrent HSV-1 or HSV-2 DNA positive genital herpes, The Netherlands. *Sex Transm Infect.* (2016) *92(4)*, 257–260.
22. *Mindel A., Faherty A., Carney O. és mtsai.*: Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet.* (1988) *1(8591)*, 926–928.
23. *Geretti A.M.*: Genital herpes. *Sex Transm Infect.* (2006) *82(4)*, 31–34.
24. *Reyes M., Shaik N.S., Graber J.M. és mtsai.*: Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* (2003) *163(1)*, 76–80.
25. *Workowski K.A., Bolan G.A.*: *Centers for Disease Control and Prevention: 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.* (2015) *64(33)*, 1-137.
26. *Hollier L.M., Wendel G.D.*: Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* (2008) *1*, CD004946.
27. *Marshall C., Khatoon N., Lynch E.*: Disseminated Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Without Presence of Epidermal or Mucosal Lesions. *Am J Forensic Med Pathol.* (2020) Dec; Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/paf.0000000000000652.
28. *Sorge M., Dietz A., Meyer S.*: A Rare Severe Course of Aphthous Pharyngostomatitis. *Dtsch Arztebl Int.* (2019) *116(14)*, 252.
29. *Damour A., Gracia M., Seneschal J. és mtsai.*: Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* (2020) *59*, 1–18.
30. *Ong P.Y., Leung D.Y.*: Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* (2016) *51(3)*, 329-337.
31. *Seegräber M., Worm M., Werfel T. és mtsai.*: Recurrent eczema herpeticum – a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *JEADV* (2020) *34(5)*, 1074-1079.
32. *Meyding-Lamadé U., Strank C.*: Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord.* (2012) *(5)*, 279–296.
33. *Kamala K.A., Ashok L., Annigeri R.G.*: Herpes Associated Erythema Multiforme. *Contemp Clin Dent.* (2011) *2(4)*, 372-375.
34. *Kishore M., Panat S.R., Aggrawal A. és mtsai.*: Herpes Associated Erythema Multiforme - A Diagnostic Dilemma. *International Journal of Scientific Study Case Report.* (2013) *1(2)*, 82-86.
35. *Patel J., Hayes B., Bauler L. és mtsai.*: Neurologic Acyclovir Toxicity in the Absence of Kidney Injury. *J Emerg Med.* (2019) *57(2)*, 35-29.
36. *Price N.B., Prichard M.N.*: Progress in the development of new therapies for herpesvirus infections. *Curr Opin Virol.* (2011) *1(6)*, 548–54.
37. *Prichard M.N., Kern E.R., Hartline C.B. és mtsai.*: CMX001 potentiates the efficacy of acyclovir in herpes simplex virus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* (2011) *55(10)*, 4728–34.
38. *WHO*: Globally, an estimated two-thirds of the population under 50 are infected with herpes simplex virus type 1. (2015) <https://www.who.int/news/item/28-10-2015>
39. *Klatte J.M.*: What is the prevalence of herpes simplex virus (HSV) infection in the US? *Medscape Dermatology.* (2019).

Érkezett: 2021.02.15.

Közlésre elfogadva: 2021.03.19.



# A HPV-fertőzés a dermatovenerológiai gyakorlatban

## HPV infections in the dermatovenerological practice

KISS NORBERT DR., SÁRDY MIKLÓS DR., TAMÁSI BÉLA DR.

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

### ÖSSZEFOGLALÁS

HPV okozta betegségekkel, melyek között banális kórképek, szexuális úton terjedő fertőzések és malignus megbetegedések is szerepelnek, a gyakorló bőrgyógyász minden nap találkozhat. Közleményünkkel, ezen kórképek gyakoriságához híven, célunk összefoglalni megjelenésük sokszínűségét és felismerésük, illetve kezelésük lehetőségeit.

#### Kulcsszavak:

HPV – humán papillómavírus – verruca – condyloma acuminatum

### SUMMARY

HPV associated diseases, which may range from banal conditions through sexually transmitted infections to malignant illnesses, are highly prevalent in the everyday dermatological practice. Our aim in this paper is to summarize the variety of their appearance and the possibilities of diagnostics and therapy.

#### Key words:

HPV – human papillomavirus – warts – condyloma acuminatum

A humán papillómavírus (HPV) egy kettős szálú DNS-vírus csoport, amely kizárólag emberekben okoz bőr- és nyálkahártya fertőzéseket. Jelenleg több mint 200 különböző HPV típus ismert. Várható, hogy a jövőben ez a szám tovább fog emelkedni. A HPV törzsek többsége három nemzetségbe (*Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus* és *Gammapapillomavirus*) sorolható be (1). A HPV típusok két fő csoportba oszthatók, a magas és az alacsony rizikójú csoportba, attól függően, hogy a vírus milyen mértékben tud malignus transzformációt okozni (2). A legtöbb esetben a HPV fertőzések tünetmentesek zajlanak és spontán gyógyulhatnak. Lefolyásukban az immunválasz mértéke központi szerepet játszik, a látens fertőzés immunszupprimált állapotokban reaktiválódhat (3).

### Epidemiológia

A bőrt érintő, közönséges szemölcsöket okozó HPV fertőzések előfordulása igen gyakori, a gyermekek 10%-át és a felnőtt populáció 3,5%-át érinti. Az incidencia csúcsa 12 és 16 év közötti életkorra esik (4, 5). Az anogenitális szemölcsök pontos incidenciája nem ismert, 0,2 és 5,1% közé becsülhető. A csúcs incidencia nőkben 15 és 24 év közötti életkorra, míg férfiakban 25 és 29 év köré tehető (6). A cervix tünetmentes HPV fertőzése 11-12%, míg invazív méhnyakrák esetén 90-100%-ban fordul elő (7). Egyes becslések szerint a szexuálisan aktív populáció akár 75-80%-a élete során legalább egy alkalommal megfertőződik HPV-val (8). A szájjüregben magas rizikójú HPV fertőzések előfordulása a populáció 5%-ára tehető,

ugyanakkor az oropharyngealis daganatok akár 50%-ában kimutatható (7).

### Patomechanizmus

A HPV a hámszövetekbe mikrosérüléseken keresztül képes bejutni. A HPV gének expresszióját csak keratinocitákban írták le, a vírus életciklusa szoros összefüggést mutat a keratinocita differenciáció folyamatával. (3). A vírus hámsejtbe történő bejutása lassú folyamat, 12 órát is igénybe vehet (9). A heparán-szulfát proteoglikánok, az  $\alpha 6$ -integrin és laminin-5 fontos szerepet játszanak a keratinociták megfertőzésében, de máig sem ismert, hogy a vírus a bazális sejtsor pontosan mely receptorával lép kölcsönhatásba (2). A vírus klattrin- vagy caveola-mediált endocitózissal lép be a sejtbe (3). Ezt követően a vírus genom bejut a nukleuszba, ahol megkezdődik a replikációs folyamat. Ahogy a HPV genomot tartalmazó sejtek differenciálódnak, a vírus genom amplifikációja történik. Miközben a keratinociták eléri a stratum spinosum-ot, a HPV DNS replikálódik, a génextpresszió fokozódása mellett. Később a terminálisan differenciált sejtekben a vírus kapszid fehérjei is expresszálódnak és a vírus partikulumok összeállnak. Az elszarusodás során a fertőzőképes virionok kikerülnek az elhaló sejtéből (2). Ugyan a HPV normális életciklusának nem része, de a magas rizikójú típusok DNS-e gyakran integrálódik a humán genomba, ami a vírus karcinogenitásáért felelős (7). A karcinogenitás hátterében a krónikus gyulladás és az oxidatív stressz szerepére is egyre több bizonyíték van (3).

## Klinikai megjelenési formák

A condyloma acuminatum az anogenitalis területen mindkét nemből akár nagy számban előforduló növedék. Több mint 90%-ban a 6-os vagy 11-es típusú HPV áll a háttérben. Leggyakrabban nemi úton terjed, több hónapos lappangás után alakul ki. Általában bőrszínű, fehéres, halványvörös vagy barna, papillomatózus, karfiolszerű papula vagy plakk formájában jelentkezik a mons pubison, a vulván, a péniszen, a scrotumon, a gáton, vagy a perianalis területen (10) (1. ábra). A hüvelyben, a rectumban és intraurethralisan is megjelenhet, különféle szövődményeket, mint fájdalmat, vérzést, vizelet vagy széklet retentiót okozva. Legtöbbször a condyloma acuminatum klinikailag azonosítható, szövettani igazolásra atípusos esetekben van szükség (11). Ritka esetben igen nagy, akár a 10 cm-es átmérőt is meghaladó méretűre növekedhet. A talaján verrukózus karcinóma, a laphámrák jól differenciált változata alakulhat ki, melyet Buschke–Löwenstein tumornak neveznek (12). Emellett a condyloma acuminatum jelentős pszichés terhet ró a betegekre és szexuális zavarokat okozhat. A condyloma acuminatum differenciál diagnosztikájában a condyloma latum, molluscum contagiosum, keratosis seborrhoica, hirsuties papillaris coronae glandis, bowenoid papulosis és in situ (pl. VIN) vagy manifeszt verrucosus karcinómák említendők (11).

A magas rizikójú, köztük leggyakrabban a 16-os és 18-as típusú HPV fertőzések általában tünetmentesen zajlanak,



1. ábra

Kiterjedt, multiplex condylomata acuminata perianalisan

ugyanakkor a méhnyakrák, oropharyngealis, ritkábban anális, vulváris vagy pénisz rosszindulatú daganatok kialakulásának háttérben állnak. Ezeket különböző praecancerosus állapotok előzik meg, köztük a cervikális-, anális-, vulváris és pénisz intraepiteliális neoplázia (13). Az utóbbi állapotok mellett az erythroplasia Queyrati egy jellegzetes bőrelváltozást ír le, mely a Bowen-kór, azaz *in situ* laphámrák nyálkahártyán jelentkező megfelelője. Legtöbbször körülmetéletlen férfiakon, a glanson és a fitymán jelentkezik, mint jól körülírt, élénk erythemas, fényes felszínű macula (14).

A verruca vulgaris, azaz közönséges szemölcs háttérben a legtöbb esetben az 1-es, 2-es, 4-es, 27-es és 57-es HPV típusok állnak. Legtöbbször a kézujjakon, tenyereken, könyökökön, térdeken, talpakon vagy egyéb traumának kitett testfelületeken jelentkezik, hiperkeratotikus, a palmoplantaris régiókban lapos, a többi testtájon lapos, félgömböszzerűen kiemelkedő vagy exofitikus papulák formájában. Terjedése általában direkt bőr-bőr kontaktussal történik. Az indirekt terjedés uszodákban, szaunákban gyakori, ahol a macerált bőr érdes, nedves felületekkel érintkezik. A fertőzést követően gyakori az autoinokulációval történő továbbterjedés. A szemölcsök többsége két éven belül kezelés nélkül is gyógyulást mutat (15). A verruca plantaris a talp és sarok nyomásnak kitett bőrterületein alakul ki, endofitikus növekedést mutat, gyakran fájdalmas. Ha nagyobb számban jelentkezik, kiterjedt mozaik-szerű mintázatot alakíthat ki a talpon (16).

## Diagnosztika

A HPV-asszociált dermatovenerológiai kórképek részletes diagnosztikájának bemutatása meghaladná jelen közleményünk terjedelmét, ezért célunk az alapvetések, illetve azon kórképek diagnosztikai módszereinek kiemelése, melyekkel a praktizáló bőrgyógyász is gyakran találkozhat.

A cikkünkben tárgyalt betegségek diagnosztikájában első helyen áll a klinikai vizsgálat. Ehhez hozzátartozik az elváltozások dermatoszkópos vizsgálata is, amely benignus kórképek esetén is jelentős diagnosztikai értékkel bírhat (17, 18). A HPV diagnosztikus célú direkt kimutatása molekuláris biológiai módszerekkel költséges, és csak ritkán hoz diagnosztikus vagy terápiás előnyt, így ennek rutin alkalmazását a vonatkozó irányelvek nem is tartalmazzák, vagy kimondottan nem ajánlják (19-21.) Nem-melanoma bőrdaganatok és prekancerózus léziók esetében, ahol a HPV patogenetikai szerepet játszhat, a klinikai és dermatoszkópos vizsgálat mellett a rutin hisztopatológiai vizsgálat képezi a diagnosztika sarokkövét, illetve *in vivo* mikroszkópos vizsgálómódszerek is alkalmazhatóak (22) (2. ábra).

Az anogenitalis régió HPV-asszociált kórképei esetében rendkívül fontos az egész intim régió átvizsgálása, mivel gyakori a több lokalizációban egyidejű megjelenés. Szövettani vizsgálatot csak atípusos klinikai kép, terápia-rezisztens esetben, nagy léziók (>1 cm átmérő)



2. ábra

Atípusos, korábban krioterápiával kezelt, nem gyógyuló, keratotikus plakk a talpon. A szövettani vizsgálat verruca vulgarist igazolt.

vagy rekurrencia esetén, ill. forenzikus céllal érdemes végezni. Ezen kívül, lokalizáció-specifikusan javasolt nőgyógyászati, urológiai vagy proktológiai vizsgálat is, mivel dermatovenerológiai vizsgálattal már nem elérhető régiókban is fennállhat a fertőzés. Nem utolsó sorban pedig egyértelműen javasolt az érintett betegek lehetséges expozíciója miatt STI szűrés elvégzése is (19).

## Kezelés és megelőzés

Mivel nem rendelkezünk a HPV ellen specifikusan ható antivirális szerrel, a HPV asszociált kórképek kezelésében elsősorban a képletek sebészi eltávolítása (amennyiben szükséges a szövettani vizsgálat), vagy fizikai módszerrel történő ablációja (pl. lézerek, diatermia, krioterápia) játszik szerepet. Utóbbiakkal kapcsolatban, különösen az anogenitális condyloma acuminatum

esetében, elmondható, hogy szakirodalmi adatok alapján az egyes képletek kezelés utáni gyógyulási ideje gyorsabb, ám magasabb a rekurrencia esélye, és fennáll a heggesedés lehetősége (23). A szerzők gyakorlati tapasztalata szerint azonban a megfelelő paraméterekkel alkalmazott, cryospray-vel történő krioterápia (2-3x10 másodperc fagyasztás, a fagyasztási ciklusok között megvárva a teljes kiolvadást, a fagyasztásba belefoglalva a lézió körüli 2-3 milliméteres ép területet) teljesen kiküszöböli a lokális kiújulást. A krioterápiát a betegek jól tolerálják, nem igényel különösebb előkészületet, a gyógyulás után megjelenő hipopigmentáció pedig tranziens jellegű.

A fenti eljárások mellett kiemelendő néhány, a mindennapi dermatovenerológiai gyakorlatban is alkalmazott vegyület nem-specifikus HPV-ellenes hatása. Ilyen az immunválasz-módosító imiquimod, amely lokálisan alkalmazva mind condyloma acuminatum, mind verrucák, mind HPV-eredetű prekancerózisok és bőrdaganatok kezelésében hatásos (24, 25). Szakirodalmi adatok alapján az anogenitális condyloma acuminatumra helyileg alkalmazott és hazánkban is elérhető 5% imiquimod-tartalmú krém használatát követően a gyógyulási arány nagy szórást mutat (49-93%), azonban hosszabb távú utánkövetéssel a rekurrencia-ráta alacsonyabb, mint az ablatív modalitások esetében (23, 26). Az imiquimod alkalmazásával kapcsolatban kiemelendő a kifejezett gyulladáshoz vezető reakció, különösen kisfokú beteg-compliance esetén, illetve a termék egyéb modalitásokhoz viszonyított igen magas fogyasztói ára.

A konzervatív kezelési módszerek között szerepel még egy fluorouracil+szalicilsav tartalmú oldat is, amit gyakran használunk verruca vulgaris és verruca plana juvenilis kezelésére.

Az antimitotikus hatású podophylloxin, illetve a zöld teából kinyert, részben antivirális, részben antiproliferatív hatású sinecathecin szintén javasolt a condyloma

Hatás/felhasználás	Kezelési mód	Megjegyzés
ablatív	sebészi excízió	szövettani célú biopszia esetén
	kauterizáció	
	lézer (CO2, ErYAG)	HPV-vaporizáció lehetősége
	szalicilsav ± fluorouracil	
	krioterápia	non-kontakt (cryospray) preferált
immunológiai	podophylloxin	0,5% oldat
	imiquimod	5% krém
	sinecathecin	10% kenőcs
adjuváns	isoprinosin	per os, gyenge evidencia
	isotretinoin	per os, off-label

1. táblázat

HPV-asszociált dermatovenerológiai kórképek kezelésében használt leggyakoribb terápiás modalitások



acuminatum kezelésére (26). Az ezen készítmények hatásosságát alátámasztó adatok nem nagy esetszámú és/vagy hosszú utánkövetésű vizsgálatokból származnak, de kijelenthető, hogy a jelentett 45-83% arányú gyógyulási ráta elérhető a megfelelően alkalmazott kezeléssel (27). Sőt, egyes vizsgálatok eredményei alapján a helyileg alkalmazott podophyllotoxin hatásosságban felül is múlja az imiquimod-készítményeket (1. táblázat).

A magyarországi gyakorlatban gyakran használt adjuváns jellegű kezelés az isoprinosine alkalmazása anogenitális HPV-asszociált kórképek esetében. Ezzel kapcsolatban meglepően kevés nemzetközi szakirodalmi adatot találhatunk, és csak néhány származik a 2000-es évek utáni időszakból. Néhány újabb vizsgálat csupán marginális, vagy a szignifikancia szintjét alig elérő hatásosságot igazolt az isoprinosine ilyen jellegű adjuváns alkalmazásáról (28).

Terápia-rezisztens vagy magas kiújulási hajlamot mutató HPV-asszociált dermatovenerológiai kórképek esetén off-label kezelési modalitásokat is ismerünk. Ilyenre példa a fotodinamias terápia alkalmazása anogenitális condyloma acuminatum, illetve cervikális HPV-fertőzés esetében, illetve az orális isotretinoin adjuváns hatása kután és anogenitális HPV-fertőzésekben (29, 30).

A terápiás lehetőségek mellett a főként anogenitális HPV-fertőzések megelőzési lehetőségeit is meg kell említenünk. Az óvszerhasználat fontossága és szerepe mellett a jelenleg forgalomban lévő, nonavalens HPV-elleni vakcina protektív hatása egyértelműen igazolt, alkalmazása pedig biztonságos (31, 32). A védőoltás gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban fontosnak tartjuk kiemelni, hogy alkalmazása előtt teljesen szükségtelen HPV-szűrést végezni (33). Habár a vakcina nem kuratív hatású, de egy fennálló HPV-fertőzés nem jelenti az oltás kontraindikációját! Ezért elvetendőnek tartjuk azt a gyakorlatot, miszerint HPV-fertőzöttek esetében megtagadják az oltás beadását, amivel elérhető lenne a gyógyulást követő azonnali immunitás kialakítása.

Számos szakirodalmi adat igazolja továbbá, hogy az óvszerhasználat mellőzése mellett többek között a HIV fertőzés, a szexuális partnerek magas száma, illetve a dohányzás jelentősen növelik az anogenitális HPV-fertőzés kialakulásának kockázatát (34). Nem utolsó sorban pedig a D-vitamin immunmodulátor hatása is megmutatkozik a HPV esetében, hiszen nőknél az alacsony szérumszint D-vitamin-szint összefüggést mutat a cervikális HPV-fertőzések emelkedett gyakoriságával – ugyanez a hatás férfiak esetében nem volt igazolható (35).

Összefoglalóan elmondható, hogy a HPV okozta dermatovenerológiai kórképek sűrűn fordulnak elő a gyakorló bőrgyógyász praxisában, felismerésük és kezelésük ritkán okoz problémát, ezekben az esetekben azonban fontos a diagnózis tisztázása, lehetséges malignus folyamat kizárása, illetve a terápiás modalitások ismerete és megfelelő megválasztása. Mint oly sok

esetben, hangsúlyozandó – főként az anogenitális lokalizációjú kórfarmák esetében – a társszakkákkal való együttműködés, továbbá potenciálisan társuló egyéb fertőzések szűrése is.

#### IRODALOM

1. Chen Z., Schiffman M., Herrero R. és mtsai.: Classification and evolution of human papillomavirus genome variants: Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) and Alpha-3 (HPV61). *Virology*. (2018) (516), 86-101.
2. Senapati R., Senapati N. N., Dwivedi B.: Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect Agent Cancer*. (2016) 59(11), 1-11.
3. Georgescu S. R., Mitran C. I., Mitran M. I. és mtsai.: New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. *J Immunol Res*. (2018) (2018), 1-10.
4. Allen A. L., Siegfried E. C.: What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr*. (2000) 12(4), 365-369.
5. Beutner K. R.: Nongenital human papillomavirus infections. *Clin Lab Med*. (2000) 20(2), 423-430.
6. Patel H., Wagner M., Singhal P. és mtsai.: Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. (2013) 39(13), 1-14.
7. Doorbar J., Egawa N., Griffin H. és mtsai.: Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. (2015) 25 Suppl 1(Suppl Suppl 1), 2-23.
8. Weaver B. A.: Epidemiology and Natural History of Genital Human Papillomavirus Infection. *The Journal of the American Osteopathic Association*. (2006) 106(suppl\_1), S2-S8.
9. Sapp M., Day P. M.: Structure, attachment and entry of polyoma- and papillomaviruses. *Virology*. (2009) 384(2), 400-409.
10. Clanner-Engelshofen B. M., Marsela E., Engelsberger N. és mtsai.: Condylomata acuminata: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options. *Heliyon*. (2020) 6(3), e03547.
11. O'Mahony C., Gomberg M., Skerlev M. és mtsai.: Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2019) 33(6), 1006-1019.
12. Indinnimeo M., Impagnatiello A., D'Etorre G. és mtsai.: Buschke-Löwenstein tumor with squamous cell carcinoma treated with chemo-radiation therapy and local surgical excision: report of three cases. *World J Surg Oncol*. (2013) 231(11), 1-4.
13. Ghittoni R., Accardi R., Chiocca S. és mtsai.: Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicalscience*. (2015) 9(526), 1-9.
14. Fanning D. M., Flood H.: Erythroplasia of queyrat. *Clin Pract*. (2012) 2(3), e63.
15. Lipke M. M.: An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res*. (2006) 4(4), 273-293.
16. Witchev D. J., Witchev N. B., Roth-Kauffman M. M. és mtsai.: Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *J Am Osteopath Assoc*. (2018) 118(2), 92-105.
17. Errichetti E., Stinco G.: Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2016) 6(4), 471-507.



18. *Lacarrubba F., Verzi A. E., Dinotta F. és mtsai.*: Dermatoscopy in inflammatory and infectious skin disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* (2015) *150(5)*, 521-531.
19. *Gross G. E., Werner R. N., Becker J. C. és mtsai.*: S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus - anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). *J Dtsch Dermatol Ges.* (2018) *16(2)*, 242-255.
20. *Work G., Invited R., Kim J. Y. S. és mtsai.*: Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* (2018) *78(3)*, 560-578.
21. *Newlands C., Currie R., Memon A. és mtsai.*: Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* (2016) *130(S2)*, S125-S132.
22. *Oláh J., Varga A., Csányi I. és mtsai.*: A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2018) *94(5)*, 227-236.
23. *Schofer H.*: Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol.* (2007) *157(Suppl 2)*, 52-55.
24. *Hanna E., Abadi R., Abbas O.*: Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* (2016) *55(8)*, 831-844.
25. *Lengyel Zs., Baltás E., Ócsai H. és mtsai.*: Aktualitások a nem-melanomatípusú bőrdaganatokhelyikezeléséről és azelőrehaladott stádiumú betegek gyógyszeres terápiájáról. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2018) *94(5)*, 255-261.
26. *Gilson R., Nugent D., Werner R. N. és mtsai.*: 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34(8)*, 1644-1653.
27. *Barton S., Wakefield V., O'Mahony C. és mtsai.*: Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* (2019) *9(10)*, e027765.
28. *Fox P. A., Tung M. Y.*: Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol.* (2005) *6(6)*, 365-381.
29. *Fathi R., Tsoukas M. M.*: Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies. *Clin Dermatol.* (2014) *32(2)*, 299-306.
30. *Salman S., M S. A. S., Ibrahim A. M. és mtsai.*: Efficacy of retinoids alone or in combination with other remedies in the management of warts: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.* (2021), 10.1111/dth.14793e14793.
31. *Tyros G., Mastrafsi S., Gregoriou S. és mtsai.*: Incidence of anogenital warts: epidemiological risk factors and real-life impact of human papillomavirus vaccination. *Int J STD AIDS.* (2021) *32(1)*, 4-13.
32. *Várkonyi V.*: HPV vakcináció helye a condyloma acuminatum ellátásában és megelőzésében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2016) *92(2)*, 90-93.
33. *Markowitz L. E., Dunne E. F., Saraiya M. és mtsai.*: Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* (2014) *63(RR-05)*, 1-30.
34. *Nielson C. M., Harris R. B., Dunne E. F. és mtsai.*: Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* (2007) *196(8)*, 1137-1145.
35. *Gupta A., Villa A., Feldman S. és mtsai.*: Site and sex-specific differences in the effect of vitamin D on human papillomavirus infections: analyses of NHANES 2009-2014. *Sex Transm Infect.* (2021) *97(1)*, 75-76.

Érkezett: 2021.02.08.

Közlésre elfogadva: 2021.03.21.

# Vírusos eredetű bőrbetegségek gyermekkorban

## Viral skin diseases in childhood

VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőrgyógyászati vírusfertőzések közül egyes betegségek elsősorban gyermekkorban fordulnak elő, ezeket klasszikus gyermekkori vírusos fertőző betegségeknek említi az irodalom. A primer bőrinfekciók előfordulási gyakorisága és megjelenése is eltérhet a felnőttkori variánsétól. Közleményünkben a primer bőrfertőzéseket, a gyermekkori, klasszikus vírusos fertőző betegségeket foglaltuk össze csecsemőkortól egészen a gyermekkor későbbi szakaszáig. Érintőlegesen teszünk említést egyéb, nem klasszikusan gyermekkori vírusinfekciókról.

#### Kulcsszavak:

**primer bőrinfekciók – gyermekkori –  
klasszikus vírusos fertőző betegségek –  
klinikai tünetek**

### SUMMARY

Some of the dermatological viral infections occur primarily in childhood, and are referred to as classic childhood viral infectious diseases. The incidence and appearance of primary skin infections may also differ from the adult variant. In our paper, we summarized the primary skin infections, the classic viral infectious diseases of childhood from infancy to the later stages of childhood. Tentatively, we mention other, not classically, childhood viral infections.

#### Key words:

**primary skin infections – childhood –  
classical viral infectious diseases – clinical  
symptoms**

A vírusok immunológiai reakcióiért felelős anyag a vírusok külső fehérjemembránjában (kapszid) található, a nukleoprotein mag vagy dezoxiribonukleinsavból (DNS), vagy ribonukleinsavból (RNS) áll. Riboszómák hiányában anyagcseréjük a gazdasejt enzimszisztémájától függ, és sokáig észrevétlenek maradhatnak, amíg bizonyos stimulusok hatására új vírusrészecskék nem szintetizálódnak. A bőrt és/vagy nyálkahártyát érintő vírusinfekciók változatos klinikai képpel járhatnak, papulák, plakkok, vesiculobullosus exanthemák, ulcerációk, vagy tumorok formájában. A vírusfertőzések csoportosítását pathomechanizmus és klinikai megjelenés alapján az 1. táblázatban tüntettük fel.

### Vírusos bőrfertőzések

#### Molluscum contagiosum

Egy poxvírus, a Molluscum contagiosum felelős a bőrtünetekért. Gyermekkorban gyakrabban érintettek, uszodaszemölcsnek is nevezik. Immunszupprimált, vagy atópiás dermatitisben szenvedő betegeken nagy kiterjedésű lehet a fertőzés. A molluscum contagiosum vírus a bőr sérülésein és a folliculusokon át az epidermis felső sejtrétegeibe jut, ahol replikálódik. A léziókban centrálisan sejtd degeneráció alakul ki, a sejtekben hialinzárványok (molluscumtestek) figyelhetők meg. 2-10 mm átmérőjű, behúzott közepű, kásaszerű masszával kitöltött papula

Levelező szerző: Várvölgyi Tünde dr.

e-mail cím: varvolgyi.tunde@med.unideb.hu

a jellegzetes bőrtünet. A fertőzés közvetlen kontaktus, vagy autoinokuláció révén terjed. Terápiája során fizikai módszerek (cryotherapy, curettage), lokális antivirális, vagy keratolitikus ecsetelők (pl. kálium-hidroxid) állnak rendelkezésre, de spontán remisszió is lehetséges. A lézeres kezelés is hatékony ablatív lézerekkel, vagy pulzáló festéklézerrel. Ez utóbbi a lézió érellátását roncsolja, legtöbb esetben egy kezelés is elég (1).

#### Humán papillomavírus (HPV) okozta fertőzések

Gyermekközösségben nagyon gyakoriak. A humán papillomavírusok közül a HPV 1 verruca plantarist, a HPV 2 és 4 verruca vulgarist, a HPV 3 és 10 verruca planat okozhat. A szemölcsök 70 %-a verruca vulgaris, amely iskoláskorú gyermekek 20 %-ában előfordul, a gyermekpopulációban a leggyakoribb cutan HPV-infekció. Elsősorban a kéz-, és lábujjakon, a talpakon, vagy a kéz hátán fordul elő. Terápiája során leghatékonyabb a curettage és a cryotherapy, de lokális ecsetelőkkel, vagy ablatív lézeres kezeléssel is próbálkozhatunk. A gégepapillomatosisért és a condyloma acuminatumért a HPV 6 és 11 a felelős. Utóbbi esetén ki kell zárni a szexuális abúzust valamint a szexuális úton terjedő betegségeket is érdemes szűrni (lues, HIV) (1. ábra). A HPV elleni nonavalens (9 komponensű) vakcina fiúknál és lányoknál 9 éves kortól alkalmazható oltóanyag a méhnyak, a szeméremtestet vagy hüvelyt,

**Primer vírusos bőrfertőzések**

Molluscum contagiosum
Humán papillomavírus okozta bőrtünetek
Herpes simplex infekciók

**Gyermekkori (klasszikus) vírusos fertőző betegségek**

Varicella
Morbilli
Rubeola
Exanthema subitum
Erythema infectiosum

**Egyéb vírusinfekciók**

Herpes zoster
Pityriasis rosea
Kesztyű-zokni szindróma
Kéz-, láb-, szájbetegség
Acrodermatitis papulosa (Gianotti-Crosti szindróma)
Unilateralis latherothoracicus exanthema
Mononucleosis infectiosa
Zika vírusfertőzés
Nem specifikus vírusos erupciók (etiológia tisztázatlan-szezonális vírusok)

*1. táblázat*

Vírusfertőzések csoportosítása pathomechanizmus és klinikai megjelenés alapján.

valamint a végbélnyílást érintő premalignus elváltozások és rosszindulatú daganatok mellett specifikus HPV típusok által okozott genitális szemölcsök ellen is védelmet nyújt (2).

**Herpes simplex vírus okozta fertőzések**

A primer infekció a gingivostomatitis herpetica, amelyet láz, regionális lymphadenomegalia kísér, a gingiván, nyelven, buccan, ajkakon, a száj körül csoportos vesiculák jelennek meg. Jellemzően a kisdedkor, gyermekkor fertőző betegsége, általában a humán herpesvírus-1 (HHV-1) okozza, ritkábban a HHV-2. A recidív kórformák közül a herpes simplex vírusfertőzés okozhat paronychia herpeticat (withlow), keratoconjunctivitis herpeticanet és herpes simplex inokulátumot is gyermekekben (2. és 3. ábra). A klinikai diagnózist herpes vírus PCR vizsgálattal erősíthetjük meg. A primer formánál per os acyclovir (200 mg naponta ötször 5-10 napig 2 éves kor felett és serdülőknél, 2 éves kor alatt a felnőtt dózis fele), vagy újszülöttkortól 3 hónapos korig parenterális acyclovir javasolt 20 mg/ttkg dózisban minden 8. órában, 7-14 napig, 3 hónapos kor felett 250 mg/testfelszín m<sup>2</sup>.

Az ekzema herpeticum (Juliusberg-Kaposi) disszeminált herpesvírus-fertőzés. Atópiás dermatitisben szenvedő gyermekeken, illetve immunszupprimáltakon



1. ábra

Condyloma acuminatum a szeméremtesten és az anusnyílás körül 4 éves leánygyermeken.

fordulhat elő primer vagy rekuráló fertőzéssel asszociáltan (általában HHV-1, ritkábban HHV-2) (4. és 5. ábra). Auto-, vagy heteroinokulációval terjed, rapid progresszióval.

A jellegzetes monomorf, dóm alakú, centrálisan behúzott közepű papulákat, vesiculákat és pustulákat szisztémás tünetek, láz, rossz közérzet kíséri. Terápiaként



2. ábra

Impetiginizálódott herpes simplex inokulatum mucosalis érintettséggel 11 hónapos csecsemőn.





3. ábra  
Herpes labialis 6 éves leánygyermeken.



5. ábra  
Ekzema herpeticum 16 éves leánygyermeken



4. ábra  
Ekzema herpeticum primer herpes simplex vírusfertőzéssel (gingivostomatitis herpeticaval) asszociálódva

3 hónapostól 12 éves korig naponta 4x20 mg/ttkg acyclovir javasolt 5-7 napig, 13 éves kor felett naponta 5x800 mg acyclovir 5-7 napig (3).

## Gyermekkori (klasszikus) vírusos fertőző betegségek

### Varicella (bárányhimlő)

A humán herpesvírus-3 (HHV-3) okozta primer fertőzés, bejelentésre kötelezett. Cseppfertőzéssel,

közvetlen kontaktus útján, vagy verticalisan terjed. Hőemelkedés, levertség kíséretében felülről lefelé terjedve viszkető, erythemás, exudatív papulák, majd vesiculák, pustulák, pörkök jelennek meg a bőrön. A fejbőr is érintett, amely típusos tünete a fertőzésnek. A csillag alakú erosiok, az elemi jelenségek polimorfizmusa szintén nagyon jellegzetes („varicellás csillagkép”). Terápiája során láz-, és viszketéscsillapítás, hűsítő púder, lokális dezinficiens ecsetelők adhatók. Pneumonia, vagy immunhiányos gyermekek esetében acyclovir kezelés szükséges. Immunszupprimált gyermekeken a kontaktust követő 72 órán belül varicella-zoster-immunglobulin adható. A gyermeket 2-3 hétig izolálni kell, a bőrtünetek a pörkök leválásáig fertőznek. A gyógyulás szövődménymentes esetben 7-10 nap. 2018. 07. 31. után született gyermekeknek kötelező a varicella elleni védőoltás (élő, attenuált vírus vakcina) (2). Atópiás dermatitisben szenvedő gyermekekben az oltás fontos, mert a vírus reaktivációjára nagyobb az esély.

### Morbilli

A kanyaró (morbilli) a 3 hónaposnál idősebb csecsemők és kisgyermekek klasszikus gyermekkori bejelentésköteles vírusos betegsége. Jellemzője a bifázisos láz, felső légúti tünetek, conjunctivitis, és a prodromális szak vége előtt, a buccalis nyálkahártyán vöröses udvarral megjelenő sárgásfehér foltok (Koplik-foltok). Az exanthemák kezdetben a fül mögött, orcákon jelentkeznek, majd terjednek a testen lefelé, végül hámlással gyógyulnak. Diagnózisát a szerológiai vizsgálat erősíti meg.

Az élő, attenuált vaccinát tartalmazó MMR (morbilli, mumpsz, rubeola) oltásnak köszönhetően járványveszélyt csak az alacsony átoltottsági területeken jelenthet. Az MMR oltás életkorhoz kötött kötelező védőoltás, amelyet 15 hónaposan kapnak a gyermekek, a revakcináció 11 éves korban következik. 2017-ben több, mint 17 millió kanyaró-eset és 83.400 haláleset fordult elő 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél. Ezen esetek 99%-át az alacsony és a közepes jövedelmű országokban regisztrálták (4).



## Rubeola

Szintén a klasszikus gyermekkori vírusfertőzések közé sorolható, bejelentésköteles fertőző betegség. Az élő, attenuált kanyaró-mumpsz-rubeola (MMR) vírust tartalmazó vakcinával történő 15 hónapos korban kötelező oltás nyújt ellene védelmet. A rózsahimlő nagyon jellegzetes tünete a retroauricularis lymphadenomegalia (Theodor-Klatsch tünet). A lázzal egyidőben izolált maculák, papulák jelentkeznek az arcon, törzsön, végtagokon, craniocaudalis terjedéssel, amelyek hámlás nélkül gyógyulnak 1-3 nap alatt. A szájon petechiák láthatóak (Forchheimer-folt). A kórkép ismerete, diagnózisa a rubeola embriopathia miatt különös jelentőségű. Nem sokkal az expozíció után alkalmazott humán normál immunglobulin vagy rubeola hiperimmun globulin (ha rendelkezésre áll) csökkentheti ugyan a viraemiát, de a magzati fertőzés incidenciáját nem csökkenti (5,6).

## Erythema infectiosum

A parvovírus fertőzés posztvirémiás manifesztációja (Parvovírus B19). 2-3 héttel a fertőzést követően alakul ki immunkomplex depozíció következtében. Az inkubációs idő 5-7 nap, amelyet követnek a prodromális tünetek 15-30%-ban láz, gyengeség, izomfájdalom, hasmenés formájában 2-3 napig. A jellegzetes bőrtünetek 7 nap után jelentkeznek „arconcsapás-szerű” léziókkal, majd a törzsről a végtagok felé terjedő figurális maculopapulák formájában. Ezek 5-9 napig tartanak, de meleg hatására, emocionális ingerekre visszatérhetnek, ebben a stádiumban azonban már nem fertőz. Terápiája tüneti. A terhesség első felében 9%-ban spontán abortust, hydrops fetalis okozhat (7).

## Exanthema subitum (roseola infantum, hatodik betegség)

A humán herpesvírus-6 (HHV-6), ritkábban a HHV-7, de a coxsackie, vagy az echo vírusok is okozhatják. Jellegzetes tünete a 3-5 napig tartó magas láz, majd a láz oldódásával apró, generalizált maculopapulosus exanthemák jelentkeznek. Spontán javulás várható 1-2 nap alatt.

### Egyéb vírusinfekciók

Az egyéb, nem primer bőrfertőzések és nem a klasszikus gyermekkori vírusos fertőző betegségek csoportjába tartozó kórképek közül azokat emeltük ki, amelyeknek gyermekgyógyászati jelentősége lehet.

## Herpes zoster (övsömör)

A szenzoros ganglionokban lappangó HHV-3 reaktiválódás okai nem pontosan ismertek, nem jelent mindig súlyos háttérbetegséget. A prodromális tünetek gyermekekben általában hiányoznak, a serdülők a felnőttekhez hasonlóan a megfelelő dermatomá(k)ban

zsibbadást, fájdalmat érezhetnek, majd hyperaemias alapon csoportos hólyagok jelennek meg. (6. ábra) Gyermekeknél ritka a postherpeses neuralgia. A kezelés alapja az acyclovir, amelyet általában per os adunk (8).



6. ábra  
Herpes zoster 8 éves gyermekben

## Pityriasis rosea

A HHV-7 (vagy HHV-6) reaktivációja okozza, a primer infekció a roseola infantum. Szezonaritást mutat, tavasszal és ősszel gyakoribb. 10 és 35 éves életkor között a leggyakoribb a fertőzés. A jellemző hírnök foltot számtalan új bőrtünet követ 5-10 nap után karácsonyfa elrendeződésben, a bőr húzási vonalainak megfelelően a törzsön, végtagok proximális részein (7. és 8. ábra). A bőrtüneteket rossz közérzet, hányinger, fejfájás, hőemelkedés kísérheti. Javulás 6-12 hét alatt várható. A lokális készítmények kerülendőek a gyakori irritáció miatt.



7. ábra  
Pityriasis rosea 6 éves fiúgyermeken

## Kesztyű-zokni betegség (Papular Purpuric Glove & Socks Syndrome (PPGSS))

A Parvovírus B19, de egyéb vírusok is okozhatják. Inkább idősebb gyermekeknél, serdülőkorban fordul elő. Fájdalmas vörös kéz és láb a jellemző bőrtünet

éles demarkációval, időnként az inguinális régió és a szemöldök területe is érintett. Ritkán bullózussá válhat. Terápiája tüneti (9).



8. ábra

Pityriasis rosea típusos bőrtünetei

#### Kéz-, láb-, száj betegség

Általában a *Coxsackie* vírus A16 (vagy ritkábban a súlyosabb fertőzést okozó A6, vagy EV-71) okozza. Enyhe általános tünetek mellett a nyelven, szájpadon, gingiván, buccalis nyálkahártyán, az esetek felében a tenyéren és a talpon is hyperaemias udvarral körülvett szürkés vesiculák jelennek meg (10).

Ezen típusos klinikai kép mellett előfordulnak úgynevezett atípusos megjelenési formák is: a típusos léziók kiterjedtebb tünetekkel jelentkeznek a törzsön és a végtagokon; vagy 'ekzema coxsackium' formájában atopiás dermatitises gyermekek; Gianotti-Crosti-like erupciók is előfordulhatnak acralis elrendezésben az arcon, végtagokon, de relatíve megkímélve a törzset; vagy petechiák, purpurák képében nyilvánul meg a fertőzés. Lezajlását követően nem ritka a körmökön az onycholízis, onychomadesis (11). Terápiája tüneti.

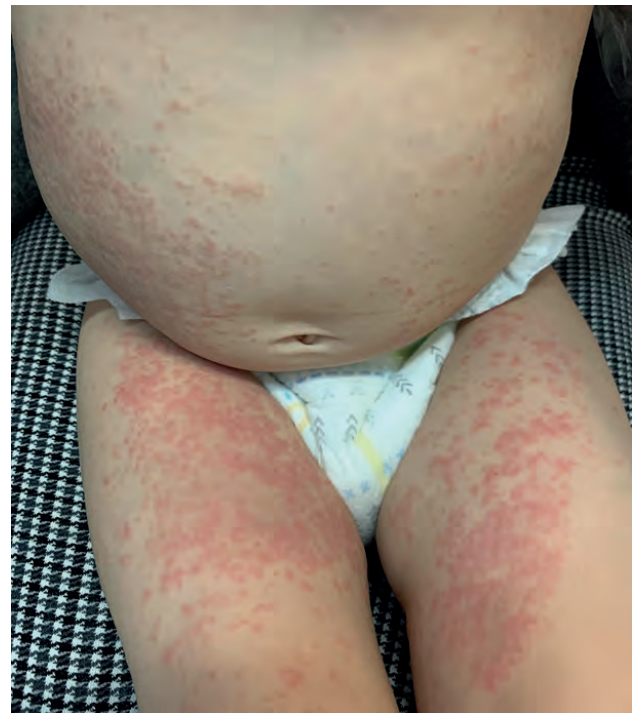
#### Gianotti-Crosti szindróma (acrodermatitis papulosa)

Okozhatja HHV-4, hepatitis B, A, C vírus, HHV-5, coxsackie, adeno, entero, vagy echo vírusok. Monomorf, lencsenyi, szimmetrikus, viszkető papulák, papulo-

vesiculák formájában jelennek meg a bőrtünetek, főleg az arcon, gluteálisan és a végtagokon a törzs viszonylagos megkíméltségével (9. és 10. ábra). A léziók 3-4, de akár 6-8 hétig is tarthatnak. Hőemelkedés, fáradtság kísérheti a bőrtüneteket. Tavasszal és kora nyári időszakban gyakoribb a megjelenése. Terápiája során lokális corticosteroid tartalmú externákat, per os antihisztamint alkalmazunk (12).

#### Aszimmetrikus periflexuralis exanthea (unilateralis laterothoracicus exanthea)

Parainfluenza 2, 3, adenovírus, parvovírus B19, HHV-6 /7, HHV-4 vírusok okozzák a leggyakrabban. Szezonalist mutat, a késő téli és a kora tavaszi periódusban gyakoribb a fertőzés. Unilaterális morbilliform exanthemak jellemzik axillárisan és/vagy inguinálisan, amelyek a törzsre és az ellenkező oldalra is terjedhetnek (11. ábra). Az exanthemák megjelenése előtt jelentkezhet hőemelkedés, felső légúti, vagy gastrointestinalis panasz. Lefolyása átlagosan 6 hét (13).



9. ábra

Acrodermatitis papulosa 2 éves kisdeden

#### Mononucleosis infectiosa (IM)

Inkább a gyermekkor későbbi szakaszában, serdülőkorban fordul elő a HHV-4 vírus (Epstein-Barr vírus), vagy a HHV-5 (cytomegalovírus) által okozott fertőzés. Kisgyermekkorban gyakran tünetmentesen zajlik. Serdülőkorban egyéb felsőlégúti fertőzésekhez hasonló prodromális tüneteket követően láz, tonsillopharyngitis, cervicalis lymphadenopathia, leukocytosis és hepatosplenomegalia alakulhat ki. A bőrtünetek általában 7 napig tartanak, törzsön, felső végtagokon, arcon morbilliform exanthemak formájában. A diagnózis a klinikai tüneteken és a pozitív heterophil antitest teszten





10. ábra  
Acrodermatitis papulosa



11. ábra  
Unilateralis laterothoracicus exanthema 4 éves  
gyermeken

alapul. Bőrgyógyászati jelentőségét a fertőzés akut szakaszában - legtöbb esetben feleslegesen alkalmazott -antibiotikumokra adott bőrreakció adja. Fertőzés esetén a bőrtünetek incidenciája 4.2 és 13% közé tehető antibiotikumok nélkül (14), antibiotikumok alkalmazása esetén ez az incidencia szignifikánsan megemelkedik, ampicillin esetében akár 90 % is lehet, átlagosan 2-10 nappal a gyógyszereszedés kezdetétől jelentkeznek (15). Ezen léziók általában a teljes testfelszínre lokalizáltak, diffúz, szimmetrikus maculopapulosus exanthemak. Újabb irodalmi adatok alapján nem a vírus és a gyógyszer interakciójából származó átmeneti jelenségek, hanem tartós késő-típusú hypersensitivitás állhat a háttérben az adott antibiotikum irányába. Ezért különösen fontos az in vitro és in vivo allergológiai vizsgálatok elvégzése azon IM fertőzést átvészelt betegeknél, akiknél antibiotikumszedés mellett bőrtünetek jelentkeztek (16).

### Zika vírusfertőzés

A fertőzés célpontja jellemzően nem a gyermekpopuláció, azonban a terhesség alatt bekövetkező vírusfertőzés kongenitális Zika szindrómához, microcephaliához vezethet. A Zika vírusfertőzés gyermekgyógyászati jelentőségét tehát a magzati neurológiai károsodás miatt emeljük ki. Európában a Zika vírusfertőzés behurcolt eseteivel találkozhatunk. Terjedés a fertőzött szúnyog csípése, szexuális, vagy transzplacentális úton történhet. 80%-ban tünetmentes vagy enyhe, nem specifikus formában zajlik, spontán gyógyul. A jellemző tünetek csak az esetek 20 %-ában vannak jelen hőemelkedés, enyhe láz, conjunctivitis, arthralgia, kisízületi duzzanat, fejfájás, izomfájdalom formájában. A bőrtünetek az arcról lefelé terjedő maculopapulosus, bevérzések exanthemák képében jelentkeznek. Zika vírussal fertőzött területen történt látogatást követően a fogamzásig 8 hetet kell várni tünetmentes esetben. Amennyiben a partner tünetes volt, akkor a vírus 6 hónapig átadható szexuális úton.

### Összefoglalás

A primer vírusos bőrfertőzéseket immunkompetens gyermekek esetén általában nem kísérik szisztémás tünetek, a bőrléziók jellegzetesek, a diagnózis legtöbbször a klinikai képen alapul. A klasszikus gyermekkori vírusos fertőző betegségek, és egyéb, vírusok által kiváltott exanthemák gyakran társulnak általános tünetekkel (pl. láz, rossz közérzet, fejfájás), bizonyos esetekben a bőrtünetek morfológiája, lokalizációja jellegzetes, míg más esetekben nem lehet a bőrgyógyászati státusz alapján felállítani a pontos diagnózist.

## IRODALOM

1. *Shahriari M, Makkar H, Finch J.*: Laser therapy in dermatology: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* (2015) *Nov-Dec*; 33(6), 681-6.
2. A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2020. évi védőoltásokról.
3. *Szalai Zsuzsanna (szerkesztő)*: Gyermekbőrgyógyászat. *Medicina.* (2019) *19. fejezet*, 335-338.
4. *Local Burden of Disease Vaccine Coverage Collaborators*: Mapping routine measles vaccination in low- and middle-income countries. *Nature.* (2021) *Jan*;589(7842), 415-419.
5. *Peckham CS.*: Clinical and serological assessment of children exposed in utero to confirmed maternal rubella. *Br Med J.* (1974) *Feb 16*;1(5902), 259-61.
6. *Centers for Disease Control and Prevention*: Rubella prevention. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* (1990) *39*, 1 – 18 .
7. *Lynch L, Ghidini A.* Perinatal infections.: *Curr Opin Obstet Gynecol.* (1993) *Feb*;5(1), 24-32.
8. *Katakam BK, Kiran G, Kumar U.*: A Prospective Study of Herpes Zoster in Children. *Indian J Dermatol.* (2016) *Sep-Oct*;61(5), 534-9.
9. *Gutermuth J, Nadas K, Zirbs M és mtsai.*: Papular-purpuric gloves and socks syndrome. *Lancet.* (2011) *Jul 9*;378(9786), 198.
10. *Bian L, Wang Y, Yao X és mtsai.*: Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. *Expert Rev Anti Infect Ther.* (2015) *13(9)*, 1061-71.
11. *Szalai Zsuzsanna (szerkesztő)*: Gyermekbőrgyógyászat. *Medicina.* (2019) *20. fejezet* 357-358.
12. *A. Irvine, P. Hoeger, A. Yan.*: Harper's Textbook of Pediatric Dermatology, 3rd edition Blackwell Publishing Ltd. (2011) Chapter 50.
13. *Amy S. Paller, Anthony J. Mancini.*: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 5th edition. Elsevier (2016) 394-395.
14. *Dakdouki GK1, Obeid KH, Kanj SS.*: Azithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* (2002) *34*, 939-941.
15. *Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E és mtsai.*: Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics.* (2013) *May*;131(5), 1424-7.
16. *Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A és mtsai.*: Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol.* (2015) *Jan 9*;11(1), 1.
17. *Abushouk AI, Negida A, Ahmed H.*: An updated review of Zika virus. *J Clin Virol.* (2016) *Nov*;84, 53-58.

Érkezett: 2021.02.15.

Közlésre elfogadva: 2021.03.19.



# Bőrgyógyászati tüneteket okozó felnőttkori szisztémás vírusinfekciók- szemelvények

## Systemic viral infections in adulthood causing dermatological symptoms- Excerpts

TÓSAKI ÁGNES DR., REMENYIK ÉVA DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék /  
Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A vírusfertőzések egyre inkább globális egészségügyi problémát jelentenek, de nemcsak az aktuális COVID pandémia és akut betegségek, hanem a hosszútávú következmények miatt is.*

*A szerzők röviden ismertetik a hepatitis B és C, valamint trópusi vírusbetegségek (dengue, Zika, chikungunya) tankönyvi jellegzetességeit, a bőrgyógyászati tünetekre koncentrálnak és rövid aktuális irodalmi áttekintést is nyújtanak, valamint a hazai vonatkozásokat említik meg az egyes kórokozókkal kapcsolatosan.*

#### Kulcsszavak:

**hepatitis B – hepatitis C – Zika – dengue –  
chikungunya**

### SUMMARY

*Viral infections are increasingly a global health problem, but not only because of the current COVID pandemic and acute diseases, but also because of the long-term consequences. The authors shortly describe the main characteristics of hepatitis B and C and tropical viral diseases (dengue, Zika, chikungunya), focusing on dermatological symptoms and also provide a brief current literature review, as well as national aspects related to each pathogen.*

#### Key words:

**hepatitis B – hepatitis C – Zika – dengue –  
chikungunya**

#### Rövidítések:

CV: cryoglobulinaemiás vasculitis  
DAA: direkt antiretrovirális ágens  
DF: Dengue fever  
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay  
FDA: food and drug administration  
HBV: hepatitis B vírus  
HCC: hepatocellularis carcinoma  
HCV: hepatitis C vírus  
HIV: human immunodeficiency virus  
IL-12: interleukin 12  
IL-17: interleukin 17  
IL-23: interleukin 23  
NA: nukleotid analóg  
PCR: polymerase chain reaction  
PDFS: Post Dengue fever syndrome  
PFR: post fever retinitis  
RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction  
RTX: rituximab  
SSP: subspecies  
STD: sexually transmitted disease  
TNF-alfa: tumor nekrosis faktor alfa

A hepatitis vírusfertőzések globális egészségügyi problémát jelentenek. A krónikus hepatitis B vírus (HBV) által okozott fertőzés a májcirrózis és az elsődleges hepatocellularis carcinoma egyik fő oka. A májbetegségek mellett extrahepatikus tünetekkel is járnak.

A fertőzés során esetlegesen előforduló koleztatikus májbetegséggel összefüggő általános bőrtünetek mellett a hepatitis vírusfertőzéseknek jellemző bőrtünetei vannak, melyeknél a fertőzés gyanítható. A polyarteritis nodosa a HBV-fertőzés leggyakoribb és legsúlyosabb bőrmegjelenése. A HBV-fertőzéshez kapcsolódó gyakori bőrelváltozás a szérumbetegség-szerű szindróma. Gyermekeknél a HBV-fertőzés akut módon a gyermekkor papuláris akrodermatitiseként jelentkezhet (Gianotti-Crosti-szindróma), nem viszkető, nem összefolyó, kerek papulákkal. Krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél vasculitisek közül kísér, cryoglobulinémiás, urticaria vasculitis is kialakulhat. A lichen planust összefüggésbe hozták a HBV és a hepatitis C vírus (HCV) fertőzéssel. Oralisan lichen planus is kialakulhat HBV és HCV fertőzésben, HCV-s betegeknél nagyobb a szájüregi laphámrák kockázata. Ezekon kívül még livedo reticularis, urticaria, nekrolitikus acralis erythema, porphyria cutanea tarda, pruritus, sarcoidosis, erythema multiforme, erythema nodosum, granuloma annulare is lehetnek hepatitis fertőzés bőrmegjelenései. A bőrgyógyászok felismerik a vírusos májgyulladásal járó lehetséges bőrtüneteket.

A trópusokon előforduló vektorok által terjesztett vírusoknak az utazások miatt van világszerte jelentőségük. Az arbovirális fertőzésekben endemikus területeken a

Levelező szerző: Remenyik Éva dr.

e-mail cím: remenyik@med.unideb.hu

kiütés differenciáldiagnózisában figyelembe kell venni a fertőzéseket, például a dengue-, a zika- vagy a chikungunya-vírust. Nem endémiás területeken a diagnózis nehezebb, mivel a kiütés más vírusfertőzésekből származhat, amelyeket nem ízeltlábuakés/vagy reaktív vagy gyulladós betegségek (urticaria, atópiás dermatitis, szisztémás lupus erythematosus) okoznak. A bőrgyógyászokat, de az alapellátást végző egészségügyi szakembereket is fontos lenne képezni a trópusi vírusfertőzés által okozott mucocutan elváltozások felismerésében, így elősegítve a gyanús esetek azonosítását.

## Hepatitis B és C vírusok

A hepatitis B vírus (HBV) hepatocytá-DNS vírusok családjába tartozik, míg a hepatitis C vírus (HCV) kórokozója flavivírus, egyszálú RNS vírus. A HBV STD-nek (sexually transmitted disease) tekinthető, mert átvitele több, mint 50%-ban nemi úton történik, a többi részben vérrel, vérkészítményekkel. A HCV ritkán terjed nemi úton, főleg az intravénás kábítószer fogyasztók veszélyeztetettek. Gyakori a koinfekció. A HBV nagyon ellenálló a szervezeten kívül. 100-szor virulensebb a HIV-nél. Világszerte elterjedt, fő rezervoár a krónikus vírushordozók. Aktív vírusreplikációt jelez a vérben a HBeAg és anti-HBc IgM. Krónikus betegeknek (5-10%) és tünetmentes hordozóknál (70 %) a viraemia egy életen át tart. Általában 1-6 hónapos inkubációs idő után jelentkeznek a következő tünetek: prodromális tünetek: láz, ízületi fájdalom, maculopapulosus kiütés, urticaria. Utána következik 2-3 hétig az icterus emelkedett transzaminázokkal. Az akut hepatitis krónikusba megy át az esetek 1/5 részénél, ami 10-15 év alatt májcirrhosishoz, hepatocelluláris carcinoma kialakulásához vezethet. A májenzimszint emelkedés jelzi a hepatitist. A HCV előfordulása 2-2,5% (1) lappangási ideje 2-6 hónap. Az akut infekció általában tünetmentes, utána krónikus hordozás valószínű és szintén cirrhosis és májcarcinoma alakulhat ki.

A krónikus hepatitis B vírus (HBV) által okozott fertőzés a májcirrhosis és az elsődleges hepatocelluláris carcinoma (HCC) egyik fő oka. A vírus DNS integrációja a gazdasajt genomjába a hepatocarcinogenezis kulcsmechanizmusa. A HBV DNS különböző hepatitisben és HCC-ben szenvedő betegekbe történő integrációjának molekuláris jellemzése és lehetséges klinikai vonatkozásai azonban továbbra sem tisztázottak. Egy tanulmány meghatározta a HBV DNS integrációjának alapmechanizmusát a májbetegségekben, és megalapozta a májrak patogenezisével kapcsolatos jövőbeli vizsgálatokat (2).

Minél hamarabb fel kell ismerni az infekciót, ebben a börtüneteknek fontos szerepük van. A HBV/HCV fertőzés sokféle bőrbetegséggel járhat együtt (3): A polyarteritis nodosa a HBV-fertőzés klasszikus bőrmegjelenési formája. A HBV-fertőzéshez kapcsolódó gyakoribb bőrmanifestáció a szérumbetegség-szerű szindróma. Gyermekeknél a HBV-fertőzés akut módon a gyermekkor papuláris akrodermatitiszeként jelentkezhet (Gianotti-

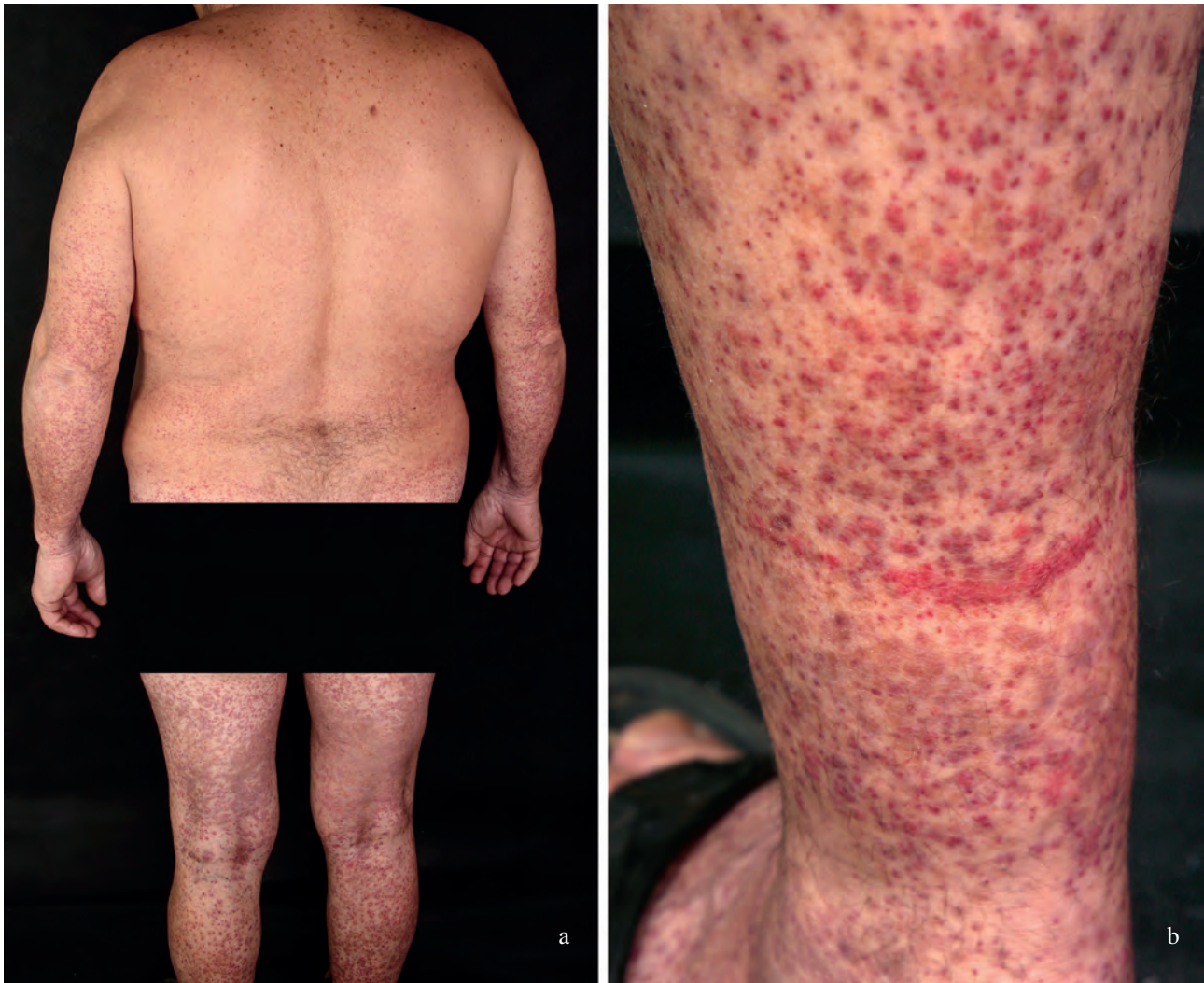
Crosti-szindróma), nem viszkető, nem összefolyó, kerek papulákkal. A lichen planus összefüggésbe hozták a HBV és a HCV fertőzéssel. Az orális lichen planus összefüggése a HBV-vel és a HCV-vel vitatottabb. A HCV-vel orális lichen planusban szenvedő betegeknek nagyobb a szájüregi laphámrák kialakulásának kockázata (4). Ezekon kívül további bőrbetegségek is előfordulhatnak, mint kísér vasculitis (1. a,b ábra), cryoglobulinaemiás vasculitis (5, 6), urticaria vasculitis, livedo reticularis, urticaria, nekrolitikus acralis erythema, porphyria cutanea tarda (2. a,b ábra), pruritus, sarcoidosis, erythema multiforme, erythema nodosum, granuloma annulare és lichen planus pemphigoides (7-9).

A vírusok direkt kimutatása víruskópiaszám, HBsAg, és HBeAg ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) és PCR-rel (polymerase chain reaction), indirekt úton anti-HBc, anti-HBe és anti-HBs, HCV ellenanyag kimutatása ELISA-val lehetséges. A HBV prevencióra vakcinációval rendelkezünk. Az anti-HBs sikeres vakcináció után emelkedett, ekkor anti-HBc negatív.

Kezelésük hepatológiai centrumokban zajlik. A HBV kezelése pegilált interferonnal, antivirális nukleozid analóg gyógyszerekkel (entecavir, tenofovir, lamivudin) történik. A krónikus hepatitis B fertőzésben első választás lehet a pegilált interferon, vagy entecavir vagy tenofovir. A lamivudin már nem az első választás, az ezt szedő betegeknek át kell váltaniuk, ha a válasz nem megfelelő. (10). A HCV gyógyíthatóvá vált. A direkt antiretrovirális ágensek (DAA-k) az utóbbi években hatékony kezelésnek bizonyultak a májbetegségre, de a börtünetek javulása is várható. A pegilált interferon és ribavirin kettős terápia kevésbé hatékony és mérgezőbb, mint a DAA kombinációk (1, 12, 13). A DAA-k 95%-nál tartósabb virológiai válaszarányt érhetnek el a különböző populációkban. Klinikai vizsgálatok és valós tapasztalatok alapján az elbasvir/grazoprevir hatékonynak bizonyult a HCV 1 és 4 genotípusú fertőzésben (14).

Enyhe vagy mérsékelt HBV-vel kapcsolatos cryoglobulinaemiás vasculitisben (CV) a nukleotid analóg (NA) kezelések jelentik az első vonalbeli terápiás lehetőséget. A Peg-interferon-Alfa alternatív kezelés lehet a HBV-vel kapcsolatos CV-ben. Súlyos vasculitis és/ vagy bőrfekély esetén a perifériás neuropathia és a glomerulonephritis kezelését rituximabbal (RTX) és NA-val kell első vonalbeli kezelésként indítani. Alacsony és közepes glükokortikoid dózisok hosszú távú alkalmazásáról kevés tanulmány számol be, bár széles körben alkalmazták a klinikai tünetek kezelésére, de ezt második lehetőségként kell meghagyni, amikor a RTX hatástalan vagy nem tolerálható és mindenképpen antivirális kezeléssel (NA) együtt (5).

Az onkovírusok kórokozó mechanizmusaival, valamint a vírusspecifikus kezeléssel és megelőzéssel kapcsolatos kutatások gyorsan fejlődnek. A humán papillomavírus és a hepatitis B vírus megelőző vakcinái már rendelkezésre állnak (15). Passzív és aktív immunizálás is lehetséges HBV immunglobulinnal és HBV elleni vakcinával. Magyarországon kötelező védőoltás.



1.a,b ábra

## Hepatitis B infekcióhoz társult vasculitis

Nagyon fontos a megelőzés, tú, borotva, fogkefe közös használatának kerülése. Megelőzés miatt a terheseket szűrik rutin HBsAg-re. A HBsAg pozitív és ismeretlen státuszú anyák újszülöttjeit szülés után vakcinációban és hepatitis B specifikus immunglobulin terápiában részesítik. Fertőzött terhesek kezelése szükséges, a szoptatás úgy tűnik, hogy nem jelent veszélyt.

A hagyományos szisztémás gyógyszereknél hatékonyabbnak és biztonságosabbnak tekintett biológiai terápiák drámai módon javították a pikkelysömörben szenvedő betegek életminőségét. A közelmúltban új célzott kezelési lehetőségek terjedtek el, ideértve a TNF-alfa (tumor nekrozis faktor alfa), interleukin (IL)-17-et, az IL-12/23 és IL23 elleni gátló immunglobulinokat. Azonban vannak aggályok használatukkal kapcsolatban, különösen krónikus fertőzésekben, például hepatitis B vírusban (HBV) és hepatitis C vírusban (HCV) szenvedő betegeknél (16). A HBV reaktivációját figyelték meg krónikus hordozó betegeknél, akik TNF-alfa gátló kezelésben részesültek (17). A krónikus HCV fertőzötteknél az anti-TNF-alfa szerek biztonságosak tűnnek és képesek csökkenteni a májenzimeket, valamint a HCV vírusterhelését is (18,

19). Az interleukin-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) és az interleukin-12/23 (nem szelektív ustekinumab, szelektív anti-IL-23: guselkumab, rizankizumab, tildrakizumab) inhibitorokról nem állnak rendelkezésre meggyőző adatok (16). A biológiai terápiák előtt a betegeket HBV és HCV fertőzésre kell szűrni. Pozitivitás esetén hepatológussal szorosan együttműködve kell dönteni a terápiáról (20).

**Zika vírus**

Flaviviridae családba tartozik. Közép- és Dél-Amerikában, Mexikóban, Floridában, Karib térségben fordul elő. Szúnyogcsípéssel, szexuális úton (21), transzfúzióval és anyáról magzatra terjed. Nem mindig vannak tünetek, amennyiben igen, azok láz, arthralgia, fejfájás, conjunctivitis, morbilliform vagy scarlatiform kiütések arcon, törzsön (3. ábra), tenyereken is.

Egy 2020-as cikk célja a perui Zika-járvány során a bőrtünetek leírása és a lehetséges differenciáldiagnózisok megvitatása volt. A vezető bőrtünet egy markáns papulosus komponensű pruriginosus maculopapulosus exanthema





2.a,b ábra

Porphyria cutanea tarda HCV pozitív betegen

volt, amely a mellkason kezdődött, majd később a test többi részére terjedt, ami hasonló volt felnőtteknél, gyermekeknél és terhes nőknél. Egyéb tünetek, például kötőhártya-gyulladás, ödéma vagy szájpadi petechiák ritkán jelentek meg. Az arbovirális fertőzésekben endemikus területeken a kiütés differenciáldiagnózisában figyelembe kell venni más fertőzéseket, például a dengue-, vagy a chikungunya-vírust. Nem endémiás területeken a diagnózis nehezebb, mivel a kiütés más vírusfertőzésekkel is származhat (morbilli, rubeola, scarlatina), amelyeket nem izeltlábúak terjesztenek és/vagy reaktív vagy gyulladásgal betegségek (urticaria, atópiás dermatitis, szisztémás lupus erythematosus) okoznak (22).

Szövődményként terheseknél magzati microcephaliát okoz és Guillan-Barré szindrómával kapcsolatos. A Zika vírus veleszületett szindróma lényegét a koponyaűri meszesedés, ventriculomegalia és csökkent agyi térfogat határozzák meg. Kialakulásához szükség van az Aedes SSP (subspecies) szúnyog harapásával vagy szexuális érintkezés útján fertőzött anyában a vírus transzplacentáris átvitelére. Jellemző tünetek a késleltetett neuropszichomotoros fejlődés, hallási és vizuális rendellenességek, koponya-arc aránytalanság, átfedő koponya varratok, kiemelkedő nyakszirtscsont, nyaki bőrféleség, epilepszia, ingerlékenység, diszkinézia, hipertónia, hipotónia, hemiplegia, hemiparesis, spaszticitás és hyperreflexia (23). Brazil szerzők, a



3. ábra

Zika vírus bőrtünetei

súlyos congenitális anomáliák nélkül is magas arányban mutattak ki fejlődésbeli visszamaradottságot (24). Fontos megjegyezni, hogy fertőzés után a spermában még 6 hónap után is kimutatható a vírus és szexuális úton a fertőzésen korábban átesett férfi partnerének átadhatja (25), így a gyermekvállalásnál ezt fontos figyelembe venni és az asszisztált reprodukciónál is az endémiás területeken (26). Az anyatejjel nem adódik át (27).

RT-PCR-rel (reverse transcription polymerase chain reaction) lehet diagnosztizálni és vizeletből bizonyos fázisban kimutatható. A szerológia kereszt reagálhat más arbovírus fertőzéssel. Brazília Ceara államában, ami háromszoros arbovírusoktól (dengue, Zika és chikungunya) szenved, megmérték a chikungunya, a dengue és a Zika szeroprevalenciáját. A korábbi arbovírus fertőzések szerológiai pozitivitása összefüggésben állt a reaktív esetekkel, és fontos markerként használható (28).

Jelenleg tüneti kezelés lehetséges, vakcina fejlesztése nem egyszerű, de próbálkozások vannak (29), akárcsak a diagnosztika precizitásának növelésére (30). Magyarországon az első diagnosztizált esetet mi fedeztük föl. A fiatal ember távolkeleti nyaralás során fertőződött (3. ábra). A kutatókat továbbra is foglalkoztatja az epidemiológia (31, 32), transzmisszió (27) és a congenitális abnormalitások kifejlődésének lehetősége, valamint patomechanizmusa (33). A terápiás (34, 35) és vakcina fejlesztési lehetőségeket (36-38) különösen a fogamzókorú nők esetében látják gazdaságossági szempontból is fontosnak (39).

## Dengue vírus

Szintén flaviviridae családba tartozik, négy szerotípusa ismert. Dél-Amerikában, Afrikában, Karib-térségben, Fülöp-szigeteken fordul elő. Az utazásokkal Európában Angliában és Franciaországban nőtt az előfordulása 2020 előtt (40). Súlyossága enyhe lefolyástól az életet fenyegető állapotig változhat, jellegzetes tünete a csontfájdalom, ahogy a „csonttörő” láz elnevezés is mutatja. Szűnyogcsípéssel és anyáról gyermekre terjed. 3-8 napos inkubációs idő után láz, myalgia, fejfájás, hányás, retroorbitalis fájdalom jelentkeznek. Jellemző a morbilliform vagy scarlatiform kiütések, de bizonyos bőrterületek megkíméltek, melyek az ún. „white islands in a sea of red”. Petechia, epistaxis, nyálkahártya bevérvések lehetnek. Súlyos esetben sokk, belső szervi vérzés, thrombocitopenia is kialakulhatnak, mortalitása 1%, ez különösen másik típusú történetű újrafertőződés esetén 2% gyakorisággal észlelhető fokozott immunreaktivitás (41, 42) és genetikai fogékonyság talaján (43). Egy cikkben a szerzők egy korábban egészséges COVID-19 páciens esetéről számoltak be, akinek tévesen dengue-lázat diagnosztizáltak bőrkiütés miatt (44).

Néhány Dengue lázban (DF-ben) szenvedő betegnél a kezdeti lázas epizód után a dengue utáni fáradtság szindróma (Post Dengue fever syndrome, PDFS) alakul ki. A DF lázas epizódjában gyakori a fáradtság; a PDFS-t azonban a makacs fáradtságérzet jelenléteként definiálják, ami a fizikai és szellemi munka képességének csökkenését eredményezi. A PDFS mozgásszervi és neurológiai tüneteket mutat. A DF helyreállítását követően ritkán fordulnak elő olyan vazomotoros tünetek, mint a hőhullámok, a túlzott izzadás és a hangulatváltozások. Az első jelentett PDFS-eset egy fiatal nő volt Srí Lankán (45). Diagnosztizálására RT-PCR alkalmas.

Kezelésénél intenzív szupportív terápia szükséges.

Védőoltás van ellene az FDA (food and drug administration) 2019.05.1-jén engedélyezte az élő attenuált tetravalens vakcinát, ami Dengvaxia néven van forgalomban. Újabb oltások is fejlesztés alatt állnak. Egy áttekintés a dengue vakcinaklinikai kísérleteinek legfrissebb eredményeit tartalmazza. A dengue patogenezisének és a védelem immun korrelációinak megértésével új oltási stratégiák jelentek meg az ígéretes második generációs dengue vakcina jelöltekkel. A szerzők különböző adjuvánsokat és szállító rendszereket javasolnak, amelyek segíthetnek a dengue elleni biztonságos, hatékony és megfizethető oltások kialakításának javításában. Nehézség az antitest dependens vírusbejutás növekedése (antigen dependent enhancing) (46). Megjelent az „univerzális” dengue vakcina fogalma is, mivel egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a DENV törzsek különböző virulencia mechanizmusokat fejlesztettek ki (47).

A láz utáni retinitis (PFR) egy bakteriális vagy vírusos kórokozók által okozott fertőző vagy para-fertőző uveitikus entitás, amelyet főként a trópusi országokban észlelnek. A lázas stádiumban gyakran fordulnak elő

olyan szisztémás tünetek, mint ízületi fájdalom, bőrkiütés. Egy cikkben a láz utáni retinitis (post fever retinitis, PFR) klinikai jellemzőit, patogenezisének, vizsgálatait és kezelését vitatták meg. Csak klinikai megjelenés alapján nehéz pontosan meghatározni a PFR pontos etiológiáját. A szerológiai vizsgálatok, a polimeráz láncreakció és a közösségben előforduló járványok ismerete segíthet az etiológiai organizmus azonosításában. A PFR bakteriális okait, például a rickettsiát és a tífuszt szisztémás antibiotikumokkal kezelik, szisztémás szteroid terápiával vagy anélkül, míg a vírusos okok, mint például a chikungunya, a dengue, a nyugat-nílusi vírus és a Zika vírus, PFR-nek nincs specifikus kezelése, és szteroidokra várható javulás. Ennek ellenére sok szerző támogatta az obszervációt és legtöbb esetben az uveitis a betegség természetes lefolyásával rendeződött (48).

## Chikungunya vírus

Togavírus családba tartozik. Előfordulása leginkább mediterrán régióban, Indiában, Délkelet Ázsiában, Afrikában, Mexikóban, Karib-térségben, Közép- és Észak-Amerikában. 1-12 napos inkubációs periódus után a többi lázas fertőzéshez hasonló tünetek jelentkeznek, hirtelen fellépő magas láz, hányinger, polyarthralgia (49), myalgia, elterjedt bőrkiütés és kötőhártya-gyulladás. A bőrtünetek sokfélék lehetnek: morbilliform eruptiók, acrákon, arcon erythema, oedema, genitális, intertriginosus és orális régióban fekélyek, melyek kifejezett hiperpigmentációval gyógyulnak. Foltos maculák, vesiculobullusos tünetek is lehetnek. A súlyosabb tünetek kialakulásában a genetikai fogékonyság szerepet játszik (50).

A súlyos szövődmények közé tartozik a szívizomgyulladás, az uveitis, a retinitis, a hepatitis, az akut vesebetegség, a súlyos bullosus elváltozások, a meningoencephalitis, a Guillain-Barre-szindróma, a myelitis és agyidegek bénulása.

Szupportív kezelés lehetséges, nincs specifikus vírusellenes kezelés és nincs hatékony oltás (29, 51).

Az akut lázas betegség epidemiológiáját, amely Indonéziában a kórházi kezelés egyik gyakori oka, nem vizsgálták szisztematikusan. Egy prospektív megfigyelési tanulmány 2013 júliusától 2016 júniusáig lázas, összesen 1486 felnőtt és gyermek beteget vont be. A betegeket a kórházi standard ellátás szerint kezelték, és vérmintákat vettek molekuláris és szerológiai vizsgálatokhoz, majd kontrollálták, követték őket a gyógyulásig. A dengue vírus gyakori fertőzésnek bizonyult, mert a mikrobiológiailag igazolt betegek közel fele az volt, 4%-uk pedig chikungunya fertőzött. Indonéziában a lázas betegségnek különböző mikrobiológiai etiológiája van, és jelentős az összhalálózása. A diagnosztikai korlátok és az epidemiológiai adatok hiánya potenciálisan kezelhető, esetenként halálos kimenetelű betegségeket eredményezett (52).

## Összefoglalás

A hepatitis vírusok esetében fontos, hogy a fentebb említett kórképek diagnosztikája során gondoljunk a hepatitis szerológia, PCR végzésére is, illetve a jelenleg hazánkban igen ritka és főleg trópusi fertőzősként behurcolt betegségek esetén pedig a részletes utazási anamnézisére, valamint az epidemiológiai központban elérhető diagnosztikára szükséges nagy hangsúlyt fektetni. Remélhetőleg hamarosan rendelkezni fogunk olyan vakcinával, amely biztonságos prevenciót jelent majd ezen fertőzések ellen.

## IRODALOM

1. *El Kassas M., Hegazy OM., Salah EM.:* Effect of treating chronic hepatitis C with direct-acting antivirals on extrahepatic cutaneous manifestations. *World J Hepatol.* (2020) *12(10)*, 841-9.
2. *Yang L., Ye S., Zhao X. és mtsai.:* Molecular Characterization of HBV DNA Integration in Patients with Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer.* (2018) *9(18)*, 3225-35.
3. *Satta R., Pes GM., Quarta Colosso BM.:* Skin manifestations in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) *32(8)*, e305-e6.
4. *Cozzani E., Herzum A., Burlando M. és mtsai.:* Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. *G Ital Dermatol Venereol.* (2019)
5. *Mazzaro C., Dal Maso L., Visentini M. és mtsai.:* Recent news in the treatment of hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *Minerva Med.* (2020) *111(6)*, 566-72.
6. *Bhandari J., Awais M., Aeddula NR.:* Cryoglobulinemia. *StatPearls.* Treasure Island (FL) (2020).
7. *Patrun S., Ljubojevic Hadzavdic S.:* Unusual Case of Granuloma Annulare Associated with Diabetes Mellitus. *Acta Dermatovenereol Croat.* (2020) *28(1)*, 45-6.
8. *Podányi B.:* Hepatitis C-related diseases. *BVSZ.* (2013) *89(3)*, 67-74.
9. *Koncz B., Kovago L., Kovacs I.:* Lichen planus pemphigoides. *BVSZ.* (2017) *93(1)*, 12-6.
10. *Horvath G., Gerlei Z., Gervain J. és mtsai.:* [Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016]. *Orv Hetil.* (2017) *158(1)*, 23-35.
11. *Poordad F., Dieterich D.:* Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* (2012) *19(7)*, 449-64.
12. *Berta E., Egresi A., Bacsardi A. és mtsai.:* [Hepatitis C virus infection and hepatocarcinogenesis]. *Orv Hetil.* (2019) *160(22)*, 846-53.
13. *Hunyady B., Gerlei Z., Gervain J. és mtsai.:* [Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016]. *Orv Hetil.* (2017) *158(1)*, 3-22.
14. *Wang SJ., Huang CF., Yu ML.:* Elbasvir and grazoprevir for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Anti Infect Ther.* (2021) 1-11.
15. *Mui UN., Haley CT., Vangipuram R. és mtsai.:* Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Hepatitis viruses, human T-cell leukemia viruses, herpesviruses, and Epstein-Barr virus. *J Am Acad Dermatol.* (2019) *81(1)*, 23-41.
16. *Piaserico S., Messina F., Russo FP.:* Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol.* (2019) *20(6)*, 829-45.
17. *Fidan S., Capkin E., Arica DA. és mtsai.:* Risk of hepatitis B reactivation in patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Int J Rheum Dis.* (2021) *24(2)*, 254-9.
18. *Salvi M., Macaluso L., Luci C. és mtsai.:* Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factors alpha in patients with psoriasis and chronic hepatitis C. *World J Clin Cases.* (2016) *4(2)*, 49-55.
19. *Szegedi A.:* Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C. *BVSZ.* (2011) *87(2)*, 61-3.
20. *Nast A., Smith C., Spuls PI. és mtsai.:* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) *35(2)*, 281-317.
21. *Caswell RJ., Manavi K.:* Emerging sexually transmitted viral infections: 2. Review of Zika virus disease. *Int J STD AIDS.* (2018) *29(12)*, 1238-46.
22. *Ramos W., Luna M., Alarcon T. és mtsai.:* Cutaneous Manifestations of Zika in Peru. *J Cutan Med Surg.* (2020) *24(1)*, 33-40.
23. *Teixeira GA., Dantas DNA., Carvalho G. és mtsai.:* Analysis of the concept of the Zika Virus congenital syndrome. *Cien Saude Colet.* (2020) *25(2)*, 567-74.
24. *Aguilar Ticona JP., Nery N. Jr., Ladines-Lim JB. és mtsai.:* Developmental outcomes in children exposed to Zika virus in utero from a Brazilian urban slum cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* (2021) *15(2)*, e0009162.
25. *Moreira J., Peixoto TM., Siqueira AM. és mtsai.:* Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* (2017), *23(5)*, 296-305.
26. *Donne RDD., Furlan JA., Rahal DM. és mtsai.:* Zika virus testing of asymptomatic patients undergoing assisted reproduction in Curitiba, Brazil. *JBRA Assist Reprod.* (2021) *25(1)*, 128-30.
27. *Centeno-Tablante E., Medina-Rivera M., Finkelstein JL. és mtsai.:* Update on the Transmission of Zika Virus Through Breast Milk and Breastfeeding: A Systematic Review of the Evidence. *Viruses.* (2021) *13(1)*.
28. *Barreto FKA., Alencar CH., Araujo FMC. és mtsai.:* Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. *BMC Infect Dis.* (2020) *20(1)*, 881 p.
29. *Silva JVV. Jr., Lopes TRR., Oliveira-Filho EF. és mtsai.:* Current status, challenges and perspectives in the development of vaccines against yellow fever, dengue, Zika and chikungunya viruses. *Acta Trop.* (2018) *182*, 257-63.
30. *Low SL., Leo YS., Lai YL. és mtsai.:* Evaluation of eight commercial Zika virus IgM and IgG serology assays for diagnostics and research. *PLoS One.* (2021) *16(1)*, e0244601.
31. *Li SL., Messina JP., Pybus OG. és mtsai.:* A review of models applied to the geographic spread of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* (2021)
32. *Agarwal A., Chaurasia D.:* The expanding arms of Zika virus: An updated review with recent Indian outbreaks. *Rev Med Virol.* (2021) *31(1)*, 1-9.
33. *Petzold S., Agbaria N., Deckert A. és mtsai.:* Congenital abnormalities associated with Zika virus infection-Dengue as potential co-factor? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* (2021) *15(1)*, e0008984.
34. *Song W., Zhang H., Zhang Y. és mtsai.:* Repurposing clinical drugs is a promising strategy to discover drugs against Zika virus infection. *Front Med.* (2020)



35. Saiz JC.: Therapeutic Advances Against ZIKV: A Quick Response, a Long Way to Go. *Pharmaceuticals (Basel)*. (2019) *12*(3)
36. Yang R., Liu Q., Pang W. és mtsai.: Two immunogenic recombinant protein vaccine candidates showed disparate protective efficacy against Zika virus infection in rhesus macaques. *Vaccine*. (2021) *39*(6), 915-25.
37. Chin WX., Lee RCH., Kaur P. és mtsai.: A single-dose live attenuated chimeric vaccine candidate against Zika virus. *NPJ Vaccines*. (2021) *6*(1), 20 p.
38. Thomas SJ., Barrett A.: Zika vaccine pre-clinical and clinical data review with perspectives on the future development. *Hum Vaccin Immunother*. (2020) *16*(10), 2524-36.
39. Bartsch SM., Asti L., Stokes-Cawley OJ. és mtsai.: The Potential Economic Value of a Zika Vaccine for a Woman of Childbearing Age. *Am J Prev Med*. (2020) *58*(3), 370-7.
40. Ahmed AM., Mohammed AT., Vu TT. és mtsai.: Prevalence and burden of dengue infection in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. (2020) *30*(2), e2093.
41. Narayan R., Tripathi S.: Intrinsic ADE: The Dark Side of Antibody Dependent Enhancement During Dengue Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. (2020) *10*, 580096.
42. Katzelnick LC., Gresh L., Halloran ME. és mtsai.: Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. (2017) *358*(6365), 929-32.
43. Hashan MR., Ghozy S., El-Qushayri AE. és mtsai.: Association of dengue disease severity and blood group: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. (2021) *31*(1), 1-9.
44. Pastor Bandeira I., Sordi Chara B., Meneguzzi de Carvalho G. és mtsai.: Diffuse skin rash in tropical areas: Dengue fever or COVID-19? *An Bras Dermatol*. (2020)
45. Umakanth M., Narayanasami E., Suganthan N.: Profuse Sweating and Hot Flashes: An Unusual Presentation of Post-Dengue Fatigue Syndrome. *Cureus*. (2020) *12*(8), e10024.
46. Evans-Gilbert T.: Vertically transmitted chikungunya, Zika and dengue virus infections: The pathogenesis from mother to fetus and the implications of co-infections and vaccine development. *Int J Pediatr Adolesc Med*. (2020) *7*(3), 107-11.
47. Idris F., Ting DHR., Alonso S.: An update on dengue vaccine development, challenges, and future perspectives. *Expert Opin Drug Discov*. (2021) *16*(1), 47-58.
48. Mahendradas P., Kawali A., Luthra S. és mtsai.: Post-fever retinitis - Newer concepts. *Indian J Ophthalmol*. (2020) *68*(9), 1775-86.
49. Imad HA., Phadungsombat J., Nakayama EE. és mtsai.: Chikungunya Manifestations and Viremia in Patients Who Presented to the Fever Clinic at Bangkok Hospital for Tropical Diseases during the 2019 Outbreak in Thailand. *Trop Med Infect Dis*. (2021) *6*(1)
50. Ferreira JM., Santos LDS., Oliveira SP. és mtsai.: Chikungunya Virus Infection Outcome: A Systematic Review of Host Genetics. *Immunol Invest*. (2021) *50*(1), 58-79.
51. Vairo F., Haider N., Kock R. és mtsai.: Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. (2019) *33*(4), 1003-25.
52. Gasem MH., Kosasih H., Tjitra E. és mtsai.: An observational prospective cohort study of the epidemiology of hospitalized patients with acute febrile illness in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*. (2020) *14*(1), e0007927.

Érkezett: 2021.02.17.

Közlésre elfogadva: 2021.03.18.

## HAZAI HÍREK

## Széchenyi-díjat kapott március 15-én Prof. Dr. Kemény Lajos Ferenc



Széchenyi-díjat kapott *Prof. Dr. Kemény Lajos Ferenc* az MTA levelező tagja, Batthyány-Strattmann László-díjas orvos, az SZTE SZAKK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika igazgatója, tanszékvezető egyetemi tanára.

*Magyarország számára kivételesen értékes tudományos pályafutása során a bőr és a mikrobák közti kommunikációban központi szerepet játszó mechanizmusok feltárása, illetve a bőrbetegségek kezelésére szolgáló, új fényterápiás eljárások kidolgozása terén elért eredményei, valamint a bőrgyógyászat és a klinikai immunológia oktatásában végzett magas színvonalú munkája elismeréseként.*

*Kemény Lajos Ferenc* professzor úr az MDT korábbi elnöke, valamint a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottságának elnöke. Gratulálunk a díjazottnak és a klinika kutatóinak és klinikusainak is.

*a Szerkesztőség*

## A Nékám Alapítvány 2020. évi közhasznúsági jelentése, összefoglaló

Az Alapítvány Alapító Okiratban meghatározott céljai:

A SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenységek feltételeinek javítása, hiányzó profilok megteremtése,

A betegellátás korszerűsítése, új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek kiépítése,

Fiatal orvosok hazai és külföldi képzésének elősegítése,

A bőrgyógyászati szakképzés házon belüli korszerűsítése,

A betegellátás minőségének javítása.

2020. évben az alábbi közhasznú tevékenységeket végeztük: **A Bőrklubon napi betegellátáshoz szükséges orvosi műszereket, bútorokat, reagenseket, nyomtatókat, festékkazettákat, szájmaszkokat, gumikesztyűket vásároltunk. Légtechnika kiépítését támogattuk. Publikációt, több kutatómunkát támogattunk, az ambulancia munkáját segítettük.**

**2020. évi eredmény (adatok e Ft-ban)**

Közhasznú tevékenység bevétele:	<b>33750</b>
Közhasznú tevékenység ráfordításai:	<b>32206</b>

Az Alapítványnak köztartozása nincs. Az Alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

*A Nékám Alapítvány Kuratóriuma*

## A Nékám Alapítvány köszöni mindazok segítségét, akik személyi jövedelmadójuk 1 %-át felajánlották számára.

Az Alapítvány a befolyt összeget (2020. évben **977.699,- Ft**, amely a 2019. évi SZJA 1 %-a) az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordítja:

- A SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenységek feltételeinek javítása, hiányzó profilok megteremtése
- A betegellátás korszerűsítése, új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek kiépítése
- Fiatal orvosok hazai és külföldi képzésének elősegítése
- A bőrgyógyászati szakképzés házon belüli korszerűsítése
- A betegellátás minőségének javítása

*A Nékám Alapítvány Kuratóriuma*



## Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermatovenerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, a magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismereteinek bővítése és orvosetikai nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinki deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti.

Ezenkívül összeférhetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, eltérő munkahelyű szerzők esetén felső index hozzárendelésével felsorolva, majd a nevük alatt az intézmény/intézetek pontos megnevezése, város megjelölésével, a megfelelő felső index hozzárendelésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím,

Például: **KISS PÉTER DR., NAGY PÉTER<sup>2</sup>**

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi-kórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>; Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika<sup>2</sup>

- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

Levelező szerző: név

e-mail: levelezoszerzo.neve@email.hu

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával íródnak és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretben, Times New Roman 12 méretű betűvel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások. Ha a word fájlban küldött kéziratban alkalmazzák a dőlt betűs és a félkövér kiemeléseket, a külön jelölés nem szükséges. Az apró betűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal, vagy a szöveg elején jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű.

A dolgozatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat bevezetése exponálja a kézirat tárgyát, az anyag és módszer fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az eredmények között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A megbeszélés alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A köszönetnyilvánítás a dolgozat szövege és az irodalomjegyzék közé kerül petit jelzéssel.

Az irodalomjegyzék (IRODALOM) külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötetszám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „mtsai.” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor G.A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) 85(2), 679-715.
2. Eyre H.J., Lange D.P., Morris L.B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. Kaul S., Diamond G.A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A táblázatokat excel fájlban, az ábrákat külön-külön jpg vagy pdf fájl formátumban kérjük megküldeni. Az ábraalírás külön lapra irandó, az ábraszöveg legyen rövid. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerülendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A kéziratokra vonatkozó irányelvek a „szponzorált” közleményekre is érvényesek.

A szerzőktől kérjük, hogy a kéziratokat elektronikus úton (E-mail) juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

**Klinikai fotókat csak a csatolt betegbeleegyező nyilatkozáttal tudunk közölni.**

A lapban megjelent közlemények idézésekor használt rövidítésre a Bőrgyógy. Vener. Szle. helyett BVSZ javasolt.

Javasoljuk a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle előző lapszámainak megtekintését.

Kérdés esetén állunk rendelkezésre az (1) 267-4685 telefonszámon, vagy e-mailen.

Szerkesztőség e-mail címe: [huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu](mailto:huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu)