

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLÉ

96. ÉVFOLYAM • 2020. • 1. SZÁM



1.a és 1.b ábra
Felvételi státusz

Disszeminált superficiális aktinikus porokeratosis típusos klinikai képe az alsó végtagon



3.a és 3.b ábra

Státusz 4 hónappal a kezelés megkezdése után

Lokális kezelés alkalmazását követően a DSAP tünetei csaknem regrediáltak

KUN EDINA DR., SZABÓ ÉVA DR.
A porokeratosisok klinikuma, diagnosztikája, terápiája

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.	Török László dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Vasas Livia dr.
Kobza Black Anikó	Várkonyi Viktória dr.

Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

96. évf. 2020.1. szám

Anker Pálma dr., Medvecz Márta dr.:

Ichthyosisok patogenezise: a terminális differenciáció zavarai 3

Solymosi Dóra dr., Sárdy Miklós dr., Pónyai Györgyi dr.:

Biogén amin (hisztamin) intolerancia, társuló tünetek, komorbiditások a bőrgyógyászati-allergológiai gyakorlatban 11

Németh Dominik dr., Temesvári Erzsébet dr., Sárdy Miklós dr., Pónyai Györgyi dr.:

A 2019-es év kontakt „non-allergénje”: a parabén 21

Piros Éva Anna dr., Kun Eszter, Herszényi Krisztina dr., Jókai Hajnalka dr., Holló Péter dr.:

Psoriasisban szenvedő páciensek betegségterhei 27

Jobbágy Antal dr., Fésűs Luca dr., Kiss Norbert dr., Lőrincz Kende dr., Sárdy Miklós dr., Wikonkál Norbert dr., Bánvölgyi András dr.:

Hiperhidrózis klinikai formái és kezelési lehetőségei 35

Kun Edina dr., Szabó Éva dr.:

A porokeratosisek klinikuma, diagnosztikája, terápiája 45

In memoriam dr. Raffay István 53

Könyvismertetés 55

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. Török MD
S. Kárpáti MD	L. Vasas PhD
A. Kobza Black MD	V. Várkonyi MD
N. Wikonkál MD	

CONTENTS

Vol. 96. N°.1. 2020.

Pálma Anker, Márta Medvecz:

The pathogenesis of ichthyosis: disorders of terminal differentiation 3

Dóra Solymosi, Miklós Sárdy, Györgyi Pónyai:

Biogenic amine (histamine) intolerance, associated symptoms, comorbidities in the dermatology-allergy practice 11

Dominik Németh, Erzsébet Temesvári, Miklós Sárdy, Györgyi Pónyai:

Contact „Non-Allergen” of the Year 2019: paraben 21

Éva Anna Piros, Eszter Kun, Krisztina Herszényi, Hajnalka Jókai, Péter Holló:

Burden of disease among psoriatic patients 27

Antal Jobbágy, Luca Fésűs, Norbert Kiss, Kende Lőrincz, Miklós Sárdy, Norbert Wikonkál, András Bánvölgyi:

Hyperhidrosis: clinical classification and treatment options 35

Edina Kun, Éva Szabó:

The clinical characteristics, diagnostics and treatment of porokeratoses 45

In memoriam István Raffay 53

Book review 55

Ichthyosisok patogenezise: a terminális differenciáció zavarai

The pathogenesis of ichthyoses: disorders of terminal differentiation

ANKER PÁLMA DR., MEDVECZ MÁRTA DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

Az örökletes ichthyosisok az elszarusodás zavarainak igen változatos geno- és fenotípusú betegségecsoportja. A terminális differenciáció során a keratinocyták elhalt, ellapult, organelumvesztett szarusejteké válnak, melyek vázát kicsapott fehérjék adják. A sejtmembránt ceramidréteg váltja fel, a kornifikált sejtek közötti intercelluláris teret lipidek töltik ki, melyek megfelelő összetétele elengedhetetlen a bőr barrier szempontjából. A szerzők az elszarusodás molekuláris folyamatának áttekintése után részletezik a keratinizációban szereplő struktúr- és enzimfehérjék defektusainak jelentőségét a nem-szindrómás ichthyosis formák patogenezisében.

Kulcsszavak:

elszarusodás – keratinizáció – terminális differenciáció – ichthyosisok

SUMMARY

Hereditary ichthyoses are a group of cutaneous diseases with varied geno- and phenotype due to disorders of cornification. During terminal differentiation, keratinocytes lose their organelles and mature to flat corneocytes which are mainly composed of aggregated proteins. The cell membrane is replaced by a ceramid layer and intercellular space is filled with an adequate composition of ceramides, fatty acids and cholesterol, that are essential for skin barrier function. After reviewing the molecular mechanisms of cornification, the authors particularize the defects of these proteins in the pathogenesis of different ichthyosis types.

Key words:

cornification – keratinization – terminal differentiation – ichthyoses

Rövidítések jegyzéke:

AEI: annularis epidermolyticus ichthyosis
 ARCI: autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok
 AREI: autoszomális recesszív epidermolyticus ichthyosis
 CCE: cornified cell envelope, kornifikált sejtburkok
 CIE: congenitalis ichthyosiform erythroderma
 CLE: corneocyte lipid envelope, korneocytá lipidburkok
 CoA: koenzim A
 CRIE: congenitalis reticularis ichthyosiform erythroderma
 FA: fatty acid, zsírsav
 KPI: keratinopathiás ichthyosisok
 LI: lamelláris ichthyosis
 LL: lipid lamellae, lipid lamellák
 NMF: natural moisturising factors, természetes hidratáló faktorok
 PAD: protein arginin deimináz
 SHCB: self-healing collodium baby, spontán javuló collodium ichthyosis
 SPRP: small proline-rich protein, kis prolingazdag fehérje
 TG1,-3,-5: transzglutamináz-1,-3,-5
 ULC: ultralong chain, ultrahosszú láncú

A szövegben és az ábrákon dőlt betűvel szedett génekről további információ: <https://omim.org>

Az örökletes ichthyosisok Mendeli öröklésmentet mutató, az elszarusodás (kornifikáció) zavara miatt kialakuló heterogén betegségecsoport (MeDOC, Mendelian Disorders of Cornification). Háttérükben több, mint 30 gén mutációját azonosították, melynek jelentős része az epidermis felső rétegeiben expresszálódó fehérjéket érinti (1). Megkülönböztethetünk szindrómás és nem-szindrómás ichthyosisokat az egyéb szervek érintettségének függvényében. Általánosságban elmondható, hogy az elszarusodás folyamatában részt vevő enzimek és transzporterek defektusa recesszív öröklésmentet mutat, míg a struktúrfehérjék mutációi domináns módon öröklődnek. Vezető tünetük a lokalizált vagy generalizált ichthyosiform hámlás, mely mellett palmo-plantaris keratoderma, erythroderma és hypohidrosis egészítheti ki a fenotípust. Etiológiától függetlenül a bőr barrier károsodása következtében a hámsejtek proliferációja fokozott, jelentős a transepidermális vízvesztés és az infekciók kockázata (2). A bőr barrier megfelelő funkciójának fenntartásához elengedhetetlen a fehérjék pontos, rétegspecifikus kifejeződése, amely eredményeként a sej-

tek drámai morfológiai és biokémiai változáson mennek keresztül, így a finoman szabályozott terminális differenciáció folyamata során sejtmag- és organellumvesztett szarusejteké válnak (1. ábra). A bazális sejtsort hemidesmosomák rögzítik a bazálmembránhoz, fő intermedier filamentumuk a keratin 5/14, majd szuprabazálisan ezt a keratin 1/10 és a keratin 2 expressziója váltja fel (3). A szuprabazális sejtekben a transzglutaminázok közvetítésével struktúrfehérjék asszociálódnak a plazmamembránhoz. A granuláris réteg meghatározó organellumai a keratohyalin granulomok, melyek profilaggrint tartalmaznak és a lamelláris testek, melyek a korneocyta lipidburok (CLE, corneocyte lipid envelope) és az intercelluláris lipidréteg kialakulásához és ezzel a bőr barrier fenntartásához szükségesek. A legfelsőbb rétegekben a sejtek elhalnak, a korneocyták fő alkotója a keratin, filaggrin és loricrin lesz. Az organellumvesztett sejteket módosult desmosomák, az ún. corneodesmosomák kapcsolják össze, melyek az előbbi fehérjékkel együttesen a kornifikált sejtburkot (CCE, cornified cell envelope) alkotják. A corneodesmosomákat a kornifikált sejtek differenciációja során szerin- és cisztein proteázok hasítják, ami a klinikailag észrevétlen desquamatot teszi lehetővé (1. ábra) (4).

A kornifikáció folyamata

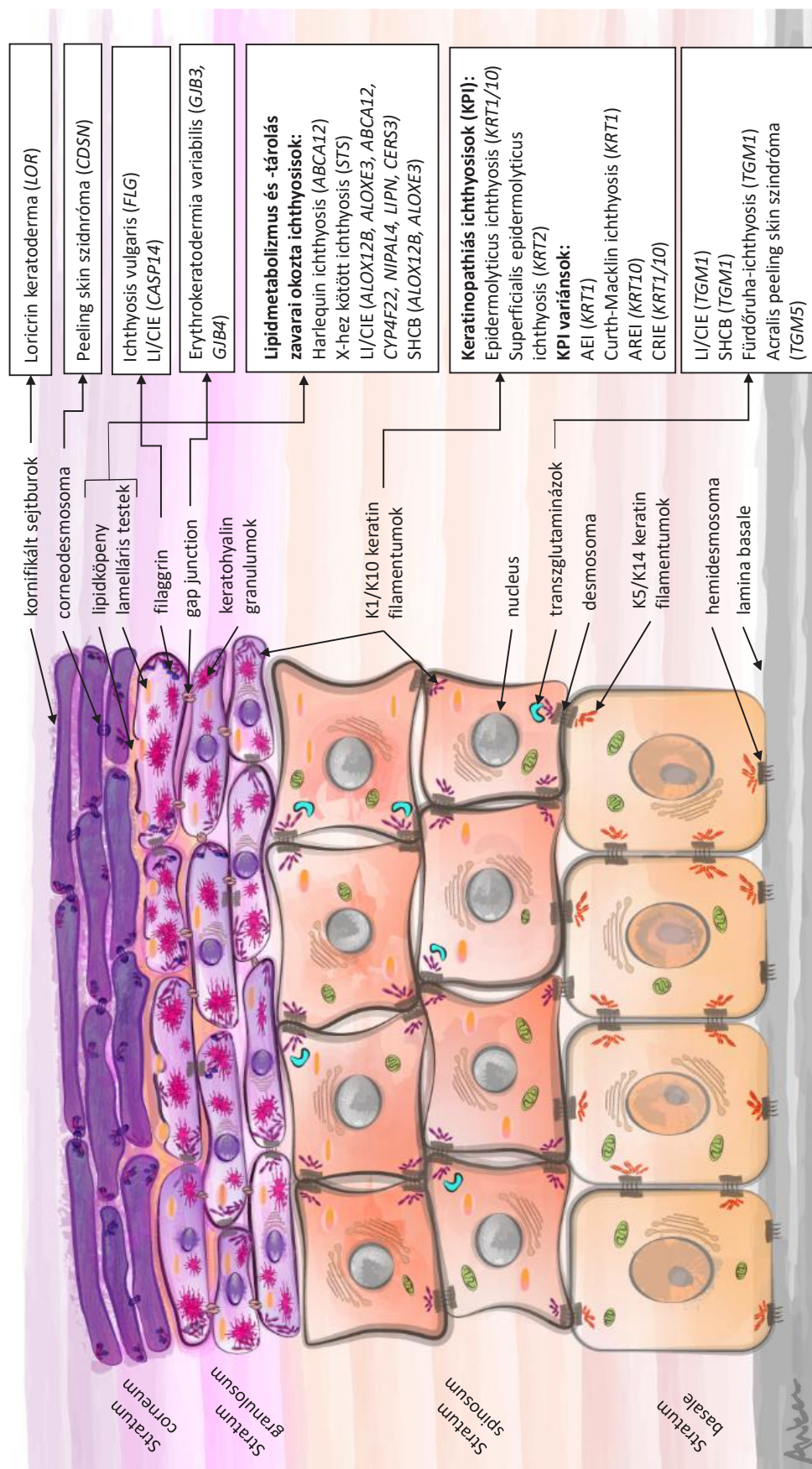
Az iniciációs fázisban a szuprabazális sejtekben az intracelluláris kalciumszint növekedésével megkezdődik az envoplakin, periplakin és az involucrin expressziója. Az envoplakin és periplakin heterotetramereket képez, melyek az involucrinnal kalciumdependens módon a plazmamembránhoz kapcsolódnak. A membránhoz asszociált transzglutamináz-1 (TG1) keresztköteket képez az envoplakin-periplakin tetramerek és az involucrin molekulák között, ezzel egy fehérjeréteget képezve a plazmamembrán alatt (2. ábra).

A CLE kialakulása során a stratum granulosum sejteiben lamelláris testek (Odland test vagy keratinosoma) halmozódnak fel, melyek egyik fő alkotója az ω -hidroxil-ceramid előanyaga, az acil-glükózil-ceramid, továbbá egyéb zsírsavak, koleszterin, ceramidok, lipázok és fehérjék (5). A lamelláris testek membránja a kornifikáció során a plazmamembránnal fuzionál, így a korneocyták membránjában feldúsul az ω -hidroxil-ceramid és a belőle képződő ω -O-acilceramid, melyek a TG1 által katalizált folyamatban kovalens kötésekkel rögzülnek a környező struktúrfehérjékhez. Egy hipotézis szerint a CLE a sejtmembrán és a lamelláris testeket határoló membrán fúziójával jön létre, amely azt feltételezi, hogy a lamelláris testek membránját részben ω -hidroxil-ceramid alkotja a sejtorganellumokat általánosságban határoló foszfolipid kettősréteg mellett. Ezt alátámasztja a Harlequin-ichthyosis fenotípus, mely esetén az *ABCA12* transzporter gén defektusa miatt lipidmag nélküli lamelláris testek

alakulnak ki, azonban fúziójuk a sejtmembránnal zavartalan. Bár így az intercelluláris lipidköpeny nem jön létre, a CLE struktúrája intakt marad (6). A lamelláris testek fűzőjével, tartalmuk az intercelluláris térbe ürül, a zsírsavak, koleszterinek és egyéb ceramidok itt lamellákká szerveződnek, ebben kiemelt szerepe van a foszfolipid kettősréteget felváltó ceramidrétegnek (2. ábra). Ezt bizonyítja, hogy a *PNPLA1* mutációja által okozott ω -O-acilceramid hiánya esetén, a CLE defektusa mellett az intercelluláris lipidréteg is dezorganizált (2). A ceramidok, lipidek és koleszterin megfelelő extracelluláris aránya és a foszfolipid kettősréteget felváltó CLE létrejöttéhez szükséges az intercelluláris lipidburok megfelelő organizációjához, amely hatékonyan védi a szervezetet a víz- és elektrolitvesztéstől, továbbá barriert képez a külvilág toxinjával, allergénjeivel és mikroorganizmusaival szemben (7). A ceramidok az epidermalis lipidburok kb. 50%-át adják, szintézisüket a 3. ábra mutatja be részletesebben (8). A hosszú láncú acil-koenzim A-ból elongázok képeznek ultrahosszú láncú acil-koenzim A-t, az *ELOVL4* vagy *ELOVL1* mutációja neurológiai eltérésekkel társuló szindrómás ichthyosishoz vezet (9). A *CYP4F22* terméke az ultrahosszú láncú zsírsavak hidroxilációját végzi, a *CERS3* produktuma pedig a szfingolipidszintézishez szükséges. Az endoplazmatikus retikulumban képződő ω -O-acilceramid a Golgi-készülékben glükozilálódik (*UGCG*), majd a lamelláris testekben tárolódik. A stratum granulosum és stratum corneum határán megtörténik a lamelláris testek exocitózisa, az intercelluláris térben pedig az acil-glükózil-ceramidról a β -glükocerebrozidáz (*GBA*) eltávolítja a glükóz reziduomot. A *GBA* mutációja Gaucher-kórhoz vezet, mely 2-es típusa ichthyosissal jár. A képződő ω -O-acilceramidból egy lipoxigenáz (*ALOXB12*), egy hidroperoxid-izomeráz (*ALOXE3*), epoxid hidrolázok (*EPHX2,3*) és észterázok segítségével ω -hidroxil-ceramid képződik, melyet a TG1 kapcsol a CCE fehérjéjéhez (10). Számos, a ceramidok szintézisében szerepet játszó enzim mutációja is ichthyosishoz vezet.

A CCE gazdagon keresztköteztől fehérjékből áll, nagy részét a rosszul oldódó loricrin teszi ki, kisebb részét az oldékony kis prolingazdag fehérjék (SPRP, small proline-rich protein). A transzglutamináz-3 keresztköteket hoz létre a loricrin és a SPRP-k között, illetve az egyes loricrinmolekulák között, ezeket a sejt perifériáján pedig a TG1 kapcsolja a sejtmembránhoz rögzült struktúrproteinekhez. A differenciáció ezen késői fázisában a bazális sejtréteg fő intermedier filamentumait, a keratin 5 és 14-et, teljesen felváltja a keratin 1 és 10 (2. ábra). A keratinok között a filaggrin képez keresztköteket, amely a stratum granulosum keratohyalin granulumaiból szekretálódik, mint profilaggrin és proteolízis útján hasítódik atív filaggrin monomerekké (4. ábra) (11).

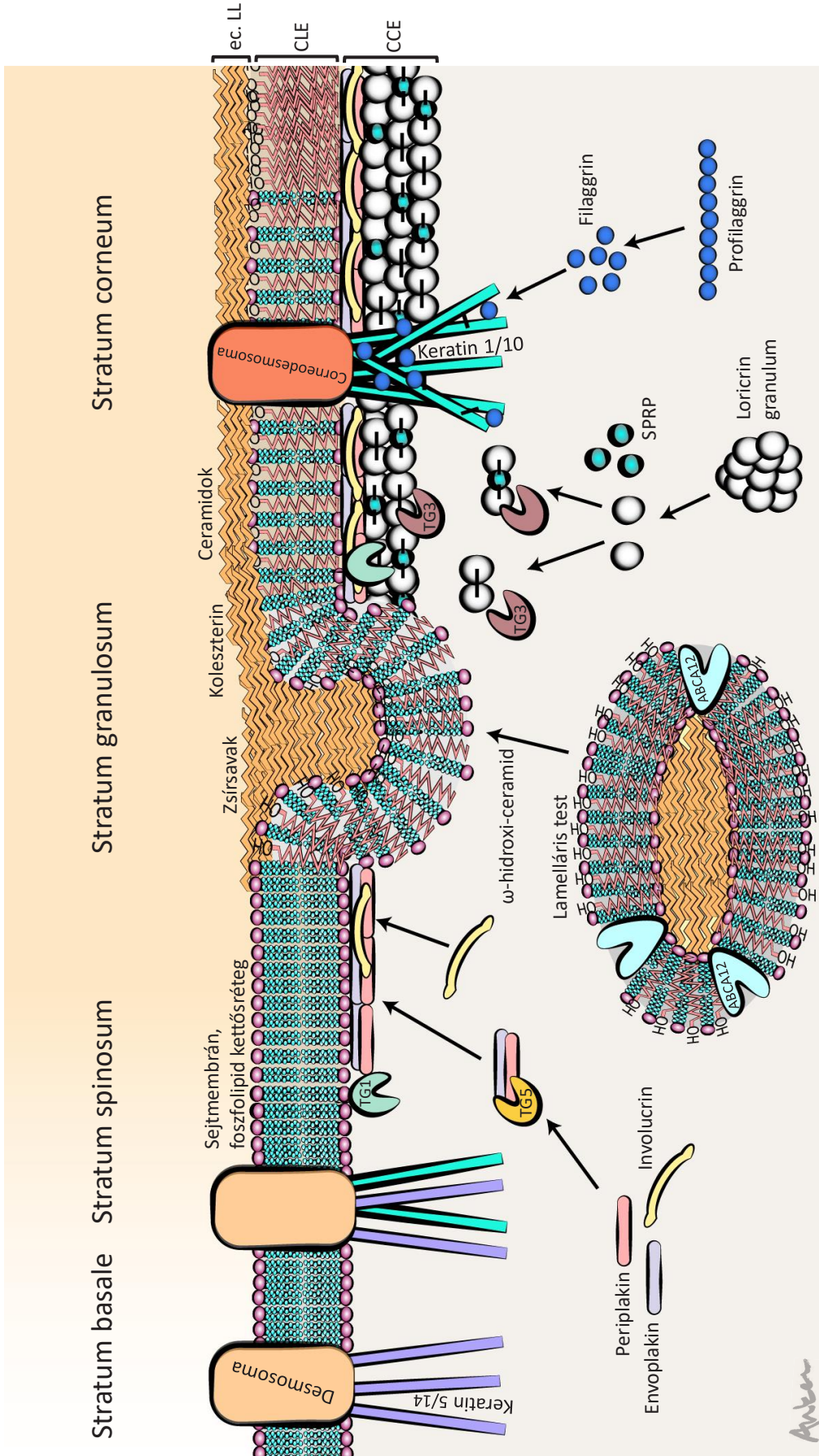
A filaggrin szerepe igen sokrétű a bőr barrier kialakulásában, a filaggrin monomerek kicsapják



I. ábra:

Az epidermis rétegeinek sajátosságai és kapcsolataik az ichthyosisek különböző formáival, zárójelben az érintett génekkel.

Rövidítések: LI: lamelláris ichthyosis; CIE: congenitalis ichthyosiform erythroderma; SHCB: self-healing collodion baby, spontán javuló collodium ichthyosis; KPI: keratinopathiás ichthyosisek; AEI: anularis epidermolyticus ichthyosis; AREI: autoszomális recesszív epidermolyticus ichthyosis; CRIE: congenitalis reticularis ichthyosiform erythroderma



2. ábra:

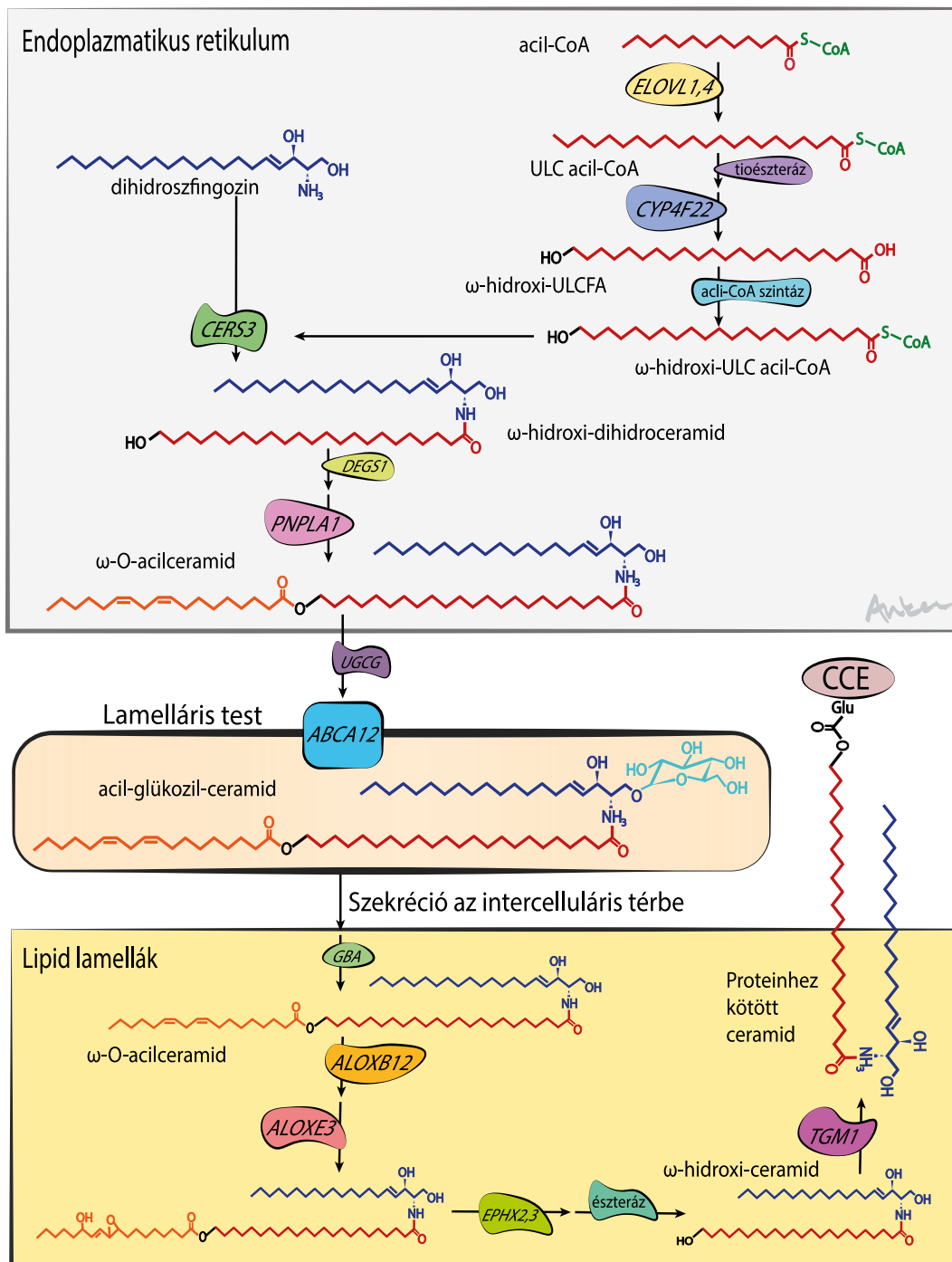
A kornifikáció folyamata.

Rövidítések: SPRP: small proline-rich protein, kis prolingazdag fehérje; TG1,-3,-5: transzglutamináz-1,-3,-5; LL: lipid lamellae, lipidlamellák; CLE: corneocyte lipid envelope, kerneocita lipidburok ; CCE: cornified cell envelope, kornifikált sejtburok

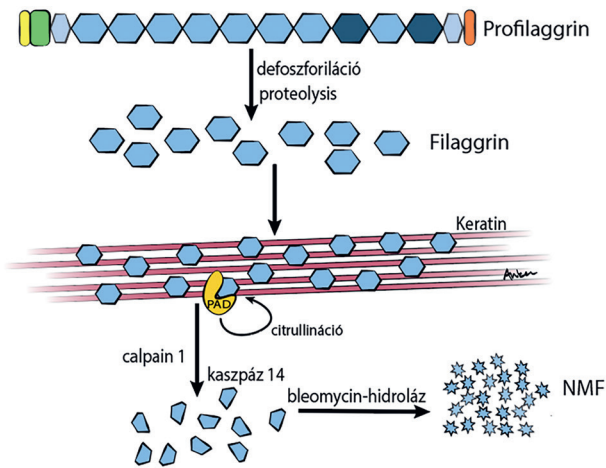
a keratin filamentumokat, ezzel szilárdítják a CCE-t. Emellett a filaggrin ozmotikusan aktív degradációs termékei szerepet játszanak a szaruréteg nedvességtartalmának fenntartásában és az UV sugárzás elleni védelemben (4. ábra) (1).

Az epidermális differenciáció végeredménye a mag nélküli, elhalt, lapos szarusejtekből álló stratum corneum,

mely fizikai határt képez a szervezet belső miliője és a külvilág között. Felépítésének széles körben alkalmazott modellje az ún. téglá-malter modell, ahol a korneocyták az építőkövek, amelyeket a malterként szolgáló lipiddköpeny köt össze. A hatékony barrierhez mind a CCE, mint „tégla”, mind a lipiddköpeny, mint „malter” integritása elengedhetetlen (8)



3. ábra:
A ceramid-szintézis folyamata.



4. ábra:

A filaggrin degradáció folyamata.

A terminális differenciáció folyamán a profilaggrint defosforilációs lépések után szerin-proteázok filaggrin monomerekké hasítják. A filaggrin monomerek keratin intermedier filamentumokhoz kötődnek és kicsapják azokat, ezzel szilárd vázat adnak a szarusejteknek. A keratinhoz kötött filaggrin citrullináción megy át, mely elősegíti a további degradációját. Degradációs végtermékei az ún. természetes hidratáló faktorok. Rövidítések: NMF: natural moisturising factors, természetes hidratáló faktorok; PAD: protein arginin deimináz

Az ichthyosisok patomechanizmusa

A CCE kialakulásában szereplő struktúrfehérjék és enzimek, illetve a CLE és az intercelluláris lipidköpeny keletkezésében szerepet játszó metabolikus utak károsodása különböző ichthyosis formák kialakulásához vezet.

A filaggrin defektusa több ponton vonja maga után a bőr barrier gyengülését, és így egy gyakori, bár kevésbé súlyos fenotípusú elszarusodási zavar, a szemidomináns öröklésmentet mutató **ichthyosis vulgaris** kialakulását. A filaggrin patofiziológiai szerepe már a 80-as években felmerült ezen kórkép esetén, a genetikai háttér igazolása azonban csupán több, mint két évtizeddel később sikerült (12). Azóta számos *FLG* mutációt azonosítottak és egyértelművé vált a filaggrin patofiziológiai szerepe atópiás dermatitis esetén is. A filaggrin egyes genetikai polimorfizmusai predisponálnak atópiás dermatitis kialakulására, így nem meglepő a két kórkép gyakori együttes előfordulása (12). A filaggrin lebontásban szerepet játszik többek között a kaspáz-14 enzim (4. ábra), mely mutációja egy az ichthyosis vulgaris fenotípusával átfedést mutató autoszomális recesszíven öröklődő ichthyosist okoz (13).

Az **X-hez kötött recesszív ichthyosis** a második leggyakoribb öröklött elszarusodási zavar. Ezt a szteroid-szulfatáz (*STS*) enzim defektusa okozza, mely a koleszterin-szulfát hidrolízisét végzi a bőrben. A koleszterin-szulfátot szul-

fotranszferázok képzik koleszterinből az epidermis alsóbb rétegeiben és transzkripciós regulátorként részt vesz a terminális differenciáció és a sejtek közötti kohézió szabályozásában. Ezzel szemben a szteroid-szulfatáz aktivitásának csúcsa a granuláris és szarusejtek rétegében van, ahol a koleszterin-szulfát visszaalakul apoláros koleszterinné és így részt tud venni az extracelluláris lipidréteg kialakításában. A fenti enzimatikus folyamatok felelnek a bőrben a koleszterin-szulfát ciklus kialakulásáért, amely mind a desquamatio mind a permeabilitási barrier kialakulásához szükséges (14). Az szteroid-szulfatáz defektusa következtében a koleszterin-szulfát meghaladhatja a lipidtömeg 10%-át, így a hibás differenciáció, sejtadhézió és károsodott barrier következtében ichthyosis alakul ki (15).

Az **autoszomális recesszív congenitalis ichthyosisok (ARCI)** az ichthyosisok egy ritkább csoportja, az elszarusodás, klinikailag és etiológiailag is eltérő autoszomális recesszív öröklődésmentetű zavarai. ARCI-hoz vezetnek a transzglutaminázok defektusai, a lipidmetabolizmusban szerepet játszó fehérjék hibái, illetve a korábban már említett kaspáz-14 defektusa. Fenotípusukat tekintve gyakori közös jellemző újszülöttkorban a collodium membrán megléte, melynek leválása után különböző klinikai formák alakulhatnak ki, mint a **lamelláris ichthyosis (LI)** vagy a **congenitalis ichthyosiform erythroderma (CIE)**, de a fenotípusok keveredhetnek vagy az élet folyamán dinamikus változhatnak is (16). Hasonló fenotípus kialakulhat eltérő genetikai háttérrel és fordítva, ugyanazon gén hibája megnyilvánulhat különféle klinikai képekben. A **Harlequin-ichthyosis** jár a legsúlyosabb, gyakran lethális fenotípussal, ekkor az *ABCA12* lipidtranszporter gén hibája miatt nem alakul ki az intercelluláris lipidköpeny. Az ARCI legenyhébb formája az ún. spontán javuló collodium ichthyosis, melynek genetikai háttere a Harlequin-ichthyosissal ellentétben szintén igen heterogén.

Az ARCI háttérében leggyakrabban a *TGM1* mutációja áll. A TG1 a CCE-t alkotó fehérjék közötti és az ω -hidroxi-ceramid és a CCE közötti keresztkötések kialakításáért felelős. Érdekes módon, TG1 hiányában is megfelelő a proteinhez kötött ceramidok aránya, azonban a CCE kialakulása károsodott. Hiánya esetén leggyakrabban LI alakul ki, azonban a *TGM1* mutációit azonosították **spontán javuló collodium ichthyosis** és ún. **fürdőruha ichthyosis** esetén is (1, 17).

A ceramidok, lipidek és koleszterin megfelelő extracelluláris aránya és a CLE létrejötte szükséges az intercelluláris lipidburok megfelelő organizációjához, amely hatékonyan védi a szervezetet a víz- és elektrolitvesztéstől, továbbá barriert képez a külvilág toxinjainak, allergénjeinek és mikroorganizmusainak (7). Ez alapján érthető, hogy a kialakulásában szerepet játszó metabolikus utak károsodása a barrier károsodásához vezet. Az utóbbi években jelentős előrelépések történtek az epidermális

lipidmetabolizmus megértésének tekintetében, melyben fontos szerepet játszottak az ARCI nyújtotta ismeretek. Az *ICHTYN*, más néven *NIPALA* gén mutációja a második leggyakoribb ok az ARCI hátterében. Az *ICHTHYN* egy magnézium csatornát kódol, mely eddig nem tisztázott mechanizmussal részt vesz az epidermis lipidmetabolizmusában (18). A klinikumot tekintve, az esetek akár 60%-ában hiányozhat születéskor a collodium membrán és általában CIE-nek megfelelő fenotípus alakul ki jellemzően palmoplantaris keratodermával (19). A *CYP4F22*, egy citokróm P450 enzimet kódol, amely az ultrahosszú láncú zsírsavak ω -hidroxilációját végzi az epidermisben. Az epidermis ultrahosszú láncú ω -hidroxi-zsírsavait a ceramid-szintázok családjába tartozó *CERS3* produktuma alakítja ω -hidroxi-ceramidoká (3. ábra) (1). A *PNPLA1* gén funkciójára csak a közelmúltban derült fény. Az eredeti feltételezésekkel szemben nem a glikofoszfolipid metabolizmusban játszik szerepet, hanem terméke egy transz-aziláz, mely specifikusan a differenciált keratinocytákban expresszálódik és az ω -O-acilceramid bioszintézisében játszik szerepet (3. ábra) (10). *PNPLA1* génkiütött egerekben, ω -O-acilceramid hiányában a CLE felépítése károsodott, az intercelluláris lipidmátrix dezorganizált (2). Az *ALOXB12* és *ALOXE3* által kódolt lipoxigenáz és hidropoxid izomeráz enzimek szekvenciális működése szükséges azon ω -hidroxilcsoport kialakulásához, amelylyel a lamelláris testekből származó acil-ceramid a CCE proteinjeihez képes kapcsolódni a TG1 által katalizált reakcióban (3. ábra) (10). *ALOXB12* és *ALOXE3* mutációkat azonosítottak LI/CIE és spontán javuló collodium ichthyosis esetén is (1). A *LIPN* által kódolt lipáz a granuláris sejtek lamelláris testjeiben lokalizálódik, funkciójá még nem tisztázott, defektusa szintén ARCI hátterében állhat (20).

A corneodesmosint kódoló gén (*CDSN*) defektusa miatt a corneodesmosomák sérülékenyebbek, különösen a stratum corneum és a stratum granulosum határán, így a szaruréteg teljes vastagságában leválik, ezzel az ún. **peeling skin szindrómát** okozva, mely fenotípust a hereditér epidermolysis bullosa altípusai között is említik (4).

A *LOR* gén által kódolt lorocrin mutációi okozzák Vohwinkel-szindróma variáns formáját, közismertebb nevén a **loricin keratodermát**. A loricin fiziológián a CCE közel 70%-át alkotja, azonban a károsodott struktúrájú fehérje nem képes részt venni a CCE kialakításában. Bár más fehérjék részlegesen képesek kompenzálni a loricin hiányát, a CCE sérülékenyebb, amely mutiláló palmoplantaris keratodermával társuló ichthyosishoz vezet (21).

Az autoszomális domináns öröklésmentet mutató **erythrokeratoderma variabilis** egyes connexin génekben (*GJB3*, *GJB4*) bekövetkező mutáció eredménye. A connexinek gap junction alegységként szerepet játszanak a keratinocyták közötti kommunikációban, így a terminális differenciáció szinkronizált lefolyásában, ionok és kis

molekulatömegű mediátorok átvitelén keresztül (22).

Epidermolyticus ichthyosis (korábban bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma) kialakuláshoz vezet a stratum spinosum keratinjainak (*KRT1*, *KRT10*) mutációja, melynek szövettani jellemzője az epidermolyticus hyperkeratosis. Az epidermis felsőbb rétegeiben, a stratum spinosumban és granulosumban expresszálódik a keratin 2, mely mutációja okozza a **superficialis epidermolyticus** ichthyosist (korábban ichthyosis bullosa Siemens). Ezek mellett említést érdemelnek a bazális sejtretegre specifikus keratin 5/14 defektusai, melyek nem az elszarusodási zavarok közé tartozó adhéziós zavarok, az epidermolysis bullosa simplex egyes formáinak hátterében állnak. A keratinopathiás ichthyosisoknak ezen kívül számos minor variánsa létezik (3, 23).

Összefoglalás

Az ichthyosisok a változatos klinikai tünetek és az ezt meghatározó, szerteágazó genetikai háttér alapján igen heterogén betegségsoprotot alkotnak. Az elmúlt két évtizedben jelentős előrelépés történt a patogenezisük megértésében, ennek köszönhetően folyamatosan bővül a diagnosztikai és terápiás eszköztár is. Bár egyes ichthyosis formák a klinikai jegyek alapján jól elkülöníthetők, különösen ARCI esetén igaz, hogy hasonló klinikai kép mögött számos genetikai hiba állhat. A 2000-es évek elejének vívmánya, az új generációs szekvenálási módszerek (next generation sequencing) elterjedése lehetővé teszi a fenotípus kialakításáért nagy valószínűséggel felelős gének gyors, egyidejű vizsgálatát. Ezen túlmenően a teljes exom vagy akár a teljes genom szekvenálása új, az ichthyosisok patogenezisében korábban nem azonosított tényezők szerepére deríthet fényt. A molekuláris genetikai módszerek a hagyományos klinikai és hisztológiai modalitásokon túlmenően fontos szerepet töltenek be az ichthyosisok diagnózisának felállításában, és egyes formák esetén nélkülözhetetlenek a prognózis alkotásban és a kezelés megválasztásában (1).

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a NKFI FK_19-131916 azonosítószámú „Új neminvazív optikai képalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin „European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases” tagja. Dr. Anker Pálma munkáját az EFOP-3.6.3-VEKOP-2017-00009 azonosítójú pályázat támogatta.

IRODALOM

1. *Vahlquist A., Fischer J., Törmä H.*: Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* (2018) *19(1)*, 51-66.
2. *Zaki T., Choate K.*: Recent advances in understanding inherited disorders of keratinization. *F1000Res.* (2018) *7(F1000 Faculty Rev):919*.
3. *Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.*: A keratinok szerkezete és funkciója. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (1999) *75(2)*, 53-57.
4. *Haftek M.*: Epidermal barrier disorders and corneodesmosome defects. *Cell Tissue Res.* (2015) *360(3)*, 483-490.
5. *Elias P. M., Fartasch M., Crumrine D. és mtsai.*: Origin of the corneocyte lipid envelope (CLE): observations in harlequin ichthyosis and cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2000) *115(4)*, 765-769.
6. *Elias P. M., Gruber R., Crumrine D. és mtsai.*: Formation and functions of the corneocyte lipid envelope (CLE). *Biochim Biophys Acta.* (2014) *1841(3)*, 314-318.
7. *Feingold K. R., Elias P. M.*: Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta.* (2014) *1841(3)*, 280-294.
8. *Markó L., Mócsai G., Szegedi A. és mtsai.*: A lipidek szerepe az epidermális barrier kialakulásában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2012) *88(4)*, 103-109.
9. *Akiyama M.*: Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci.* (2017) *88(1)*, 3-9.
10. *Hirabayashi T., Murakami M., Kihara A.*: The role of PNPLA1 in ω -O-acylceramide synthesis and skin barrier function. *Biochim Biophys Acta.* (2019) *1864(6)*, 869-879.
11. *Kalinin A., Marekov L. N., Steinert P. M.*: Assembly of the epidermal cornified cell envelope. *J Cell Sci.* (2001) *114(Pt 17)*, 3069-3070.
12. *McLean W. H.*: Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol.* (2016) *175 2*, 4-7.
13. *Kirchmeier P., Zimmer A., Bouadjar B. és mtsai.*: Whole-Exome Sequencing Reveals Small Deletions in CASP14 in Patients with Autosomal Recessive Inherited Ichthyosis. *Acta Derm Venereol.* (2017) *97(1)*, 102-104.
14. *Elias P. M., Williams M. L., Choi E. H. és mtsai.*: Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta.* (2014) *1841(3)*, 353-361.
15. *Takeichi T., Akiyama M.*: Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol.* (2016) *43(3)*, 242-251.
16. *Oji V., Tadini G., Akiyama M. és mtsai.*: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol.* (2010) *63(4)*, 607-641.
17. *Oji V., Preil M. L., Kleinow B. és mtsai.*: S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses - update. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2017) *15(10)*, 1053-1065.
18. *Laadhar S., Ben Mansour R., Marrakchi S. és mtsai.*: Identification of a novel missense mutation in NIPAL4 gene: First 3D model construction predicted its pathogenicity. *Mol Genet Genomic Med.*[Internet] 2019 Dec 26 [cited 2020 Jan 1], e1104 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mgg3.1104>
19. *Binamer Y.*: Ichthyin (NIPAL4)-autosomal recessive congenital ichthyosis with atopic diathesis: Case report and literature review. *J Dermatol Dermatol Surgery.* (2016) *20(1)*, 55-57.
20. *Crumrine D., Khnykin D., Krieg P. és mtsai.*: Mutations in Recessive Congenital Ichthyoses Illuminate the Origin and Functions of the Corneocyte Lipid Envelope. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(4)*, 760-768.
21. *Nico M. M. S., Fernandes J. D.*: Low-dose isotretinoin prevents digital amputation in loricerin keratoderma (Vohwinkel syndrome with ichthyosis). *J Dtsch Dermatol Ges.* (2017) *15(6)*, 665-667.
22. *Karadag A. S., Bilgili S. G., Calka O. és mtsai.*: Erythrokeratoderma variabilis: Two case reports. *Indian J Dermatol.* (2013) *4(4)*, 340-343.
23. *Csikós M., Becker K., Kárpáti S. és mtsai.*: Keratin mutációk okozta örökletes bőrbetegségek. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2001) *77(4)*, 149-155.

Érkezett: 2020.01.14.

Közlésre elfogadva: 2020.01.31.

Biogén amin (hisztamin) intolerancia, társuló tünetek, komorbiditások a bőrgyógyászati-allergológiai gyakorlatban

Biogenic amine (histamine) intolerance, associated symptoms, comorbidities in the dermatology-allergy practice

SOLYMOSI DÓRA DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.², PÓNYAI GYÖRGYI DR.²

Semmelweis Egyetem Rácz Károly Doktori Iskola - Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola,
Budapest¹

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A hisztamin az emberi szervezetben és számos élelmiszerben jelen levő biogén amin. Biogén amin intolerancia a bevitel/felhalmozódás és a lebontás egyensúlyának meg-bomlása következtében alakul ki. Tünetei változatosak, jellemzően a bőrt és a gastrointestinalis rendszert érintik. A szerzők az első hazai nem kérdőíves, hanem tényleges orvos-beteg találkozón alapuló vizsgálatban 165 hisztamin/biogén amin intoleranciával diagnosztizált felnőtt adatait tekintették át a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Szakambulanciájának beteganyagában. A betegek jellemzően házi orvos (50,3%) és bőrgyógyász szakorvos (32,7%) közvetítésével érkeztek, feltűnő volt a nők magas részaránya (75,8%). A vizsgált populáció átlagéletkora 44,1 év. Az objektívizálható bőrgyógyászati tünetek közül a leggyakoribb az urticaria volt (56,4%). A legtöbbször tapasztalt gastroenterológiai komorbiditás a gastroesophagealis reflux betegség és az antrum/corpus gastritis volt 7,9%-os gyakorisággal. A tüneteket provokáló biogén amin tartalmú élelmiszerek közül kiemelendő 18,8%-kal a kakaó/csokoládé, a tojás (9,1%), a füstölt húsok (7,9%) a banán (7,9%) és a sajt (6,7%).

Kulcsszavak:

élelmiszer intolerancia – urticaria –
hisztamin – biogén aminok

SUMMARY

Histamine is a biogenic amine that presents in the human body and in a variety of foods. Biogenic amine intolerance results from an imbalance between the exogenic or accumulated endogenic histamine and the capacity for its degradation. The signs and symptoms are variable, typically affecting the skin and the gastrointestinal tract. The authors reviewed the data of 165 adults diagnosed with histamine/biogenic amine intolerance in a first Hungarian non-questionnaire-based, physician-confirmed study at the Allergology Outpatient Unit of the Department of Dermatology, Venereology, and Dermato-oncology of the Semmelweis University. Patients were typically referred by general practitioners (50.3%) and dermatologists (32.7%), with a high proportion of women (75.8%), and with a mean age of 44.1 years. Among the clinically confirmed dermatological diagnoses, urticaria was the most common (56.4%). The most frequently reported gastroenterological comorbidity was reflux/gastroesophageal reflux disease and antrum/corpus gastritis with a frequency of 7.9% in both groups. Among the group of biogenic amine-containing foods that provoked symptoms, cocoa/chocolate with a frequency of 18.8%, eggs (9.1%), smoked meat (7.9%), banana (7.9%) and cheese (6.7%) should be highlighted.

Key words:

food intolerance – urticaria –
histamine – biogenic amines

Az élelmiszerekkel kapcsolatban tapasztalt „adverz” – azaz nem várt, rendellenes – reakciók felnőttkorban jellemzően bőrgyógyászati tünetekkel (urticaria, bőrviszketés), szem- és szájnyálkahártyán jelentkező oedemával, valamint gastrointestinalis panaszokkal járnak. A betegek általános vélekedésével ellentétben immunológiai háttérrel rendelkező ételallergia igen csekély százalékban igazolódik ezen tünetek hátterében, ám a nem immunrendszeri válasz alapuló intolerancia-reakciók annál gyakrabban.

Az ételintoleranciák az étel adverz reakciók csoportjába tartoznak és a populáció körülbelül 20%-át érintik. Diagnosztikájuk terén sok az ellentmondás, kevés a jól megfogható diagnosztikai marker, folyamatos a kutatás az egyre objektívebb módszerek irányába. Tovább komplikálja a helyzetet, hogy az intolerancia kialakulásában számos mechanizmus játszhat szerepet, például farmakológiai (koffein, teobromin) vagy enzimdeficiencia (laktóz, fruktóz, szukráz-izomaltáz) (1).

A bioaktív vagy biogén aminok növények, állatok vagy mikroorganizmusok által termelt vazóaktív, pszichoaktív és toxikológiai hatással bíró, alacsony molekulatömegű anyagok. A hisztamin (1. táblázat) természetes módon fordul elő fermentált/erjesztett termékekben (hal, savanyú káposzta) a fermentáló baktériumok vagy élesztő (kovász) jelenlétének köszönhetően (hisztidin-hisztamin konverzió). A kínai rizsbor, a sake 20-40 mg/l koncentrációban, míg a borok általában alacsonyabb, 2-10 mg/l-es koncentrációban tartalmaznak hisztamint. A tiramin szintén egy természetesen előforduló bioaktív amin. Tirozin az alapvegyülete, katekolamin –felszabadító hatással rendelkezik. Savanyított, érlelt, füstölt, erjesztett, marinált élelmiszerek (tofu, savanyú káposzta, kemény sajtok, fava bab) tartalmazzák jelentősebb mennyiségben. A triptofánból képződő neurotranszmitter szerotonin olajos magvakban (25-400 mg/kg dióban), gombában, zöldségekben és gyümölcsökben is megtalálható. Tartalmazza 3-30 mg/kg között a plantain (zöldbanán/főzőbanán), ananász, banán, kiwi, szilva és a paradicsom is (1,2).

A fenti biogén aminok vonatkozásában kialakuló mediátor, vagy biogén amin intolerancia a nem immunmediált élelmiszer adverz reakciókhoz sorolható kórkép. Tünetei sokszor nagyon hasonlítanak egy valódi, immunmediált ételallergiára. A változatos dermatológiai (bőrkiütések, viszketés), gastrointestinalis (hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás) és egyéb (fejfájás, vérnyomás-emelkedés) tünetek kihívást jelenthetnek a betegnek és kezelőorvosának egyaránt.

A biogén aminok közül a hisztamint azonosították a scromboid típusú intoxikáció okaként, mely akkor alakulhat ki, ha halhús vagy feldolgozott haltermék 1000 ppm-nél magasabb hisztaminszinttel rendelkezik (3). A hisztamin intoxikációként, intoleranciaként (az elnevezés a tünetek súlyosságával és a bevitt hisztamin mennyiségével függ össze) leírt tünetegyüttes az étellel kapcsolatos intoxikációk egyik leggyakoribb formája. Főzés, fagyasztás, konzerválás nem befolyásolja az adott élelmiszer hisztamintartalmát, mert a vegyület hőstabil. A hisztamin az egyetlen olyan biogén amin, melynek határértékére Európai Unió szabályozás van érvényben (friss halárúkból 200 mg/kg, konzerveknél 400 mg/kg). Egyre több adat lát napvilágot a krónikus spontán urticaria kiváltásában, fenntartásában betöltött szerepéről, sőt egyes vélekedések szerint a nem coeliakiás gluténszenzitivitás (NCGS vagy PWCDAG people without celiac disease avoiding gluten) tünete is befolyásolható többek között a hisztamin és biogén amin szintekre való odafigyeléssel (2,4-7).

Az irodalmat áttekintve, a legtöbb adat a hisztaminintoleranciát tekintve látott napvilágot. A biogén amin kifejezés alatt sokszor csak a hisztaminnal összefüggő eredmények kerülnek tárgyalásra, de a közös kémiai jellemzők, élelmi források és tünetek miatt az így kapott adatok jó közelítéssel vonatkoztathatók a biogén aminok szélesebb csoportjára is. A mediátorintolerancia kifejezést szinonimaként használtuk, hiszen számos élelmiszerben található bioaktív, hisztaminfelszabadulást közvetetten mediáló anyag.

Hús	felvágottak, hurkafélék, kolbászfélék, szalámi-félék, kolbászok, pácolt, füstölt termékek
Hal	száritott, tartósított halak (hering, tonhal, makréla, szardínia, ajióka), tenger gyümölcsei, halszószt
Sajt	minden típusú kemény és lágy sajt, feldolgozott, ízesített sajtok
Zöldségek	padlizsán, avokádó, savanyú káposzta, spenót, paradicsom (paradicsomlé, ketchup)
Italok, folyadékok	ecet és alkoholos ital minden típusa (főleg vörösbor, sör, pezsgő, konyak)

1. táblázat

Hisztamin tartalmú élelmiszerek (4,8)

Módszerek

Jelen vizsgálatunkban 165 olyan 18 éven felüli páciens adatait tekintettük át, akiknek az Allergológia Szakambulanciára történő beutaló iránydiagnózisuk az „élelmiszerallergia” volt, de végül tüneteik hátterében mediátorintolerancia igazolódott. A betegek háziorvosok, különféle társszakmák szakorvosai javaslatára, illetve néhány esetben

saját meggyőződés alapján kiállított beutalóval keresték fel a Klinika szakrendelését. A bőrgyógyászati-allergológiai szakambulancián történő jelentkezés után részletes, számos vonatkozásra kiterő anamnéziszefelvétel történt. Ennek során - amennyiben a beteg erre panaszkodott - elsőként az aktuálisan vagy korábban észlelt, és a beteg által „ételallergiásnak” vélt bőrtüneteket vizsgáltuk. A bőrtünetek alapján bőrgyógyászati diagnosztika történt, illetve annak eldöntése, hogy az adott kórkép (atópiás dermatitis, urticaria, acne, stb.) esetlegesen kapcsolható-e ételallergiához, ételintoleranciához, vagy azoktól teljesen független, és más kivizsgálást igényel. Látható bőrtünetek hiányában a beteg által panaszolt egyéb, korábban már tapasztalt tünetek (pl. gyomorfájdalom, fejfájás, rossz közérzet stb.) részletes kikérdezése történt és ezek ételekhez, étkezésekhez való kapcsolatát vizsgáltuk.

Sor került a beteg általános anamnézisének felvételére is (egyéb, korábban és jelenleg ismert betegségek, gyógyszeresedés, pszichoszociális stressz, korábbi leletek áttekintése). A fenti tünetek, panaszok összegzése után bőrgyógyászati, allergológiai, illetve diétetikai véleményalkotás után – amennyiben szükséges volt – indítottunk további vizsgálatokat.

Amennyiben a legkisebb gyanú is felmerült az anamnézis és a panaszolt tünetek alapján, hogy esetlegesen klasszikus IgE-mediált ételallergiával állunk szemben, specifikus nutritív IgE vizsgálat történt. Néhány esetben nem tisztán szakmai indokok, inkább emberi okok (a páciens kifejezett, erőyes ragaszkodása) vezettek ezen tesztek indikálásához. Keresztreakció (orális allergia szindróma, orál allergia syndrome, OAS) gyanú esetén specifikus inhalatív IgE vizsgálatot végeztünk. A nutritív, ill. inhalatív specifikus IgE szintek automatizáltan, immunoblot technikával kerültek meghatározásra, a német Biocheck GmbH POLYCHECK kitjeivel (Hungary Food 20, Hungary Inhalation 20).

Amennyiben a panaszolt tünetek, illetve a részletes anamnézis alapján sem merült fel klasszikus ételallergia, vagy keresztreakció lehetősége, a vonatkozó tünetek alapján egyéb –nem allergológiai – vizsgálatokat indikáltunk (jellemzően góckutatás, gasztroenterológia), hogy a párhuzamosan fennálló komorbid állapotokat is felderítsük a mediátorintolerancia mellett.

A mediátorintolerancia diagnózisát a vonatkozó ajánlásoknak megfelelően állítottuk fel abban az esetben, ha kettő vagy több tipikus tünet jelentkezett (2. táblázat) és ezekben javulás mutatkozott 6 hetes biogén amin és hisztaminszegény/-mentes diéta vagy antihisztamin hatására. A betegek mind szóbeli, mind részletes írásbeli tájékoztatást kaptak az állapotukat illetően. A javulás mértékét kontrollvizsgálat során ellenőriztük.

Amennyiben a panaszolt tünetek gyógyszeresedéshez kapcsolódtak (pl. ACE-gátló – oedema), akkor a beteg kezelő szakorvosának a gyógyszer cseréjére tettünk javaslatot. Tisztán pszichés jellegű panaszok (pl. undor, averzió) esetén a beteget felvilágosítottuk, illetve szükség esetén pszichológiai tanácsadást javasoltunk.

Fenti vizsgálatok, javaslatok mérlegelése minden egyes betegnél egyénileg, személyre szabottan történt, egy betegnél többféle vizsgálatot is indikálhattunk, illetve többféle tanácsadás is történhetett. A betegeket nyomon követtük és kontrollvizsgálatra visszahívtuk

Eredmények

A vizsgálatban összesen 165 mediátorintoleranciával diagnosztizált beteg adatait tekintettük át. A nők részaránya 75,8% volt (125/165), a férfiak részaránya 24,2% (40/165 fő) volt. A férfi : nő arány 40:125 (1:3).

A betegek életkorának meghatározásakor a Szakambulancián történő megjelenés időpontjában betöltött évek számát vettük alapul. A legfiatalabb beteg 18 éves, a legidősebb 81 éves volt. A vizsgált populáció átlagéletkora 44,1 év volt. A nők átlagéletkora a vizsgált populációban 44,7 (18-81) év, míg a férfiaké 42,4 (21-70) év volt.

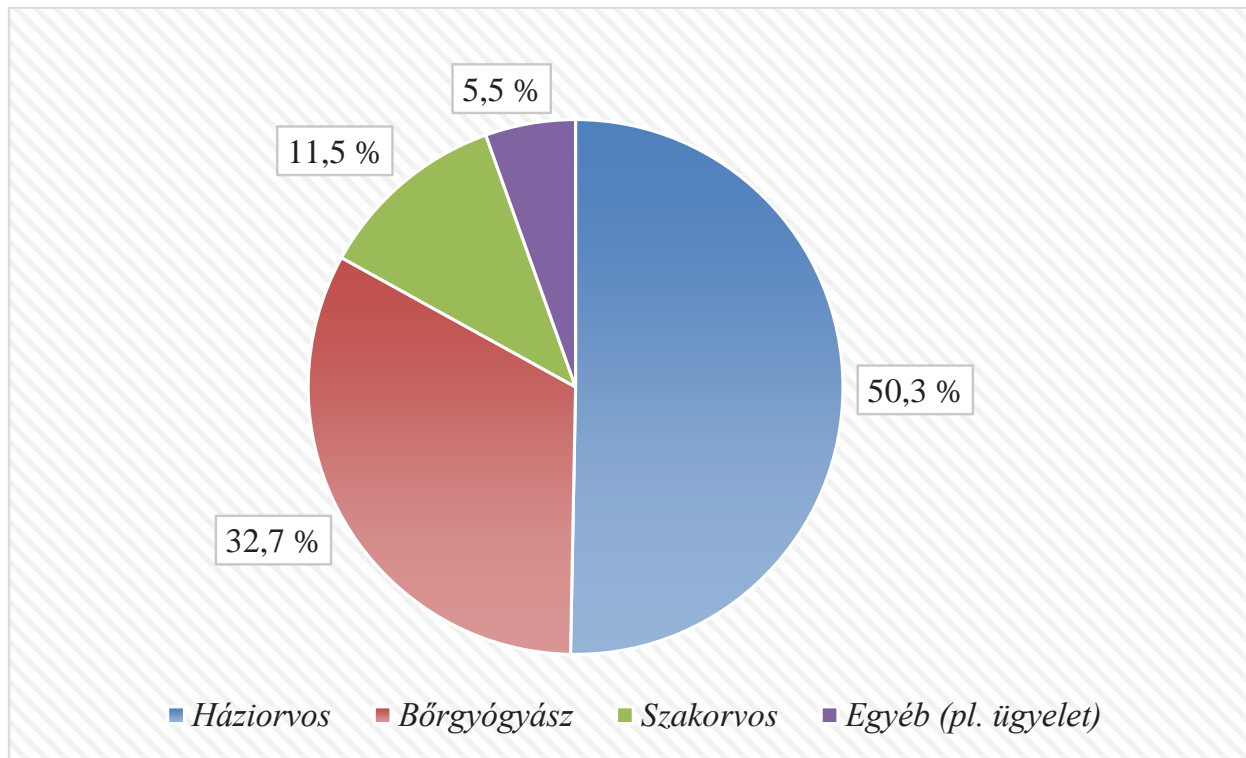
A páciensek 58,2%-a (96/165) Budapestről érkezett, míg 41,8%-uk (69/165) az ország különböző megyéiből. A betegek jellemzően háziorvosi (50,3%, 83/165) és bőrgyógyász szakorvosi (32,7%, 54/165) beutalóval jelentkeztek (1. ábra). Emellett, többek között sebészeti (3), belgyógyászati (3), gasztroenterológiai (3), pulmonológiai (2), neurológiai (1), fül-orr-gégészeti (1), üzemorvosi (1), endokrinológiai (1), immunológiai (1), fogorvosi (1) sportorvosi (1) és ortopéd orvosi (1) beutalóval is érkeztek ambulanciánkra.

A betegek számos különféle panaszt említettek a konzultáció során, melyeket ételmisszerrel összefüggésben figyeltek

Bőr	viszketés, flush-reakció arcon és/vagy testen, csalánkiütés, angioedema, exanthemák
Emésztőrendszer	hányinger, hányás, hasmenés, hasfájás
Szív- és érrendszer	tachycardia, vérnyomásesés, szédülés
Légzőrendszer	krónikus rhinitis, tüszögési rohamok
Idegrendszer	fejfájás, migrén

2. táblázat

Tünetek hisztamin intolerancia esetén (4)



1. ábra
Beutaló orvosok szerinti megoszlás a vizsgált populációban (n=165)

meg. Tüneteiket jellemzően kombinációban említették, ezeket külön bontva jeleníti meg a 3. táblázat. A leggyakrabban említett panasz a bőrviszketés (103/165, 62,4%) és a „börkiütés” volt (91/165, 55,2%). A következő tipikus tünetcsoport a különféle „dagadással”, oedemával (arc, ajak, szemhéj, nyelv, torok, tenyér, talp) járó panaszok köre volt (116/165, 70,3%).

A diffúz panaszok hátterében a leggyakrabban, objektíven megállapítható bőrgyógyászati diagnózis az urticaria (93/165, 56,4%) volt (2. ábra, 4. táblázat). Dermatitis (erythema) (28/165, 16,9%) és a betegek által az ételek fogyasztásához kötött pruritus (10/165, 6,1%) szintén gyakori diagnózisként szerepelt.

Magas arányban jelentek meg gasztroenterológiai tünetek (hasmenés, laza széklet stb.) (46/165, 27,9%). Több esetben kezdeményeztünk gasztroenterológiai kivizsgálást, mely eredménye leggyakrabban reflux/GERD (13/165, 7,9%) antrium/corpus gastritis (13/165, 7,9%), insufficiencia cardiaca (6/165, 3,6%) és gastroduodenitis (4/165, 2,4%) lett.

Az említett panaszok alapján góccok kizárása céljából fogászati, fül–orr–gégészeti, nőgyógyászati és urológiai vizsgálat összesen a betegek 24,2 %-ánál (40/165) bizonyult szükségesnek. Carcinoid szindróma két (2/165 1,2%) esetben, míg gyógyszer mellékhatás szerepe 9 esetben (9/165, 5,5%) merült fel társbetegségként, a biogén aminok mellett. Jellemzően az ACE-inhibitorok ajak-, és nyelvoedemat, valamint a β -blokkolók oedemakészséget provokáló hatása

jött szóba. Ilyen esetben javaslatként született a gyógyszerek helyettesítésére vonatkozóan. Toxikus háttérre (romlott étel) két esetben derült fény.

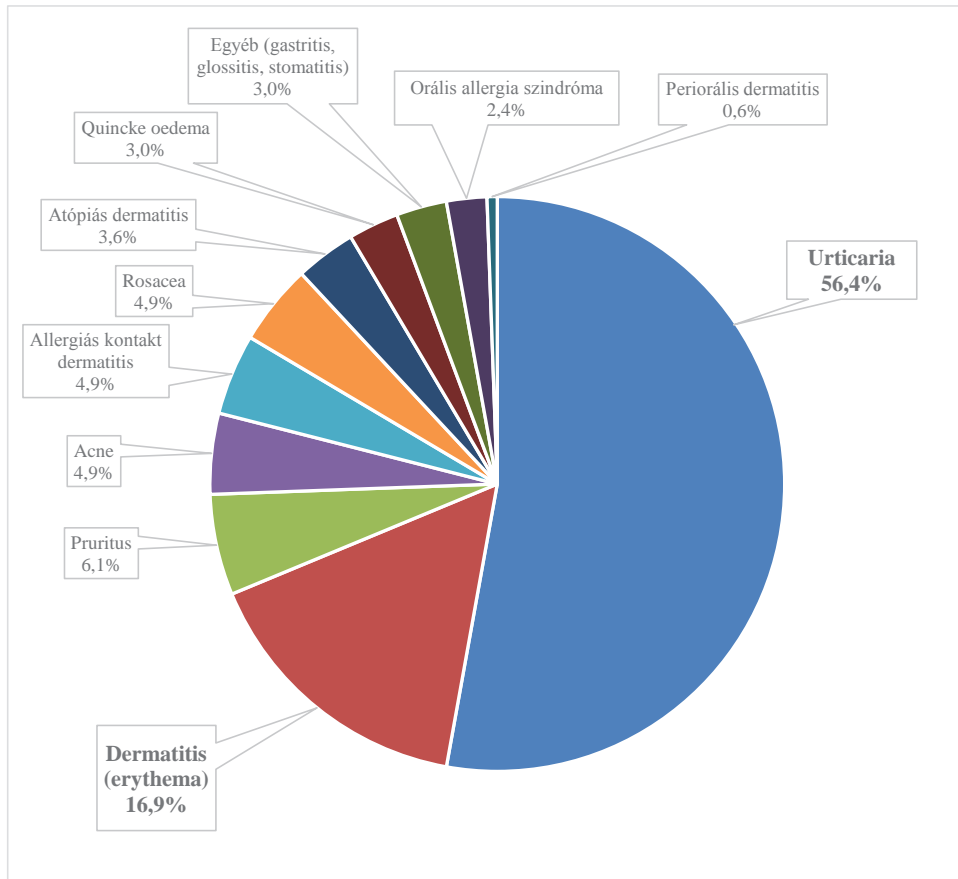
Specifikus IgE laborpozitivitást 14 esetben észleltünk, ebből azonban klinikailag releváns csak egy volt (tejfogyasztás–viszketés, erythema–kazein) ez azonban a beteg számára korábbról már ismert volt. 23 pozitív eredményt adó inhalatív spec IgE vizsgálatból 4 esetben detektáltunk klinikailag releváns keresztreakciót bizonyító pozitívitást (nyírfa–alma, barack; parlagfű–uborka; fekete üröm, parlagfű–dinnye).

Néhány beteg esetében a pszichés vagy pszichiátriai háttér lehetősége is felmerült. Ez olykor bizarrnak tűnő étel-miszer–tünet társításokban (pl. étel provokálta „beszéd-felgyorsulás” és „testen kívüliség” érzete) nyilvánult meg. Néha a betegek saját maguk is beszámoltak pszichoszociális stresszre romló bőrtünetekről. Szorongásos zavart és pánikrohamot is feltárt a kórelőzmények részletes kikérdezése. Összességében a pszichés vonatkozás 21 (21/165, 12,7%) esetben merült fel.

A betegek panaszaikkal összefüggésben jellemzően több ételt, ételcsoportot említettek egyszerre, bizonyos esetekben konkrét fogásokat is (5. táblázat). A provokáló faktornak vélt élelmiszerek közül legtöbbször a csokoládé/kakaó (31/165, 18,8%) került említésre. A leggyakoribb panaszt okozó gyümölcsnek a banán (13/165,

TÜNETCSOPORTOK	TÜNETEK	FŐ	%
BŐRGYÓGYÁSZATI TÜNETEK	Bőrviszketés	103	62,4%
	Bőrkiütés	91	55,2%
	Ajakdagadás	36	21,8%
	Arcdagadás	26	15,8%
	Szemhéjdagadás	26	15,8%
	Szájpadviszketés, torokkaparás, nyelvbizsergés	17	10,3%
	Arckipirulás	13	7,9%
	Torokdagadás/-érzet	13	7,9%
	Nyelvdagadás	9	5,5%
	Acne	7	4,2%
	Ekzema	6	3,6%
	Tenyér-, és talpdagadás	6	3,6%
	Szemviszketés	5	3,0%
	Aphta	2	1,2%
	Hámlás	1	0,6%
KARDIÁLIS, PULMONOLÓGIAI ÉS EGYÉB TÜNETEK	Fulladás	12	7,3%
	Fejfájás	6	3,6%
	Ájulás/-érzet	5	3,0%
	Köhögés	3	1,8%
	Tüsszögés	2	1,2%
	Szédülés	2	1,2%
	Vérnyomás-emelkedés	1	0,6%
	Szopora szívverés	1	0,6%
	Rossz közérzet	1	0,6%
	Remegés	1	0,6%
	Gyengeség érzet	1	0,6%
GASZTROINTESZTINÁLIS TÜNETEK	Hasmenés/laza széklet	15	9,1%
	Puffadás	12	7,3%
	Gyomorpanasz	7	4,2%
	Hányás/hányinger	5	3,0%
	Gyomortáji fájdalom	4	2,4%
	Szájban keserű íz	3	1,8%

3. táblázat
A betegek által felsorolt panaszok előfordulási
gyakorisága (n=165)



2. ábra
Megállapított diagnózisok gyakorisága (n=165)

DIAGNÓZISOK	FŐ	%
Urticaria	93	56,4%
Dermatitis (erythema)	28	16,9%
Pruritus	10	6,1%
Acne	8	4,9%
Allergiás kontakt dermatitis	8	4,9%
Rosacea	8	4,9%
Atópiás dermatitis	6	3,6%
Quincke oedema	5	3,0%
Egyéb (gastritis, glossitis, stomatitis)	5	3,0%
Orális allergia szindróma	4	2,4%
Periorális dermatitis	1	0,6%

4. táblázat
A megállapított bőrgyógyászati diagnózisok gyakorisága (n=165)

GYÜMÖLCSÖK	fő	%	ZÖLDSÉGEK	fő	%	HÚSOK	fő	%
Banán	13	7,9	Paradicsom	7	4,2	Füstölt hús/-készítmény	13	7,9
Görögdinnye	8	4,9	Nyers zöldségek	5	3,0	Húskészítmények, felvágottak	9	5,5
Narancs	8	4,9	Gomba	4	2,4	Hal	9	5,5
Eper	7	4,2	Sárgarépa	3	1,8	Máj (májkrém)	7	4,2
Nyers gyümölcsök	7	4,2	Hagyma	3	1,8	Tenger gyümölcsei, rák	5	3,0
Citrom	5	3,0	Saláta	3	1,8	Szárnyas	4	2,4
Alma	5	3,0	Uborka	3	1,8	Sertés	2	1,2
Barack	4	2,42	Paprika	2	1,2	Nyúl	1	0,6
Szőlő	3	1,8	Spenót	2	1,2	TEJ, TEJTERMÉKEK		
Kiwi	2	1,2	Káposzta	2	1,2	Tej	16	9,7
Szilva	1	0,6	Fokhagyma	1	0,6	Sajt	11	6,7
Mandarin	1	0,6	HÜVELYESEK			Túró	5	3,0
Cseresznye	1	0,6	Földimogyoró	6	3,6	Tejföl, kefir, joghurt.	4	2,4
Ananász	1	0,6	Borsó (zöld, sárga)	2	1,2	Tejtermékek k.m.n.	4	2,4
Pomelo	1	0,6	Bab	1	0,6	Margarin (tejes)	3	1,8
OLAJOS MAGVAK			Lencse	1	0,6	Vaj	2	1,2
Mogyoró	18	10,9	Csicseriborsó	1	0,6	Tejszín	2	1,2
Dió	18	10,9	FŰSZEREK			EGYÉB		
Olajos magvak	7	4,2	Különféle fűszerek	7	4,2	Csokoládé, kakaó	31	18,8
Mák	7	4,2	Fahéj	5	3,0	Mediátordús ételek k.m.n.	22	13,3
Kesudió	3	1,8	Fűszerpaprika	4	2,4	Magyaros konyha fogásai	12	12,1
Tökmag	2	1,2	Bors	2	1,2	Édesség, cukrászsütemény, keksz	10	6,1
Pisztácia	1	0,6	Majoranna	1	0,6	Savanyú káposzta	6	3,6
Gesztenye	1	0,6	Babér	1	0,6	Fűszeres ételek	6	3,6
Mandula	1	0,6	Oregano	1	0,6	Hamburger, pizza	5	3,0
Szezámag	1	0,6	ÍZESÍTŐK, MÁRTÁSOK			Csípős, zsíros étel	4	2,4
ITALOK			Majonéz	6	3,6	Tartósítószeres élelmiszer	4	2,4
Kávé	10	6,1	Méz	2	1,2	Snack, "gyorsételek"	3	1,8
Bor	8	4,9	Mustár	1	0,6	Kínai leves	2	1,2
Alkoholos italok k.m.n.	7	4,2	Ecet	1	0,6	Hurka	2	1,2
Pálinka	5	3,0	Ketchup	1	0,6	Fasírt	2	1,2
Tea	3	1,8	GABONAFÉLÉK			Zacskós leves	2	1,2
Sör	3	1,8	Sütemény, kelt tészta	15	9,1	Burgonya köret	2	1,2
Pezsgő	2	1,2	Kenyérfélék	2	1,2	Panírozott étel	2	1,2
TOJÁS			Lisztet tart. ételek	2	1,2	Zsíros kenyér	1	0,6
	15	9,1	Kukorica	1	0,6	Tic Tac	1	0,6
			Rizs	1	0,6	Töltött paprika	1	0,6
			Rozs	1	0,6	Lasagne	1	0,6
			Zab	1	0,6	Székelykáposzta	1	0,6

5. táblázat

A betegek által provokáló faktornak tekintett élelmiszerek tételes megoszlása (n=165)

7,9%), zöldségnek a paradicsom (7/165, 4,2%), míg hüvelyesnek a földimogyoró (6/165, 3,6%) bizonyult. Az állati fehérjeforrások csoportjaiban (húsok, tej, tejtermékek, tojás) a füstölt húsok és húskészítmények (13/165, 7,9%), a tej (16/165, 9,7%), a sajtok (11/165, 6,7%), valamint a tojás (15/165, 9,1%) okozott leggyakrabban problémát. A magyaros konyha (fűszerpaprika) fogásai közül lecsó (3), gulyásleves (2), pörkölt (2), paprikás krumpli (2), halászlé (1), hortobágyi húsos palacsinta (1), és körözött (1) szerepelt a betegek által provokáló faktornak tekintett élelmiszerek között.

Megbeszélés

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológia Szakambulanciáján vizsgáltuk a hisztamin/biogén amin intoleranciával diagnosztizált betegek jellemzőit. Magyarországi adat hasonló témakörben eddig még nem került a látókörünkbe, így kiemelten fontosnak tartjuk e betegpopuláció jellemzőinek részletes tárgyalását bőrgyógyászati, allergológiai és táplálkozásélettani szempontból is.

A betegek között erős női dominancia (75,8%) volt kimutatható. Irodalmi adatok szerint is megfigyelhető, hogy az átlagpopuláció 1%-át érintő hisztaminintoleranciás esetek 80%-a nők körében fordul elő (9,10). A vizsgált populáció átlagéletkora 44,1 év volt, tehát jellemzően a középkorúakat érintette a biogén amin lebontás zavara.

A legtöbb beteg (50,3%) az alapellátás közvetítésével érkezett. A téma multidiszciplináris jelentőségét ugyanakkor alátámasztja az a tény, hogy emellett nemcsak bőrgyógyászok, hanem számos terület szakorvosai (gasztroenterológusok, belgyógyászok, sebészek stb.), is szükségesnek tartották betegek panaszai alapján a bőrgyógyászati-allergológiai konzultációt.

A betegek által felsorolt, különféle tüneteket provokáló élelmiszerek közül a paradicsom, spenót, hal, szárnyashús, a füstölt áruk és minden fermentált termék a hisztamint természetesen tartalmazzák. Ezek fogyasztása alacsony enzimszintek esetén, vagy normál enzimszint mellett nagy mennyiség fogyasztásakor vezet tünetekhez. A banán, a citrusok, a paradicsom, az eper, fűszerek, hüvelyesek, kakaó, alkohol természetes hisztamin és biogén amin liberátorként is működnek a szervezetben. Ilyen tulajdonsággal rendelkeznek még ételadalékanyagok (színezékek, tartósítószeresek, stabilizálószeresek, ízfokozók stb.) és gyógyszerek (metamizol, acetiszalicilsav, verapamil, jódtartalmú kontrasztanyagok) is. Frissen fogyasztott pékáruk, péksütemények élesztőtartalma is hozzájárulhat a szervezetben akkumulálódó hisztamin mennyiséghez (11).

A hisztamin fiziológiásan a szervezet hízósejtjeiben, valamint basophil granulocytáinak granulumaiban található meg. A lebontás történhet endogén úton, dekarboxiláz enzimekkel vagy exogén úton, a bélflóra mikroorganizmusai által termelt enzimekkel. A lebontás fő enzime a diamino-oxidáz, de az intracelluláris térben a hisztamin-N-metiltransferáz (citoszolikus protein) is közrejátsszik a folyamatban. A tünetek kialakulásához az enzim csökkent működésű genetikai variánsai is vezethetnek. A diamino-oxidáz aktivitását az alkohol, valamint bizonyos gyógyszerek (verapamil, propafenon, cefuroxim, klavulánsav, metamizol, amitriptilin, diazepam, furosemid) is csökkenthetik (11,12).

A hisztaminintolerancia oka a szervezetbe bevitt hisztaminmennyiség és a hisztamin lebontási kapacitás közötti diszkrépancia. Tünetei többek között fejfájás, viszketés, csalánkiütés, hasi fájdalom, hányás és hasmenés lehetnek. Veszélyeztetettek a légzőrendszeri, coronaria vagy hipertóniás betegek, akik érzékenyen reagálnak a biogén aminok vérnyomásemelő hatására. A panaszok kiváltásában az alkohollal, az oxidáz-blokkoló gyógyszereknek és olyan gastrointestinalis betegségeknek tulajdonítható fontos szerep, melyek a bél oxidáz koncentrációját csökkentik (gastritis, irritabilis bél szindróma, Crohn-betegség, fekély) (8,13).

Vizsgálatunkban jellemzően egyéneknél több tünet, átlagosan 2,7% (442/165) került említésre a betegek részéről. Ezek legtöbbször kombinációban fordultak elő, ami több szervrendszer érintettségére utalt. A tünetek spek-

truma hasonlóan bizonyult *Schnedl és mtsai.* (14) retrospektív adatokból nyert tünetskálájához. A proinflammatorikus tünetekért és a simaizom-kontrakció kiváltásáért (gastrointestinum) a kávé, tea, banán, citrom, szőlő, paradicsom és sárgarépa szalicilát-tartalma tehető felelőssé, mely a hízósejtek leukotrién termelésének túlműködését okozva váltja ki a fenti reakciókat (15,16). A borban, érett sajtokban, füstölt és feldolgozott húskészítményekben, halkonzervben előforduló hisztamin az alacsony amin-oxidáz szinttel rendelkezőknél szintén simaizom-kontrakciót okozhat (2). A koffeintartalmú élelmiszerek (vizsgálatunkban a kávé, tea, csokoládé) feltételezhetően a központi idegrendszert stimulálva, a gasztrikus neuroendokrin hormonok közvetítésével serkentik az emésztőenzim-elválasztást és a colonmotilitást (17).

Diagnosztika, kezelés

A hisztaminintolerancia diagnózisa, habár továbbra is egyértelműen kizárásos diagnózis és nem létezik gold standard módszer, a következő kritériumok kombinációja esetén mégis nagy bizonyossággal állítható fel: kettő vagy több tipikus tünet megjelenése (2. táblázat), hisztaminmentes diétára mutatott javulás, antihisztaminra mutatott javulás. A diamino-oxidáz és hisztaminszintek mérésének diagnosztikai haszna, valamint a lebontó enzimek genetikai polimorfizmusát vizsgáló tesztek alkalmazhatósága az irodalmat tekintve egyelőre nem egyértelmű, rutin alkalmazásuk nem javasolt (14, 18).

A terápiát tekintve az alacsony hisztamin/biogén amin tartalmú, illetve ezektől mentes étrend javasolható. Több vizsgálat eredménye alapján a mediátorodús étkezés előtt diamino-oxidáz enzim gyógyszerkészítmény bevétele szignifikánsan enyhített a tapasztalt panaszokon (19). Antihisztaminok (H1-receptor blokkolók) alkalmazása szintén segítséget jelenthet. Hosszú ideig tartó diétás megszorítás csak orvosi és/vagy dietetikusi felügyelettel folytatható (4).

A témát övező fokozott laikus érdeklődés miatt fontosnak tartunk megemlíteni néhány nem validált, nem bizonyítékokon alapuló diagnosztikus módszert, melyekkel kapcsolatos „élményekről” a betegek gyakran beszámolnak vagy kérdéseket tesznek fel ezek vonatkozásában. Az allergén-specifikus IgG vagy IgG4 *ELISA* (enzyme-linked immunosorbent assay) tesztekkel mérhető. Az ellenanyag-szintek az adott étellel szemben kialakult immunológiai toleranciát jelzik, emelkedett szintjüknek nincs klinikai relevanciája. A teszt szerinti diétamódosítások az étrend túlszabályozásához, nem kívánt testsúlycsökkenéshez és akár hiányállapotokhoz vezethetnek (20). A *citotoxikus tesztekkel* ételkivonat és teljes vér elegyítése során figyelik meg a leukociták által mutatott reakciókat, és ezekből következtetnek az egyéni toleranciára. A teszt nem reprodukálható, klinikailag nem releváns eredményeket ad (21). Az *elektrodermális teszt* során galvanométerrel mérik a bőrellenállás-változást, miközben a páciens a pozitív és negatív elektródokat tartja és egy alumínium tálcán váltakozva vizsgálják a különböző élelmiszer-kivona-

tokat. A módszer szintén nem alkalmas orvosi diagnózis felállítására (22).

A krónikus spontán urticaria gyakori betegségként az átlagpopuláció 0,5-5%-át érinti (23). Ugyan nem életveszélyes kórkép, azonban az életminőséget nagyban befolyásolja (24). Több vizsgálat is foglalkozott krónikus spontán urticaria esetén a hisztaminmentes/biogén amin szegény étrend terápiás hatásosságával. Összefoglalva elmondható, hogy mind az urticaria aktivitása (UAS – urticaria activity score), mind pedig súlyossága (USS – urticaria severity score) csökkent 3-4 hetes étrendi módosítás hatására (25-27). Más vizsgálatok nem támasztják alá egyértelműen a krónikus urticaria javulása és a hisztaminszegény étrendnek köszönhetően bevitt kevesebb exogén hisztaminmennyiség közötti kapcsolatot, de a pszeudoallergén-szegény étrend jótékony hatását itt is leírják (28).

A másik terápiás opció, a diamino-oxidáz enzim szupplementáció klinikai hasznát tanulmányozta egy kettős vak placebo kontrollált vizsgálat 22 beteg részvételével. Placebohoz viszonyítva a terápia szignifikánsan csökkentette az urticaria aktivitását (UAS), valamint a betegek az antihisztamin adagjukat is csökkenteni tudták (29).

Összefoglalás

Vizsgálatunkban, hazánkban eddig tudomásunk szerint először, 165 olyan 18 éven felüli páciens adatait tekintettük át, akiknek beutaló iránydiagnózisuk „élelmiszer-allergia” volt, ám végül az anamnézis, a provokáló élelmiszerek és terápiás lehetőségekre adott válasz alapján biogén amin/mediátor/ hisztamin intolerancia került alapdiagnóziként megállapításra. Szembetűnő volt a nők magas részaránya (75,8%). A vizsgált betegpopuláció átlagéletkora 44,1 év volt. A leggyakoribb bőrgyógyászati diagnózisnak az urticaria bizonyult 56,4%-kal, a legtöbbször tapasztalt gastroenterológiai komorbiditás pedig a reflux betegség és a gastritis volt. A betegek által felsorolt provokáló élelmiszerek közül kiemelendők a magas biogén amin tartalmúak, úgy mint a kakaó/csokoládé, a tojás, a füstölt húсок, a banán, a sajt, a kávé, a narancs, a paradicsom, illetve az eper.

Tekintettel arra, hogy a mediátorintolerancia mellett 4 esetben klinikailag releváns pollen-gyümölcs/zöldség keresztreakciót igazoltunk, valamint egy, már korábban ismert nutritív allergiát megerősítettünk, fontos, hogy a sokszor diffúz, több szervrendszert érintő panaszokkal érkező, számos élelmiszert gyanúba vevő betegeket részletesen kikérdezzük. Egyéb (pl. gastroenterológiai) kivizsgálást, illetve mediátorszegény diétát igénylő panaszai között ugyanis, valódi allergiás mechanizmusú ételreakciók is megbújhatnak. Adataink alapján elsőrendű fontosságú a fent részletezett tünetekkel és anamnézissel rendelkező betegek társzakkákhöz történő irányítása, a problémakör interdiszciplinaritására reflektálva.

IRODALOM

1. Nowak-Węgrzyn A., Szajewska H., Lack G.: Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* (2017) 14(4), 241–257.
2. Lomer M.C.: Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* (2015) 41(3), 262–275.
3. Doeun D., Davaatseren M., Chung M.S.: Biogenic amines in foods. *Food Sci Biotechnol.* (2017) 26(6), 1463–1474.
4. Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P. és mtsai.: Food intolerances. *Nutrients.* (2019) 11(7), 1684.
5. Turnbull J.L., Adams H.N., Gorard D.A.: Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* (2015) 41(1), 3–25.
6. Visciano P., Schirone M., Tofalo R. és mtsai.: Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol.* (2014) 5, 500.
7. Schnedl W.J., Lackner S., Enko D. és mtsai.: Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten-is it due to histamine intolerance?. *Inflamm Res.* (2018) 67(4), 279–284.
8. San Mauro Martin I., Brachero S., Garicano Vilar E.: Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr).* (2016) 44(5), 475–483.
9. Jarisch R.: Histamin-Intoleranz. Thieme-Verlag: Histamin-Intoleranz und Seekrankheit. (2004) 1-196.
10. Affy S.M., Pali-Schöll I.: Adverse reactions to food: the female dominance - A secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* (2017) 10(1), 43.
11. Kovacova-Hanusikova E., Buday T., Gavliakova S. és mtsai.: Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr).* (2015) 43(5), 498–506.
12. Maintz L., Yu C.F., Rodríguez E. és mtsai.: Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy.* (2011) 66, 893–902.
13. Manzotti G., Breda D., Di Gioacchino M. és mtsai.: Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* (2016) 29(1), 105–111.
14. Schnedl W.J., Lackner S., Enko D. és mtsai.: Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res.* (2019) 17(3), 427–433.
15. Raitel M., Baenkler H.W., Naegel A. és mtsai.: Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* (2005) 56(5), 89–102.
16. Worm M., Vieth W., Ehlers I. és mtsai.: Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. *Clin Exp Allergy.* (2001) 31(2) 265–273.
17. Rao S.S., Welcher K., Zimmerman B. és mtsai.: Is coffee a colonic stimulant?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (1998) 10(2) 113–118.
18. Reese I., Ballmer-Weber B., Beyer K. és mtsai.: German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int.* (2017) 26(2), 72–79.
19. Schnedl W.J., Schenk M., Lackner S. és mtsai.: Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol.* (2019) 28(6), 1779–1784.
20. Stapel S.O., Asero R., Ballmer-Weber B.K. és mtsai.: Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* (2008) 63, 793–6.
21. Patriarca G., Schiavino D., Pecora V. és mtsai.: Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med* (2009) 4, 11–24.
22. Teuber S., Porch-Curren C.: Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2003) 3, 217–21.
23. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A. és mtsai.: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* (2014) 133, 1270–1277.
24. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. és mtsai.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* (1997) 136, 197–201.
25. Son J.H., Chung B.Y., Kim H.O. és mtsai.: A histamine-free diet is helpful for treatment of adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol.* (2018) 30(2), 164–172.

26. *Wagner N., Dirk D., Peveling-Oberhag A. és mtsai.*: A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) *31(4)*, 650–655.
27. *Guida B., De Martino C.D., De Martino S.D. és mtsai.*: Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr.* (2000) *54(2)*, 155–158.
28. *Siebenhaar F., Melde A., Magerl M. és mtsai.*: Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) *30(10)*, 1774–1777.
29. *Yacoub M.R., Ramirez G.A., Berti A. és mtsai.*: Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Int Arch Allergy Immunol.* (2018) *176(3-4)*, 268–271.

Érkezett: 2020.01.06.

Közlésre elfogadva: 2020.01.20.

A 2019-es év kontakt „non-allergénje”: a parabén

Contact „Non-Allergen” of the Year 2019: paraben

NÉMETH DOMINIK DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR., SÁRDY MIKLÓS DR., PÓNYAI GYÖRGYI DR.
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A parabének több évtizede alkalmazott konzerválószer nemcsak kozmetikumokban, hanem ételekben és gyógyszerkészítményekben egyaránt.

A parabének gyenge allergéneknek tekinthetők. Kontakt szenzibilizáló hatásuk régóta ismert, azonban szenzibilizációs gyakoriságuk világszerte évtizedek óta stabilan alacsony (1 % körüli). Ezt saját adataink is alátámasztják: 1992-ben a szenzibilizációs gyakoriság 3,7% volt, majd 1993-2001 között 0,7-2,9% körüli ingadozás mutatkozott. 2002 és 2011 között 0,2-2,1% közötti gyakoriságokat láttunk. 2012-től 2018-ig csupán egy évben igazoltunk 2% föléti gyakoriságot, döntően a 0,5-1,4% körüli előfordulás volt a jellemző. A 27 éves nyomonkövetésünk alapján megfigyelhető a parabén szenzibilizáció fokozatosan csökkenő tendenciája.

A 2000-es évek környékén felmerülő minimális ösztrogén aktivitás kérdése és az emlőtumorokkal való feltételezett kapcsolat miatt rohamosan veszítettek népszerűségükből, mely a parabének felhasználásának nagymértékű csökkenését eredményezte. Más, sokkal nagyobb allergénitású konzerválószer váltak elterjedtekké.

Jelen cikk a parabének, mint a mai modern világ konzerválószerének egyik legidősebb tagjának aktualitásait foglalja össze. Az adatok igazolják, hogy a parabének joggal nyerték el a 2019-es év kontakt „non-allergénje” címet.

Kulcsszavak:

parabén – konzerválószer – kontakt szenzibilizáció – gyenge allergén

SUMMARY

Parabens have been used for decades as preservatives not only in cosmetics, but also in foods and pharmaceuticals.

Parabens are considered to be weak sensitizers. Their contact sensitizing capacity has long been reported, but the frequency of sensitization has remained stably low (around 1%) all around the world for decades. This is confirmed by our own data: in 1992, the sensitization frequency was 3.7%, between 1993-2001 a fluctuation between 0.7-2.9% was found. In the period of 2002-2011, lower (0.2-2.1%) frequencies were verified. From 2012 to 2018, we found only one year with a frequency above 2%, generally 0.5-1.4% frequency occurred. Our 27-year follow-up shows a gradually decreasing tendency in the paraben sensitization frequencies.

The issue of their minimal estrogen activity and suspected association with breast cancer resulted in a decline of the popularity of parabens around the 2000s, which led to a significant decrease in their use. Other preservatives with much higher allergenicity became more extensively used.

This publication is aimed to summarize the actual characteristics of parabens as one of the oldest preservatives in the modern world. The data verified that the parabens were rightly awarded the contact „non-allergen” of the year 2019 title.

Key words:

paraben – preservative – contact hypersensitivity – weak allergen

Az ACDS (American Contact Dermatitis Society) évről évre kiadja „az év kontakt allergénje” címet, ezzel kívánja felhívni a figyelmet az adott allergén felhasználásának széleskörű elterjedésére, a következményes kontakt szenzibilizációs gyakoriságok növekvő tendenciájára, az allergén potenciális veszélyeire. Az eddigiektől eltérően 2019-ben viszont „az év kontakt non-allergénje” cím került odaítélésre: a nyertes a parabén lett (1).

Levelező szerző: Németh Dominik dr.
e-mail cím: dominik.nth@gmail.com

A parabének konzerválószerként történő felhasználhatóságát csaknem 100 éve írták le először, alkalmazásuk ezt követően vált elterjedté. A velük kapcsolatos első emberi egészségre káros hatás, mely a kontakt szenzibilizáció, 1940-től ismert. A következő fordulópontra a parabének pályafutása során az 1998-as év, amikor fény derült ösztrogén aktivitásukra, majd 2004-ben emlőtumorok kialakulásával is összefüggésbe hozták a hónaljájákon alkal-

mazott parabén tartalmú termékek kapcsán. Epidemiológiai tanulmányok azonban nem találtak közvetlen kapcsolatot e tény megerősítésére, továbbá az is megállapításra került, hogy a parabének ösztrogén aktivitása csaknem 10.000-szer kisebb az emberi szervezetben normálisan előforduló ösztrogénekéhez képest. Mindezek tudatában az eddigi egyetlen, bizonyított, adverz tulajdonságuk a kontakt szenzibilizáló hatás, amely korántsem jelent akkora problémát a társadalom számára (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Fiziko-kémiai jellegzetességek, antimikrobiális hatás

A parabének a para-hidroxibenzoésav alkil észterei, számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek. Szintelen, szagtalan, kémiailag inert, nem illékony, viszonylagosan jó vízdoldékonyságú, semleges pH-értékű, olcsó vegyületek, melyek a szervezetben nem specifikus észterázok által könnyen és gyorsan metabolizálódnak, a vizelettel ürülnek (7, 8, 9).

Konzerváló hatásuk széleskörű. Spektrumuk döntően gombákra és Gram-pozitív baktériumokra terjed ki. Gátolják az *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* és *Staphylococcus fajok* szaporodását. Gram-negatívak elleni hatékonyságuk kevésbé számottevő (7, 10, 11).

35 fajta parabén ismeretes, azonban a metil-, etil-, propil- és butilparabén váltak közkedvelté önállóan, egymással, illetve más konzerválószerrel kombinációban használva. Több vegyület együttes alkalmazása célszerű az erősebb antimikrobiális hatás, valamint a komponensek koncentrációinak mérséklése szempontjából. A parabének magas MIC-értéke szükségessé teszi, hogy potensebb konzerválószerrel együtt kerüljenek felhasználásra (1, 7, 12).

Expozíciós források

Expozíciós forrásaik különfélék, változó mennyiségben gyakorlatilag mindenhol előfordulnak környezetünkben. A második leggyakrabban alkalmazott konzerválószer. Legfőbb expozíciós forrásuk a kozmetikumok, háztartási kemikáliákban ritkábban használatosak, de ételekben és gyógyszerkészítményekben is elterjedtek (1, 13, 14).

A *kozmetikumok* jelentős része tartalmaz parabént (elsősorban metil-, etil- és butilparabént), a víz után a második leggyakoribb kozmetikai összetevő. Elsősorban a bőrön fennmaradó termékekben, de a lemosható készítményekben is megtalálhatók (1. táblázat) (7, 15, 16).

Az *ételek* tartósítására a metil- és etilparabének terjedtek el főként, melyek az élelmiszerek legkülönbözőbb típusaiban fordulnak elő (1. táblázat) (17).

A *gyógyszerek* esetében a metil-, propil- és butilparabének a három közkedvelt variáns. Mind az enterálisan, parenterálisan és lokálisan alkalmazott készítmények expozíciós forrást jelentenek (1. táblázat). Fontos kiemelni a sérült bőrfelületek kezelésére használt lokális bőrgyógyászati externák parabén tartalmát (1, 7).

Kontakt szenzibilizáció

Kontakt szenzibilizáló hatásuk ismerete és közlése csaknem egyidős a vegyületcsoport használatának elterjedésével. Fisher 1973-ban azonban egy érdekes klinikai megfigyelést tett a témával kapcsolatban: ez az az úgynevezett „parabén paradox”. Úgy találta, hogy azon betegek, akik esetlegesen parabén provokálta allergiás kontakt dermatitis gyanúja miatt kerültek tesztelésre, negatív eredményt mutattak az allergénre, míg azok, akik egyébként pozitív eredményt adtak a parabénre, később bátran használhattak intakt bőrükön ilyen tartalmú kozmetikumokat. A jelenség magyarázatában fontos szerepe lehet a parabének egyik sajátosságának, miszerint a rövid láncú parabének, melyek a leginkább allergizálnak, az intakt bőr keratinocytáiban rövid időn belül lebomlanak, míg ez a mechanizmus sérült bőrben nem működik. Így érthető, hogy a gyulladt, károsodott barrierű bőrön keresztül penetráló, parabénnel konzervált externák miért képesek szenzibilizálni, míg a kis allergén koncentrációjú, egészséges bőrön alkalmazott kozmetikumok bőrtünet megjelenése nélkül használhatók a mindennapokban (4, 7, 18).

Kontakt szenzibilizáló hatásukkal kapcsolatban lényeges a keresztreaktivitás kérdése is. A parabén vegyületcsoporton belüli keresztallergia az egyes variánsok között igen gyakori, a vélemények azonban megoszlanak a szakirodalomban említett para-amino vegyületekkel, a para-aminobenzoésavval és észterével (elsősorban a para-fenilén-diamin, lokál anesztetikumok, szulfonamidok) kapcsolatban. Bizonyos tanulmányok szerint ritkán előfordulhat valódi keresztallergia, míg mások a jelenséget inkább co-szenzibilizációnak tartják. A kérdés egyértelműen nem dönthető el, annyi azonban bizonyos, hogy a parabén érzékeny betegek esetében 3,1-szer gyakoribb a para-fenilén-diamin szenzibilizáció (7, 19, 20, 21).

Klinikai tünetek és lokalizációjuk

A parabének szenzibilizáló hatása elsősorban a bőr direkt kontaktusával, illetve per os elfogyasztott élelmiszerek és gyógyszerek, valamint a parenterálisan beadott terápiás szerek révén érvényesül, s nyilvánul meg klinikai tünetekben (1).

Direkt kontaktus útján az allergiás kontakt dermatitist provokáló késői hatás az allergén leggyakoribb expozícióinak, a kozmetikumok alkalmazásának megfelelő lokalizációkban, elsősorban az arcon szembetűnő. A bőrön fennmaradó hidratálókrémek, fényvédők, sminktermékek, hajápoló termékek, samponok és a szemfestékek tehetők felelőssé a kialakuló bőrtünetekért, melyek alkalmazása csaknem mindennapos, mégis alacsony a parabén tartalmú kozmetikai cikkhez asszociált kontakt dermatitises esetek száma (22, 23, 24).

Az *arci lokalizáción* túl érdemes megemlíteni a szem környéki régió érintettségét. Jóllehet a parabének számos perioculárisan, szemhéjakon használt termékben jelen vannak, mégsem kerültek be a top 30 periorbitális dermatitist provokáló allergén közé, és nem tekinthetők problematikus antigéneknek (25, 26).

Kozmetikumok	Ételek	Gyógyszerek
sminktermékek	pékárúk	antibiotikumok
alapozók	alkoholos italok	lokál anesztetikumok
önbarnítók	gabonapelyhek	kortikoszteroidok
púderek	cukrászsütemények	vitaminok
szempillafestékek	húsok	antihipertenzív szerek
szemceruzák	tengergyümölcssei	kemoterapeutikumok
hidratálókrémek	tejtermékek	fluorouracil
samponok	előre csomagolt élelmiszerek	fluticasone
hajkondicionálók	fagyasztott élelmiszerek	benzoyl peroxid
hajfestékek	saláták	clindamycin
szájfények	szirupok	metronidazol
szemkontúr ceruzák	szószok	imiquimod
rúzsok	ketchup	hydrocortisone
fogkrémek	mustár	hydroquinone
szájvizek	majonéz	szalicilsav
körömkozmetikumok	olaj	tretinoin
nedves törülőkendők	zöldség-, és gyümölcslevelek	urea
	lekvárok	diuretikumok
	édesítőszer	heparin
		inzulin

1. táblázat:

A parabének expozíciós forrásai

Nem közömbös az anogenitális régióban használt, elsősorban gyermekeknek szánt nedves törülőkendők parabén tartalma sem, azonban az ebben a lokalizációban okozott bőrtünetek döntő többségét is más allergének provokáló hatásának vélik (27, 28).

A krónikus vénás elégtelenség talaján kialakult stasis dermatitis betegek körében magasabb, 3%-os szenzibilizációs rátát közöltek, amely a parabén fokozottabb allergenicitására utalna. Fontos körülmény azonban, hogy ezen 1% fölötti gyakoriságot egy célzottan tesztelt betegcsoporton belül találták, és nem egy átlagpopuláción alapuló felmérésben. Emiatt nem vonható le releváns következtetés a parabének átlagos szenzibilizációs képességére vonatkozóan (29).

A parabének mint ritka foglalkozási allergének provokálhatnak kézekzemás tüneteket is ételek feldolgozásakor, előkészítéskor elsősorban szakácsok körében, továbbá azonnali típusú kontakt urticariás esetekről is jelentek meg közlemények parabén tartalmú kozmetikumok felhasználása kapcsán. A kontakt szenzibilizáción túl irritatív reakció előfordulását is tapasztalták (7, 10, 30, 31).

Per os expozíció esetében csak elvéve jelentkezhetszisztemás kontakt dermatitis ételek és gyógyszerek elfogyasztásakor, így az a nézet terjedt el, hogy a parabén érzékeny betegeknek nem szükséges speciális diétát tartaniuk, mert az elfogyasztott ételek emésztése során az allergén gyorsan lebomlik (7, 10, 30, 32, 33, 34).

Parenterálisan beadott gyógyszerkészítményektől korai típusú reakcióként pruritus, urticaria, angioedema, bronchospasmus, míg késői reakcióként szisztémás kontakt dermatitis extrém ritkán fordulhat elő (7, 10, 30).

Szenzibilizációs gyakoriságok, külföldi és hazai adatok

A szerteágazó expozíciós források miatt a parabénnel történő kontaktus szinte elkerülhetetlen a mindennapokban, mely számottevő szenzibilizációs gyakoriságokat feltételezne. A nemzetközi és hazai adatok azonban mégis azt mutatják, hogy a népesség parabén szenzibilizációs gyakorisága évtizedek óta alacsony, s inkább csökkenés jellemző (1).

A nemzetközi adatok közül egy észak-amerikai felmérés, mely 1992-2016-ig vizsgálta a parabén érzékenység évenkénti tendenciáját, úgy találta, hogy a kezdeti, legmagasabb 2,3%-os értékről indulva a gyakoriságok döntően csökkenést mutatnak - esetenként 1,2-1,4%-os ráta előfordult - egészen 0,6%-ig. Az európai adatok 1991 és 2009 között 0,5-1,8%-os értékeket mutatnak (1, 35, 36).

A saját parabén szenzibilizációs gyakoriságaink tekintetében 1992-2001 között az induló érték 3,7% volt, majd 0,7-2,9% körüli ingadozás mutatkozott. 2002 és 2011 között 0,2-2,1% közötti gyakoriságokat láttunk. 2012-től

2018-ig csupán egy évben igazoltunk 2% fölötti gyakoriságot, döntően a 0,5-1,4% körüli előfordulás volt a jellemző. A 27 éves nyomkövetés alapján is megfigyelhető a parabén szenzibilizáció fokozatosan csökkenő tendenciája (2. táblázat).

Következésképpen elmondható, hogy a parabének szenzibilizáló hatása gyenge, jóval elmarad a többi, szintén gyakran használt konzerválószeréhez képest. Ezen állítást *Goossens* gondolata is megerősíti, mely szerint a parabének kozmetikumokból való eliminációja csupán a média, a politika és a fogyasztói társadalom nyomására történik. További bizonyítékként számos felmérés is arra a következtetésre jutott, hogy a parabének nem szerepelnek sem a 20 leggyakoribb kontakt dermatitist provokáló, sem a 25 leggyakoribb foglalkozási, sem a 17 leggyakoribb nem-foglalkozási allergén listájában. A kozmetikai cikkek által provokált allergiás bőrtünetek előfordulásáért is csupán 1%-ban tehető felelőssé, valamint megállapítható,

Év	Vizsgált esetek száma (fő)	Parabén szenzibilizációs gyakoriság (%)
1992	921	3,7
1993	1011	2,9
1994	636	0,9
1995	839	1,3
1996	1099	1,5
1997	938	1,8
1998	802	2,2
1999	834	0,7
2000	797	1,5
2001	799	1,3
2002	698	1,1
2003	701	1,4
2004	670	0,9
2005	637	1,5
2006	612	1,0
2007	538	1,9
2008	514	2,1
2009	512	0,2
2010	480	1,9
2011	401	1,5
2012	413	1,2
2013	390	0,5
2014	383	0,8
2015	344	0,9
2016	302	2,6
2017	357	1,4
2018	342	0,9
Összesen	16970	1,5

2. táblázat:

A parabének szenzibilizációs gyakoriságai a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján 1992-2018 között

hogy a parabén-fóbia időszakában bevezetett új konzerválószer szensibilizációs gyakoriságai messzemenően meghaladják a parabén értékeit. (24, 37, 38, 39, 40)

Szabályozások

A parabénnel szemben tanúsított ellenérzés és félelem miatt szabályozások történtek Európában és az Amerikai Egyesült Államokban a legfőbb expozíciós források parabén koncentrációjára vonatkozóan:

A *kozmetikumok* parabén tartalma Európában a következőképpen szabályozott: a 4-hidroxibenzoésav, metilparabén, etilparabén, valamint ezek nátrium, kálium és kalcium sói alkalmazhatók 0,4%-os koncentrációban egyenként, azonban ezek összesített koncentrációja nem haladhatja meg a 0,8%-ot egy kozmetikai cikken belül. A propil-, és butilparabének, illetve sóik összesített koncentrációja 0,14%-ban lett maximalizálva. Betiltásra kerültek az izopropil-, izobutil-, fenil-, benzil-, és pentilparabének. Dániában ezen túlmenően nem használhatók gyermekeknek szánt termékekben 3 éves kor alatt a propil-, izoproil-, butil-, és izobutil variánsok. Az Amerikai Egyesült Államokban a parabén komponensek koncentrációja ugyancsak 0,4%-ban, az összesített parabén tartalom pedig 0,8%-ban lett engedélyezve (41, 42, 43, 44).

Ételekben nemzetközileg a metil-, valamint a propilparabén megengedett, mint konzerválószer, maximálisan 0,1%-os koncentrációig. Egy másik megközelítés szerint a metil-, etil-, és propilparabének napi elfogyasztott mennyisége nem haladhatja meg a 10 mg/tskg-ot (9, 45, 46, 47).

A *gyógyszerek* parabén tartalma ritkán lépi túl a 0,1%-ot, ebben a mennyiségben biztonságosnak tűnik használata, ezért kifejezett szabályozások gyógyszerek vonatkozásában nem születtek (1).

Összefoglalás

A parabének az utóbbi években meglehetősen népszerűtlen vegyületeknek számítanak világszerte. A minimális ösztrogén aktivitásuk, az emlőtumorok kialakulásában feltételezett szerepük, kontakt szenzibilizáló hatásuk rossz fényt vetettek ezen konzerválószerre, így a társadalom mindinkább mellőzné használatukat. A félelem azonban megalapozatlan, hírükkel ellentétben egyedül kontakt szenzibilizáló hatásuk bizonyított, amely csaknem elhanyagolható mértékű problémát jelent a bőrgyógyászati gyakorlatban. Ennek ellenére egyre inkább kiszorítják őket más konzerválószer csoportok, amelyek viszont tényleges egészségügyi kockázattal járnak.

A parabének előnyös fiziko-kémiai tulajdonságaik, széles spektrumú antimikrobiális hatásuk, költséghatékonyságuk, alacsony szenzibilizációs potenciáljuk (stabilan alacsony, 1% körüli gyakoriság) alapján belátható, hogy a manapság alkalmazott konzerválószer közül a parabének az ideális tartósítószer kozmetikumokban, helyettesítésük más vegyületekkel indokolatlan.

IRODALOM

1. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV és mtsai.: Parabens. *Dermatitis*. (2019) 30(1), 3-31.
2. Fransway AF.: The problems of preservation in the 1990s. II. Agents with preservative function independent of formaldehyde release. *Am J Contact Dermat* (1991) 2, 145-174.
3. Bonnevie P.: Overfølsomhed for aetylparauxybenzoat (Mycocten). *Nord Med* (1940) 6, 648-656.
4. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Yiannias JA.: Paraben Toxicology. *Dermatitis*. (2019) 30(1), 32-45.
5. Routledge EJ, Parker J, Odum J és mtsai.: Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* (1998) (153), 12-19.
6. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR és mtsai.: Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol* (2004) 24, 5-13.
7. Fowler J. F., Zirwas M. J.: Fisher's CONTACT DERMATITIS 7th Edition, Contact Dermatitis Institute, Phoenix, AZ 85008, (2019), 243-244.
8. Neidig CP, Burrell H.: The esters of p-hydroxybenzene acid as preservatives. *Drug Cosmet Ind* (1944) 54, 408-410, 481-489.
9. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL és mtsai.: Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* (2001) 39, 513-532.
10. Sasseville D.: Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther* (2004) 17, 251-263.
11. Mirsonbol SZ, Issazadeh K, Pahlaviani MRMK és mtsai.: Antimicrobial efficacy of the methylparaben and benzoate sodium against selected standard microorganisms, clinical and environmental isolates in vitro. *Ind J Fundam Appl Life Sci* (2014) 4, 363-367.
12. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE és mtsai.: PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res* (2016) 44(D1), D1202-D1213.
13. Beene KM, Scheman A, Severson D, Reeder MJ.: Prevalence of Preservatives Across All Product Types in the Contact Allergen Management Program., *Dermatitis*. (2017) 28(1), 81-87.
14. Gabb HA, Blake C.: An informatics approach to evaluating combined chemical exposures from consumer products: a case study of asthma-associated chemicals and potential endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* (2016) 124, 1155-1165
15. Rastogi S, Schouten A, De Kruijff N és mtsai.: Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis* (1995) 32, 28-30.
16. Scheman A, Severson D.: American Contact Dermatitis Society contact allergy management program: an epidemiologic tool to determine relative prevalence of contact allergens. *Dermatitis* (2016) 27, 9-10.
17. Liao C, Chen L, Kannan K.: Occurrence of parabens in food-stuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environ Int* (2013) 57-58, 68-74.
18. Fischer AA: The paraben paradox, *Cutis* (1973) 1, 830
19. Turchin I, Moreau L, Warshaw E és mtsai.: Cross-reactions among parabens, para-phenylenediamine, and benzocaine: a retrospective analysis of patch testing. *Dermatitis* (2006) 17, 192-195.
20. Scheman A, Hipolito R, Severson D és mtsai.: Contact allergy cross-reactions: retrospective clinical data and review of the literature. *Dermatitis* (2017) 28, 128-140.
21. Foti C, Bonamonte D, Antelmi A és mtsai.: Allergic contact dermatitis to condoms: description of a clinical case and analytical review of current literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* (2004) 26, 481-485.
22. Salverda JG, Bragt PJ, de Wit-Bos L és mtsai.: Results of a cosmetovigilance survey in the Netherlands. *Contact Dermatitis* (2013) 68, 139-148, 197.
23. Berne B, Tammela M, Färm G és mtsai.: Can the reporting of adverse skin reactions to cosmetics be improved? A prospective clinical study using a structured protocol. *Contact Dermatitis* (2008) 58, 223-227.
24. Goossens A.: Cosmetic contact allergens. *Cosmetics* (2016) 3, 5.
25. Herbst R, Uter W, Pirker C és mtsai.: Allergic and non-allergic periorbital dermatitis: patch test results of the Information Network of the Departments of Dermatology during a 5-year period. *Contact Dermatitis* (2004) 51, 13-19.
26. Rietschel RL, Warshaw EM, Sasseville D és mtsai.: Common contact allergens associated with eyelid dermatitis: data from the North American Contact Dermatitis Group 2003-2004 study period. *Dermatitis* (2007) 18, 78-81.
27. Yu J, Treat J, Chaney K és mtsai.: Potential allergens in disposable diaper wipes, topical diaper preparations, and disposable diapers: under-recognized etiology of pediatric perineal dermatitis. *Dermatitis* (2016) 27, 110-118.
28. Warshaw EM, Furda LM, Maibach HI, és mtsai.: Anogenital dermatitis in patients referred for patch testing: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group 1994-2004. *Arch Dermatol* (2008) 144, 749-755.
29. Fowler J. F., Zirwas M. J.: Fisher's CONTACT DERMATITIS 7th Edition, Contact Dermatitis Institute, Phoenix, AZ 85008, (2019), 13-14.
30. Cashman AL, Warshaw EM.: Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis* (2005) 16, 57-66
31. Uter W, Schnuch A, Geier J és mtsai.: Epikutantest-Reaktionen auf Paraben-Mixe und ihre Aufschlüsselungen. *Studien der DKG und des IVDK, 1990-2000. Allergologie* (2002) 25, 194-202.
32. Carradori S, Peluso AM, Faccioli M.: Systemic contact dermatitis due to parabens. *Contact Dermatitis* (1990) 22, 238-239.
33. Aeling JL, Juss DD.: Systemic eczematous "contact-type" dermatitis medicamentosa caused by parabens. *Arch Dermatol* (1974) 110, 640.
34. Sánchez-Pérez J, Diez MB, Pérez AA és mtsai.: Allergic and systemic contact dermatitis to methylparaben. *Contact Dermatitis* (2006) 54, 117-118.
35. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE és mtsai.: Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000)., *Contact Dermatitis*. (2002) 46(4), 207-10.
36. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W.: Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009., *Br J Dermatol*. (2011) 164(6), 1316-25.
37. Warshaw EM, Buchholz HJ, Belsito DV és mtsai.: Allergic patch test reactions associated with cosmetics: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001-2004. *J Am Acad Dermatol* (2009) 60, 23-38.
38. Warshaw EM, Hagen SL, DeKoven JG és mtsai.: Occupational contact dermatitis in North American production workers referred for patch testing: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group 1998 to 2014. *Dermatitis* (2017) 28, 183-194.
39. Warshaw EM, Hagen SL, Belsito DV és mtsai.: Occupational contact dermatitis in North American print machine operators referred for patch testing: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group 1998 to 2014. *Dermatitis* (2017) 28, 195-203
40. Németh D., Németh L., Temesvári E.: A konzerválószer mint környezeti kontakt allergének szenzibilizáló hatásának vizsgálata 2007-2016. *BVSZ*, (2018) 94/6, 326-337.
41. Annex V. List of preservatives allowed in cosmetic products. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex%20V_v2.pdf. Elérve: 2019. december 5.
42. The European Commission, European Union. Commission Regulation (EU) No 358/2014 of 9 April 2014 amending Annexes II and V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products Text with EEA relevance. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0358&from=EN>. Elérve: 2019. december 5.
43. Safety Assessment of Parabens as Used in Cosmetics. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/parabens.pdf>. Elérve: 2019. december 5.
44. Rastogi S, Schouten A, De Kruijff N és mtsai.: Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis* (1995) 32, 28-30.
45. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA.: Safety assessment of esters of phydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol* (2005) 43, 985-1015.
46. Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA és mtsai.: Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* (2002) 40, 1335-1373.
47. European Food Safety Authority. EFSA advises on the safety of paraben usage in food. 2004. <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/040929>. Elérve: 2019. december 5.

Érkezett: 2019.12.26.

Közlésre elfogadva: 2020.01.16.

Psoriasisban szenvedő páciensek betegségterhei

Burden of disease among psoriatic patients

PIROS ÉVA ANNA DR.¹, KUN ESZTER², HERSZÉNYI KRISZTINA DR.¹,
JÓKAI HAJNALKA DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
Budapest¹

Szinapszis Piackutató és Tanácsadó Kft., Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömör világszerte komoly fizikai-lelki-anyagi megterhelést jelent a páciensek és családjaik számára. A bőrtünetek jelentősen rontják a páciensek életminőségét, nem ritkák az ebből adódó pszichoszociális problémák. A psoriasis nemcsak a bőrt, hanem az ízületeket is érinti, ami funkcionális korlátozottsággal, ízületi destrukcióval és jelentős fájdalommal jár. A társbetegségek is komoly terhet jelentenek a páciensek számára. A betegség kezelése, a megfelelő bőrápolás és a rendszeres orvosi vizsgálatok nemcsak időigényesek, hanem anyagi terheket is rónak a betegeknek. A nemzetközi irodalmi kitékintés után a szerzők ismertetik egy idehaza készült internetes felmérés eredményeit is, melynek célja volt a betegít feltérképezése, a kezelésekkal kapcsolatos jelenlegi helyzet és az elvárások megismerése, a betegséggel való együttélés aspektusainak vizsgálata.

SUMMARY

Psoriasis has a serious impact on patients' and on their families' physical-emotional-financial life worldwide. Skin symptoms significantly impair patients' quality of life often resulting psychosocial problems. In most of the cases joint symptoms occur besides skin manifestations and leads to functional limitations, joint destruction and strong pain. Comorbidities are also a serious burden for all patients. The treatment of the disease, adequate skin care and regular medical examinations are not only time consuming, but also a financial burden for the patients. After the international outlook authors present the results of a Hungarian online survey carried out to investigate the patients' route, to understand the current treatment situation and expectations, to examine aspects of coexistence with the disease.

Kulcsszavak:

psoriasis – betegségterher – egészséggel összefüggő életminőség

Key words:

psoriasis – burden of disease – quality of life

A psoriasis (pikkelysömör) egy krónikus, kiújulásra hajlamos, immunrendszer mediálta bőrbetegség, amely hozzávetőlegesen a népesség 3%-át érinti világszerte, hazánkban pedig körülbelül 150-200000 főt. (1, 2) Kialakulásában az immunrendszer túlzott mértékű aktiválódásán kívül szerepet játszik a genetikai hajlam (PSORS 1-9 gének) és a környezeti faktorok (pl. dohányzás, elhízás, stressz). (3) Klasszikus tünetei az erythema, induratio és a hámlás. A betegség súlyosságának megállapítására, valamint az aktuális terápia hatásosságának nyomon követésére az alábbi három klinikai pontrendszert alkalmazzuk: Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area Severity Index-PASI), A testfelszín százalékban kifeje-

zett értéke (Body Surface Area-BSA) és a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index-DLQI). Ezek alapján enyhe (PASI≤10 vagy BSA≤10 és DLQI≤10), és középsúlyos-súlyos (PASI>10 vagy BSA>10 és DLQI>10) betegségtypust különítünk el. (4) A pikkelysömör nemcsak a bőrt, hanem az ízületeket is érinti. Az arthritis psoriatica (PsA) megközelítőleg a nyugati társadalom 2-4%-át, és az összes psoriasisos páciens 20-30%-át érinti. (5)

A betegségterher fogalma szűkebb értelemben magára az adott betegség tüneteire korlátozódik, azonban tágabb értelemben magában foglalja a kezeléssel kapcsolatos fizikális, emocionális és pénzügyi terheket is. Számos kérdőíves alapú kutatás található az irodalomban, mely

azt vizsgálja, hogy a psoriasis, és az arthritis psoriatica miképpen befolyásolja a páciensek életminőségét, mit jelent számukra a betegségteher fogalma és milyen módon próbálnak megküzdeni a betegségükkel. (6-8)

Célul tűztük ki, hogy nemzetközi szakirodalmi áttekin-téssel feltérképezzük a pikkelysömörben szenvedő páciensek életminőségét és betegségterheit, valamint egy friss hazai felmérés keretében ismertessük a magyarországi viszonyokat.

Betegségterhekről általánosan

Psoriasis esetén a bőrtünetek súlyossága, kiterjedése és lokalizációja nagymértékben befolyásolja a páciensek betegséggel kapcsolatos életminőségét. Sok esetben jelentős mértékű fájdalom is társul hozzájuk. (6) Szexuális dysfunkció és fájdalom miatt az anogenitális érintettség kortól függetlenül nagyobb betegségterhet jelent a páciensek számára. (9, 10) A bőrtünetek jelentős hatást gyakorolnak az egyének önértékelésére és pszichoszociális állapotára. Igen gyakran küzdenek depresszióval, álmatlansággal, szorongással, sőt nem ritka az öngyilkossági gondolatok előfordulása. Utóbbi kapcsán a 18-34 éves korosztály 10%-a érintett. (10, 11)

Ízületi érintettség esetén a gyulladás ödémához, súlyos ízületi destrukcióhoz tud vezetni, amely a mozgástartomány beszűkülésével jár nagy fájdalmak kíséretében. Mindezek jelentős mértékben befolyásolják a páciensek önellátását és mindennapjait. Szociodemográfiai vonatkozásban akár munkanélküliséghez is vezethet. (12) A pszichoszociális terhek, a rokkantság és gyengeség mértéke a páciensek elmondása alapján súlyosabbnak vélt, mint rheumatoid arthritis és psoriasis esetén. (10, 13)

Mind psoriasis, mind PsA esetében nagyon sok esetben társbetegségekkel is számolni kell, mint például a magasvérnyomás betegség, metabolikus szindróma összetevői, kóros elhízás, 2-es típusú cukorbetegség, kardiovaszkuláris események és osteoporosis. (13, 14) A kardiovaszkuláris szövődmények miatt a súlyos pikkelysömörös páciensek *átlagos életkora 4,5-5 évvel rövidebb*, mint nem psoriasisos társaiké. (15, 16)

A betegséggel való együttélés komoly anyagi terhet ró a páciensekre. A megfelelő bőrápoláshoz szükséges dermatokozmetikumok, gyógyszerek és a rendszeres orvosi vizsgálatok időigényesek és költségesek. Sok esetben maga a kezelési módszer, az esetleges mellékhatások jelentenek terhet számukra. (6) Ízületi érintettség esetén a páciensek 20-50% munkanélküli, 16-39%-a munkaképtelen. (10, 12)

Megfelelő orvosi ellátás hiánya

Mind a psoriasis mind az arthritis psoriatica kezelése szoros együttműködést kíván az orvos és betege között. Számos páciensre jellemző a reményvesztettség, hogy nem találnak olyan orvost, aki segíteni tudna rajtuk, illetve olyan kezelést, ami gyógyulást vagy legalábbis állapotbeli javulást eredményezne náluk. Ezt mutatja *Lebwohl és mt-*

sai által közölt tanulmány is, melyben a psoriasisos páciensek 47%-a nem fordult orvoshoz a felmérést megelőző egy évben. A psoriasisos páciensek 19%-a, míg a PsA-val diagnosztizáltak 30%-a gondolta úgy, hogy kezelőorvosuk nem tudna számukra megfelelő kezelést nyújtani. (6) Nagyon fontos, hogy megfelelő szakember is kezelje a beteget. A páciensek leggyakrabban bőrgyógyászhoz, reumatológushoz és a háziorvoshoz fordulnak. Egy hónap alatt a bőrgyógyászati rendelőkben bőrgyógyászati problémával megfordulók 16,1%-a pikkelysömörös és 4,1%-a arthritis psoriaticás. A reumatológiai rendeléseken a páciensek 15%-a jelentkezik PsA diagnózissal. (7)

Diagnosztikai késlekedés

Gyakran késik a diagnózis, aminek két fő oka lehet. Az egyik oka az, hogy a páciens a tünetek szegényessége miatt nem fordul orvoshoz, vagy pedig, főleg PsA esetén, alarmírozó tünetek hiányában a háziorvos és a bőrgyógyász szakorvos késve irányítja a páciens reumatológiai szakrendelésre. A késői diagnózis következményeképpen később fog a páciens hatásos terápiában részesülni, ami ebben az esetben funkcionális károsodáshoz és csonterozióhoz tud vezetni. A psoriasisos páciensek 35%-a nem fordul orvos-

hoz a tünetek szegényessége miatt. PsA esetén ez az érték 30%. (6, 10, 17, 18) Arthritis psoriatica esetében Írországban készítették egy felmérést, hogy mennyi az átlagosan eltelt idő a kezdeti ízületi tünetek megjelenésétől a reumatológus felkeresésig. A kutatásban részt vevők 71%-ánál ez 2 év volt. (10, 19)

Terápiás elégedettség

A pikkelysömör kezelése akkor lehet sikeres, ha a terápia a bőrtünetek mellett az esetlegesen fennálló ízületi gyulladást és körömtüneteket is figyelembe veszi. A betegség kezelésében Európában, így Magyarországon is az S3-as protokoll az irányadó.

Horn és mtsai. által készített felmérés azt vizsgálta meg, hogy a psoriasis kezelésében használatos terápiákat milyen arányban alkalmazzák. A kutatásban részt vevők 39%-a semmilyen kezelésben sem részesült, míg 61%-uk kezelést kapott. A kezelték 68%-a topikális, 6%-a fényterápiás, 14%-a hagyományos szisztémás és 12%-a biológiai terápiás kezelést kapott. (20) Egy másik irodalmi adat alapján a psoriasisos páciensek közel 40%-a kezeletlen, és a súlyos tüneteket mutatók több mint fele, nem megfelelő kezelés alatt áll. Sok páciens számára a lokális kezelések megfelelő használata nagyon időigényes. Egy közel 18 ezer fős tanulmány kimutatta, hogy a páciensek átlagosan naponta 26 percet töltenek el a topikális kezelés megfelelő alkalmazásával. (21)

Az elmúlt években a betegközpontú kezelés egyre nagyobb jelentőségre tett szert. A páciensek terápiával kapcsolatos elégedettségét nagymértékben befolyásolja a terápia modalitása. (22) Tisztázni kell, melyek a páci-

ens kezeléssel kapcsolatos céljai, mi a betegségéből adódó legfőbb panasz. (23) A testi tünetek nagy befolyással vannak a páciensek lelki állapotára. Egy 1281 főből álló tanulmány alapján a páciensek 28%-a gondolta azt, hogy nagyon súlyos az állapotuk, 46%-a szerint közepesen súlyos és 26%-uk szerint enyhe. Nemzetiségi felosztás szerint a francia résztvevők csupán 14%-a gondolta enyhének tüneteit, míg a brit páciensek 45%-a szerint állapotuk nem súlyos. A további nemzetiségek lényegesen kisebb százalékat képviseltek. A fizikális tünetek nagyon jól korreláltak a páciensek saját magukról alkotott képével és lelki állapotával. (24)

A világon jelenleg számos psoriasis regiszter működik, köztük a nemzetközi PSOLAR, az olasz PsoCare, a brit BADBIR és a német PsoBest. A regiszterek célja a psoriasis kezelésében használt gyógyszerek hosszú távú hatékonyságának, biztonságosságának és a páciensek állapotjavulásának vizsgálata, amelyhez alapul veszik a Páciensek Elégedettségi Indexét (Patient Benefit Index-PBI). A PsoBest által összeállított PBI vizsgálta a páciensek kezeléssel kapcsolatos céljait (Patient Needs Questionnaire-PNQ) és a pácienseknek az adott kezeléssel szembeni előnyét, vagyis azt, hogy mennyire tudta elérni az adott kezeléssel a kitűzött célt (Patient Benefit Questionnaire-PBQ). A megkérdezettek körében a leggyakrabban előforduló célként a psoriasis elmúlását, vagyis a tiszta bőr elérésére való törekvést, illetve a bőrtünetek gyors javulását említették meg (94,8% és 94,5%). További célként tüzték ki, hogy többé ne kelljen állapotuk romlásától tartani (84,8%), csökkenjen a viszketés (83,9%), az égő érzés (70,6%), a fájdalom (60,6%), hogy újra egészségesek legyenek (78,4%) és az alacsony betegségterhet (64,2-77,9%). (23) A páciensek kezeléssel kapcsolatos elégedettségét méri fel a Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) kérdőív. Egy 200 fős német tanulmány felmérése alapján a közepsúlyos-súlyos psoriasisos páciensek elégedettségi szintje magasabb volt biológiai és szisztémás terápia mellett, mint fénykezelés vagy topikális terápia esetén (TSQM=323.3, 288.0, 260.6 vagy 266.8; $p < 0,001$). (22)

Mind a pikkelysömör, mint az arthritis psoriatica véglegesen nem gyógyítható, ugyanakkor nagyon jól kezelhető betegség. A betegség feletti kontrollt csak tartós és folyamatos terápiával lehet elérni. A terápia-adherencia céljából nagyon fontos a páciensek edukációja a betegségről és az alkalmazott terápiáról. Fontos, hogy a páciensek figyeljék tüneteik változását, a provokáló tényezőket és kellő időben tájékoztassák kezelőorvosukat. Erre remek segítségül szolgálhat a Psoriasis Napló, melyben heti bontásban jegyezhetik le bőr/izületi tüneteik változását. Kimutatták, hogy azok a páciensek, akik jól tájékoztattak a betegségről és az alkalmazott terápiáról, nagyobb adherenciát mutatnak a kezelésük felé. (13, 25)

Terápiával kapcsolatos fenntartások és anyagi terhek

A Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) felmérés alapján a hagyományos orális

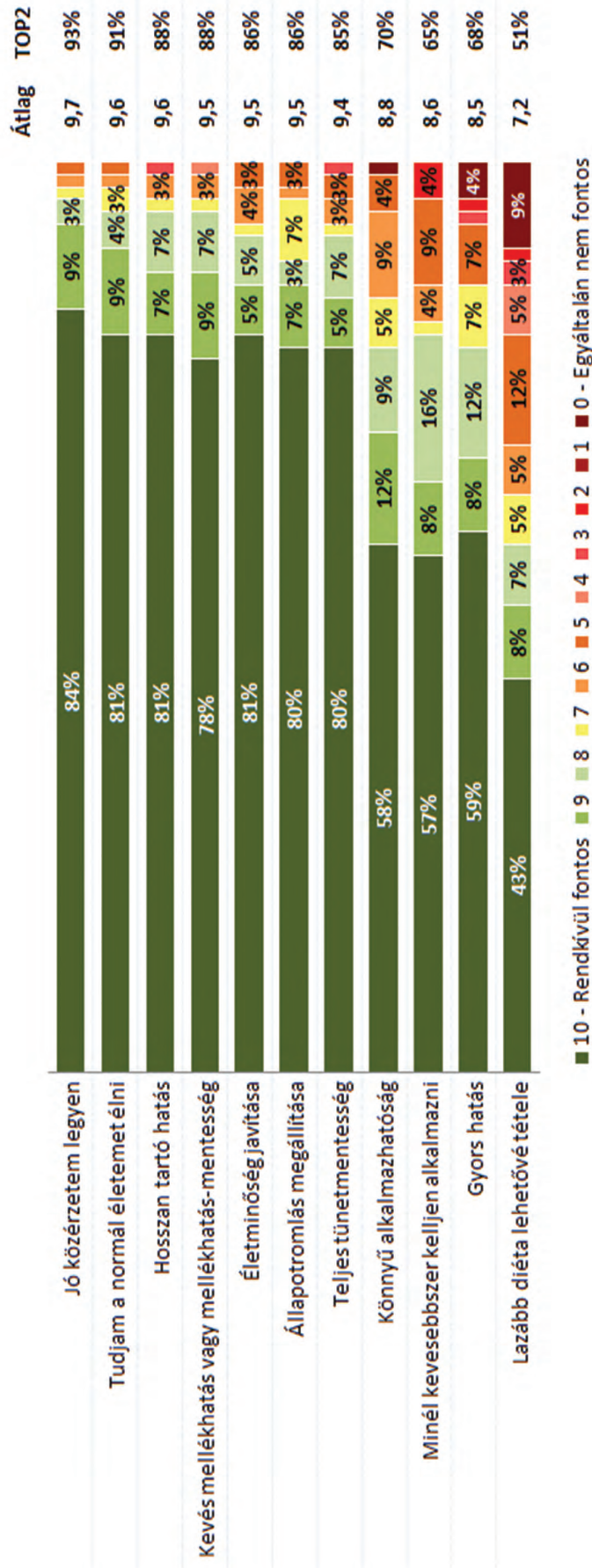
terápiák 43%-át biztonságossági és tolerabilitási okokból, 30%-át hatásvesztés vagy hatástalanság miatt szakítják meg. Biológiai terápia esetén ezek az arányok 25% és 22%. A hagyományos orális terápiák a megkérdezettek fele szerint a fellépő mellékhatások, a kényelmetlenség és a kötelező laboratóriumi vizsgálatok miatt voltak megterhelőek. A biológiai terápiák esetén az interjúalanyok fele szerint az injekciózástól való félelem/idegesség és az önjekciózásra való felkészülés (például jegelés), a kényelmetlenség és az esetlegesen jelentkező mellékhatások voltak a legmegterhelőbbek. Összességében 46%-uknak volt az a véleménye, hogy a psoriasis és PsA kezelésében jelenleg használatos terápiák szervezetükre kifejtett hatása sokkal rosszabb, mint a betegség maga és 85%-uk érezte azt, hogy esetükben terápiaváltás lenne indokolt. (6)

Financiális terhekkel kapcsolatban számtalan felmérést találhatunk a szakirodalomban. (26-28) *Burgos-Pol és mtsai* öt európai országot vettek górcső alá (Németország, Spanyolország, Franciaország, Olaszország és az Egyesült Királyság) ahol megvizsgálták mind a psoriasisban, mind az arthritis psoriaticában szenvedő páciensek orvosi és nem orvosi anyagi terheit. Pikkelysömör esetében 1 páciensre nézve az átlagos éves kiadás 2,077-13,132 USD között változott, PsA esetén ez az érték 10,924-17,050 USD között mozgott. A jelenleg alkalmazott biológiai terápiák 3-5-szeresére növelték a pénzügyi kiadásokat. (29)

Magyarországi felmérés-módszerek

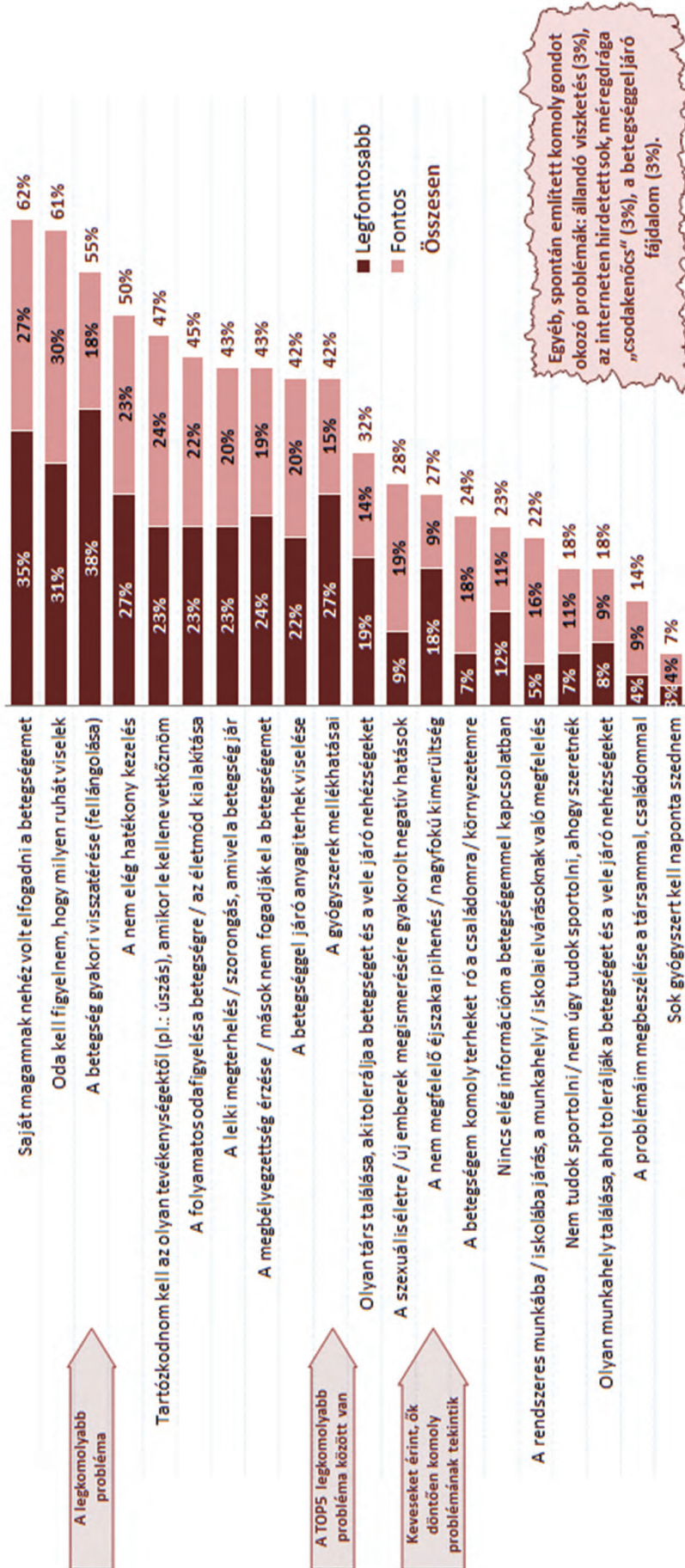
Magyarországon is zajlott egy online kérdőíves keresztmetszeti felmérés (Computer Assisted Web Interviewing-CAWI). A kérdőívet kutató szociológus és gyógyszeripari szakemberből álló munkacsoport dolgozta ki, és bőrgyógyász szakorvos is véleményezte. Ezt követően alakult ki a végső kérdőív. A kitöltésre online volt lehetősége a betegeknek, 20-25 percet vett igénybe és a következő témaköröket tartalmazta: (1) első találkozás a betegséggel: diagnózis, ennek kapcsán felmerült érzések és kapott információk; (2) élet a betegséggel; (3) kezeléssel kapcsolatos elvárások, tapasztalatok, segítség és szükségletek. Azok a betegek, akik úgy döntöttek, hogy részt vesznek a kutatásban, a megfelelő adatvédelmi és kutatási tájékoztatás után erről írásban vagy online (check-box) tettek beleegyező nyilatkozatot. A kutatásban való részvétel önkéntes volt. A kérdőíveket anonim módon töltötték ki a válaszadók, a kapott válaszokat adatbázisban összesítettük, és ezt követően elemeztük. Az adatok elemzése PASW Statistics 20.0.0 (SPSS 20.0.0) szoftverrel történt. A százalékos eredmények különböző válaszadói csoportok közötti eltéréseinek szignifikancia-vizsgálata kétoldali z-próbával történt ($\alpha=0,05$), szükség esetén a páronkénti összehasonlításhoz Bonferroni korrekcióval. Az átlagok közötti eltérések vizsgálatára kétoldali t-próbát alkalmaztunk.

A vizsgálat megfelelt az EphMRA (European Pharmaceutical Marketing Research Organization) és az ICC/ESOMAR (International Chamber of Commerce/The European Society for Opinion and Market Research) irányelveinek (EphMRA's Code of Conduct, <https://www.ephmra.org/standards/code-of-conduct/code-of-conduct-online/>; ICC/ESOMAR International Code on Market, Opinion and Social Research and Data Analytics, <https://iccwbo.org/publication/icesomarinternational-code-on-market-and-socialresearch/>).



Egyéb, spontán említett rendkívül fontos szempont: társbetegségek figyelembe vétele a terápia megválasztásakor (4%).

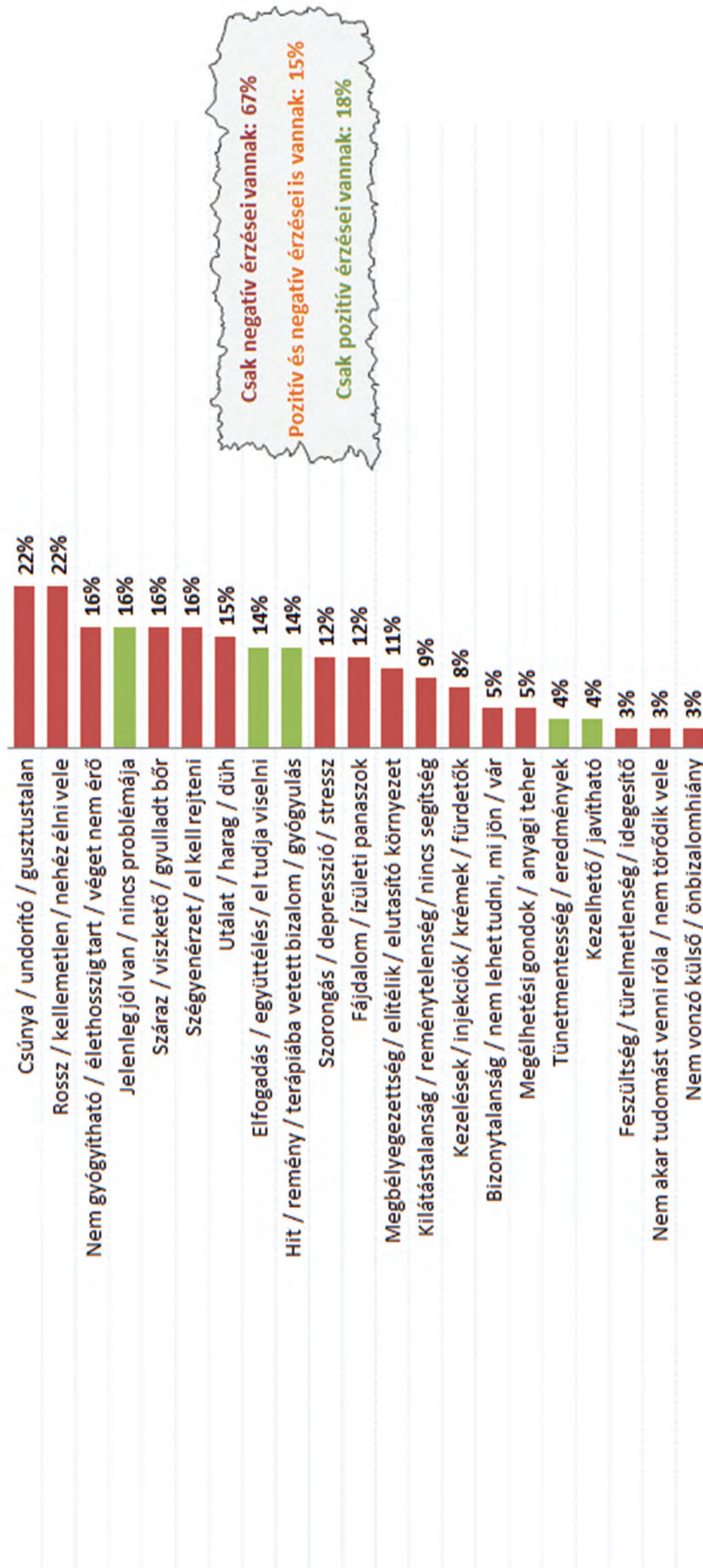
1. ábra:
A kezeléssel kapcsolatos legfontosabb elvárások
(Bázis: az összes válaszadó, N=74. Támogatott, több választásos kérdés)



2. ábra:

Mindennapi problémák a betegséggel

(Bázis: az összes válaszadó, N=74. Támogatott, több választos kérdés)



3. ábra:

A páciensek jelenlegi érzései a betegséggel kapcsolatban
(Bázis: az összes válaszadó, N=74. Támogatott, több választos kérdés)

Magyarországi felmérés-diagnosztikai késlekedés

A kutatásban 74 közép- és súlyos psoriasisos páciens vett részt. Az interjúalanyokat átlagosan 19 éve diagnosztizálták psoriasis betegséggel. 5 éven belüli diagnózis a megkérdezettek 23%-ának volt. Az esetek közel felében (45%) az érintettek néhány héten belül orvoshoz fordultak tüneteikkel. A páciensek 42%-ánál a diagnózis is felállításra került néhány héten belül. A psoriasisos betegek 65%-át kezelik bőrgyógyászok, a maradék 35%-ot az egyéb társszakmák szakorvosai látják el. Az interjúalanyok kétharmada legfeljebb 3 havonta jár kezelőorvosához. A jelenleg is panaszokkal küzdők között lényegesen magasabb a kezelőorvosukat 3 hónapnál ritkábban felkeresők aránya (46%), mint az aktuálisan kezelt, panaszmentes betegek körében (18%).

Biológiai terápiás centrumban a válaszadók 27%-a járt már. Azok közül, akik még nem jártak ilyen központban, minden ötödik beteg számolt be arról, hogy nem is hallott még ilyen lehetőségről.

Magyarországi felmérés-terápiával kapcsolatos elégedettség

A kérdőívet kiértékelők becslése alapján az interjúalanyok 64%-ának a BSA értéke 10% alatt volt. A megkérdezettek 62%-a jelenleg is panaszokkal küzd. A válaszadók döntő többségét (74%) jelenleg lokális készítményekkel kezelik, 26% hagyományos szisztémás szereket, 18% biológiai terápiát kap (a válaszadók 18%-a több terápia-típust is megjelölt). Összességében a megkérdezettek 45%-a hallott már a biológiai terápiákról, melyekkel kapcsolatban szerteágazóak a vélemények, pozitív és negatív töltetű ismeretekről, percepciókról számoltak be (például rákot okoz). A kezelésekkkel kapcsolatban a psoriasisos betegek igen magas elvárásokat támasztanak: a betegek 80%-ának számára rendkívül fontos, hogy a kezelés jó közérzetet biztosítson, általa tudják a normális életüket élni (1. ábra). A jelenlegi terápiával a megkérdezettek 42%-a teljes mértékben elégedett volt.

A psoriasis betegségről általában és a lokális kezelési lehetőségekről a betegek 60%-a kapott alapos tájékoztatást. A terápiát rendelő szakemberek tájékoztatása leginkább a PASI érték jelentésével, valamint a pszichológus és a betegszervezet elérhetőségével kapcsolatban hiányos. A tájékoztatást a válaszadók 40%-a csak részben értette meg, döntően azért, mert kevés volt az idő és így nem tudtak kérdéseket feltenni. A válaszadók igyekeznek is önállóan is tájékozódni, átlagosan 4,3 információ forrást említettek: a legtöbben egészségügyi dolgozóktól és internetes keresőkből tájékoztak betegségükkel kapcsolatban. A leghasznosabbnak tartott források azonban a betegszervezetek kiadványai, a betegséggel kapcsolatos online videók, illetve a gyógyszer gyártók weboldalai.

Magyarországi felmérés-önértékelés és anyagi vonatkozások

A megkérdezettek majdnem kétharmada nem tartotta magát vonzónak a psoriasis miatt. A betegek psoriasisból eredő mindennapi problémáit a (2. ábra) foglalja össze.

Egy psoriasisos beteg átlagosan havonta körülbelül 23000 forintot költ betegségének ellátására. A megkérdezettek 7%-a költ havonta több mint 50000 forintot, a maximális érték 120000 forint volt. A 74 interjúalany közül 66 volt aktív kereső. A betegség miatt kieső munkanapok száma egy hónapra nézve esetükben átlagosan 1,1 munkanapnak bizonyult, maximálisan ez az érték 8 nap volt.

Az interjúalanyok arról is nyilatkoztak, hogy mik azok a dolgok, amik a legnagyobb segítséget jelentik nekik a betegségükkel kapcsolatban. Az első három helyen a család, barátok támogatása, a hatékony gyógyszeres kezelés és a kezelőorvos hozzáértő szakmai segítsége állt. A betegeknek jelentős segítséget nyújtana, hogy információkat kapjon arról, hogy ő maga mit tehet a gyógyulása, jobbulása érdekében valamint a társadalom részéről nagyobb elfogadás. Megkérdezték a pácienseket arról, hogy milyen érzéseik vannak a psoriasis betegségükkel kapcsolatban. A betegek 67%-ának csak negatív érzései vannak. Ezek részletezése a 3. ábrán látható.

Összefoglalás

Mind a nemzetközi szakirodalmakból, mind a hazai felmérésből is jól látható, hogy a pikkelysömör komoly fizikális-lelki-anyagi terhet ró a páciensekre. A betegség társadalmi vonatkozásával kapcsolatban fontos lenne az edukáció, a betegség elfogadásának a megcélzása, a kirekesztettség érzés csökkentése. A jelenleg alkalmazott biológiai terápiákkal ugrásszerű változás érhető el, ugyanakkor a betegek pszichés vezetése elengedhetetlen. E célt szolgálják különböző betegtámogató programok, psoriasis klubok.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció alapjául szolgáló kérdőíves felmérést a Szinapszis Piackutató és Tanácsadó Kft. végezte 2019. július-október között. A közlemény megírásának alapjául szolgáló kutató munkát a Janssen-Cilag Kft. anyagilag támogatta.

IRODALOM

1. Prodanovich S., Kirsner R.S., Kravetz J.D. és mtsai.: Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. Arch Dermatol. (2009) 145 (6),700-703.
2. Poor A.K., Sardy M., Cserni T. és mtsai.: Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary. Orv Hetil. (2018) 159 (21), 837-846.
3. Greb J.E., Goldminz A.M., Elder J.T. és mtsai.: Psoriasis. Nat Rev Dis Primers. (2016) 2, 16082.

4. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. és mtsai.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* (2011) 303 (1), 1-10.
5. Ocampo D.V., Gladman D.: Psoriatic arthritis. *F1000Res.* (2019) 8.
6. Lebwohl M.G., Bachelez H., Barker J. és mtsai.: Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 70 (5), 871-881.
7. van de Kerkhof P.C., Reich K., Kavanaugh A. és mtsai.: Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29 (10), 2002-2010.
8. Salaffi F., Carotti M., Gasparini S. és mtsai.: The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes.* (2009) 7 (25).
9. da Silva N., von Stulpnagel C., Langenbruch A. és mtsai.: Disease burden and patient needs and benefits in anogenital psoriasis: Developmental specificities for person-centred healthcare of emerging adults and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019).
10. Husni M.E., Merola J.F., Davin S.: The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* (2017) 47 (3), 351-360.
11. Dalgard F.J., Gieler U., Tomas-Aragones L. és mtsai.: The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol.* (2015) 135 (4), 984-991.
12. Dures E., Bowen C., Brooke M. és mtsai.: Diagnosis and initial management in psoriatic arthritis: a qualitative study with patients. *Rheumatol Adv Pract.* (2019) 3 (2), rkz022.
13. Visalli E., Crispino N., Foti R.: Multidisciplinary Management of Psoriatic Arthritis: The Benefits of a Comprehensive Approach. *Adv Ther.* (2019) 36 (4), 806-816.
14. Reich K., Kruger K., Mossner R. és mtsai.: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* (2009) 160 (5), 1040-1047.
15. Navarini A.A., French L.E.: Survival of Second-Line Biologics in Psoriasis: The British BADBIR Registry Data Informs Daily Practice. *J Invest Dermatol.* (2018) 138 (4), 726-728.
16. Rencz F., Hollo P., Karpati S. és mtsai.: Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29 (7), 1398-1405.
17. Gladman D.D., Thavaneswaran A., Chandran V. és mtsai.: Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis.* (2011) 70 (12), 2152-2154.
18. Eder L., Gladman D.D.: Predictors for clinical outcome in psoriatic arthritis - what have we learned from cohort studies? *Expert Rev Clin Immunol.* (2014) 10 (6), 763-770.
19. Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O.: Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* (2015) 74 (6), 1045-1050.
20. Horn E.J., Fox K.M., Patel V. és mtsai.: Are patients with psoriasis undertreated? Results of National Psoriasis Foundation survey. *J Am Acad Dermatol.* (2007) 57 (6), 957-962.
21. Menter A.: Psoriasis and psoriatic arthritis treatment. *Am J Manag Care.* (2016) 22 (8 Suppl), s225-237.
22. Schaarschmidt M.L., Kromer C., Herr R. és mtsai.: Treatment satisfaction of patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95 (5), 572-578.
23. Blome C., Gosau R., Radtke M.A. és mtsai.: Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* (2016) 308 (2), 69-78.
24. Fouere S., Adjadj L., Pawin H.: How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2005) 19 (3), 2-6.
25. Bubak C., Schaarschmidt M-L., Schöben L. és mtsai.: Analyzing the value of an educational program for psoriasis patients: a prospective controlled pilot study. *BMC Public Health.* (2019) 19 (1), 1535.
26. Brezinski E.A., Dhillon J.S., Armstrong A.W.: Economic Burden of Psoriasis in the United States: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* (2015) 151 (6), 651-658.
27. Balogh O., Brodszky V., Gulacsi L. és mtsai.: Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ.* (2014) 15 (1), S101-109.
28. Feldman S.R., Rastogi S., Lin J.: Effect of Prior Biologic Use on Cost-Effectiveness of Brodalumab vs. Ustekinumab for Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis in the United States. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2018) 8 (3), 441-453.
29. Burgos-Pol R., Martinez-Sesmero J.M., Ventura-Cerda J.M. és mtsai.: The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas Demosifilogr.* (2016) 107 (7), 577-590.

Érkezett: 2019.12.23.

Közlésre elfogadva: 2020.01.18.

Hiperhidrózis klinikai formái és kezelési lehetőségei

Hyperhidrosis: clinical classification and treatment options

JOBÁGY ANTAL DR., FÉSŰS LUCA DR., KISS NORBERT DR., LŐRINCZ KENDE DR.,
SÁRDY MIKLÓS DR., WIKONKÁL NORBERT DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A hiperhidrózis, azaz a kóros, túlzott izzadás esetén a fziológias termoregulációhoz már nem szükséges mértékű izzadás jelentkezik, mely fizikai aktivitás vagy stressz hatására jelentősen fokozódik. Prevalenciája 1-5% között van, feltételezhetően a kórkép jelentős mértékben aluldiagnosztizált. Súlyos esetekben a kifejezett izzadás a mindennapi életvitelt is korlátozhatja. Ez a munkaképesség megváltozásához vagy a betegek szociális izolációjához vezethet, így az életminőséget jelentős mértékben ronthatja. Kezelésére számos lokális, szisztémás és invazív terápiás lehetőség áll rendelkezésre. Az elsődleges és másodlagos formák elkülönítése illetve a provokáló faktorok felismerése az optimális terápia kiválasztása szempontjából alapvető fontossággal bír.

Kulcsszavak:

hiperhidrózis – izzadásgátló – iontoforézis
botulinum toxin – antikolinerg

SUMMARY

The term hyperhidrosis refers to pathologic, excessive sweating which intensifies during physical activity or stress, and goes beyond the extent required for thermal regulation. The prevalence of hyperhidrosis is between 1-5%, presumably vastly underdiagnosed. In severe cases, hyperhidrosis can even interfere with everyday activities leading to impaired working capacity, social isolation with decreased quality of life. For the management of hyperhidrosis, various topical, systemic and invasive therapeutic options are available. The distinction of primary and secondary forms and assessment of provoking factors are of essential importance in order to select optimal treatment.

Key words:

hyperhidrosis – antiperspirant
iontophoresis – botulinum toxin
anticholinergic

Fiziológias izzadás

Az izzadás, melynek elsődleges élettani funkciója a test túlmelegedés elleni védelme, az irhában elhelyezkedő verejtékmirigyeken keresztül valósul meg. Ezek száma 2-4 millió, nagyrésztük ekkrin mirigy, melyek főként a tenyerek, talpak, a homlok, arc és hónaljárok területén helyezkednek el (1, 2). Az ekkrin mirigyek szintelen, szagtalan folyadékot választanak ki, melynek 99%-a víz, ennek párolgása révén valósul meg a test hűtése. Emellett kis mennyiségben szénhidrát, fehérje, urea, valamint nátrium-klorid alkotja a verejtéket. Az ekkrin mirigyeken kívül a hónaljárokban és a genitáliák környékén apokrin verejtékmirigyek találhatóak. Ez utóbbiak viszkózusabb

váladékot termelnek, és ennek a baktériumokkal történő interakciója adja az izzadtság jellegzetes, gyakran kellemetlen szagát (3).

Hiperhidrózis

A hiperhidrózis során az ekkrin mirigyek az őket beidegző idegek stimulusára túlzottan reagálnak, és a fokozott aktivitásuk a szükségesnél több veríték termelődését eredményezi. A hiperhidrózis okozta fizikai diszkomfort, valamint a tünetekkel kapcsolatos szorongás jelentős hatást gyakorolhat a betegek életminőségére. A pszichés problémák mellett a hiperhidrózis talaján számtalan bőrtünet, többek között intertrigo alakulhat ki (4, 5).

Levelező szerző: Bánvölgyi András dr.

e-mail cím: banvolgyi.andras@med.semmelweis-univ.hu

A hiperhidrózis diagnózisának felállítása a tünetek súlyosságán valamint a betegek életminőségének felmérésén alapul (6). A verejtékezés kiterjedésének mértéke objektíven detektálható a talkum vagy a jód-keményítő próba segítségével. Az utóbbi eljárás pontosabb, azonban hátránya, hogy a bőrön lilás-szürkés színű felrakódás képződik, melynek eltávolítása nehézkes. Etiológiája alapján a leggyakoribb formák a primer fokális, valamint a szekunder generalizált hiperhidrózis (6).

Primer fokális hiperhidrózis esetén a túlzott verejtékezés hátterében egyéb betegség, illetve gyógyszer mellékhatás nem igazolható és a leggyakrabban a hónalj, vagy tenyér-talp területén jelentkezik izoláltan (1. táblázat).

éjszaka, alvás közben is jelentkezik. A felnőttkori kezdet jellemző, kezelésében a kiváltó ok meghatározása az elsődleges (6).

A tünetek súlyosságának és az életminőségre gyakorolt hatásának felmérésére a széles körben ismert Bőrgyógyászati Életminőség Index (DLQI) és az izzadásra specifikus Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) pontrendszer használata terjedt el a legszélesebb körben (8). Az utóbbinál a lokalizációk szerint egy 1-4 pontig terjedő skálán lehet az izzadás elviselhetőségét és annak a mindennapi aktivitásokat zavaró mértékét meghatározni (4. táblázat) (4, 6).

Emellett a Hyperhidrosis Quality Of Life Index (Hidro-QoL©) kérdőív használatáról jelentek meg a közelmúlt-

Túlzott izzadás jelenléte legalább 1 régióban: hónalj, tenyerek, talpak, arc	
Legalább 6 hónapja tart	
Másodlagos okra hajlamosító tényezők hiánya az anamnézisben	
Legalább két tényező fennállása	bilaterális és szimmetrikus lokalizáció
	tünetek kezdete 25 éves kor előtt
	tünetek jelentkezése legalább heti egy alkalommal
	pozitív családi anamnézis
	túlzott izzadás mérséklődése alvás közben
	napi aktivitás romlása

1. táblázat

Primer fokális hiperhidrózis diagnosztikus kritériumai

forrás: Pariser D M, Ballard A. Topical therapies in hyperhidrosis care. Dermatol Clin 2014; 32: 485-90.

A patomechanizmusa még pontosan nem ismert, a legvalószínűbb feltételezés szerint az emelkedett kolinerg stimuláció vezet a kialakulásához. A primer fokális hiperhidrózis alkotja az esetek 90%-át, míg a szekunder forma 10%-ban fordul elő. Az előbbire jellemző, hogy az izzadás a testnek csak egyes részeit érinti, leggyakrabban a hónalj, tenyeret, talpat, arcot, homlokot, többnyire szimmetrikus formában. A tenyéri és a hónalji érintettség a leggyakoribb, amely akár már gyermek vagy pubertás korban is jelentkezhet. A fokozott verejtékezés rohamokban jelentkezik legalább heti egy alkalommal, azonban az alvást nem érinti. Jellemző a családi halmozódás, a pontos öröklődésmenet egyelőre nem ismert (6, 7).

Szekunder generalizált hiperhidrózis esetén a tünetek hátterében valamilyen egyéb betegség (2. táblázat) vagy gyógyszer mellékhatás áll (3. táblázat) (6). Megkülönböztetünk fokális és generalizált formát. A verejtékezés nagyobb területet és több testtájat is érint, és gyakran

ban közlemények, mely alapján az index az objektív és szubjektív eltéréseket összevontan és pontosan határozza meg, így felmerülhet a későbbi vizsgálatokban ennek a használata (4, 9).

Terápia

A terápia sikerességének mérésére a legtöbb vizsgálatban a HDSS skálát alkalmazzák. Az 5. táblázat foglalja össze a terápiás ajánlásokat az egyes anatómiai régiók és a tünetek súlyossága alapján, majd ezt követően a további fejezetekben részletezzük az egyes terápiás módszerek előnyeit, hátrányait és egyéb jellemzőit.

Lokális izzadásgátló készítmények

A lokális izzadásgátló készítmények jelentik a primer fokális hiperhidrózis elsővonalbeli terápiáját, használatuk

Alkohol abúzus
Krónikus pulmonális elégtelenség, akut respiratorikus elégtelenség
Kongesztív szívelégtelenség
Endokrin/ metabolikus betegségek (diabetes mellitus, thyrotoxicosis, hypoglikæmia hiperpituitarizmus)
Infekció
Láz
Daganatok (carcinoid tumor, pheochromocytoma, stb.)
Menopauza
Pszichiátriai kórképek (pánik szindróma, szociális fóbia, generalizált szorongás, depresszió)
Neurológiai kórképek (Arnold-Chiari malformáció, Parkinson-kór, gerincvelő sérülés)
Gyógyszerek

2. táblázat

Másodlagos generalizált hiperhidrózis okai

forrás: McConaghy J R, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. American family physician 2018; 97: 730

Szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI), szelektív szerotonin és noradrenalin visszavétel gátlók (SNRI)
Pilocarpin, Pyridostigmin
Inzulin
Szulfonilureák
Thiazolidinek
Raloxifen, Tamoxifen
Infliximab
Niacin
Sildenafil

3. táblázat

Másodlagos generalizált hiperhidrózist provokáló gyógyszerek

forrás: McConaghy J R, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. American Family Physician 2018; 97: 731

egyszerű, az enyhébb-mérsékelt esetekben hatásosak és alacsony költségvonzatuk miatt mindenki számára hozzáférhetőek. Fő alkalmazási területük a hónalji régió, emellett a tenyerek, talpak valamint egyes esetekben az arc területén is használhatóak (10).

Az alumínium-klorid tartalmú lokális izzadásgátlók a legelterjedtebbek, a klinikai hatás általában 1-2 hét múlva észlelhető a használatuk mellett (11). Koncentrációtól és az egyes országok szabályozásától függően vannak vény nélküli (10-15%) és receptre felírt készítmények (20-40%), utóbbiak hatékonysága még a mérsékelt súlyos esetekben is kiváló tud lenni (11, 12). Az axilláris régió

kezelésére általában 10-25% közötti készítményeket alkalmaznak. Kimutatták, hogy a 15%-os készítmény ugyanolyan hatású volt, mint a 20%-os, és előbbit a páciensek jobban tolerálták (10, 13). A magasabb koncentrációk esetén a bőrfelszín irritációjának csökkentése, valamint a ruhák károsodásának megelőzése érdekében lefekvés előtt ajánlott a használatuk, majd az ébredést követően ajánlott lemosni őket (13). Fontos tájékoztatni a pácienseket, hogy a hatóanyag reggel történő eltávolítása ellenére a termék napközben is kifejti hatását. Ha valaki rendszeresen szőrteleníti a hónalját, az irritáció csökkentése érdekében ajánlott lehet 24-48 órát várni mielőtt valamilyen hatóanyagot

Pontszám	Páciens válasz
1.	A (hónalji) izzadásom egyáltalán nem észlelhető és soha nem befolyásolja a napi tevékenységemet.
2.	A (hónalji) izzadásom elviselhető és időnként zavar a napi tevékenységeimben.
3.	A (hónalji) izzadásom alig elviselhető és gyakran zavar a napi tevékenységeimben.
4.	A (hónalji) izzadásom elviselhetetlen és mindig zavar a napi tevékenységeimben.

4. táblázat

Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) pontrendszer

forrás: Ros W., Julie J.-D. et al.: Hyperhidrosis quality of life measures: review and patient perspective, Journal of dermatological treatment, 2019; 30: 303-308

Axilláris régió	Craniofaciális régió
<p>HDSS = 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Topikális alumínium-klorid 20% 2. Csapvíz-iontoforézis 3. Botulinum toxin injekció <p>HDSS = 3-4</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Topikális alumínium klorid, iontoforézis vagy Botulinum toxin injekció 2. Ha külön hatástalanok, akkor kettő kombinációja <p>Egyéb alternatívák:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Orális antikolinerg szerek 4. Mikrohullámú terápia 5. Lokális műtéti megoldás 6. Szimpatikus denerváció 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Topikális alumínium-klorid 20% 2. Orális antikolinerg terápia, kombináció megfontolása topikális készítményekkel 3. Botulinum toxin injekció 4. Szimpatikus denerváció
Palmaris régió	Plantaris régió
<p>HDSS = 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Topikális alumínium-klorid 20% 2. Botulinum toxin vagy iontoforézis <p>HDSS = 3-4</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Botulinum toxin vagy iontoforézis <p>Egyéb alternatívák</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. vagy 3. Orális antikolinerg szerek egyedül vagy a fentiekkel kombinációban 3. vagy 4. Szimpatikus denerváció 	<p>HDSS = 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Topikális alumínium-klorid 20% 2. Botulinum toxin vagy iontoforézis <p>HDSS = 3-4</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Botulinum toxin vagy iontoforézis <p>Egyéb alternatívák</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. vagy 3. Orális antikolinerg szerek egyedül vagy a fentiekkel kombinálva

5. táblázat

Terápiás ajánlás elsődleges hiperhidrózis kezelésére a HDSS pontrendszer szerint

forrás: McConaghy J R, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. American Family Physician 2018; 97: 732., módosítva

viszünk fel a bőrre. A készítmények felvitele előtt közvetlenül nem szabad vízzel megmosni az adott bőrfelületet, mert ez szintén növelheti az irritációt (14). Napközbeni használatra, amennyiben ezt a páciens igénye vagy az izzadás mértéke szükségesség teszi, az alacsonyabb koncentrációjú alumínium-klorid termékek javasoltak (10).

A tenyéri és talpi hiperhidrózis kezelésére korábban 20-40%-os alumínium-klorid koncentrációt javasoltak. Hatékonyságuk azonban ezen indikációban még a magasabb koncentrációk ellenére is elmarad az axilláris régióban tapasztaltakhoz képest (10). Emellett megemlítendő, hogy az alumíniumot az utóbbi években már toxikusnak tartják, s így tartós használata a palmaris régióban nem egyértelműen ártalmatlan, így ezen indikációban egyéb terápiás modalitás választása javasolt (15). Craniofaciális hiperhidrózisban elsősorban lokális 2%-os glikopirrolát készítmény használható, itt a 20%-os alumínium-klorid hatástartama rövid (16).

Az alumínium-kloridot tartalmazó készítmények leggyakoribb limitáló tényezője a viszketés, bizsergő érzés közvetlenül az alkalmazást követően valamint a bőr további irritációja. A legtöbb esetben a bőr irritációja rendkívül enyhe így könnyen kezelhető 1%-os hidrokortizon tartalmú készítményekkel. Emellett több tanulmány is igazolta, hogy az alumínium sók károsíthatják az ekkrin mirigyek kivezetőcsövét és egyes készítmények roncsolhatják a ruhákat is (10).

Az alumínium tartalmú termékek közül a vényköteles alumínium-klorid-hexahidrátot alkalmazzák széles körben. 10-30%-os formáit axilláris és palmoplantaris hiperhidrózisban használják (13, 17).

A vény nélkül kapható izzadásgátlók új generációját jelentik az alumínium-cirkónium tartalmú készítmények, amelyek szintén hatásosak lehetnek az axilláris, valamint egyéb régiókban is. Ez a hatóanyag nagyobb mértékben csökkenti az izzadást, valamint kevésbé fokozza a bőr irritációját a többi alumínium tartalmú készítményhez képest (10).

Iontoforézis

Az eljárás során egyenáram hatására az oldatban, mely a leggyakrabban csapvíz, található ionok az intakt bőrön át tudnak hatolni, és ez okozza a kedvező hatást, de a pontos hatásmechanizmus még nem teljesen tisztázott. Főként középsúlyos tenyéri és talpi hiperhidrózis esetében javasolt, akiknél az izzadásgátlók nem voltak hatásosak primer fokális tenyéri vagy talpi hiperhidrózis kezelése esetén. A kezelés kontraindikációját képezi a terhesség, pacemaker, egyéb fémimplantátum, ritmuszavarok, valamint epilepszia (18).

Az esetek nagy részében a csapvíz alkalmazása elegendő a kellő hatás eléréséhez. Más esetekben szódabikarbóna, esetleg valamilyen acetilkolinerg gyógyszer (pl.: glikopirrolát) hozzáadása szükséges az oldathoz (19). Az ajánlások szerint heti három kezeléssel érdemes kezdeni, amelyet egyre lehet csökkenteni a tünetek enyhülése esetén. Egy alkalom átlagosan 15-40 percet vesz

igénybe. A nem megfelelő terápiás válasz esetén az iontoforézis és egyéb lokális izzadásgátlók éjszakai kombinált használata jöhet szóba (18). Az eljárás határfoka a megfelelően megválasztott indikáció esetén kiváló, 81-91% közötti terápiás válaszról számoltak be korábban (20, 21). Ugyanakkor a kívánt terápiás hatás elérése a páciens részéről kitartást és magas szintű compliance-t igényel. A kezelés ideje alatt a betegnek az érintett testrészét folyamatosan a víz alatt kell tartania, különben előfordulhatnak I. és II. fokú égési sérülések (21, 22).

Botulinum toxin

A leggyakrabban alkalmazott készítmények az onabotulinumtoxinA (Botox®) és abobotulinumtoxinA (Dysport®), amelyek irreverzibilisen gátolják az acetilkolin felszabadulását a kolinerg neuronokból. Leginkább középsúlyos-súlyos primer fokális hidrózis esetén javasoltak az axilláris, tenyéri, talpi, craniofaciális valamint bármilyen egyéb kisebb testfelületet érintő régióban. Hatását kizárólag a beadás helyén fejt ki, így nem esik ki jelentős terület a test termoregulációjából. Az injekció intracutan formában kerül beadásra, melynél a fájdalom mértéke jelentős mértékben függ a kezelő orvos ez irányú képzettségétől és az alkalmazott lokális anesztéziától (23).

Számos vizsgálat bizonyította, hogy a botulinum toxin használata biztonságos és hatékony terápiás eszköz a fokális axilláris hiperhidrózis kezelésében (24, 25). Terápiás hatását átlagosan 4-10 hónapig fejt ki. A kezelést követően adverz reakcióként jelentkező kompenzatorikus verejtékezés csak kevés esetben került leírásra (26).

Palmaris és plantaris hiperhidrózis esetében a botulinum toxin intradermalis injektálása szintén hatékony eszköz, azonban kezelés során a mellékhatások és szövődmények előfordulási valószínűsége nagyobb az axilláris formához képest. Szignifikáns vérzés nem gyakori, de reaktív hiperaemia előfordulhat átmeneti soliter idegbénulás kíséretében. A kezelés a tenyérben okozhatja a kéz izmainak gyengeségét, amely hosszabb távon az izmok atrófiájához vezethet (27). Axilláris alkalmazásnál az injekciós fájdalom más régiókhoz képest minimális. Palmaris vagy plantaris alkalmazásnál ugyanakkor vezetéssel vagy szisztémás anesztézia alkalmazása válhat szükségessé a fájdalom csökkentésére.

A craniofaciális régióban is igen hatásos lehet a használata, azonban alkalmazása különösen nagy tapasztalatot igényel. Leggyakoribb mellékhatás a botulinum toxin alkalmazása során a homlokizmok gyengesége. Továbbá előfordulhat, hogy a hatóanyag egy része a mimikai izmokba diffundál, így aszimmetria alakulhat ki. Ez átmeneti eltérés, valamint további botulinum toxin injekció alkalmazásával helyreállítható (28).

Orális gyógyszerek

Antikolinerg szerek. Hatásukat a verejtékmirigyek stimulációjának perifériás idegrendszeri gát-

lásával fejtik ki (29). A leggyakrabban alkalmazott hatóanyag az oxibutinín és a glikopirrolát, ebből az előbbi érhető el jelenleg hazánkban. Ide tartozik továbbá a benztropin, propantelin, szkopolamin és az anafanil. Az oxibutinín főbb indikációit képezheti a generalizált, multifokális valamint egyéb terápiára rezisztens fokális formák kezelése (29).

A legtöbb esetben a mellékhatások enyhék, leggyakrabban szájszárazság és fejfájás, emellett ritkán szem-szárazság, szédülés, vizeletürítési zavar, székrekedés és aluszékonyság jelentkezhet. A szisztémás antikolinerg szerek olyan régiókban is csökkentik a verejtékezést, ahol nem áll fenn fokozott kiválasztás. Ez jelentősen felboríthatja a betegek termoregulációját és a hőleadás csökkenésével ritkán súlyos szövődeményhez vezethet. Különösen érintettek lehetnek a sportolók valamint a rendszeres fizikai munkát végzők (29). A pácienseket fel kell világosítani ezzel kapcsolatban, továbbá felmerülhet a sportaktivitás mérséklése. Fontos a megfelelő hidratálás, valamint a hyperthermia tüneteinek gyors felismerése (30). Ilyen tünet lehet a forró bőr, felgyorsult pulzus, fejfájás, szédülés, hányinger, szapora szív működés, nehézlégzés, esetleg izomgörcs. A szervezet túlmelegedése eszméletvesztéshez, nagyon ritkán halálhoz is vezethet (31).

Kay és mtsai felvetették, hogy a tartós oxibutinín használat memóriá zavarokat és kognitív funkció csökkenést okozhat (32). Todorova és mtsai egészséges önkéntesek EEG aktivitását vizsgálva oxibutinín adása mellett szignifikáns EEG változást észleltek, így epilepsziás betegekben semmiképp sem javasolt oxibutinín használata (33). Az antikolinerg szerek kiváló hatásfokkal bírnak és a legtöbb esetben minimális, jól tolerálható mellékhatások jelentkeznek. A fent részletezett ritka, de esetlegesen kifejezetten súlyos mellékhatások lehetősége miatt a jövőben várhatóan ezen készítmények lokális alkalmazása fog előtérbe kerülni. Továbbá olyan szisztémás antikolinerg készítmények vizsgálata várható, melyeknél ilyen jellegű mellékhatásokkal nem kell számolni.

Egyéb gyógyszerek

Egyes β -blokkolókkal és benzodiazepinekkal, melyek a központi idegrendszerre hatnak, jó terápiás hatás érhető el epizódikus vagy szituáció-függő hiperhidrózisban (állásinterjú, előadás tartás). Azonban az esetleges komorbiditások és a mellékhatásprofiljuk jelentősen limitálja ezen szerek hosszútávú alkalmazását (34, 35).

Generalizált másodlagos hiperhidrózisban leírták egyes NSAID-ok (indometacin) és kalcium-csatorna blokkolók (diltiazem) hatékonyságát is (36). Craniofacialis hiperhidrózisban szisztémás clonidin alkalmazása lehet hatásos topikális izzadásgátlókkal kombinálva (37).

Minimál invazív, helyi műtéti megoldások

A tartós tünetmentesség elérése érdekében egyre elterjedtebb a minimálisan invazív, helyi műtéti technikák alkalmazása hiperhidrózis kezelésében. Fontos hangsú-

lyozni, hogy ezek elvégzése nagy tapasztalatot igényel, és az esetleges szövődemények lehetősége is nagyobb, mint a lokális készítmények alkalmazása esetén (38).

Az összes eljárás alapja az ekrin verejtékmirigyek eltávolítása vagy irreverzibilis károsítása, melynek hatására nem képesek a verejték termelésére. A verejtékmirigyek lokalizációja miatt az axilláris régió legalkalmasabb a beavatkozások elvégzésére (39). Számos ok mint verejtékmirigyek diffúz elhelyezkedése, hegeképződés fokozott veszélye miatt a palmoplantaris régióban és az arcon ezek alkalmazása nem javasolt. A verejtékmirigyek szabad szemmel nem láthatók, azonban a jód-keményítő próba alkalmazásával beazonosíthatóak (40, 41). Számos eljárás létezik, amelyek különböznek az incisio méretében és típusában, valamint a beavatkozás radikalitásában. A bőr radikális excisiója, ún. „en block resectio” módszerrel történik. A limitált verejtékmirigy excisio kockázata kisebb az előző eljáráshoz viszonyítva (42). Egyes esetekben a verejtékmirigyeken végzett curettage vagy a régióban történt zsírleszívás, vélhetően az ekrin verejtékmirigyek subcutan elhelyezkedése miatt, jó hatást eredményez. A felsorolt minimál invazív beavatkozások közül a kockázat-haszon mérlegelése alapján a curettage és zsírleszívás kombinációja jár a legnagyobb hatékonysággal, legrövidebb felépülési idővel valamint legkevesebb szövődménnyel (38).

A minimálisan invazív technikák egyik legújabb változata az egyre nagyobb teret hódító mikrohullámú terápia. Az FDA által 2011 óta elismert MiraDry® terápiás eszköz a legelterjedtebb, mely mikrohullámú sugárzást alkalmazva képes elpusztítani az ekrin verejtékmirigyeket (43). A legtöbb betegnél két kezelés szükséges, a kettő között 3 hónap szünet javasolt. Nagyon súlyos fokú hiperhidrózis esetén ajánlott harmadik terápiás alkalom is. Használata lokál anesztéziát igényel és egy axilláris régió kezelése 20-30 percet vesz igénybe. A kezelést követően néhány napig NSAID adása, az érintett terület óvatos jelzése szükséges, valamint a fokozott fizikai aktivitás kerülése ajánlott (38, 44).

További új minimál invazív technikák a fókuszált ultrahang és a frakcionált rádiófrekvenciás kezelések, amelyek az eddigi eredmények alapján szintén hatásosnak bizonyulhatnak (38).

Általánosságában a minimál invazív eljárásoknál kifejezetten, de nem kizárólag, az excisiós technikák alkalmazásakor szövődemény lehet a paraesthesia, haematoma, infekció, valamint a hegesedés, sőt az érintett területen fokális alopecia alakulhat ki (38).

Endoszkópos thoracalis szimpatektómia (ETS)

Azon pácienseknél, akiknél minden más hiperhidrózis-ellenes terápia sikertelennek bizonyult, esetlegesen felmerülhet műtéti beavatkozás elvégzése. Ezt elsősorban az axilláris vagy palmaris régióra lokalizálódó, illetve ezek kevert formájú hiperhidrózisának kezelésére használták eddig nagyobb számban. A műtéthez általános aneszté-

zia szükséges. A beavatkozás lényegében a mellüregben történő, legtöbbször két oldali endoszkópos thoracalis szimpatetektómia (45, 46).

Azonban az eljárást nagyon sokan ellenzik, mivel gyakran súlyos és irreverzibilis szövödmények jelentkeznek a műtétet követően. Ezek közül a leggyakoribb a beteg életminőségét rendkívüli mértékben rontó, kompenzatórikus hiperhidrózis. Ez a hiperhidrózistól addig mentes anatómiai régiókban jelentkező súlyos fokú, kontrollálhatatlan hiperhidrózist jelenti. Főként a hát, mellkas, has, lábak, arc valamint a fartájék területén lép fel. A kompenzatórikus hiperhidrózis az eddigi adatok alapján az esetek többségében irreverzibilis és a beteg életminőségét sokkal inkább befolyásolja, mint a műtétet megelőzően fennálló hiperhidrózis. Egyéb súlyos, de ritkább műtéti szövödmények közé tartoznak a hipotenzió, arrhythmiai, valamint a melegebb hőmérséklet intoleranciája. A szövödmények egyeseknél már közvetlenül a műtét után, míg másoknál csak évekkel a beavatkozást követően jelentkeznek (47).

Ezek alapján az ETS csak nagyon gondosan megválasztott páciensek esetében merülhet fel és kizárólag olyan ese-

tekben, amikor már semmilyen egyéb terápiás lehetőség nem áll rendelkezésre. Minden esetben a szövödményeket részleteiben tárgyaló felvilágosítást követően, a kompenzatórikus hiperhidrózis lehetőségével számolva kell vállalnia a páciensnek a beavatkozást.

Összefoglalás

A hiperhidrózis világszerte több tízmillió embert érint, és nagy valószínűséggel jelentős mértékben aluldiagnosztizált betegség. A tünetek súlyossága és az egyes anatómiai régiók érintettsége széles skálán mozog. A közép- és súlyos aktivitás az életminőségét jelentős mértékben rontja, a páciens szociális izolációjához vezethet és a munkaképességet is befolyásolhatja. Ezért alapvető fontosságú a megfelelő és hatásos kezelés alkalmazása, melyhez elengedhetetlen az elsődleges és másodlagos formák elkülönítése, illetve a provokáló faktorok felismerése (6, 48). A megfelelő terápia kiválasztásához szükséges az izzadás mértékének és ennek az életminőségre való hatásának a pontos felmérésére, melyre a HDSS és DLQI mellett a HidroQoL[©] kérdőív használható (9). Kezelésére számos lokális, szisztémás és invazív terápiás lehetőség áll rendelkezésre. Az elsődleges fokális típus elsővonalbeli kezelése leggyakrabban a különféle lokális izzadásgátlókon alapszik (10). A súlyosság mértékétől függően elsődleges-, illetve másodlagos vonalbeli terápia lehet a botulinum toxin, illetve főként a tenyéri-talpi régiókban az iontoforézis alkalmazása (18, 23). Orális antikolinerg szerek alkalmazása általában a felsorolt módszerek eredménytelensége esetén, illetve generalizált formákban merülhet fel. Súlyos, terápia-rezisztens esetekben mikrohullámú sugárzáson alapuló kezelés lehetséges, mely tartós tünetmentességhez vezethet (6). Az endoszkópos thoracalis szimpatetektómia a műtéti szövödmények gyakorisága

és súlyossága miatt egyre kevésbé választott eljárás (49).

A hiperhidrózis esetében a bőrgyógyász szerepe elsődleges a diagnózis felállításában. Akülönböző terápiás modalitások ismeretével, ezek szükség szerinti kombinálásával az esetek többségében jó terápiás eredmény érhető el, a betegek életminősége, szociális funkciói jelentősen javíthatók.

IRODALOM

1. *Groscurth P.*: Anatomy of sweat glands. *Curr Probl Dermatol.* (2002) 30, 1-9.
2. *Hölzle E.*: Pathophysiology of sweating. *Curr Probl Dermatol.* (2002) 30, 10-22.
3. *Baker L. B.*: Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature* (Austin, Tex). (2019) 6(3), 211-259.
4. *Wade R., Jones-Diette J., Wright K. és mtsai.*: Hyperhidrosis quality of life measures: review and patient perspective. *J Dermatolog Treat.* (2019) 30(3), 303-308.
5. *Vlahovic T. C.*: Plantar Hyperhidrosis: An Overview. *Clin Podiatr Med Surg.* (2016) 33(3), 441-451.
6. *McConaghy J. R., Fosselman D.*: Hyperhidrosis: Management Options. *Am Fam Physician.* (2018) 97(11), 729-734.
7. *Hashmonai M., Cameron A. E. P., Connery C. P. és mtsai.*: The Etiology of Primary Hyperhidrosis: A Systematic Review. *Clin Auton Res.* (2017) 27(6), 379-383.
8. *Vorkamp T., Foo F. J., Khan S. és mtsai.*: Hyperhidrosis: evolving concepts and a comprehensive review. *Surgeon.* (2010) 8(5), 287-292.
9. *Kamudoni P., Mueller B., Salek M. S.*: The development and validation of a disease-specific quality of life measure in hyperhidrosis: the Hyperhidrosis Quality of Life Index (HidroQOL(c)). *Qual Life Res.* (2015) 24(4), 1017-1027.
10. *Pariser D. M., Ballard A.*: Topical therapies in hyperhidrosis care. *Dermatol Clin.* (2014) 32(4), 485-490.
11. *Walling H. W., Swick B. L.*: Treatment options for hyperhidrosis. *m J Clin Dermatol.* (2011) 12(5), 285-295.
12. *Swaile D. F., Elstun L. T., Benzing K. W.*: Clinical studies of sweat rate reduction by an over-the-counter soft-solid antiperspirant and comparison with a prescription antiperspirant product in male panelists. *Br J Dermatol.* (2012) 166 1, 22-26.
13. *Hölzle E.*: Topical pharmacological treatment. *Curr Probl Dermatol.* (2002) 30, 30-43.
14. *White J. W., Jr.*: Treatment of primary hyperhidrosis. *Mayo Clin Proc.* (1986) 61(12), 951-956.
15. *Crisponi G., Nurchi V. M., Bertolasi V. és mtsai.*: Chelating agents for human diseases related to aluminium overload. *Coord Chem Rev.* (2012) 256(1), 89-104.
16. *Kim W. O., Kil H. K., Yoon K. B. és mtsai.*: Topical glycopyrrolate for patients with facial hyperhidrosis. *Br J Dermatol.* (2008) 158(5), 1094-1097.
17. *Togel B., Greve B., Raulin C.*: Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eur J Dermatol.* (2002) 12(3), 219-223.
18. *Pariser D. M., Ballard A.*: Iontophoresis for palmar and plantar hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* (2014) 32(4), 491-494.
19. *Dolianitis C., Scarff C. E., Kelly J. és mtsai.*: Iontophoresis with glycopyrrolate for the treatment of palmoplantar hyperhidrosis. *Australas J Dermatol.* (2004) 45(4), 208-212.
20. *Dahl J. C., Glent-Madsen L.*: Treatment of hyperhidrosis manuum by tap water iontophoresis. *Acta Derm Venereol.* (1989) 69(4), 346-348.
21. *Karakoc Y., Aydemir E. H., Kalkan M. T. és mtsai.*: Safe control of palmoplantar hyperhidrosis with direct electrical current. *Int J Dermatol.* (2002) 41(9), 602-605.
22. *Stolman L. P.*: Treatment of excess sweating of the palms by iontophoresis. *Arch Dermatol.* (1987) 123(7), 893-896.
23. *Grunfeld A., Murray C. A., Solish N.*: Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol.* (2009) 10(2), 87-102.
24. *Nawrocki S., Cha J.*: Botulinum Toxin: Pharmacology and Injectable Administration for the Treatment of Primary Hyperhi-

- drosis. *J Am Acad Dermatol.* (2019).
25. *Berthin C., Maillard H.*: Duration of Efficacy Increases with the Repetition of Botulinum Toxin A Injections in Primary Axillary Hyperhidrosis: A 15-year Study in 117 Patients. *Acta Derm Venereol.* (2019) *99(13)*, 1237-1240.
 26. *de Almeida A. R., Montagner S.*: Botulinum toxin for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* (2014) *32(4)*, 495-504.
 27. *Weinberg T., Solish N., Murray C.*: Botulinum neurotoxin treatment of palmar and plantar hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* (2014) *32(4)*, 505-515.
 28. *Glaser D. A., Galperin T. A.*: Botulinum toxin for hyperhidrosis of areas other than the axillae and palms/soles. *Dermatol Clin.* (2014) *32(4)*, 517-525.
 29. *Cruddas L., Baker D. M.*: Treatment of primary hyperhidrosis with oral anticholinergic medications: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) *31(6)*, 952-963.
 30. *Bohaty B. R., Hebert A. A.*: Special considerations for children with hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* (2014) *32(4)*, 477-484.
 31. *Bouchama A., Knochel J. P.*: Heat stroke. *N Engl J Med.* (2002) *346(25)*, 1978-1988.
 32. *Kay G. G., Ebinger U.*: Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract.* (2008) *62(11)*, 1792-1800.
 33. *Todorova A., Vonderheid-Guth B., Dimpfel W.*: Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* (2001) *41(6)*, 636-644.
 34. *Glaser D. A.*: Oral medications. *Dermatol Clin.* (2014) *32(4)*, 527-532.
 35. *Grabell D. A., Hebert A. A.*: Current and Emerging Medical Therapies for Primary Hyperhidrosis. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2017) *7(1)*, 25-36.
 36. *Boni R.*: Generalized hyperhidrosis and its systemic treatment. *Curr Probl Dermatol.* (2002) *30*, 44-47.
 37. *Torch E. M.*: Remission of facial and scalp hyperhidrosis with clonidine hydrochloride and topical aluminum chloride. *South Med J.* (2000) *93(1)*, 68-69.
 38. *Glaser D. A., Galperin T. A.*: Local procedural approaches for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* (2014) *32(4)*, 533-540.
 39. *Lawrence C. M., Lonsdale Eccles A. A.*: Selective sweat gland removal with minimal skin excision in the treatment of axillary hyperhidrosis: a retrospective clinical and histological review of 15 patients. *Br J Dermatol.* (2006) *155(1)*, 115-118.
 40. *Bechara F. G., Sand M., Altmeyer P.*: Characteristics of refractory sweating areas following minimally invasive surgery for axillary hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg.* (2009) *33(3)*, 308-311.
 41. *Swinehart J. M.*: Treatment of axillary hyperhidrosis: combination of the starch-iodine test with the tumescent liposuction technique. *Dermatol Surg.* (2000) *26(4)*, 392-396.
 42. *Lawrence C. M., Lonsdale Eccles A. A.*: Selective sweat gland removal with minimal skin excision in the treatment of axillary hyperhidrosis: a retrospective clinical and histological review of 15 patients. *Br J Dermatol.* (2006) *155(1)*, 115-118.
 43. *Jacob C.*: Treatment of hyperhidrosis with microwave technology. *Semin Cutan Med Surg* (2013) *32(1)*, 2-8.
 44. *Hong H. C.-h., Lupin M., O'Shaughnessy K. F.*: Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg* (2012) *38(5)*, 728-735.
 45. *Vincze K., Herke L., Ferenczy J. és mtsai.*: Evaluation of therapeutic modalities in the treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *Orvosi Hetilap.* (2009) *150(38)*, 1786-1790.
 46. *Cina C. S., Cina M. M., Clase C. M.*: Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: Technique and results. *J Minim Access Surg.* (2007) *3(4)*, 132-140.
 47. *Moraites E., Vaughn O. A., Hill S.*: Endoscopic thoracic sympathectomy. *Dermatol Clin.* (2014) *32(4)*, 541-548.
 48. *Walling H. W.*: Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* (2011) *64(4)*, 690-695.
 49. *Weksler B.*: Is there light at the end of the tunnel for patients with severe compensatory hyperhidrosis? *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2017) *154(6)*, 117.

Érkezett: 2019.12.26.

Közlésre elfogadva: 2020.01.15.

A porokeratosisek klinikuma, diagnosztikája, terápiája

The clinical characteristics, diagnostics and treatment of porokeratoses

KUN EDINA DR.¹, SZABÓ ÉVA DR.²

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház,
Bőrgyógyászati Osztály és Nemibeteg Gondozó, Nyíregyháza¹
Debreceni Egyetem ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen²

ÖSSZEFOGLALÁS

A porokeratosis az elszarusodási zavarok csoportjába tartozó kórkép. A szerzők egy disszeminált superficiális aktinikus porokeratosisban szenvedő beteg esetismertetését követően áttekintést nyújtanak a porokeratosisok pathomechanizmusában szerepet játszó tényezőkről, ismertetik a klinikai altípusokat, a diagnosztikát segítő módszereket, a kulcsfontosságú szövettani jellegzetességeket, valamint a differenciál diagnosztikai lehetőségeket. Továbbá részletesen elemzik a terápiás repertoárban szereplő lokális, szisztémás és sebészeti kezeléseket. Jelen közlemény célja felhívni a figyelmet ezen viszonylag gyakran előforduló, de sokszor aluldiagnosztizált kórképre, valamint a malignus transzformáció lehetősége miatt a szoros kontroll szükségességére.

Kulcsszavak:

porokeratosis – klinikai típusok – immunosuppresszió – cornoid lamella – kezelés – malignus transzformáció

SUMMARY

Porokeratosis is a disease in the group of keratinization disorders. Following a case study of a patient with disseminated superficial actinic porokeratosis, the authors provide an overview on contributing factors of the pathomechanism of porokeratoses and summarize clinical subtypes, diagnostic methods, key histological characteristics and differential diagnostic possibilities. In addition, the local, systemic and surgical treatment forms are analyzed in detail. The purpose of this publication is to draw attention to this relatively common but often underdiagnosed disease and to the need for close control due to the possibility of the malignant transformation.

Key words:

porokeratosis – clinical type – immunosuppression – cornoid lamella – treatment – malignant transformation

A porokeratosis az elszarusodási zavarok csoportjába tartozó kórkép. Az elnevezés Vittorio Mibelli olasz dermatológus nevéhez köthető, onnan ered, hogy a betegség szövettani diagnózisának alapjául szolgáló cornoid lamella esetenként az eccrin mirigyek kivezető csatornájánál, illetve a hajfolliculusok kivezető nyílásánál lelhető fel, továbbá ismert, hogy ezektől függetlenül, sőt akár a nyálkahártyákon is megfigyelhető (1). A porokeratosisok

incidenciáját illetően pontos adatok nem állnak rendelkezésre. A később részletezett klinikai típusok eltérő gyakorisággal fordulnak elő, a tünetek kezdetének idejét és a nembeli eloszlást tekintve is különbözőek.

A betegség klinikai képeire általánosságban jellemző a soliter vagy multiplex, centrálisan atrophias, kiemelkedő keratotikus szegéllyel bíró barnásvörös vagy livid, hyperaemiás papulák, plakkok jelenléte (2). A kórképnek több

Levelező szerző: Kun Edina dr.

e-mail cím: kunedina1985@gmail.com

klinikai variánsa ismert, melyek lokalizált vagy generalizált tünetekkel járhatnak. Hat fő klinikai típust különböztünk meg: a disszeminált superficiális aktinikus prokeratosist (DSAP), a disszeminált superficiális porokeratosist (DSP), a porokeratosist Mibelli-t, a lineáris porokeratosist, a porokeratosist plantaris palmaris et disseminata-t (PPPD), valamint a punktált porokeratosist (3). A fentiek közül leggyakoribb a disszeminált superficiális aktinikus forma.

Esetismertetés

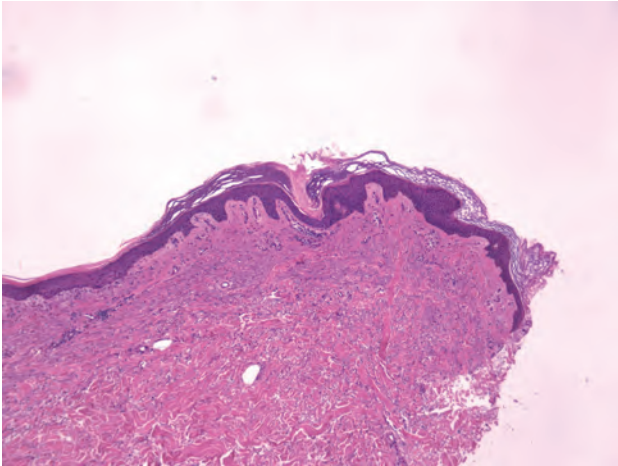
Egy 85 éves, hypertonia, 2-es típusú diabetes mellitus és krónikus veseelégtelenség miatt belgyógyászatban gondozott nőbeteg egy éve fennálló, lábszárakra lokalizálódó, viszkető bőrelváltozások miatt kereste fel Klinikánkat. Anamnézisében krónikus napfény expozíció szerepelt. Első vizsgálatkor mindkét lábszár hajlító és feszítő felszínén hyperaemiás, centrálisan világosabb, atrophias, éles szélű, kiemelkedő szegéllyel bíró, helyenként erodált 1-2 cm-es papulák, plakkok, valamint mindkét lábszáron térd magasságáig terjedő indurált oedema, kifejezett vénatágulatok voltak megfigyelhetők (1.a és 1.b ábra). A klinikai tünetek alapján differenciál diagnosztikailag multiplex aktinikus keratosis, macularis keratosis seborrhoica, psoriasis guttata, pityriasis rosea, nummularis dermatitis, tinea corporis és lichen planus is felvetődött a porokeratosist mellett. Szövet-tani vizsgálatra került sor, melynek során a kissé vékonyabb, elsimult basalis sejtsorral jellemezhető, megtartott rétegezetségű hám egy pontján a resectiós szél közelében cornoid lamellának megfelelő parakeratotikus sejtekből álló oszlop volt látható, valamint a dermisben ennek szomszédságában lymphocytás, histiocytás infiltráció. Sorozatmetszeteken a parakeratosist a bőrészlet más területein is jelen volt (2.a és 2.b ábra). A klinikai kép és szövettan alapján betegünkönél disszeminált superficiális aktinikus porokeratosist (DSAP-t) diagnosztizáltunk. A nőbeteg korát, alapbetegségeit, a tünetek lokalizációját figyelembe véve a fennálló krónikus vénás elégtelenség komplex kezelése mellett lokális szteroid, valamint emolliens kezelést kezdtünk, a fényvédelem szükségességére páciensünk figyelmét felhívtuk. A 4 hónapos kontroll során a bőrtünetek egyértelműen halványodtak, új tünet nem jelentkezett, a lábszári oedema is csökkent (3.a és 3.b ábra). Valószínűleg a kedvező eredményekhez a keringés javulása, az oedema csökkenése is hozzájárulhatott. Mivel ismert az esetleges malignus transzformáció lehetősége, betegünk követése félévente rendszeresen történik. A kontroll vizsgálatok a fennálló krónikus vénás elégtelenség miatt is szükségesek.



1.a és 1.b ábra

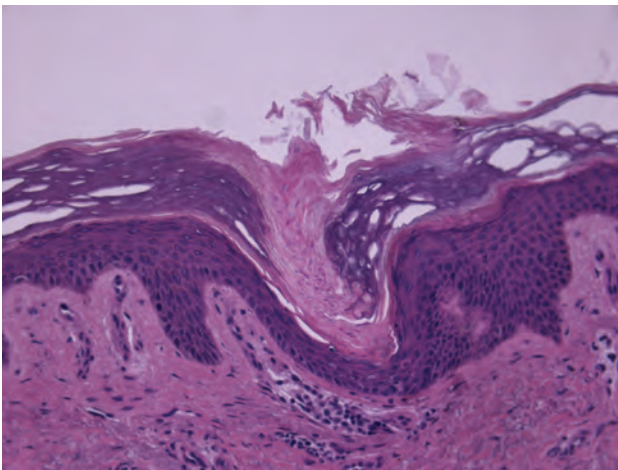
Felvételi státusz

Disszeminált superficiális aktinikus porokeratosist típusos klinikai képe az alsó végtagon.



2.a ábra

Disszeminált superficiális aktinikus porokeratosis
szöveti képe a jellegzetes cornoid lamellával
(HE, 50X)



2.b ábra

Disszeminált superficiális aktinikus porokeratosis
szöveti képe a jellegzetes cornoid lamellával
(HE, 200X)



a



b

3.a és 3.b ábra

Státusz 4 hónappal a kezelés megkezdése után
Lokális kezelés alkalmazását követően a DSAP tünetei
csaknem regrediáltak

Megbeszélés

A porokeratosisek klinikai típusai

A porokeratosisek leggyakoribb klinikai típusa a diszszeminált superficiális aktinikus porokeratosis (DSAP), mely általában a 3-4. évtizedben jelentkezik, nőknél gyakrabban fordul elő, az ausztrál lakosságban magasabb incidenciájú. A betegek anamnézisében jellemző a többszöri fényexpozíció, illetve a mesterséges UV sugárzás. Az atrophias centrumú, erythemás vagy barnás plakkok széli része ennél a formánál kevésbé kiemelkedő, a tünetek bilaterálisak, szimmetrikusak, leggyakrabban a végtagok extensor felszínén, valamint a vállakon, háton, ritkábban az arcon figyelhetők meg, a tenyerek, talpak megkíméltek. A bőrléziók ritkán járnak szubjektív tünetekkel, de viszketés, égő érzés előfordulhat. A diszszeminált superficiális porokeratosis (DSP) klinikai képe a DSAP-hoz nagyon hasonló, ellenben a tünetek a fénynek nem kitett helyeken is jelentkezhetnek, a tenyéri-talpi régió típusosan ennél a formánál is tünetmentes. A DSP leginkább gyermekkorban kezdődik, az 5-10. életévben (2). Az irodalomban külön entitásként szerepel az eruptív diszszeminált porokeratosis is, mely egy idősebb korban, hevenyen induló, kifejezetten viszkető tünetekkel járó, férfi dominanciát mutató típus. Hátterében gyakran immunosuppresszió, illetve belszervi malignitás áll (4). A második leggyakoribb klinikai forma a porokeratosis Mibelli, mely jellemzően gyermekkorban manifesztálódik, férfiakban gyakoribb. A tünetek általában egy végtagon jelentkeznek egy lassan növekvő papulával, mely akár több centiméteres plakká is nőhet. Előfordul egyéb lokalizáció, valamint multiplex megjelenés is. A léziók centrális része hypo- vagy hyperpigmentált, atrophias vagy hyperkeratotikus is lehet, szegélyük dominánsabb, abban centrális barázda jellemző. A 10-20 centiméteres plakkokat külön terminológiával „giant porokeratosisként” említik (5). A lineáris porokeratosis egy ritkább, női dominanciájú forma, mely lokalizált vagy generalizált lehet. Tünetei általában csecsemő, illetve kisgyermekkorban kezdődnek a Blaschko vonalak mentén. Lokalizált esetben egy végtagon vagy a törzsön unilaterálisan látunk bőrtüneteket. A porokeratosis Mibelli-hez hasonlóan a plakkok szegélye kifejezett, benne centrális barázda szintén megfigyelhető (6). Ritka variánsnak számít a porokeratosis plantaris palmaris et disseminata (PPPD) is, mely leggyakrabban serdülőkorban, illetve fiatal felnőttkorban jelentkezik. Ezt a típust férfiakban gyakrabban írták le. A kezdeti klinikai képet a tenyereken, talpakon lévő maculák, plakkok alkotják, melyek atrophias centrumúak, a porokeratosis Mibelli-vel, illetve a lineáris porokeratosissal szemben szegélyük kevésbé előemelkedő. A tenyéri, talpi lokalizáció mellett előfordul törzsi, végtagi vagy akár nyálkahártya, illetve körömérintettség is (7). Külön altípusként említik a porokeratosis punctate-t, mely felnőttkorban indul, jellemző a multiplex, néhány milliméteres keratotikus léziók jelenléte a tenyéri, talpi régióban. Egyes szerzők ezt a PPPD egy variánsaként tartják számon (8). Az irodalomban a fenti

fő típusokon kívül számos ritkább formát említenek, mint például a bullosus vagy pustulosus porokeratosist. A porokeratosis ptychotropica vagy verrucosus porokeratosis jellemzően férfiaknál fordul elő, a fartájékon vagy genitális régióban jelentkezik psoriasiform plakkok formájában (9). A follicularis porokeratosis esetén a szövettani vizsgálat során látott cornoid lamella kizárólagosan a folliculusok kivezető nyílásánál figyelhető meg (10). A jellegzetes bőrtünet syndroma részjelensége is lehet. A CDAGS syndroma esetén craniosynostosis és clavícula hypoplasia (C), kutacsok záródási zavara, koponyadefektus: delayed closure of the fontanel (D), analis malformációk (A), genitourinális malformációk (G) és a bőrléziók: skin eruptions (S) figyelhetőek meg. A kórképet eddig 10 esetben írták le az irodalomban, autoszomális recesszív öröklésmentet figyeltek meg, pontos molekuláris háttere egyelőre nem ismert (11).

A porokeratosisek pathomechanizmusa

A porokeratosisek multifaktoriális eredetűek, pathogenezisük nem teljesen tisztázott. A mutáns epidermalis keratinocita klónok klonális expanziójának hátterében az immunsurveillance csökkenése valószínűsíthető (2). Kialakulásukban egyrészt genetikai tényezőknek van szerepük. Kutatások öröklődő és sporadikusan előforduló génmutációk előfordulását igazolták. A leggyakoribb klinikai variáns, a DSAP, valamint a PPPD, a punktált porokeratosis, a porokeratosis Mibelli és a DSP egyes eseteiben például autoszomális domináns öröklésmentet írtak le, a porokeratosisek lokalizált formáinál, mint a porokeratosis Mibelli és a lineáris porokeratosis mozaicizmus is állhat a háttérben. A DSAP vonatkozásában egyre több génlocus érintettségét vetik fel, melyek mutációja az abnormalis keratinocyták klonális proliferációjához vezet. Vizsgálatok számos gént azonosítottak már a betegség hátterében, többek között a SART3, SSH1, SLC17A9 gén mutációit figyelték meg. Az utóbbi időben a mevalonate kinase útvonal génjeinek oki szerepére hívják fel a figyelmet, mely a calcium indukálta keratinocita differenciációban, valamint az apoptosis szabályozásában is szerepet játszik (12, 13). Az egyes klinikai típusokban észlelt fénynek kitett helyekre való lokalizáció az UV sugárzás pathogenetikai szerepére utal. Az irodalomban NB-UVB terápia hosszú távú alkalmazása kapcsán is leírták porokeratosis megjelenését psoriasisos betegben (14). Több szerző gyógyszerek provokáló szerepét is valószínűsíti. Porokeratosis Mibelli tüneteinek progresszióját észlelték például benzilhydrochlorothiazid alkalmazása kapcsán (15). Emellett a furosemide, hidroxürea, egyes antibiotikumok, TNF alpha inhibitorok, lokális szteroid terápia kiváltó szerepét is feltételezték. Immunosuppresszív gyógyszerek, például szisztémás szteroid terápia vagy egyéb okból kialakuló immundeficiencia is növelhetik a betegség kialakulásának esélyét, melyek leginkább porokeratosis Mibelli és DSP típus kialakulására hajlamosítanak. Vesetranszplantációt követően, HIV infekcióban, lymphomában, leukémiában, diabetesben, egyes gyulladásozó és autoimmun betegségek-

ben szenvedőkben is észlelték a kórkép megjelenését (2). Több esetben megfigyelték, hogy az immunszuppresszív kezelés elhagyása után a tünetek regrediálhatnak (16). Az eruptív disszeminált porokeratosis szolid tumorokkal való társulásáról is számos esetet közöltek, leggyakrabban máj, hasnyálmirigy és egyéb gastrointestinalis malignitásban szenvedő betegekről olvashatunk (17). Egyes cikkek radioterápia, májbetegségek, Crohn betegség, egyéb infekciók, trauma oki szerepét is feltételezik (2).

A porokeratosisok diagnózisa, szövettana, differenciál diagnosztikája

A porokeratosisok diagnózisa elsősorban a klinikai kép alapján történik. A fent említett plakkok széli előemelkedő része szükség esetén különböző festékek (pl. povidone-iodid) alkalmazásával még látványosabbá tehető. Nem típusos klinikum vagy malignitás gyanúja esetén biopszia válhat szükségessé, melynek során figyelniük kell rá, hogy a lézió széli része is kivételre kerüljön, így a jellegzetes-

Klinikai altípusok	Differenciál diagnosztikailag szóba jövő főbb kórképek
Disszeminált superficiális aktinikus porokeratosis (DSAP)	multiplex aktinikus keratosis, keratosis seborrhoica, psoriasis guttata, pityriasis rosea, nummularis dermatitis, tinea corporis, lichen planus
Disszeminált superficiális porokeratosis (DSP)	DSAP-val megegyező
Porokeratosis Mibelli	Mo. Bowen, spinocellularis carcinoma, melanoma malignum, lichen planus annulare, psoriasis, tinea corporis, granuloma annulare, sarcoidosis, aktinikus keratosis, keratosis seborrhoica, elastosis perforans serpinginosa, naevus comedonicus, lupus vulgaris, discoid lupus erythematosus (arci lokalizáció)
Porokeratosis plantaris palmaris et disseminata (PPPD)	palmoplantaris keratoderma, arzénkeratosis, Cowden syndroma, naevoid basalsejtes carcinoma syndroma, verruca plantaris, Morbus Darier
Lineáris porokeratosis	linearis verruca, lichen striatus, linearis verrucosus epidermal naevus, porokeratotic eccrine ostial and dermal duct naevus (PEODDN)
Porokeratosis punctate	PPPD-vel megegyező
Porokeratosis ptychotropica	psoriasis inversa, kontakt dermatitis, intertrigo, Darier kór, Hailey-Hailey betegség, erythema necroticans migrans, acrodermatitis enteropathica

1. táblázat

A porokeratosisok differenciál diagnosztikája

ségek jobban megfigyelhetők. A szövettani képben általánosságban típusos a cornoid lamella jelenléte, mely klinikailag a plakk szegélyének felel meg. Mint fentebb már említettük, a porokeratosis elnevezés arra utal, hogy ezek a speciális struktúrák esetenként a verejtmirigyek, illetve a szőrtüszők kivezető nyílásánál (pórus) figyelhetők meg. A cornoid lamella egy parakeratotikus, azaz magot tartalmazó sejtekből álló oszlop a stratum corneumban, mely az epidermisbe nyomódik, alatta a stratum granulosum elvékonyodása vagy hiánya is megfigyelhető, a tüskés rétegben dyskeratotikus vagy vakuolizált keratinocyták láthatók. A dermisben lymphocytás, histiocytás infiltráció, dilatált kapillárisok jellemzők, valamint egyes esetekben eosinophil sejteket, amiloid depositumokat, melanocyt hyperplasiát, dermalis melanophagokat is észleltek. A léziók centrális részén az epidermis elvékonyodhat, enyhe orthohyperkeratosis is lehet. A szövettani kép segítséget nyújthat a különböző klinikai altípusok elkülönítésében is. Lineáris porokeratosisban, illetve porokeratosis ptychotropica esetén például multiplex cornoid lamellákat látunk, míg porokeratosis Mibelli esetén ez perifériás megjelenésű. Mibelli típusnál a parakeratotikus sejtekből álló oszlop mélyebben depresszálódik az epidermisbe, DSAP-ban pedig kevesebb cornoid lamella látható, melyeket atrophias epidermis választ el, valamint kifejezett lichenoid jellegű superficiális perivascularis gyulladással infiltráció van. Megemlítendő, hogy a cornoid lamella nem csak porokeratosisban lehet jelen, hanem előfordul például aktinikus és seborrhoeás keratosisban, vírusos szemölcsökben, vagy akár basocellularis és spinocellularis carcinomában is (2, 9, 18). A diagnózis felállítását segítheti a dermatoscopia is. A lézió perifériáján egy fehér sáv figyelhető meg, melyben centrálisan (egyszeres vagy kettőzött) barna vonal látható, melyek a parakeratotikus oszlopnak és az acanthoticus epithelnek felelnek meg. A plakkok centrális része barna vagy fehéres, akár hegszerű terület formájában látható. A perifériás vörös globulusok az epidermis alatti tágult kapillárisokat jelezhetik (19). A laborvizsgálat nem specifikus, esetenként a háttérben álló immunuszuppresszióra, malignitásra hívhatja fel a figyelmet. A differenciál diagnosztikát tekintve a porokeratosisok különböző típusait számos kórkeptől kell elkülönítenünk (2, 3, 5, 8, 9), melyek közül a legfontosabbakat táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat).

A porokeratosisok kezelése

A porokeratosisok gyakran terápia rezisztensek, lokális, szisztémás kezelés, illetve különböző sebészeti beavatkozások is választhatók. A különböző terápiás lehetőségeket egyéni szempontok alapján kell mérlegelnünk. Figyelembe kell vennünk a klinikai típust, a tünetek lokalizációját, kiterjedését, a betegek panaszait, igényeit, az esetleges mellékhatásokat, de szem előtt kell tartanunk a malignus transzformáció lehetőségét is. Minden betegnél fontos a fényvédelem a daganatos elfajulás lehetősége miatt. Emolliens kezelés szintén általánosságban javasolható, mivel a szubjektív tünetek csökkentésében szerepük lehet.

A helyi kezeléseket tekintve számos irodalmi adat támasztja alá az 5-fluorouracil és az imiquimod hatékonyságát a porokeratosis összes klinikai altípusára vonatkozóan. Az 5-FU esetén eltérő adagolási sémákról olvashatunk, 0,5-5%-os koncentrációban adták, akár naponta 1-2-szer vagy heti néhány alkalommal. Az 5 %-os imiquimodot napi egyszer, 3-7 nap/hét gyakorisággal javasolják. Mindkét kezelést az intenzív gyulladással válasz eléréséig kell folytatni, mely általában néhány hét után jelentkezik. A kezelés során mindkét szernél kifejezett inflammáció, bőriritáció alakul ki először, amiről a beteget a kezelés előtt fel kell világosítani, néha hegeseledést, hypopigmentációt is észleltek (2, 20, 21, 22, 23). Javasolható helyi retinoid, illetve D vitamin analóg is, melyek kevésbé irritáló hatásúak, de általában hosszabb kezelést tesznek szükségessé. A lokális retinoidok közül 0,05 %-os, valamint 0,1%-os tretinoinnal, valamint tazarotene-nel, adapalennel értek el sikereket lineáris porokeratosisban és DSAP-ban (23, 24). A D vitamin analógok vonatkozásában tacalcitollal, calcipotriollal (0,005%) figyeltek meg hatékonyságot leginkább DSAP esetén néhány hónapos alkalmazást követően (2, 23). A calcineurin inhibitorok közül a 0,1%-os tacrolimus betamethasonnal való kombinációjának eredményességéről számoltak be lineáris porokeratosisban szenvedő betegnél (25). Sikeresnek találták a 3%-os diclofenac alkalmazását is DSAP, illetve genitális porokeratosis egyes eseteiben, mely napi 2-szer javasolható 3-6 hónapig (23, 26). A 0,015 % és 0,05%-os ingenol mebutate porokeratosis Mibelli és DSAP esetén tűnik ígéretesnek. További lehetőség keratolitikus hatású szerek pl. szalicilsav, valamint a lokális szteroidok alkalmazása. Sikertelenség esetén az egyes helyi kezelések kombinációja ajánlható (23, 29, 30, 31). A sebészeti modalitások közül dermabrasio, curettage, excisio jöhet szóba, emellett cryoterápia is eredményes lehet. Egy közleményben 20 másodperces, -32 °C- on történő fagyasztás egyszeri alkalmazását követően a bőrtünetek 80%-nak regresszióját észlelték 4 héttel a beavatkozás után disszeminált superficiális aktinikus porokeratosisban szenvedő 7 betegnél, majd a kezelést ismételve 100%-os remissziót figyeltek meg (32). Mivel a fenti terápiákat alkalmazva számolnunk kell a szövődeményekkel (hegeseledés, pigmenteltérések), így általában ezek kevés, kisebb méretű léziók esetén javasolhatók. Néhány betegnél a fotodinamikus kezelés javította a bőrtüneteket, de ezzel kapcsolatban ellentmondásos az irodalom. Látványos javulást értek el lineáris és disszeminált superficiális aktinikus porokeratosisban abban az esetben amikor fotoszenzibilizáló anyagként metil-aminolevulinátot alkalmaztak, majd az előkezelt területet vörös fényel sugarazták be (33, 34, 35). Egyre elterjedtebben használják a lézereket is a porokeratosisok terápiájában. Kedvező eredményeket közöltek Q- kapcsolt rubin lézer, CO2 lézer, Erbium és Neodymium YAG lézer, frakcionált 1927 nm-es thulium fiber lézer, pulzáló festéklézer, valamint frakcionált fototermodolízis alkalmazásával (23, 34, 36, 37, 39, 40). A fentiekén túl egy esetben sikeres kezeléstről írnak egy DSAP-ban szenvedő betegnél röntgensugárzás használatáról is (41).

A szisztémás kezelést illetően a retinoidok adásával vannak tapasztalatok, de a mellékhatásokat figyelembe véve ezt súlyosabb tünetek esetén javasolják. Isotretinoin és acitretin hatékonyságáról is beszámoltak csaknem az összes fő klinikai típusban. Megemlítendő azonban, hogy a gyógyszert elhagyva gyakran a betegség recidíváját figyelték meg, sőt esetenként a terápiás periódusban is rosszabbodtak a bőrtünetek. Az acitretin általában javasolt dózisa 0,5 mg/kg/nap vagy 30 mg/nap, melyet akár 5-7 hónapig is folytattak. Egyes szerzők a malignus átalakulás késleltetését is összefüggésbe hozzák a szisztémás retinoid terápiával (42, 43, 44).

A porokeratosisek prognózisa, követés

A porokeratosisek általában jó prognózisúak, esetenként spontán regressziót is észleltek, de malignus transzformáció 7,5-11%-ban előfordul, melyben a p53 overexpressziójának lehet szerepe. Rizikótényezőnek tekinthető a tumoros átalakulás vonatkozásában a páciens magasabb életkora, a tünetek végtagi lokalizációja, multiplex jellege, nagyobb mérete, valamint hosszabb idejű fennállása is. A porokeratosisek kivételével minden fő klinikai típusnál észlelték már daganat kialakulását, de leggyakrabban lineáris és „giant” porokeratosisekben fordult elő. Legtöbb esetben laphámcarcinoma került leírásra, mely néhány betegnél metasztázist is adott, emellett ritkábban basocellularis carcinomát és Bowen kórt diagnosztizáltak. Néhány esetben porokeratosisek talaján kialakuló melanoma malignumot is feltételeztek. A fentiek ellenére rutinszerű sebészi eltávolítás a legtöbb esetben nem javasolható, de kiemelten fontos a fényvédelem, a követés, valamint a betegedukáció, melynek során ismertetnünk kell a páciensekkel a daganatos elfajulás esetleges jeleit (ulceráció, nodularitás, vérzés, induratio, rapid növekedés). Az ellenőrzés gyakoriságát egyéni szempontok alapján kell megválasztani, figyelembe kell venni a bőrtípust, fénykárosodás mértékét, immunszuppressziót okozó tényezőket, valamint a korábbi tumoros anamnézist (2, 44, 45, 46, 47).

Összefoglalás

Az elszarusodási zavarok csoportjába tartozó porokeratosiseknek számos klinikai megjelenési formája van. A klinikai altípusok ismerete fontos a differenciál diagnózis szempontjából. Sok esetben szövettani vizsgálat is szükséges a pontos diagnózis felállításához, mely a hatékony kezelés szempontjából is alapvető. A malignus transzformáció lehetősége miatt a betegek rendszeres ellenőrzése szükséges. A porokeratosisek kezelésének megválasztásánál mindenképpen mérlegelni kell a beteg általános állapotát, korát, alapbetegégeit is. Idős, nehezen mozgó betegnél olyan készítményeket, melyek kifejezett gyulladást váltanak ki és a tünetmentes területet is irritálhatják, első választásként nem javasolt alkalmazni. Ezen esetekben szteroid, calcineurin inhibitor vagy szalicilsav tartalmú készítmények vagy kombinációban történő alkalmazásuk

javasolt, a kifejezetten megvastagodott plakkok területén cryoterápia jól tolerálható. Terápia rezisztens esetekben, vagy egyébként jó általános állapotú egyéneknél javasolhatjuk az intenzívebb, nagyobb helyi reakciót kiváltó készítményeket vagy szisztémás kezeléseket.

Köszönetnyilvánítás

A munkát a GINOP-2.3.2-15-2016-00020 TUMORDNS és GINOP-2.3.2-15-2016-00048-STAY ALIVE, OTKA K112336, K132193 pályázatok támogatták. Köszönet Dr. Veres Imrénének a Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék munkatársának a szövettani metszetek feldolgozásáért.

IRODALOM

- Savitha SA, Sacchidanand SA, Gowda SK.: Misnomers in dermatology: an update. *Indian J Dermatol.* (2013) 58(6), 467-474.
- Kanitakis J.: Porokeratosisek: an update of clinical, aetiopathogenic and therapeutic features. *Eur J Dermatol.* (2014) 24(5), 533-544.
- Chao-Ying GU, Cheng-Feng Zhang, Lian-Jun Chen és mtsai.: Clinical analysis and etiology of porokeratosisek. *Exp Ther Med.* (2014) 8(3), 737-741.
- Shoimer I, Robertson LH, Storwick G és mtsai.: Eruptive disseminated porokeratosisek: a new classification system. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 71(2), 398-400.
- Ferreira FR, Santos LD, Tagliarini FA és mtsai.: Porokeratosisek of Mibelli - literature review and a case report. *An Bras Dermatol.* (2013) 88(6), 179-182.
- Lorenz GE, Ritter SE.: Linear porokeratosisek: A case report and review of the literature. *Cutis* (2008) 81(6), 479-483.
- Hartman R, Mandal R, Sanchez M és mtsai.: Porokeratosisek plantaris, palmaris, et disseminata. *Dermatol Online J.* (2010) 16(11), 22.
- Lanka P, Lanka LR, Manivachagam D.: Punctate porokeratosisek palmaris et plantaris. *Indian J Dermatol.* (2015) 60(3), 284-286.
- Tóth Béla, Hársing Judit, Marschalkó Márta és mtsai.: Porokeratosisek ptychotropica (verrucosus porokeratosisek). *BVSZ* (2015) 91, 45-47.
- Sud A, Shipman AR, Odeke M és mtsai.: Follicular porokeratosisek: four new cases. *Clin Exp Dermatol.* (2017) 42(8), 881-886.
- Pastrana-Ayala R, Pena-Castro GL, Valencia-Herrera AM és mtsai.: Craniosynostosis, delayed closure of the fontanelle, anal, genitourinary, and skin abnormalities (CDAGS syndrome): first report in a Mexican patient and review of the literature. *Int J Dermatol.* (2017) 56(4), 435-439.
- Li X, Zhou Q, Zhu L és mtsai.: Analysis of clinical and genetic features of nine patients with disseminated superficial actinic porokeratosisek. *Chinese journal of medical genetics.* (2017) 34 (4), 481-485.
- Zhang SQ, Jiang T, Li M és mtsai.: Exome sequencing identifies MVK mutations in disseminated superficial actinic porokeratosisek. *Nat Genet.* (2012) 44(10), 1156-1160.
- Sim CY, Shin JY, Lee SY és mtsai.: Disseminated superficial actinic porokeratosisek in a patient with psoriasis, after Long-Term Narrowband Ultraviolet B Phototherapy. *Ann Dermatol.* (2018) 30(2), 211-213.
- Inamoto N, Watanabe T, Nakamura K.: Porokeratosisek of Mibelli: benzylhydrochlorothiazide-induced new lesions accompanied by eosinophilic spongiosis. *J Am Acad Dermatol.* (1984) 11 (2 2), 357-361.
- Gilead L, Guberman D, Zlotogorski A és mtsai.: Immunosuppression-induced porokeratosisek of Mibelli: Complete regression of lesions cessation of immunosuppressive therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (1995) 5(2), 170-172.
- Schena D, Papagrigroraki A, Frigo A és mtsai.: Eruptive disseminated porokeratosisek associated with internal malignancies: a case report. *Cutis.* (2010) 85(3), 156-159.
- James W. Patterson: *Weedon's skin pathology.* 4th ed. London: Elsevier Health Sciences; (2015) 299-301.
- Ankad BS, Savitha LB.: *Dermoscopy Picks Porokeratosisek:*

- A case report. *Austin J Dermatol.* (2016) 3(4), 1061.
20. McDonald SG, Peterka ES.: Porokeratosis (Mibelli): treatment with topical 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* (1983) 8(1), 107.
 21. Goncalves JC.: Fluorouracil ointment treatment of porokeratosis of Mibelli. *Arch Dermatol.* (1973) 108(1), 131-132.
 22. Riad H, Mansour K, Al Sada H és mtsai.: Disseminated superficial actinic porokeratosis on the face treated with imiquimod 5% cream. *Case Rep Dermatol.* (2013) 5, 283-289.
 23. Thomaidou E, Katz M, Leibovici V.: Two cases of disseminated superficial porokeratosis (DSAP) and treatment literature review. *Our Dermatol Online.* (2018) 9 (3), 241-248.
 24. Grover C, Goel A, Nanda S és mtsai.: A case of extensive linear porokeratosis with evaluation of topical tretinoin versus 5-fluorouracil as treatment modalities. *J Dermatol.* (2005) 32(12), 1000-1004.
 25. Ashley C.Parks, Kelly J. Conor, Cheryl A Armstrong: Long-term clearance of linear porokeratosis with tacrolimus 0,1 % ointment. *JAMA Dermatol.* (2014) 150 (2), 194-196.
 26. Marks S, Varma R, Cantrell W és mtsai.: Diclofenac sodium 3 % gel as a potential treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23 (1), 42-45.
 27. Anderson I, Routt ET, Jim On SC.: Disseminated superficial actinic porokeratosis treated with ingenol mebutate gel 0,05. *Cutis.* (2017) 99(3), 36-39.
 28. Kindem S, Serra-Guillén C, Sorní G. és mtsai.: Treatment of porokeratosis of Mibelli with ingenol mebutate: a possible new therapeutic option. *JAMA Dermatol.* (2015) 151(1), 85-86.
 29. Tchernev G, Chokoeva AA, Ivanova B és mtsai.: Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP): significant improvement after local administration of calcipotriol/betamethasone gel? *Wien Med Wochenschr.* (2017) 167(3-4), 85-88.
 30. Nakamura Y, Yamaguchi M, Nakamura A és mtsai.: Calcipotriol and adapalene therapy for disseminated superficial actinic porokeratosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2014) 80(4), 373-374.
 31. Venkatarajan S, LeLeux TM, Yang D és mtsai.: Porokeratosis of Mibelli: Successful treatment with 5 percent topical imiquimod and topical 5 percent 5-fluorouracil. *Dermatol Online J.* (2010) 16(12), 10.
 32. Schmook T, Kraft J, Ulrich C és mtsai.: Disseminated superficial actinic porokeratosis: Report of 7 patients successfully treated with cryotherapy. *JAAD.* (2005) 52(3), 159.
 33. Aird GA, Sitenga JL, Nguyen AH és mtsai.: Light and laser treatment modalities for disseminated actinic porokeratosis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* (2017) 32(4), 945-952.
 34. Kim HS, Baek JH, Park YM és mtsai.: Photodynamic therapy combined with CO2 laser vaporization on disseminated superficial actinic porokeratosis: a report of 2 cases on the face. *Ann Dermatol.* (2011) 23(2), 211-213.
 35. García-Navarro X, Garcés JR, Baselga E és mtsai.: Linear porokeratosis excellent response to photodynamic therapy. *Arch Dermatol.* (2009) 14(5), 526-527.
 36. Lolis MS, Marmur ES.: Treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP) with the Q-switched ruby laser. *J Cosmet Laser Ther.* (2008) 10(2), 124-127.
 37. Liu HT.: Treatment of lichen amyloidosis (LA) and disseminated superficial porokeratosis (DSP) with frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg.* (2000) 26(10), 958-962.
 38. Rosenblum J, Roenigk HH Jr.: Erbium laser for treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis. *Dermatol surg.* (2013) 39(10), 1543-1545.
 39. Ross NA, Rosenbaum LE, Saedi N és mtsai.: Disseminated superficial actinic porokeratosis improved with fractional 1927-nm laser treatments. *J Cosmet Laser Ther.* (2016) 18(1), 53-55.
 40. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH és mtsai.: Fractional photothermolysis: a novel treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis. *Arch Dermatol.* (2007) 143(11), 1450-1452.
 41. Ricci C, Rosset A, Panizzon RG.: Bullous and pruritic variant of disseminated superficial actinic porokeratosis successful treatment with Grenz rays. *Dermatol.* (1999) 199(4), 328-331.
 42. Garg T, Ramchander T, Varghese B és mtsai.: Generalized linear porokeratosis: a rare entity with excellent response to acitretin. *Dermatol Online J.* (2011) 17(5), 3.
 43. Uusküla A, Erm T.: Disseminated giant hyperkeratotic porokeratosis and treatment with acitretin: a case report. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95(2), 241-242.
 44. Seishima M, Izumi T, Oyama Z és mtsai.: Squamous cell carcinoma arising from lesions of porokeratosis palmaris et plantaris disseminata. *Eur J Dermatol.* (2000) 10(6), 478-480.
 45. Lee HR, Han TY, Son S-J és mtsai.: Squamous cell carcinoma developing within lesions of disseminated superficial actinic porokeratosis. *Ann Dermatol.* (2011) 23(4), 536-538.
 46. Ehsani AH, Shakoei S, Ranjbar M.: Giant porokeratosis of Mibelli with squamous cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2014) 80(1), 96.
 47. Lopes LN, Gouveia AI, Soares-Almeida L és mtsai.: Porokeratosis and malignant melanoma: A causal or incidental association? *Indian Dermatol Online J.* (2015) 6(6), 451-452.

Érkezett: 2019.09.16.

Közlésre elfogadva: 2019.10.16.

In memoriam Dr. Raffay István főorvos



Szinte észrevétlenül, csak családja, barátai, volt kollegái és betegei aggódó szeretetétől kísérve távozott körünkből egy igazi humánus orvos, aki emberségesen, szerényen és odaadóan végezte évtizedeken át munkáját.

Dr. Raffay István 1944. 04. 07-én született Pécsudvardon. Középiskolai tanulmányait a Pécsi Nagy Lajos gimnáziumban végezte, ahol 1962-ben érettségizett. 1962-ben felvételt nyert a Pécsi Orvostudományi Egyetemre, ahol 1968-ban általános orvosi diplomát szerzett. Ezután a Pécsi Bőrklínika helyezettével, ahol 1971-ben megszerezte megabőrésnemi gyógyász szakképesítést. A klínikán egyetemi gyakornokként, majd tanársegédként dolgozott 1982 végéig. Dermato-virológiai tárgyú kutatást folytatott, amely keretében az Országos Közegészségügyi Intézet Virológiai Laboratóriumában is eltöltött három hónapot. 1974-ben rövidebb tanulmányúton vett részt a Berlini Charité bőrklinikáján.

Szakmai életének jelentős fordulópontját 1983 jelentette, amikor pályázat útján kinevezést nyert az újonnan induló veszprémi megyei kórház bőrgyógyászati osztályának ve-

zetésére, amelyet nyugdíjazásáig, 2005-ig látott el. Feladata volt a 40 ágyas osztály működésének beindítása, a szakmai feltételek, felszerelések beszerzésének menedzselése, a szakdolgozók kiképzése. A későbbiekben bekapcsolódott az orvostanhallgatók gyakorlati oktatásába, a szakorvosok képzésébe. 15 kollega szerzett szakképesítést mellette, akik a gyakorlati idejüket Veszprémben töltötték.

Igényes volt szakmai munkájára, rendszeresen képezte magát, mind a hazai, mind a nemzetközi fórumokon. Több regionális bőrgyógyászati fórumot is rendezett. Elérte, hogy osztályán klinikai vizsgálatok folyhassanak, de volt ideje és energiája a házi orvosok részére is, akiknek akkreditált tanfolyamokat szervezett. A lakosság felé több tudományos ismeretterjesztő cikket írt a Veszprémi Naplóban. Bőrgyógyász szakfelügyelő főorvosként kezdetben Veszprém Megyében, majd később ellátta a Közép-Dunántúli Régióban is a szakfelügyeletet.

Rendkívüli szerénysége háttérben komoly klinikai tudás, tapasztalat és megfontoltság húzódott. Előzékenysége, udvariassága nem ismert határokat, ugyanígy segítőkészsége sem, amely munkatársai, betegei, ill. a többi ember felé irányult. Szabadságát is többször a betegnek és a kollegáinak segítésére áldozta. Felejthetetlen volt az a szokása, hogy többször is elnézést kért, jöllehet nem bántott meg senkit. Nagyon szerette a természetet. Vadász volt de, tevékenysége túlnyomó részben a vadkár elhárításban, a vetések őrzésében és természet csodálatában nyilvánult meg. Hobbija fotózás volt, témáit a természetből merítette és felvételeiről gyönyörű képeket is készített.

Aktívan részt vett a helyi közéletben, mint a város önkormányzati képviselője és mint egészségügyi bizottsági elnök. Orvosi és közéleti munkásságát számos díjjal ismerték el: „Az egészségügy kiváló dolgozója”, „Kiváló munkáért” miniszteri elismerés, „Csolnoky Ferenc Emlékérem”. Ő kapta meg elsőnek a várostól a „Perlaky díjat” az egészségügyben végzett munkájának elismeréséért.

Dr. Raffay István távoztával egy szerény, kedves, az embereket és szakmáját szerető, a természetért rajongó kollégától búcsúzunk, akinek emlékét megőrizzük szívünkben.

Barátja és utóda:

Török László és Kővágó Levente

HAZAI HÍREK

Az Akadémikusok Gyűlése 2019. május 7-i, zárt ülésén megválasztotta a Magyar Tudományos Akadémia új rendes, levelező, külső és tiszteleti tagjait.

Prof. Dr. Kemény Lajost, az SZTE Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika vezetőjét az **MTA Orvosi Tudományok Osztálya levelező tagjai** közé választották. Az akadémiai székfoglaló előadását 2019. november 13-án az MTA Székház Nagytermében tartotta „Az immunrendszer szerepe gyulladásoos bőrbetegségekben” címmel.

Sok szeretettel gratulál a Szerkesztőség

HAZAI HÍREK

A Semmelweis Egyetem ünnepségén Professor Emerita címben részesült a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika egyetemi tanára, a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle főszerkesztője, **Prof. Dr. Temesvári Erzsébet**.

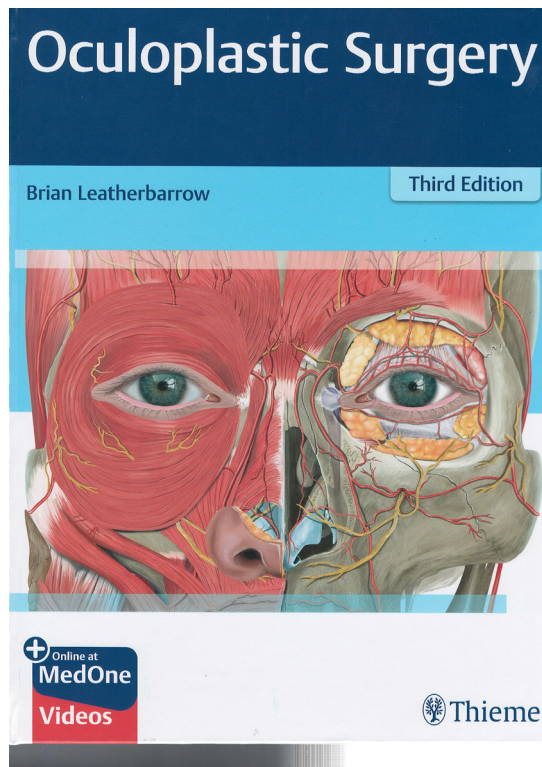
A BVSZ Szerkesztőbizottsága szívből gratulál Főszerkesztő Asszonynak

HAZAI HÍREK

Prof. Dr. Török László nyugdíjba vonulása miatt felmentését kérte a szerkesztőbizottsági tagsági munkájából. Professzor Úr elmúlt évek során végzett munkáját hálásan köszönve további jó egészséget kíván a

Szerkesztőbizottság

KÖNYVISMERTETÉS



Brian Leatherbarrow

Oculoplastic Surgery – Third Edition with Text and Video Guide

Thieme; New York-Stuttgart-Delhi-Rio de Janeiro
2020

ISBN: 978-1-62623-689-9

eISBN: 978-1-62623-799-5

A könyv harmadik kiadását tartjuk kezünkben. Írója, Brian Leatherbarrow 25 év tapasztalatát sűríti ebbe a 700 oldalba, amit különösen értékesnek tartunk, hogy Angliában és az Egyesült Államokban is dolgozott. A tankönyv minden fejezetében érezhetjük azt a logikus, lényegretörő, megoldásorientált tudást, ami a szerző sikeres munkásságához, elégedett pácienseihez hozzájárult.

Az első fejezet a szem és a szemkörnyéki terület alapvető műtéti technikájával foglalkozik, standard metszések, metszésvezetés, érzéstelenítés, műtéti műszer szükségletek ismertetése, majd részletes tájékoztatás következik.

A második fejezet a szemhéjak műtéti megoldásait szemlélteti 250 oldalon keresztül, kivételes részletességgel, pontos magyarázatokkal, rengeteg ábrával és fényképpel.

A következő rész az esztétikai célú beavatkozásokat, kezelési lehetőségeket veszi sorba. Páciensválasztás, fillek, neurotoxin alkalmazási lehetőségei, a különböző műtéti technikák lépésről – lépésre történő leírásai, a lehetséges komplikációk és azok kezelésének lehetőségei mind megtalálhatóak.

A negyedik fejezet az orbita betegségeit, diagnosztikáját, műtéti technikáit részletezi.

Külön fejezet foglalkozik a könnymirigyek sebészetével. A hatodik fejezet a szempótlási lehetőségeket tárgyalja, enucleatio után az implantátum helyének kialakításának, esztétikus és problémamentes beültetésének leírásával.

Az utolsó fejezetben a szemkörnyék traumás sérülései és ezek rekonstrukciója teszik teljessé a tankönyvet.

A könyvhöz egyedi azonosítót kap az olvasó, amely az E-könyv formátumhoz ad hozzáférést. Ezen belül nem csak a komplett tankönyv válik online is elérhetővé, hanem számos rövid lényegre törő, a technikát bemutató videóhoz is hozzáférhetünk. Az online formátum másik előnye, hogy a fejezetek végén megjelenített irodalom jegyzékben az egyes tételekre kattintva azonnal az eredeti forrás elérhetővé válik, így a további kutatás, vagy információ is rögtön elérhető.

Ajánljuk a könyvet minden olyan operatív szakma képviselőjének, akik ezzel az anatómiai régióval találkoznak munkájuk során; szemészeknek, fej-nyak sebészeknek, idegsebészeknek, plasztikai sebészeknek és bőrgyógyászoknak. Előnye a gyakorlatban használható megoldások áttekinthető, érthető leírása. A tankönyv segít az olvasónak megérteni az egyes műtétek fontos lépéseit, elkerülni az operációk buktatóit, sok elégedett pácienssel ajándékozva meg ezzel a különlegesen összetett és bonyolultságában szép területtel foglalkozó operatórt.

dr. Haller Ákos
dr. Pónyai Katinka

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2020

MDT Tavasz rezidens továbbképzés –

Acne-rosacea

Rendezvény időpontja: 2020.03.06.

Helyszín: Janssen Akadémia Budapest

Információ: <https://www.derma.hu>

AAD Annual Meeting 2020

Rendezvény időpontja: 2020.03.20.-24.

Helyszín: Denver, Colorado

Információ:

<https://www.aad.org/member/meetings/am2020>

3. BőrAkadémia és DUDG kongresszus

Rendezvény időpontja: 2020.03.26.-28.

Helyszín: Danubius Helia Hotel, Budapest

Információ: <http://www.boerakademia.hu/>

EADV Spring Symposium 2020

Rendezvény időpontja: 2020.04.30.-05.02.

Helyszín: Porto

Információ: <https://eadvporto2020.org/>

SID 2020 – 78th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2020.05.13.-16.

Helyszín: Scottsdale, Arizona

Információ:

<https://www.sidnet.org/page/FutureMeetings>

MDT Kozmetológiai Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény időpontja: 2020.06.04.-06.

Helyszín: Tudásközpont Pécs, Universitas u. 2/A

Információ: <http://www.eqcongress.hu/kongresszusadat/magyardermatologiaitarsulatxx.kozmetologiaikongresszusa-tovabbkepzoTanfolyam/>

ESDR ANNUAL 50TH Meeting

Rendezvény időpontja: 2020.09.02.-09.05.

Helyszín: Amszterdam

Információ: <http://www.esdr.org/50th-annual-esdr-meeting>

Szegedi Bőrgyógyászati Továbbképző napok

Rendezvény időpontja: 2020.10.08.-10.

Helyszín: Hunguest Hotel Forrás Szeged, Szent-Györgyi A. u. 16-24.

Információ: office.dermatologia@gmail.com /

EADV 29th Congress

Rendezvény időpontja: 2020.10.28.-11.01.

Helyszín: Bécs

Információ: <https://www.eadv.org>

EADV Training courses for residents 2020

Információ: <https://www.eadv.org/eadv-school/list/resident>

Cutaneous Allergy and Contact Dermatitis

Rendezvény időpontja: 2020.03.20.-22.

Helyszín: Brussels

Acne & Rosacea

Rendezvény időpontja: 2020.06.17.-19.

Helyszín: Debrecen

Dermoscopy Summer School

Rendezvény időpontja: 2020.06.29.-07.03.

Helyszín: Thessaloniki

ESDR Summer School: Skin Microbiota

Rendezvény időpontja: 2020.06.29.-07.03.

Helyszín: Lausanne

EADV Training courses for specialists 2019

Információ: <https://www.eadv.org/eadv-school/list/specialist>

Surgery on Cadavers

Rendezvény időpontja: 2020.04.02.-04.

Helyszín: Verona

Botox

Rendezvény időpontja: 2020.05.15.-16.

Helyszín: Athens

Hyperhidrosis management

Rendezvény időpontja: 2020.06.12.-14.

Helyszín: Athens

Dermoscopy Summer School

Rendezvény időpontja: 2020.06.29.-07.03.

Helyszín: Thessaloniki