

B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

96. ÉVFOLYAM • 2020. • 2. SZÁM



**Dr. Schneider Imre egyetemi tanár köszöntése
90. születésnapja alkalmából**

57-110 • 2020. április – ISSN 0006 –7768 (print) • HU ISSN 2064 –261X (online)

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:
Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:
Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:
Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:
Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

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

TARTALOM

96. évf. 2020.2. szám

Gyulai Rolland dr.:

Dr. Schneider Imre egyetemi tanár köszöntése 90. születésnapja alkalmából 59

Battyáni Zita dr., Horváth Gábor dr., Péter Iván dr., Pozsony Margit dr., Puskás Márton dr., Telegdy Enikő dr., Várszegi Dalma dr., Zahorczek Zsófia dr.:

Dr. Schneider Imre egyetemi tanár köszöntése 90. születésnapja alkalmából 60

Lengyel Zsuzsanna dr., Pozsgai Melánia dr., Kádár Zsolt dr., Durkot Patrícia dr., Horváth Zsuzsanna dr., Gyömörei Csaba dr., Gyulai Rolland dr.

Újdonságok a ritka bőrtumorok ellátásában 64

Szabó Zoltán dr., Moezzi Mehdi dr., Hanyecz Anita dr., Rózsa Annamária dr., Szlávicz Eszter dr., Szepes Éva dr., Várszegi Dalma dr., Gyulai Rolland dr.:

A psoriasisához társuló körömtünetek jelentősége 73

Szlávicz Eszter dr., Szabó Zoltán dr., Moezzi Mehdi dr., Szepes Éva dr., Gyulai Rolland dr.:

Candida onychomycosisok felmérése a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikában 80

KAZUISZTIKA

Kinyó Ágnes dr., Hanyecz Anita dr., Lengyel Zsuzsanna dr., Várszegi Dalma dr., Gyömörei Csaba dr., Berki Tímea dr., Gyulai Rolland dr.:

A pemphigusos és pemphigoidos betegek diagnosztikája a pécsi Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán 2013-2019. között 86

TERÁPIA

Kovács L. András dr., Lábodi Éva, Németh Klára dr., Kövesdi Dorottya dr., Gyulai Rolland dr.:

Oxigénterápiák a sebkezelésben 92

Németh Csongor dr., Horváth Zsuzsanna dr., Eszter Szlávicz dr., Csaba Gyömörei dr., Kalmár Nagy Károly dr., Buzás Judit dr., Gyulai Rolland dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:

Scedosporium apiospermum fertőzés kezelése vesetranszplantált betegen 98

Rózsa Annamária dr., Gyulai Rolland dr., Szabó Ilon dr., Dezsőné Siba Krisztina dr., Kappéter Ágnes dr., Sütő Gábor dr.:

HIV fertőzés felnőttkori Still-betegség hátterében 104

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial board:

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

CONTENTS

Vol. 96. N°2. 2020.

Rolland Gyulai:

Laudation of Prof. Dr. Imre Schneider on his 90th Birthday 59

Zita Battyáni, Gábor Horváth, Iván Péter, Margit Pozsony, Márton Puskás, Enikő Telegdy, Dalma Várszeg, Zsófia Zahorcsek:

Laudation of Prof. Dr. Imre Schneider on his 90th Birthday 60

Zsuzsanna Lengyel, Melánia Pozsgai, Zsolt Kádár, Patricia Durkot, Zsuzsanna Horváth, Csaba Gyömörei, Rolland Gyulai:

New management strategies for rare skin tumors 64

Júlia Liza Szabó, Mehdi Moezzi, Anita Hanyecz, Annamária Rózsa, Eszter Szlávicz, Éva Szepes, Dalma Várszegi, Rolland Gyulai:

The clinical significance of nail psoriasis 73

Eszter Szlávicz, Júlia Szabó, Mehdi Moezzi, Éva Szepes, Rolland Gyulai:

Survey of Candida onychomycoses at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs 80

CASE REPORT

Ágnes Kinyó, Anita Hanyecz, Zsuzsanna Lengyel, Dalma Várszegi, Csaba Gyömörei, Tímea Berki, Rolland Gyulai:

Diagnostic methods in pemphigus and pemphigoid between 2013-2019 at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs 86

THERAPY

András L. Kovács, Éva Lábodi, Klára Németh, Dorottya Kövesdi, Rolland Gyulai:

Oxygen therapies for wound healing 92

Csongor Németh, Zsuzsanna Horváth, Szlávicz Eszter, Gyömörei Csaba, Károly Kalmár Nagy, Judit Buzás, Rolland Gyulai,

Zsuzsanna Lengyel:

Treatment of cutaneous Scedosporium apiospermum infection in a renal transplant patient 98

Annamária Rózsa, Rolland Gyulai, Ilona Szabó, Krisztina Dezsőné Siba, Ágnes Kappéter., Gábor Sütő:

HIV infection in the background of adult Still's disease 104

Dr. Schneider Imre egyetemi tanár köszöntése 90. születésnapja alkalmából Laudation of Prof. Dr. Imre Schneider on his 90th Birthday



Tisztelt Professzor Úr!

Kilencvenedik születésnapja alkalmából köszöntöm a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikája, valamint korábbi munkatársai és tanítványai nevében *Schneider Imre* emeritus professzort. *Schneider Imre* 1930. június 23-án, Temesváron született, általános, középiskolai és orvosegyetemi tanulmányait már Szegeden végezte. Az egyetem után 5 évig az Anatómiai Intézetben, majd 1961-től a Rávnay Tamás professzor vezette Bőrgyógyászati klinikán dolgozott. Kezdetben az LE-sejtek vizsgálatával, majd 1965-től, Simon Miklós professzor kinevezését követően az ismétlődő orbánc hátterében meghúzódó nyirokkeringés elégtelenség patogenezisének feltárásával foglalkozott. 1974-ben e témakörben védte meg kandidátusi értekezését is. Ebben az időben több alkalommal vett részt Németországi (Halle, Köln) tanulmányutakon. 1976. őszén kapott kinevezést a Szombathelyi Markusovszky Kórház Bőrgyógyászati osztálya vezetésére, ahol három éven át a Kórház Tudományos Bizottságának elnöki tisztségét is betöltötte. 1982-ben nevezték ki a POTE Bőrgyógyászati klinika élére, amit nagy energiával kezdett el – a klinikai rutin tevékenységek fejlesztése mellett megszervezte az angol nyelvű bőrgyógyászati oktatást és beindult a kutató munka is. 1987-ben megszerezte

a Magyar Tudományos Akadémia doktori fokozatát. Számos díja és kitüntetése közül a legfontosabbak: az MDT Kaposi Mór emlékérmé (1990), Batthyány-Strattmann László emléklakett (2000), Dr. Vass József emléklakett (2004), a Magyar Tudományos Akadémia Ötvös József Koszorúja (2016). A Német Dermatológiai Társaság tb. tagja (1988), valamint a Francia Dermatológiai Társaság levelező tagja (1992). Több mint 260 közlemény, 5 könyvfejezet és 1 könyv (*Schneider Imre és Sebők Béla: Atopiás dermatitis. Klinikum, pathogenezis és therapia. Medicina Könyvkiadó Rt. 2005*) szerzője.

Klinika igazgatói kinevezésem idején *Schneider professzor* már emeritus professzorként szolgálta az Egyetemet – meglepetésként ért azonban töretlen munkakedve, tenni akarása. Professzor úr a nyolcvanon túl is heti több napot töltött és tölt a mai napig is a klinikán, folyamatosan követi a bőrgyógyászati klinikum és kutatás szakirodalmát. Legendás szakmatörténeti ismereteire támaszkodva rendszeresen tudománytörténeti előadásokat tart a klinika referáló ülésein, ahol a fiatalabb dermatológus generáció is megismerhette szakmai tájékozottsága mellett klasszikus műveltségét és nyelvismeretét (az angol mellett németül és franciául is kiválóan ír és beszél). Két évvel ezelőtt azzal a kéréssel fordult hozzám, hogy a bőrgyógyászat múltja mellett szívesen beszélne a szakmánkat érintő legfontosabb változásokról, és annak jövőjéről is. Tavaly év végen pedig, beszélgetéseink egyikén újabb meglepetéssel állt elő – egy csaknem ezer oldalas könyv kéziratát adta át, melynek munkacíme: „A bőr, mint két világot összefogó és elválasztó szerv”.

Bár nekem nem adatott meg, hogy *Schneider Imre* professzor úrral valódi munkatársi viszonyban együtt hosszabb időt eltöltsek, és a fiatalabb bőrgyógyász generációhoz hasonlóan nem tanulhattam tőle közvetlenül, életével azonban mindannyiunk számára példát állít munkaszeretetből, következetességből és kitartásból. Márai Sándor szavai tökéletesen illenek rá: „Napról napra, lépcsőről lépcsőre megyek majd tovább ezen a különös úton... felfelé, vagy lefelé vezet ez a lépcső? Ezt nem tudom. De nem állok meg.”

Kedves Professzor Úr! Ajándék gyanánt fogadd tőlünk ezeket a közleményeket, amelyek felölelik azt a sokrétű munkát, amivel a klinika mostani munkatársai igyekeznek megfelelni a bőrgyógyászat klinikai, kutatási és oktatási kihívásainak. Kívánok a PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika korábbi és jelenlegi munkatársai nevében terveid megvalósításához erőt és jó egészséget!

Gyulai Rolland
igazgató

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,
Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Dr. Schneider Imre egyetemi tanár köszöntése 90. születésnapja alkalmából Laudation of Prof. Dr. Imre Schneider on his 90th Birthday



Schneider Professzor Úr nem született Szegeden, ugyanakkor „tősgyökeres” Szegedinek vallotta magát, mivel kisgyermekkor óta szeretett városában élt és az iskolai tanulmányait itt végezte. Bőrgyógyászati és tudományos szakmai pályafutását csaknem 15 évig Szegeden, a Bőrgyógyászati Klinikán töltötte.

Szombathelyen a Markusovszky Kórház Bőrgyógyászati Osztályának volt 6 éven keresztül a vezetője, ahol a Kórház meghatározó főorvosa volt. A Szegeden végzett tudományos munkáját Szombathelyen folytatva példát mutatott sokaknak arról, hogy vidéki főorvosként is lehet tudománnyal foglalkozni. Szombathelyen fiatal, tevékeny kollegákkal találkozott és dolgozhatott, akikkel több közleményt és új eseteket tudtak publikálni. Évek múlva is nosztalgiával emlegették a Professzor Úr mellett töltött éveket.

Schneider Professzor Urat a Pécsi Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájának élére 1982 július 1-vel nevezte ki Professzor Flerkó Béla Rektor Úr. *Schneider Imre Professzor Úr* a Pécsre, egy Csipkerózsika álmát alvó Klinikára érkezett, ahol egy középgeneráció és teljesen fiatal generáció várta, hogy meginduljon a Szegeden már jól ismert igazi Klinikai és tudományos munka. Professzor Úr 13 évig volt intézetvezető, ezalatt 16 fiatal bőrgyógyász szerzett szakvizsgát, többen éveken keresztül a szakvizsga után is a Klinikán maradtak és tudományos fokozatot szereztek.

Álljon itt néhány volt Tanítvány visszaemlékezése:

Dr. Battyáni Zita PhD – Osztályvezető Főorvos – Kaposvár
1978 novemberében kerültem a POTE Bőrgyógyászati Klinikájára, gyermekgyógyászati munkahely hiányában. A Klinikán a tapasztalt kolleganők segítségével gyorsan elsajátítottam a klinikai munka gyakorlati vonatkozásait. 1982 júliusában professzor váltás során érkezett *Schneider Imre Professzor Úr* a Klinikára. 1982 őszén vált esedékessé Bőrgyógyászati szakvizsgám. A rendszeresen tartott professzori vizitek, majd az azt követő megbeszélések, valamint a heti rendszerességgel bevezetésre került referálók, nagy segítséget jelentettek a szakvizsgára történő felkészülés utolsó időszakában.

Professzor Úr következetes szigorúsággal vezette az intézményt, és nagy hangsúlyt fektetett a szakvizsgára történő felkészülésre. A professzori viziteken a rendszeres, emlékezetből történő referálások (részletes anamnézis, mindenkor laboratóriumi leletek) a beteg minden részletre kiterjedő ismeretét eredményezték, ilyen módon elősegítve a betegek áttekintését, komplex gondolkodás kialakítását. A vizitek során a szakvizsgára készülőknek egyes betegségekből naprakészen fel kellett készülni, majd rövid összefoglalásban referálni. Ezzel a módszerrel, a diagnózisokat betegekhez tudtuk kötni, és ez a kórképek hatékonyabb megjegyzését tette lehetővé. Professzor Úr naprakészen követte a szakirodalmat, jól ismert, hogy számos kórkép első hazai leírója. A rendszeres továbbképzést, és az irodalom ismeretét tőlünk is elvárta, a munkaidő végi szabad időben a könyvtár látogatása erősen ajánlott volt. A fentiek eredményeként tisztában voltunk a legújabban leírt kórképekkel, a legutolsó kezelési lehetőségekkel, melyeket a mindennapi gyakorlatban alkalmazhattunk is. Professzor Úr legendás emlékezőtehetsége, nagy segítséget jelentett korábbi irodalom kikeresésében, hiszen több alkalommal a közlő folyóirat neve mellett, a kötetszámot is meg tudta mondani. A rendszeres hetenkénti referálásokon a kiadott cikkeket röviden, tömören, a lényegét kiemelve kellett elreferálni. Ezen módszer segítségével elsajátítottuk a lényegre törő gondolkodási módot. Rendszeres szereplői voltunk a hazai bőrgyógyászati rendezvényeknek, és az első ilyen szereplés jutalma ebédmeghívás volt részéről. A minden napi munkában szigorú fegyelmet tartott, a Klinika élete pontos előírás alapján működött, eszünkbe sem jutott a szabályok megsértése.

Szigorú, pontos vezetése alatt elsajátítottuk a bőrgyógyászat legfontosabb alapját, a klinikai kép pontos ismeretét, a differenciál diagnosztika fontosságát, a beteg összefüggő, egységben történő személetét, mely egész életünkre meghatározta tevékenységiünket. A sikeres szakvizsga megszerzése után, már nem állt szándékomban a szakmaváltás, hiszen a bőrgyógyászat talán a leginterdiszciplináris

orvosi terület, és nagyon örülök, hogy ha nem is tudatosan, de a sors vezérlésének eredményeként bőrgyógyászként tevékenykedhettem.

Horváth Gábor Klinikai Főorvos – PTE Immunológiai és Reumatológiai Klinika

1990-ben kerültem szinte kezdő orvosként a Bőrgyógyászati Klinikára, majdnem véletlenül. Feleségem évfolyamtársával futottunk össze a városban, aki mesélte, hogy a bőrgyógyászatban kezdett dolgozni. Így támadt az ötletem, hogy a titkárságon időpontot kértem Professzor Úrhoz, és elmondtam, hogy érdekel a Bőrgyógyászati Klinikán való munka. Ő megkérdezte, honnan tudom, hogy van üres állás a klinikán, hiszen még meg sem jelent a hirdetés. Azt válaszoltam, hogy nem tudtam, csak érdeklődni jöttem. Így, helyzeti előnyöm révén, végül én kaptam meg az állást. Első élményeim rémisztők voltak, minden betegség egyformának tűnt. Professzor Úr és munkatársai átnavigáltak a kezdeti nehézségeken.

Schneider Professzor úrról első benyomásom az volt, hogy szigorú, kemény ember, aki tökéletes munkát vár el beosztottjaitól. Az állásinterjúvá vált első beszélgetésünk után el is bizonytalanodtam, de akkor már nem volt visszaút. Később, megismerve kiderült, hogy a klasszikus professzori attitűd mögött kedves, érző ember bújik meg, akinek finom humorát is hallhattuk olykor. Mindig elegánsan, kifogástalan, úriemberhez illő viselkedéssel bánt velünk, munkatársaival, és a betegekkel is.

A bőrgyógyászatot tőle tanultam meg. A rendszeres professzori vizitek és ambuláns betegbemutatók során sosem hagyott ki minket, fiatal orvosokat, egyenként a beteghez hívott minket és megmutatta, mit kell látnunk, újra-és újra elmagyarázta a kórkép jellegzetességeit. Sosem felejttem el, milyen türelemmel tanított, valóban tanítványnak éreztem magam. A szakvizsgára való felkészülés során megengedte, hogy fénymásoljam a bőrgyógyászat akkori szent bibliáját, a Braun-Falco könyvet, hogy abból tanuljak otthon. Mikor ma, már nem fiatal orvosként egy gyakori, rutin bőrgyógyászati eset kerül elélem, az akkor megtanult alapok éltetnek.

Fiatal orvosként évente „kötelező” volt részt vennünk a kecskeméti fiatal bőrgyógyászok fórumán, illetve a szokásos decemberi nagygyűlésen. Egy alkalommal közösen, autóval jöttünk haza, az út felénel elkezdett esni a hó. Akkor még nem volt autópálya Pécs és Pest között, így a mecseki szerpentinén át vezetett az út. Már a pesti indulásnál közölte Professzor Úr, hogy a paksi csárdában ebédelni fogunk. És bár igyekeztünk volna, mi fiatalok, hogy minél előbb jussunk át a potenciálisan elakadással fenyegető hegyi szakaszon, Professzor Úr hajthatatlan volt és megebédeltetett bennünket.

Azóta, ha arra járok, az az ebéd jut eszembe. Ma már reumatológusként, az immunológiai határterületén dolgozom, de amit 1990-95 között tanultam bőrgyógyászatból, minden nap használom. Köszönöm azokat az éveket *Schneider Professzor Úrnak*.

Dr. Péter Iván – Kórházigazgató Főorvos – Harkány
Schneider Professzor Úr volt az intézetvezető, mikor 1992. október 1-én a POTE Bőrgyógyászati Klinikájára kerültem. Jó érzéssel tölt el visszaemlékezni azokra az időkre, hisz egy kiváló orvosgárda és nagyon jó munkahelyi légkör fogadott, melynek kialakításához professzor úr nagyban hozzájárult. A nagyobb tapasztalattal rendelkező kollégák szakmai féltékenység nélkül adták át tapasztalataikat, amelyből sokat tanulhattam, emellett pedig a rendszeresen megtartott teadélutánoknak köszönhetően kötetlen körülmények között, a gyógyításon kívüli témákról is beszélhettünk a kollégákkal, ismerhettük meg egymást közelebbről.

Professzor Úrhoz köthető első élményem egy referáló volt, mikor is azzal bízott meg, hogy a *Verruca Vulgaris* kezelésében adható Isoprinosin tartalmú orális készítmények hatékonyságát elemezzem a szakirodalom felhasználásával. Több tanulmányt, folyóiratot is átnéztem, de legnagyobb igyekezetem ellenére sem találtam egyértelmű bizonyítékot a kérdéses készítmény hatékonyságára a *Verruca Vulgaris*-ban. Tisztán emlékszem Professzor Úr dicséretes szavaira, miszerint kitűnő az elemzésem és nagyon fontos része a tudománynak a hatástalanság felismerése.

Schneider Professzor Úr minket, fiatalokat mindig arra készítetett, hogy nyitottak legyünk az innovatív megoldásokra, és befogadóak legyünk az újdonságokkal szemben. Ennek a szellemiségnek köszönhető, hogy 1993-ban a lézergyógyászat, 1994-től pedig az STD irányába terelte klinikai munkásságomat. Neki köszönhetem, hogy a mások által annyira nem kedvelt STD ambulancián már viszonylag korán elkezdhettem önállóan dolgozni, és az egész STD labor kiépítésében is szerepet vállalhattam. Külön hálás vagyok, hogy Professzor Úr a szakvizsga felkészülésében támogatott, hétről hétre figyelemmel kísérte fejlődésemet és atyai jó tanácsokkal látott el. Az Ő porosz mentalitásának is köszönhetem sikeres szakvizsgámat, azóta is példaértékűnek tartom munkához való hozzáállását.

Dr. Pozsony Margit – Magánbőrgyógyász

Nagy szerepe volt *Schneider Professzor Úrnak* abban, hogy bőrgyógyász lettem. Az egyetem elvégzése után gyermekgyógyász gyakornokként kezdtem dolgozni. 2 évig az orvostudomány e szép, de nagyon nehéz részével foglalkoztam. Ekkor kaptam a megtisztelő lehetőséget Professzor Úrtól, hogy Drobnitsch Ildikó Főorvosnő megüresedő helyére a Bőrklínikára kerüljek, és itt gyarapítsam tudásomat.

A klinikán töltött éveim jelentős részét Professzor Úr vezetése alatt töltöttem el. Nagy lexikális tudásából igyekezett minél többet átadni a fiataloknak és így nekem is. Utólag már azt gondolom, talán még többet kellett volna tőle tanulni, a lehetőség adott volt. A mai napig emlékeztetek a vizitek, referáló ülések. Fegyelem, precizitás, a tudás állandó gyarapításának igénye, mind neki köszönhető. A fülemben csengenek ma is szavai, amelyeket megpróbált belém sulykolni, pl. porckemény tapintat, felhányt szél stb.

Hálás vagyok a tudásért, amit segítségével szereztem és a munkám során minden nap hasznosíthatom.

Dr. Puskás Márton - Gondozóvezető Főorvos – Mohács
1988-ban végzés után kerültem a POTE Bőrgyógyászati Klinikájára. *Schneider Professzor Úr* nagy figyelemmel fogadott, hasonlóan - ahogy a később láttam - az érkező többi pályakezdő fiatal is. Igyekezett a klinika már kialakult közösségébe való beilleszkedésemet nagy szeretettel segíteni. Az első megbeszéléseken, beteg demonstrációkon jobbjára ültenek oktatott engem. Mindannyiunk előtt és gyakran ismételte, hogy „a betegégtől a könyvtárba vezessen az utunk és ezután vissza a beteghez”. Ennek igazságát, mély tartamát igazán évek múlva ismerhettem fel. Később már szakvizsga birtokában én - és tapasztalatom szerint mások is - igen sokszor kérték tanácsát egy-egy diagnosztikai, ill. terápiás probléma kapcsán, amolyan „végső menedékként, megoldásként”. Szeretem a történelmet és az orvos történettel kapcsolatos mély tudása lenyűgözött, nagyon érdekes előadásokat tartott ebben a témakörben is. Folyamatosan ösztönzött minket nyelvtanulásra, önképzésre. Kitartó, fegyelmezett és igen emberszerető személyiséget ismerhettem meg benne.

Dr. Telegdy Enikő PhD – Osztályvezető Főorvos – Szombathely

1986-ban kerültem a Pécsi Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájára, ami akkor *Schneider Professzor Úr* vezetése alatt állt.

A klinikán akkor 15 orvos, szakorvos dolgozott, fiatalok és nagyon jó hangulatban végeztük napi munkánkat. A klinikai élet jól szervezett volt, mindenkinek megvolt a feladata, könnyen lehetett alkalmazkodni a szokásokhoz. Délutánonként lejött hozzánk *Professzor Úr*, a munkaidő vége előtt, az orvosi szobába teázni, ahol megbeszélhettük a betegekkel való kérdéseinket, aktuális kutatási eredményeket, előadtuk kéréseinket és anekdotáztunk, ill. a fiatalabbak leginkább boldogan hallgatták ezeket.

Rendszeresen voltak referálók a könyvtárban, ahol eleinte cikket kaptunk, később választhattunk a cikkreferálókhoz, amit gondosan megvitattunk. A könyvtárban való tartózkodást amúgy is pozitívan értékelte *professzor úr*, mindig enyhe mosollyal nyugtázta, ha valakit ott talált olvasgatni, így hamar rászoktunk. Kezdetben az irodalom megszerzésére ez volt az egyetlen lehetőség, internet és számítógép hiányában. Lázasan keresgéltek a hivatkozásokat, előadásokhoz, vagy közlemények írásakor. Hamar megtanultuk, hogy az újságot folyóiratnak, a cikket közleménynek hívjuk.

Emlékszem, hogy nagyon korán kaptam témát, ami a hajhullás volt. Néhány év alatt sikerült külön ambulanciát kiépíteni, csaknem 500 beteggel, akik szívesen jártak hozzánk, mivel megkapták az akkori kutatási eredmények alapján a lehetőségekhez mérten korszerű és hatásos kezelést. Ezt támogatta, a klinika saját laboratóriumi háttere, ahol immunológiai vizsgálatok elvégzésére is volt lehetőség, mint lymphocita stimulációs tesztre. A kezeléshez az akkor korszerűnek számító diphenypronet *Professzor Úr* külföldi kapcsolatai révén sikerült beszerezni és alkalmazni. Ezek révén külföldi tanulmányutakra is lehetőség nyílt, ahol gyakorlati, ill. a kutatási munkát is végezhetünk, így

nyílt lehetőségem a PhD megszerzésére is. Amikor előadást, vagy közleményt szeretett volna az eredményekből, vagy az érdekes esetekből, beírta a határidőt a naptárába és nem volt menekvés, vinni kellett az addig elkészülteket. Úgy gondolom, nagyon sokat tanultam tőle, nemcsak szakmailag, hanem a rendszerezettségre való törekvést is, és ahogy udvariasan és végtelen türelemmel terelgette munkatársait, ahogy komolyan értékelte a fiatalok szárnypontogatóit

Dr. Várszegi Dalma PhD – Klinikai Főorvos – PTE Bőrgyógyászati Klinika

Fiatal, kezdő orvos voltam, amikor 1980-ban a Bőrklinikára kerültem. *Gróf Professzor Úr* már idős és beteg ember volt, tudományos munka - a rutin betegellátáson kívül a Klinikán - nem nagyon folyt, a tapasztalt orvosok magukra voltak hagyva a klinikai feladataikkal. Így érkeztem az egyébként nagyon kedves, segítőkész, tapasztalt *Kollegák* közé. Tőlük tanultam meg, miként viselkedjek a beteggel, hogyan szólítsam meg őket, a beteggel való kommunikáció fontosságát tudatosították bennem. A mindennapi rutin feladatokat tőlük tanultam meg.

1982-ben jött a hír, hogy Szombathelyről *Schneider Professzor Úr* fogja megpályázni a klinikavezetői pozíciót. Mint általában - vegyes érzelmekkel fogadták a hírt. Mi fiatalok azonban örültünk, hogy változás lesz.

Professzor Úr érkezésével egészen felpezsdült az élet a Klinikán. Hirtelen rendszer lett az életünkben, volt hetente kétszer nagyvizit, naponta 11h-kor ambuláns vizit. Közösen néztük meg az érdekes, vagy problémás eseteket, melyek kapcsán mindig hallottunk egy-egy újabb diagnózist vagy érdekes adalékot a kórképről. Ambuláns vizit után rohantunk

a könyvtárba gyorsan utánanézni az általunk még ismeretlen, éppen az előbb látott kórképnek jellegzetességeit megnézni és persze megtanulni azokat. Nagyon jó volt azt érezni, hogy *Professzor Úr* át akarja adni a tudását nekünk, ezáltal az - aki akart tanulni - tudott is. Éreztük, hogy ránk fiatalokra akar támaszkodni. Megtanultunk tudományos cikkeket írni, az ő alapos precíz kontrollja mellett nem kellett aggódnunk, hogy a cikket a szerkesztőség visszadobja. Mindenki kapott egy-egy tudományos témát, ami sok *Kollegának* meghatározó lett később is. Így kezdetben foglalkozni fiatalon, még szakvizsga előtt, az allergológiával és immunológiával, mely jelenleg is a szakmai életemben fontos szerepet játszik.

Hosszú évekig - 2 évente ősszel - kongresszust rendezett, ahol országosan és nemzetközileg is elismert szakemberek vettek részt és tartottak továbbképző előadásokat. Így a tudományos folyóiratokban ismert nevek (*Braun-Falco, Ruzicka, Simon M.Jr, Jablonska*) egyszer csak valóságos, élő emberekké váltak. Előadásainkat német vagy angol nyelven tudtuk megtartani. Volt izgalom, hogy ki fog hozzászólni az előadásunkhoz, és tudunk-e jó választ adni. Kongresszusok előtt az ún. főpróba elengedhetetlen volt, ez egy olyan önbizalmat, biztonságot adott nekünk, hogy az előadók természetes izgulása nem is látszott rajtunk. Nagyon népszerűek voltak ezek a kongresszusok, hiszen

szívesen jöttek az ország különböző részeiből. Sok kollégával ezeken a kongresszusokon barátkoztunk össze.

A Professor Úr ismert, első ránézésre kicsit távolságtartónak tűnő alakja mögött barátságos, odafigyelő és családszerető ember áll. Mikor már rég nem dolgoztam a Klinikán, találkozásunkkor mindig volt egy-két érdeklődő kérdése, nem kerülte el a figyelmét a szakmai fejlődésem. Mindig - a jellegzetes - kicsit „somolygós” mosollyal - remélem elégedetten - tudomásul vette a szakmai pályafutásomat.

Ez a 13 év pályámon mindig meghatározó és irányadó volt, ezért ezúton is sok köszönetet mondok Professor Úrnak.

Dr. Zahorcsek Zsófia PhD – Németország

Csaknem 15 évet dolgozhattam a pécsi Bőrgyógyászati Klinikán, *Schneider Imre Professor Úr* vezetése alatt.

Azt gondolom, valamennyi kollégám nevében mondhatom, irányítása alatt zsigereinkké vált a szemlélet, hogy felelősségteljes gyógyító munka nem létezik megalapozott háttértudás és empátia nélkül.

Ez az íratlan szabály, az állandó utána olvasás, tudományos nyitottság - interdiszciplináris szinten is -, nem csak

a levegőben lengett, hanem megvalósult a gyakorlatban is. Mindenkinek volt kutatási feladata a magától értetődő orvosi magatartás szükségessége mellett, ami elmélyítette és színesítette egy-egy bőrtünet jelentőségét, s a holisztikus szemléletet a sikeres gyógyítás és megelőzés érdekében.

Köszönöm Schneider Professor Úrnak ezt az útmutatást, a mindennapokban érezhető szakmai alázatot, nagyon sokat segített ezen elv mentén gyökeret verni, gyógyítani és rezidens szakorvos jelölteket oktatni a német dermatológiában.

Kívánok egészségben, szeretetben elteltő éveket, s nem lanckadó tudományos kíváncsiságot.

A Tanítványok közül szinte mindenki a Professor Úr által sokat hangoztatott folyamatos tanulást említette és plántálta be mindenkiébe. Ez nemcsak prédikálás volt részéről, hanem mintát adott számunkra, hiszen a mai napig is Ő így él. Idősen, időnként betegem, de fáradhatatlanul olvas tudományos cikkeket, ír rendszeresen recenziókat és nem meghazudtolva a történelem iránti szeretetét orvostörténeti előadásokat is tart számunkra („Öregeknek” és „Fiataloknak” egyaránt).

Újdonságok a ritka bőrtumorok ellátásában

New management strategies for rare skin tumors

LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, POZSGAI MELÁNIA DR.¹, KÁDÁR ZSOLT DR.¹, DURKÓT PATRÍCIA DR.¹, HORVÁTH ZSUZSANNA DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.², GYULAI ROLLAND DR.¹
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A nem hámszejteredetű ritka bőrtumorok epidemiológiája, diagnosztikája és kezelése, a többi bőrdaganathoz hasonlóan jelentős változáson ment keresztül az elmúlt években. A szerzők összefoglalják ezen ritka kórképek diagnosztikájában, terápiájában alkalmazható újdonságokat és jövőbeli kezelési lehetőségeit.

SUMMARY

Epidemiology, diagnosis and treatment options of rare non-keratinocyte skin tumors have changed dramatically in the past few years, similar to other types of skin cancers. The authors provide an overview of the novel diagnostic and treatment methods as well as future curative possibilities of these rare cancers.

Kulcsszavak:

Merkel sejtes carcinoma – angiosarcoma – Kaposi sarcoma – dermatofibrosarcoma protuberans – célzott- és immunterápia

Key words:

Merkel cell carcinoma – angiosarcoma – Kaposi’s sarcoma – dermatofibrosarcoma protuberans – targeted and immunotherapy

A rosszindulatú bőrdaganatok két nagy csoportra oszthatóak: melanoma és nem-melanoma típusú bőrtumor (NMSC). A bőrdaganatok jelentős részét a nem-melanoma típusú tumorok képezik (97%), míg a fennmaradó 2-3%-át a melanoma teszi ki (1).

A rosszindulatú bőrdaganatok előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat. A WHO jelenlegi adatai alapján évente a világon 2-3 millió nem-melanoma és 132000 melanoma bőrtumor kerül felismerésre. Körülbelül 10 évente a bőrdaganatok számának megduplázódásával számolhatunk (2). A folyamatosan növekvő incidencia szoros összefüggésben áll a lakosság várható élettartamának növekedésével, illetve a napozási szokások változásának köszönhetően, az UV expozíció emelkedésével (1,3). A nem-melanoma típusú bőrtumorok a leggyakoribb rosszindulatú bőrdaganatok, melyek 99%-át a basalioma és a laphámrák teszik ki. A maradék 1%-át olyan ritka bőrtumorok adják, mint például a bőrfüggelék daganatok, Merkel sejtes carcinoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans valamint a bőr lymphómái (4,5). A növekvő tendencia bizonyos ritka bőrdaganatok esetében is megfigyelhető. Az amerikai SEER-18 adatbázis alapján 2000–2013 között 95%-os növekedés volt megfigyelhető Merkel sejtes carcinomák esetén, míg melanománál 57%-os, a szolid tumoroknál 15%-os eset-szám emelkedésről számoltak be. A Merkel sejtes carcinoma incidenciája a legszorosabb korrelációt az idős élet-

korral mutatja (6,7). A Kaposi sarcoma különböző klinikai formáira igen eltérő epidemiológiai adatok jellemzőek. A dermatofibrosarcoma protuberans esetében az elmúlt 10 évben stabil incidenciáról számolnak be a statisztikák (8). Az angiosarcoma tekintetében megoszlanak az adatok, a SEER-18 adatbázis alapján más tumorral együttes előfordulás esetében emelkedést mutat a tumor gyakorisága, míg önálló daganat esetében csökkenő tendenciát mutat (5,8-2,87/100.000.) (9).

Az elmúlt évtizedben a dermato-onkológia területén a molekuláris genetika és immunológiai alapú kutatások révén olyan új gyógyszerek jelentek meg, melyek a betegek túlélését jelentősen megnövelte. Az új célzott kezelések és immunterápiák gyakorlati alkalmazhatóságának bizonyítása elsőként melanomában történt, majd későbbiekben a hámszejteredetű bőrdaganatoknál (10). Jelen összefoglaló közleményünk célja bemutatni, hogy az egyéb ritka bőrtumorok esetében milyen új etiopathogenetikai, diagnosztikai és terápiás lehetőségek érhetők el.

Kaposi sarcoma

A Kaposi-sarcoma egy angioproliferatív oportunistá daganat, a vasculáris endothel sarcomája. Patogenezisében bizonyítottan szerepet játszik az 1994-ben felfedezett humán herpesz vírus-8 (HHV-8) más néven Kaposi sarcoma-asszociált herpesz vírus (KSHV), mely a Kaposi sar-

coma valamennyi megjelenési formájában, 95-98%-ban kimutatható (11).

2014-ben a RARECARE projekt keretein belül 27 Európai ország rákregiszter adatait dolgozták fel, ez alapján Európa szerzte az átlagos incidenciát 0,3/100.000-re tehető, amely körülbelül 1642 új esetet jelent évente. A kórkép előfordulása a 65 év feletti korosztályban mutatkozott a legjelentősebbnek. Kiugró adat volt megfigyelhető továbbá a dél-európai országokat tekintve, ahol az incidenciát 0,8/100.000/év-re tehető. A legmagasabb betegszámot a 35–39 év közötti populációban mérték, mely a HIV aszociált Kaposi sarcoma magasabb előfordulásának köszönhető ezen országokban (12). A férfi populációban az európai incidenciát alacsonyabbnak bizonyult az Egyesült Államokban regisztrált adatoknál (0,5/100,000 vs. 3,3/100,000), míg nők esetében nem találtak különbséget (0,1/100,000). A betegség előfordulása férfiak esetében 3-szor magasabb, mint nőknél (13).

Hagyományosan 4 klinikai formát különítünk el, melyekre hasonló megjelenés, de igen eltérő epidemiológiai adatok jellemzőek. A klasszikus forma indolens lefolyású (1. ábra), főként a 40-70 év közötti, mediterrán régióban élő, illetve zsidó férfi populációt érinti (14). A legmagasabb beteg populációról Szicília és Szardínia szigetéről számoltak be, ahol az incidenciát 2,5/100.000/év-re tehető (15). Hazánkban is ez a leggyakoribb forma. A Nemzeti Rákregiszter 2016-os adatai alapján, Magyarországon 2000-2016 között összesen 661 (421 férfi; 240 nő) esetet

regisztráltak (16).

Az endémiás típus Afrika közép és déli területeire jellemző, a klasszikus formánál kedvezőtlenebb prognózissal, főleg középkorú fekete férfiakat érint. A HIV megjelenése előtt incidenciáját 5/100.000/év-re becsülték, jelenleg a HIV fertőzött afrikai férfiak körében a leggyakoribb rosszindulatú daganatnak tekinthető (17,18).

Az iatrogén típus immunszupprimált állapotban, korábban elsősorban szervátültetést követően fordult elő. Manapság a biológia terápia rohamos terjedésével egyre több iatrogén Kaposi sarcoma esetet diagnosztizálnak (19). Az AIDS-hez társult Kaposi sarcoma lefolyása általában igen agresszív, és a HIV fertőzöttek egyik leggyakoribb rosszindulatú tumora. Leginkább a 20-50 év közötti homoszexuális, vénás droghasználó populációt érinti (20).

2018 júniusában Vangipuram és mtsai által egy új, ötödik klinikai forma, az úgynevezett non-epidemiás forma került leírásra. Az új típus olyan fiatal (40-50 év) homoszexuális férfiakat érint, akik nem HIV fertőzöttek. Jellemzője, hogy a klasszikus típushoz hasonlóan leginkább bőrre lokalizált, ritkán érinti a nyálkahártyát. Krónikus lefolyású, évekig perzisztáló nodusok, plakkok formájában főleg az alszárakra lokalizálódva. Indolens lefolyást mutat (21).

A Kaposi sarcoma típusos klinikai képe mellett a szövettani vizsgálat és HHV8 immunhisztológia támasztja alá a diagnózist. Valamennyi klinikai formából igen magas arányban (95-100%) lehet HHV8-at PCR-rel igazolni (1).



1. ábra

Klasszikus Kaposi sarcoma lábszári és tenyéri tünetei

Szerológiai vizsgálatokra is van lehetőség, az úgynevezett LNA-1 (latent nuclar antigén 1) ellen termelt antitest a HHV8 fertőzés specifikus szerológiai markere (22). Képpalkotó vizsgálatok általában nem szükségesek, de HIV teszt elvégzése minden esetben kötelező. 2019-es NCCN guideline alapján HIV-asszociált Kaposi sarcoma esetében széket hemateszt, kvantitatív T-sejt meghatározás, képpalkotó vizsgálatok (CT, MR endoszkópia, bronchoszkópia) elvégzése javasolt viscerális érintettség kizárása céljából (23).

Kaposi-sarcoma esetében nem létezik egységes terápiás irányelv. Jelenleg a HHV8 eradikációja nem lehetséges, ezért nem rendelkezünk oki terápiával. A kezelési lehetőségek közötti döntést a betegség klinikai formája, stádiuma, valamint a beteg általános állapota és a meglévő társbetegségek határozzák meg (24). Korábban, a HIV-asszociált típus kivételével, nem állt rendelkezésünkre egységes ajánlás. 2019 májusában jelent meg az első Európai konszenzus alapú interdiszciplináris terápiás guideline, az EDF (European Dermatology Forum), EADO (European Association of Dermato-Oncology) és az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) közreműködésével. Lokalizált formáknál a sebészi eltávolítás, illetve a kryoterápia, CO₂ lézer a leggyakrabban alkalmazott módszerek, azonban ezen modalitások alkalmazásakor számolnunk kell a recidíva lehetőségével. Az intralézionális kemoterápiák, mint a vinblastine vagy vincristine válaszadási rátája 70-98% közé tehető. Ezekon túl interferon adása is megkísérelhető (25). Új terápiás modalitásként szerepel a bleomycinnel végzett elektrokemoterápia 65-89%-os válaszadási rátával (26). Klinikánkon 2015-ben talpi lokalizációjú Kaposi sarcoma esetében sikeres kezelést értünk el 5%-os imikvimod krém helyi használatával (24). Szintén újdonság a 2017-ben Abdelmaksoud és munkatársai által ismertetett 0,1% Timolol gél alkalmazása, mellyel 4 esetben érték el remissziót klasszikus és HIV-asszociált típusok cutan léziói esetében (27). Ezen utóbbi lokális kezelések egyelőre indikáción túli, off-label terápiának számítanak, használatuk elsősorban a kedvező klinikai tapasztalatokon alapul. Nagyobb kiterjedésű léziók esetén szóba jöhet sugárterápia. Az erre adott terápiás válasz mértéke 46% és 86% közé tehető (25). A gyors lefolyású súlyos, belszervi manifesztációval járó formáknál a szisztémás terápia elkerülhetetlen. A szisztémás kezelésben hagyományosan az antiproliferatív szerek alkalmazásának van fontos szerepe. Klasszikus típus esetében kevés, főleg retrospektív vizsgálatok adataira támaszkodhatunk. Első vonalban pegylált liposzomális doxorubicin, illetve paclitaxel választandó, 71%-os válaszadási ráta, illetve jó tolerálhatósága miatt (28). A liposzomális daunorubicin, etoposid is alkalmas a kezelésre (25). Jelenleg is folyamatban vannak vizsgálatok antiangiogén gyógyszerekkel, mint pl. bevacizumab, lenalidomide, pomalidomide. Ezek bevonása a terápiás ajánlásokba még a további eredmények fényében válhat csak lehetővé (29,30). Az iatrogen Kaposi sarcoma esetében továbbra is a sirolimus bevezetése, lehető legalacsonyabb dózissal immunszuppresszív kezelés javasolt szervtransz-

lantáltaknál. Krónikus immunszuppresszív terápia esetén (pl. rheumatoid arthritis) a bázisterápia lecserélése hatékony lehet (25). HIV-asszociált esetekben antiretrovirális kezelés mellett első vonalban liposzomális anthracyclinek, második vonalban taxánok jönnek szóba (23,31). Jelentős mellékhatásaik miatt ezen vegyületek adása nagy körültekintést és szoros megfigyelést igényel (25). Immunológiai (IO) kezelések hatékonyságáról egyelőre esetsozozatok és esetismertetések állnak rendelkezésünkre. Egy tanulmányban kilenc HIV asszociált Kaposi sarcomás beteg részesült PD-1 gátló adásában (8 esetben nivolumab, 1 esetben pembrolizumab), ahol egy esetben CR-t és 6 esetben PR-t észleltek (32).

Angiosarcoma

Az angiosarcoma ritka, agresszív viselkedésű, erek, nyirokerek endotheljéből kialakuló daganat. A lágyrész sarcomák 2%-áért felelős (33). Az incidencia 1976-2006 közötti SEER adatok alapján 5,9/100.000/év-re tehető (34). Prognózisa rendkívül rossz, az 5 éves túlélés 35-40% közé tehető (34,35). Az esetek 50%-ában várható lokális recidíva illetve távoli áttét megjelenése (36). A legrosszabb prognózist a fej-nyak régióban megjelenő, az 5 cm-nél nagyobb tumorok vagy a 70 év feletti életkor jelenti (37). Az angiosarcoma 50%-ban a fej-nyak régióban, a fejbőrön vagy az arcon alakul ki, kezdetben soliter, elmosott szélű erythemás folt majd livid jellegzetesen lap szerint terjedő plakkokként jelentkeznek (38) (2.a ábra). A pontos pathogenezeise jelenleg sem ismert, rizikó faktorai között szerepel a krónikus lymphoedema, sugárkezelés, arzén, vinil-klorid, tórium-dioxid expozíció (39,40). Genetikai szempontból heterogén tumor. Murali és mtsai azonosították először a MAPK útvonalat érintő mutációkat, mint például KRAS, HRAS, NRAS, BRAF, MAPK1 és NF1. Ezen mutációk gyakorisága 5-35% közé tehető. Ez idáig nem sikerült driver mutációt azonosítani (41). A kezelés alapját továbbra is a radikális sebészi eltávolítás jelenti, azonban a fej-nyak területén ez gyakran okoz nehézséget. Adjuváns sugárkezelés (50–60 Gy) ma már nem csak érintett rezekciós szélék esetén javasolt, mivel számos tanulmány alátámasztotta az 5 éves túlélés növekedését kombinált kezelés esetén (42,43). Metasztatikus esetekben a kemoterápiás szerek közül liposzomális doxorubicin, paclitaxel és docetaxel, ifosfamide alkalmazható (44). Egyes vizsgálatok hosszabb túlélésről számoltak be kombinációs kezelések esetében, mint például doxorubicin+ifosfamide, illetve doxorubicin + rekombináns monoklonális IgG1 antitest (olaratumab) kombináció esetén (45,46). Kután angiosarcoma esetében jelenleg egy eset sikeres kezeléséről számoltak be pembrolizumab alkalmazásával (47).

Célzott kezelések közül jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok BRAF inhibitorokkal, illetve VEGF útvonalat gátló tirozinkináz inhibitorokkal (sorafenib, pazopanib). A célzott terápiák ígéretes kezelési lehetőségnek bizonyulnak, de további prospektív vizsgálatok szükségesek (48,49).

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

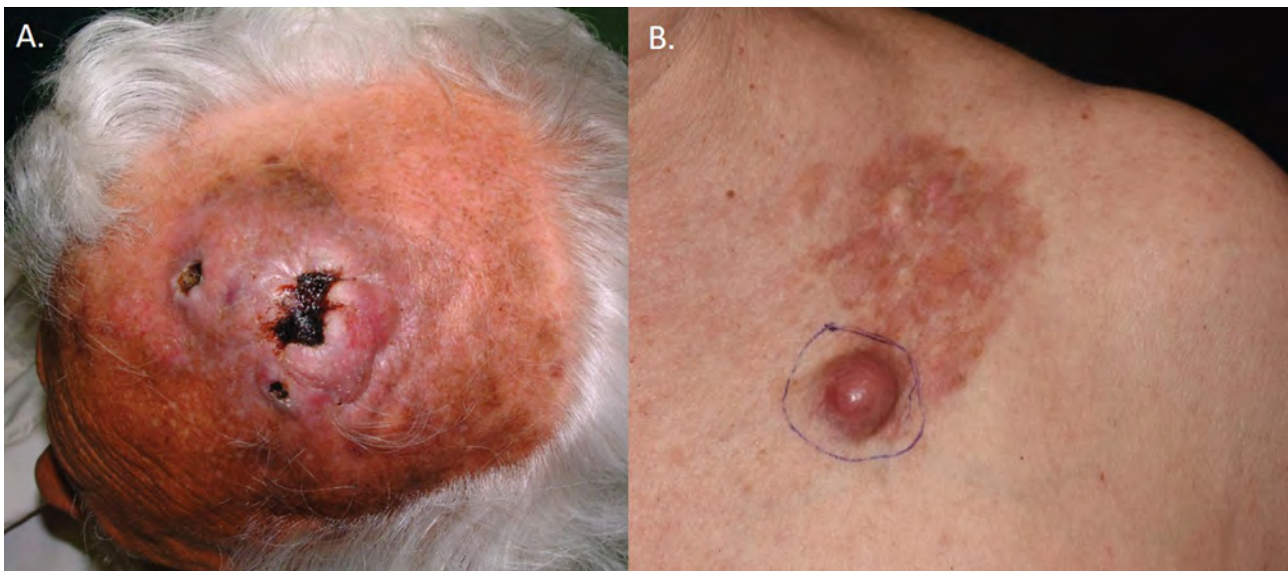
A dermatofibrosarcoma protuberans ritka, lokálisan agresszív, 85-90%-ban low-grade lágyrészdaganat. A DFSP a lágyrész sarcomák 1-2%-áért felelős (50,51). Incidenciája az amerikai SEER adatbázis 2000-2010 között feldolgozott adatai alapján 4.1/1.000.000/év-re tehető, melyben az évek során növekvő tendencia nem volt megfigyelhető. Kismértékű női dominancia mellett, jelentős a rasszbeli különbség, fekete bőrűeknél a daganat kétszer gyakoribb. A legmagasabb előfordulást a 30-40 év közötti korosztályban írtak le, ami alacsonyabbnak bizonyult a korábbi statisztikákkal összevetve (8,52,53). A tumorsejtek eredete máig nem pontosan tisztázott, a fibrohistiocytter eredet mellett a CD34 marker jellemző pozitivitása miatt jelenleg leginkább neurális eredetűnek feltételezik (54).

A DFSP pathogenezisét kutató citogenetikai vizsgálatok leírták, hogy a 17 és 22 kromoszómákon t(17;22)(q22;q13) reciprok transzlokáció van jelen, mely számfeletti r(17;22) ring kromoszóma kialakulásával jár. A kromoszómális átrendeződés a kollagén I $\alpha 1$ (COL1A1), valamint a trombocita növekedési faktor B-lánc (PDGFB) génjének fúziójához vezet. Ez a fúziós protein szabályozatlan PDGF expressziót vált ki, ami a tumorsejtek felszínén levő PDGFB-receptorokon keresztül tirozinkináz-aktivációt hoz létre. Ez a folyamat a tumorsejtek kontrollálatlan proliferációját eredményezi. A modern, célzott kezelések célpontját ez a fokozott tirozinkináz-aktiváció képezi (55,56).

Klinikailag lassú növekedés, alacsony áttétképzési

kívül képző vizsgálatok rutinszerűen nem javasoltak (58). 2018 őszén egy kis esetszámú közleményben, a primer DFSP-kat magas frekvenciájú ultrahangos (HFUS) eszközzel vizsgálták és egy speciális „jelly-fish” avagy medúza mintázatot írtak le, melyet később a hisztológiai morfológiával is összevetve a betegségre specifikus jelnek véleményeztek. Természetesen a HFUS bevezetése a DFSP diagnosztikájában, további nagyobb esetszámú vizsgálatok alapján lehetséges (59). A jelenleg érvényes NCCN (1.2020) guideline azonban kiterjedt extracutan terjedés, illetve a high-risk fibrosarcomatosus transzformáció esetén kontrasztanyag MR vizsgálat végzését javasolja (58).

A DFSP elsődleges kezelése a sebészi eltávolítás. Tekintettel arra, hogy a tumor egyik jellegzetessége a mély „kesztyűujjszerű” terjedés, széles (2-4cm) fasciáig terjedő excisióra kell törekednünk. A tumor mérete, lokalizációja is meghatározza az eltávolítás legalkalmasabb módját. Az NCCN (1.2020) guideline szerint elsőként a Mohs-féle sebészi technika választandó, mert ezen eljárás segítségével lehet a legbiztosabban meggyőződni arról, hogy a szélek tumormentesek (58,60). Műteti ellátást követően, érintett rezekciós szélek esetén amennyiben reexcízió nem jön szóba, adjuváns sugárkezelés javasolt, mellyel akár 93%-os 10 éves recidívamentesség is elérhető. Ép rezekciós szélek esetében rutinszerűen nem javasolt posztoperatív sugárkezelés végzése. Irrezekábilis, rekurráló vagy metasztatikus esetekben javasolt a célzott tirozinkináz gátló imatinib-mesylate (Gleevec®) adása (58). Jelenleg



2. ábra

A. Előrehaladott angiosarcoma

B. Dermatofibrosarcoma protuberans nodularis komponenssel

hajlam, de magas recidíva kockázat jellemzi (2.b ábra). A daganatnak számos variánsa ismert. Az esetek 5%-ában előfordulhat high-grade fibrosarcomatosus szubtypus, melynek magasabb az áttétképzési hajlama (8,57). A jelenlegi ajánlások szerint a diagnosztika alapját képező dermatoszkópia, majd a részletes szövettani vizsgálaton

is folynak klinikai vizsgálatok az imatinib adjuváns, neo-adjuváns kezelés hatásosságával kapcsolatban (61,62). Kis esetszámú tanulmányok egyéb tirozinkináz inhibitor (sunitinib, sorafenib), illetve protein-kináz inhibitorok (pazopanib, regorafenib) alkalmazásáról számolnak be, ezen molekuláris célzott terápiák ígéretes kezelési lehetőségek,

azonban további nagyobb esetszámú klinikai vizsgálatok szükségesek (63-66). Bizonyos terápia rezisztens esetekben kemoterápia is szükségessé válhat (doxorubicin, dacarbazin, gemcitabin, vinorelbin). A szoros után követés a magas helyi recidíva arány miatt elengedhetetlen (58).

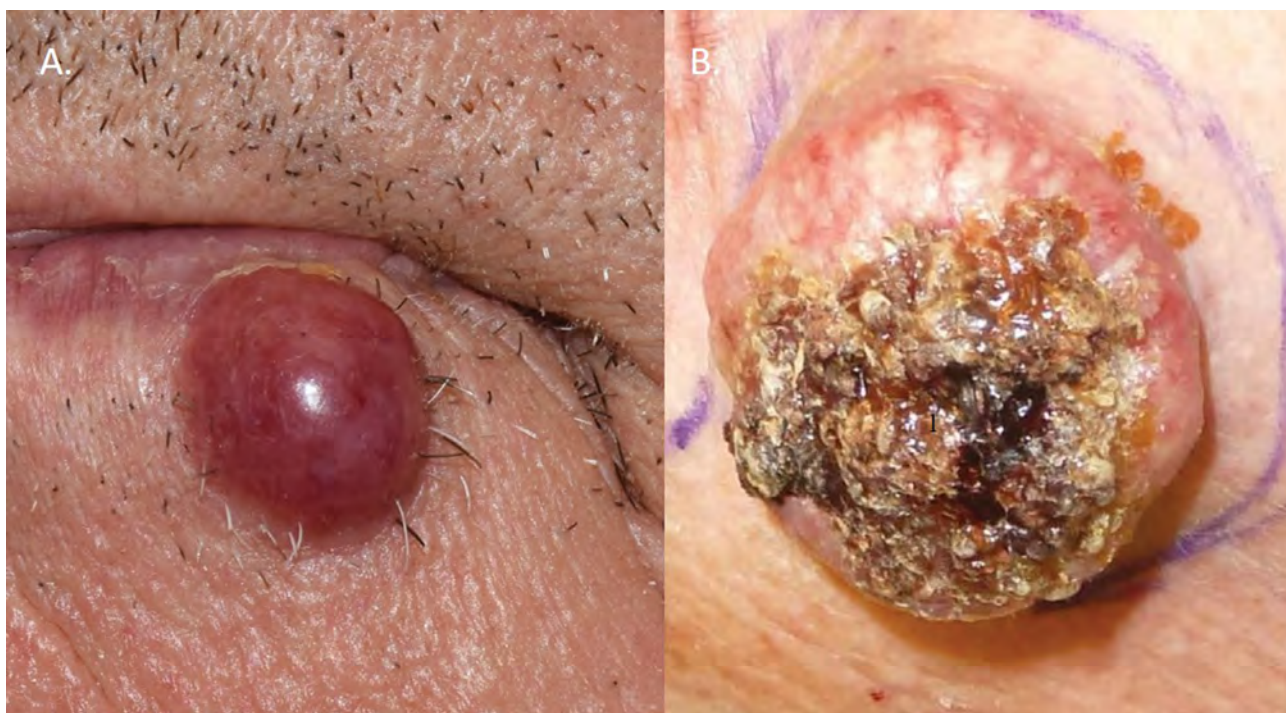
Merkel-sejtes karcinóma (MCC)

Az MCC egy ritka neuroendokrin bőrtumor, viselkedése agresszív és incidenciája az elmúlt évtizedben jelentősen növekedett. *Schandenor és mtsai* tíz ország adatait elemezték (Franciaország, Hollandia, Svédország, Dánia, Egyesült Államok, Ausztrália, Új-Zéland, Anglia, Skócia, Németország), ahol a MCC incidenciája 0,1-1,6 közé volt tehető 100 000 életévre vonatkoztatva. A legalacsonyabb érték Angliában volt (0,1), míg a legmagasabb Ausztráliában (1,6), ez utóbbi oka a magas UV expozícióval magyarázható (67). Az Egyesült Államokban az előfordulási gyakorisága 2000 és 2013 között csaknem megduplázódott, 2025-re várhatóan több mint 3000 új esetet fognak diagnosztizálni évente, hasonló tendencia várható Ausztráliában és egyes európai országokban (68). A daganat kialakulásában kiemelkedő szerepe van az UV sugárzásnak, melynek a jelentőségét az epidemiológiai adatok is alátámasztják. További fontos tényező a pathogenezisben a 2008-ban felfedezett Merkel sejt polyomavírus (MC-PyV). Ezek alapján megkülönböztetünk vírus pozitív és

vírus negatív tumorokat. A vírus negatív MCC esetében az UV (ultraibolya) sugárzás indukálta mutációk száma magasabb és ennek következtében kialakuló új tumor-asszociált epitópok váltanak ki megfelelő immunválaszt (69). A vírus asszociált bőrtumorokban a szomatikus mutációk frekvenciája alacsony, azonban itt a vírusok által termelt onkoproteineket ismerik fel a T-sejtek és így ezen betegek nagy része is jól reagál IO kezelésre (70).

A betegség jellemzően idős korban alakul ki és a tartós immunszuppresszió szintén rizikótényező. Szervtranszplantáltak esetében az előfordulása ötvenszerese a normál populációhoz viszonyítva (71). A diagnózis felállítása gyakran szövettani mintavétel eredményén alapul, tekintettel jellegtelen megjelenése miatt (lassan növekvő vöröses tumor), valamint, hogy gyakran társulhat egyéb nem-melanoma típusú bőrtumorral (3.ábra). A diagnózis felállításához elengedhetetlen a cytokeratin 20 (CK20)-al történő immunhisztokémiai festés, egyéb kis kerek sejteket tartalmazó tumoroktól történő elkülönítés miatt (pl. kis sejtes tüdődaganat).

A primér tumor elsődleges ellátása a sebészi excízió (1-2 cm-es biztonsági zóna) és az őrszemnyirokcsomó biopszia elvégzése (SLNB). Nyirokcsomó pozitívítás esetén komplett blokkdisszekció, amennyiben általános állapota a betegnek nem engedi, a régió sugárkezelése javasolt. A posztoperatív sugárterápia alkalmazása az NCCN guideline alapján a primér tumorágra javasolt, ha



3. ábra

A. Típusos Merkel-sejtes carcinóma
B. Laphámcarcinomával asszociált MCC

a tumor mérete egy cm-nél nagyobb, valamint a regionális nyirokcsomókra, amennyiben a blokkdisszekcióban több nyirokcsomó volt pozitív, vagy extrakapszuláris terjedés észlelhető (72). SLNB negativitásakor a régió sugárkezelése megfontolandó magas rizikójú betegeknél. Metasztatikus MCC esetében a közelmúltig különböző, toxikus, tartós terápiás választ nem adó kemoterápiás protokollok (leggyakrabban platina alapú, gyakran etoposiddal kombinálva) álltak csak rendelkezésünkre. Azonban az elmúlt időszakban hasonlóan a melanomához, bebizonyosodott, hogy a MCC egy immunogén daganat. A tumort infiltráló CD8+ limfociták és a PD1-PDL-1 immun-gátló útvonal felfedezése a MCC-ban, valamint annak ténye, hogy a MCV-specifikus T-sejtek PD-1 és TIM-3 receptorokat nagy mennyiségben expresszálnak, az immunonkológiai (IO) kezelések alkalmazásának lehetőségét vetette fel (73). A közelmúltban két nagy klinikai vizsgálat igazolta az IO kezelés hatékonyságát MCC-ben. *Nghime és mtsai* egy multicentrikus fázis 2-es vizsgálatban pembrolizumabot alkalmaztak metastatikus/recidív és lokálisan előrehaladott MCC-ben elsővonalbeli kezelésként. Az objektív válaszadási arány 56% volt, komplett remisszió (CR) 24%-ban, partialis remisszió (PR) 32%-ban fordult elő. A válaszadó betegek között a betegek 96%-ánál a válasz időtartama (DOR) legalább 6 hónap volt, és a betegek felénél (56%) ez 12 hónap vagy annál hosszabb volt (74). *Kaufmann és mtsai* által vezetett egykarú multicentrikus vizsgálatban kemoterápiát követően másodvonalban a betegek (n=88) avelumab (anti-PD-L1 [programmed death ligand] antitest) adásában részesültek. A teljes válaszadási ráta (ORR) elérte a 32%-ot, nyolc betegnél komplett válasz, és 20 főnél partiális válasz alakult ki. A betegek 86%-ánál a terápiás válasz legalább 6 hónapig tartott, a betegek majdnem felénél (45%) pedig 12 hónapig (75) az adatok elemzésekor. Mindkét vizsgálat esetében az IO kezelés hatékonyságát a tumor vírus státusza (MCPyV+ vs MCPyV-) nem befolyásolta. Az említett két vizsgálat eredményei alapján mind az avelumab és mind a pembrolizumab törzskönyvezésre került irrezekábilis és/vagy metastatikus MCC kezelésében elsővonalban. Jelenleg is számos klinikai vizsgálat zajlik immunonkológiai szerekkel (pl. nivolumab, ipilimumab) nem csak metastatikus betegség esetén, hanem adjuváns és neoadjuváns formában. Az IO kezelésekkal szemben az MCC-ban jelenleg igazoltan hatékony célzott kezelés nincs. Klinikai vizsgálatok folynak multi-tirozin-kináz gátlókkal, mint pl: pazopanib, cabozantinib, azonban eredményükre még várunk kell. A MCC mint neuroendokrin tumor szomatostatin 2 receptort expresszál, mely terápiás célpontként szolgálhat. Azonban eddig szomatostatin analóg lanreotiddal összesen egy sikeres közlemény érhető el (76), egy klinikai vizsgálat eredménye folyamatban (77), valamint egy másik szomatostatin analóggal (octreotide) végzett vizsgálatban a PR csak 3% volt a kezelt 58 betegnél (78).

Összefoglalás

Az elmúlt évtizedben a bőrtumorok ellátását és túlélését jelentősen megváltoztatta a számos új hatékony kezelési lehetőség. Ennek a folyamatnak az úttörője a melanoma volt, mára azonban az ismeretek bővülésével számos egyéb ritka bőrtumor terápiájában is elérhetőek, vagy klinikai vizsgálat fázisában vannak. Jelentőségük kiemelkedő, mivel a bőrdaganatok gyakorisága világszerte növekszik, társadalmunk elöregedő és nem utolsó sorban fontos, hogy a hagyományos kemoterápiával szemben mellékhatás profiljuk jóval kedvezőbb.

IRODALOM

1. *Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. és mtsai.*: Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* (2017) 7(2), 1–6.
2. WHO skin cancer statistics. <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>.
3. *Watson M., Holman D.M., Maguire-Eisen M.*: Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Semin Oncol Nurs.* (2016) 32(3), 241–254.
4. *Oláh J., Varga A., Csányi I. és mtsai.*: A rosszindulatú hámeredű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban. *Bőrgyógy. és Vener. Szemle.* (2018) 94(5), 227–236.
5. *Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.*: A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* (2012) 166(5), 1069–1080.
6. *Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven NA. és mtsai.*: Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(3), 457–463.
7. *Hodgson N.C.*: Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* (2005) 89(1), 1–4.
8. *Kreicher K.L., Kurlander D.E., Gittleman H.R. és mtsai.*: Incidence and Survival of Primary Dermatofibrosarcoma Protuberans in the United States. *Dermatol Surg.* (2016) 42(1), 24–31.
9. *Conic R.R.Z., Damiani G., Frigerio A. és mtsai.*: Incidence and outcomes of cutaneous angiosarcoma: A SEER population-based study. *J Am Acad Dermatol.* (2019) S0190-9622(19), 32382–32385
10. *Maió M.*: Melanoma as a model tumour for immunoncology. *Ann Oncol.* (2012) 23(8), 10–14.
11. *Antman K., Chang Y.*: Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* (2000) 342(14), 1027–1038.
12. *Stiller C.A., Trama A., Brewster D.H. és mtsai.*: Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. *Cancer Epidemiol.* (2014) 38(6), 670–678.
13. *Rouhani P., Fletcher C.D., Devesa S.S. és mtsai.*: Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* (2008) 113(3), 616–627.
14. *Schwartz R.A., Micali G., Nasca M.R. és mtsai.*: Ka-

- posi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 59(2), 179-206.
15. *Atzori L., Fadda D., Ferreli C. és mtsai.:* Classic Kaposi's sarcoma in southern Sardinia, Italy. *Br J Cancer.* (2004) 91(7), 1261-1262.
 16. Nemzeti Rákregiszter 2016. <https://onkol.hu/nemzeti-rakregiszter/>
 17. *Cook-Mozaffari P., Newton R., Baral V. és mtsai.:* The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *Br J Cancer.* (1998) 78(11), 1521-1528.
 18. *Del Maso L., Serraino D., Franceschi S.:* Epidemiology of AIDS related tumours in developed and developing countries. *Eur J Cancer.* (2001) 37(10), 1188-1201.
 19. *Jalbert E., DiGiovanni R., Worth R.:* Stage-IV Kaposi's sarcoma during abatacept therapy: a case report. *Rheumatology.* (2015) 5, 144.
 20. *Baffa A.G., Shehu M.Y.:* Clinical presentation and treatment outcome of HIV associated Kaposi sarcoma in a tertiary health centre in Nigeria. *JMR.* (2016) 2(4), 110-113.
 21. *Vangipuram R., Tyring S.K.:* Epidemiology of Kaposi sarcoma: review and description of the nonepidemic variant. *Int J Dermatol.* (2019) 58(5), 538-542.
 22. *Radu O., Pantanowitz L.:* Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* (2013) 137(2), 289-294.
 23. *Reid E., Suneja G., Ambinder R.F. és mtsai.:* AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* (2019) 17(2), 171-189.
 24. *Hufnagel Cs., Várszegi D., Bali O. és mtsai.:* Talpi lokalizációjú Kaposi-sarcoma sikeres kezelése imikvimod krémmel. *Bőrgyógy. és Vener. Szemle.* (2016) 92(1), 32-34.
 25. *Lebbe C., Garbe C., Stratigos A.J. és mtsai.:* Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *European Journal of Cancer.* (2019) 114, 117-127.
 26. *Di Monta G., Caraco C., Benedetto L. és mtsai.:* Electrochemotherapy as "new standard of care" treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* (2014) 40(1), 61-66.
 27. *Abdelmaksoud A., Filoni A., Giudice G. és mtsai.:* Classic and HIV-related Kaposi sarcoma treated with 0.1% topical timolol gel. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76(1), 153-155.
 8. *Di Lorenzo G., Kreuter A., Di Trollo R. és mtsai.:* Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Investig Dermatol.* (2008) 128(6), 1578-1580.
 29. *Polizzotto M.N., Uldrick T.S., Wývill K.M. és mtsai.:* Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* (2016) 34(34), 4125-4131.
 30. *Uldrick T.S., Wývill K.M., Kumar P. és mtsai.:* Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* (2012) 30(13), 1476-1483.
 31. *Robey R.C., Bower M.:* Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Infect Dis.* (2015) 28(1), 31-40.
 32. *Galanina N., Goodman A.M., Cohen P.R. és mtsai.:* Successful treatment of HIV-associated Kaposi sarcoma with immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res.* (2018) 6(10), 1129-1135.
 33. *Young R.J., Brown N.J., Reed M.W. és mtsai.:* Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* (2010) 11(10), 983-991.
 34. *Ferrari A., Sultan I., Huang T.T. és mtsai.:* Soft Tissue Sarcoma Across the Age Spectrum: A Population-Based Study from the Surveillance Epidemiology and End Results Database. *Pediatr Blood Cancer.* (2011) 57(6), 943-949.
 35. *Fury M.G., Antonescu C.R., Van Zee K.J. és mtsai.:* A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J.* (2005) 11(3), 241-247.
 36. *Singal S., Papavasiliou P., Powers B. és mtsai.:* Challenges in the treatment of angiosarcoma: a single institution experience. *Am J Surg.* (2014) 208(2), 254-259.
 37. *Shin J.Y., Roh S.G., Lee N.H. és mtsai.:* Predisposing factors for poor prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* (2017) 39(2), 380-386.
 38. *Ambujam S., Audhya M., Reddy A. és mtsai.:* Cutaneous angiosarcoma of the head, neck, and face of the elderly in type 5 skin. *J Cutan Aesthet Surg.* (2013) 6(1), 45-47.
 39. *Young R.J., Brown N.J., Reed M.W. és mtsai.:* Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* (2010) 11(10), 983-991.
 40. *Shon W., Billings S.D.:* Cutaneous malignant vascular neoplasms. *Clin Lab Med.* (2017) 37(3), 633-646.
 41. *Murali R., Chandramohan R., Möller I. és mtsai.:* Targeted massively parallel sequencing of angiosarcomas reveals frequent activation of the mitogen activated protein kinase pathway. *Oncotarget.* (2015) 6(34), 36041-36052.
 42. *Hata M.:* Radiation therapy for angiosarcoma of the scalp: total scalp irradiation and local irradiation. *Anticancer Res.* (2018) 38(3), 1247-1253.
 43. *Ko S.:* Evolving radiation therapy techniques for scalp angiosarcoma. *Surg Oncol.* (2018) 27(4), 1-2.
 44. *Singhi E.K., Moore D.C., Muslimani A.:* Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Review Of Treatment and New Pharmacotherapies. *P T.* (2018) 43(7), 410-429.
 45. *Florou V., Wilky B.A.:* Current and future directions for angiosarcoma therapy. *Curr Treat Options Oncol.* (2018) 19(3), 14.
 46. *Tap W.D., Jones R.L., Van Tine B.A. és mtsai.:* Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* (2016)

- 388(10043), 488–497.
47. Hamacher R., Kämpfe D., Reuter-Jessen K. és mtsai.: Dramatic response of PD-L1–Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab. *JCO Precision*. (2018) doi: 10.1200/PO.17.00107.
 48. Ravi V., Sanford E.M., Wang W.L. és mtsai.: Antitumor response of VEGFR2- and VEGFR3-amplified angiosarcoma to pazopanib. *J Natl Compr Canc Netw*. (2016) 14(5), 499–502.
 49. Gera S., Ettl M., Gonzalez G.A. és mtsai.: Metastatic Hepatic Angiosarcoma and BRAF Inhibitor Therapy. *J Clin Epigenet*. (2017) 3:51. doi: 10.21767/2472-1158.100085.
 50. Wiesmueller F., Agaimy A., Perrakis A. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans: surgical management of a challenging mesenchymal tumor. *World J Surg Oncol*. (2019) 17(1), 90.
 51. Mendenhall W. M., Zlotecki R. A., Scarborough M. T. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. (2004) 101(11), 2503-2508.
 52. Criscione V.D., Weinstock M.A. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the united states, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. (2007) 56(6), 968–973.
 53. Toro J.R., Travis L.B., Wu H.J. és mtsai.: Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. (2006) 119(12), 2922–2930.
 54. Weiss S.W., Nickoloff B.J. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. *Am J Surg Pathol*. (1993) 17(10), 1039-1045.
 55. Malhotra B., Schuetze S. M.: Dermatofibrosarcoma protuberans treatment with platelet-derived growth factor receptor inhibitor: a review of clinical trial results. *Curr Opin Oncol*. (2012) 24(4), 419-424.
 56. Mátrai Z., Liskay G., Plotár V. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans multidiszciplináris kezelésével szerzett hosszú távú eredmények 26 betegnél. *Orv Hetil*. (2009) 150(41), 1894-1902.
 57. Stacchiotti S., Pantaleo M.A., Negriet T. és mtsai.: Efficacy and biological activity of imatinib in metastatic dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Clin Cancer Res*. (2016) 22(4), 837–846.
 58. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Dermatofibrosarcoma protuberans Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/dfsp.pdf.
 59. Rodríguez Bandera A.I., Bonilla G.M., Rodríguez M.F. és mtsai.: Jellyfish-like sonographic pattern can help recognition of dermatofibrosarcoma protuberans. Report of 3 new cases and review of the literature. *Australasian Journal of Dermatology*. (2018) 60(2), 148-150.
 60. Zámolyi Sz., Vajda A., Debreczeni B. Dermatofibrosarcoma protuberans esete. *Bőrgyógyászat és Venerológiai Szemle*. (2013) 89(1), 18–22.
 61. Neoadjuvant imatinib in DFSP, sponsored by the Sarcoma Alliance for Research through Collaboration. <http://clinicaltrials.gov> 2012.
 62. A short course of neoadjuvant Gleevec (imatinib mesylate) in DFSP (NCT 00176709). <http://clinicaltrials.gov> 2012.
 63. Kamar F.G., Kairouz V.F., Sabri A.N. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) successfully treated with sorafenib: case report. *Clin Sarcoma Res*. (2013) 3(1), 5.
 64. Ong H.S., Ji T., Wang L.Z. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans on the right neck with superior vena cava syndrome: case report and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. (2013) 42(6), 707-710.
 65. Miyagawa T., Kadono T., Kimura T. és mtsai.: Pazopanib induced a partial response in a patient with metastatic fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans without genetic translocations resistant to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy. *J Dermatol*. (2017) 44(3), 21–22.
 66. Mir O., Brodowicz T., Italiano A. és mtsai.: Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. (2016) 17(12), 1732–1742.
 67. Schadendorf D., Lebbé C., Zur Hausen A. és mtsai.: Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. (2017) 71, 53-69.
 68. Stang A., Becker J.C., Nghiem P. és mtsai.: The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur J Cancer*. (2018) 94, 47–60.
 69. Harms P.W., Collie A.M., Hovelson D.H. és mtsai.: Next generation sequencing of cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol*. (2016) 29(3), 2040-2048.
 70. Goh G., Walradt T., Markarov V. és mtsai.: Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget*. (2016) 7(3), 3403-3415.
 71. Chockalingam R., Downing C., Tyring S.K. és mtsai.: Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients. *J Clin Med*. (2015) 4(6), 1229-1239.
 72. NCCN guidelines Merkel cell carcinoma version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf.
 73. Becker J.C., Stang A., Hausen A.Z. és mtsai.: Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC. *Cancer Immunol Immunother*. (2018) 67(3), 341-351.
 74. Nghiem P., Bhatia S., Lipson E. és mtsai.: Durable tumor regression and overall survival (OS) in patients with advanced Merkel cell carcinoma (aMCC) rece-

- iving pembrolizumab as firstline therapy. *J Clin Oncol.* (2019) *37(9)*, 693-702.
75. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O. és mtsai.: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2016) *17(10)*, 1374-1385.
76. Fakiha M., Letertre P., Vuillez J.P. és mtsai.: Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *Cancer Res Ther.* (2010) *6(3)*, 382-384.
77. Treatment of unresectable and/or metastatic Merkel cell carcinoma by somatostatin analogues. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02351128>.
78. di Bartolomeo M., Bajetta E., Buzzoni R. és mtsai.: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer.* (1996), *77(2)*, 402-408.

Érkezett: 2020. 03. 30.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 31.

A psoriasishez társuló körömtünetek jelentősége

The clinical significance of nail psoriasis

SZEBÉNYI JÚLIA LIZA DR., MOEZZI MEHDI DR., HANYECZ ANITA DR., RÓZSA ANNAMÁRIA DR.,
SZLÁVICZ ESZTER DR., KISS VIRÁG DR., SZEPEŠ ÉVA DR., VÁRSZEGI DALMA DR.,
GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a psoriasishez társuló körömtünetek klinikai jelentőségét, arthritis psoriaticával való szoros mikroanatómiai korrelációját, valamint diagnosztikai és kezelési lehetőségeit. Emellett a psoriasishez társuló körömágyi és köröm mátrix tünetek patogeneziséről adnak részletes leírást. Az általános diagnosztikai elvek és kezelési eljárások mellett bemutatják a legújabb irányelveken alapuló terápiás algoritmusokat cutan és/vagy ízületi psoriasis társulása esetén.

SUMMARY

The authors provide an overview of the clinical significance of nail psoriasis, the microanatomical correlation of psoriatic arthritis and nail matrix involvement and the most frequently used diagnostic and therapeutic methods in clinical practice. The pathogenesis of psoriatic nail symptoms, including nail bed and nail matrix involvement, is also discussed. Besides the general principles of diagnostic and therapeutic interventions, the most up-to-date therapeutic algorithm both in case of concomitant cutaneous and/or joint symptoms, is also presented.

Kulcsszavak:

**köröm psoriasis – körömágy psoriasis –
köröm mátrix psoriasis – terápiás algoritmus –
biológiai terápia**

Key words:

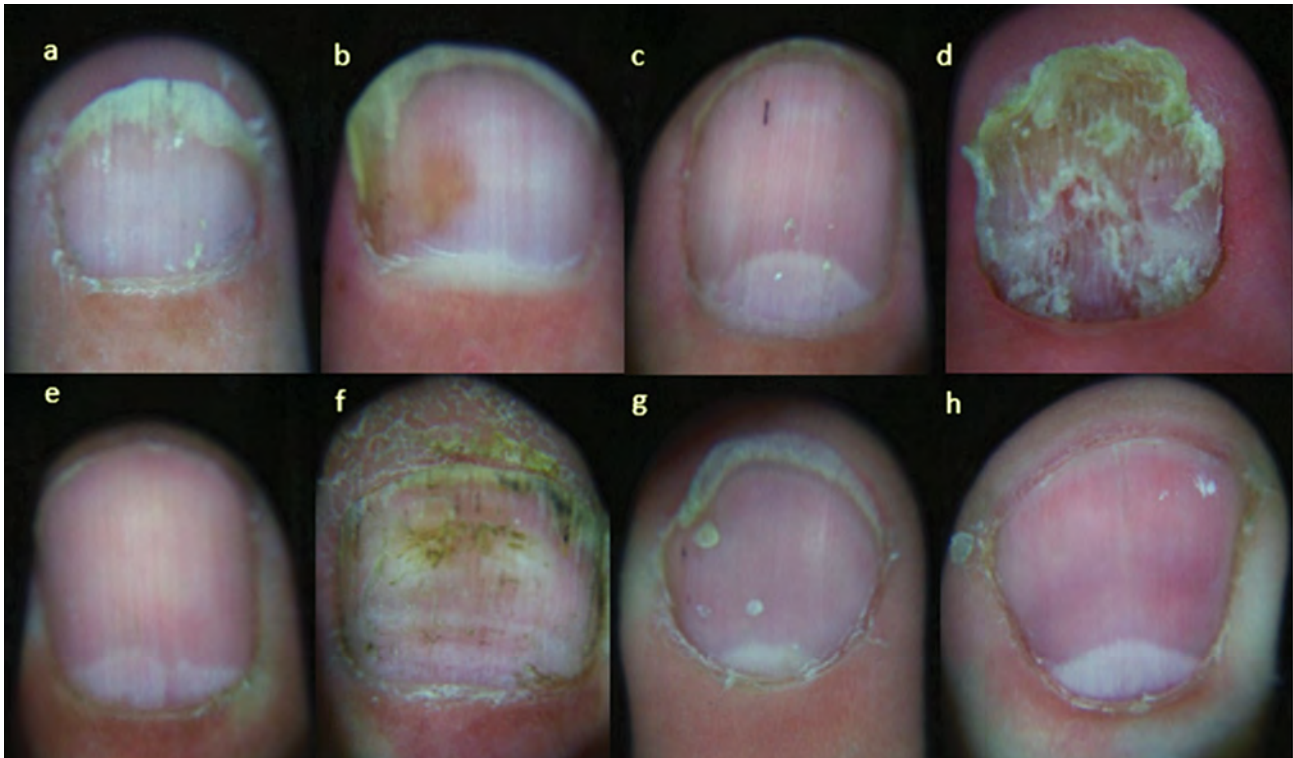
**nail psoriasis – nail bed psoriasis –
nail matrix psoriasis – therapeutic algorithm –
biological therapy**

A köröm, mint az epidermisz speciális függeléke, gyakran érintett psoriasisban. A psoriasishez társuló körömtünetek prevalenciája 50 % körüli, azonban psoriasishez társuló ízületi érintettség esetén elérheti akár a 70-80%-ot is (1). A psoriasishez társuló köröm érintettség élettartam incidenciája 80-90% közé tehető (2). A körömtünetek döntően a cutan psoriasisos léziók után alakulnak ki, (3) azonban a betegek 5-10%-nál a körömtünetek önállóan, bőrtünetek nélkül is előfordulhatnak. Egy 2010-ben folytatott, 3531 psoriasisos beteg bevonásával elvégzett német vizsgálat igazolta, hogy a psoriasishez társuló köröm érintettség sokkal gyakoribb a férfiak körében (4).

Patogenezis

A pikkelysömörös körömtünetek a köröm mátrix és/vagy a körömágy psoriasisos gyulladásának következtében alakulnak ki. A proximális körömrédő alatt elhelyezkedő mátrix felelős a körömlemez kialakításáért. A mátrix proximális része termeli a körömlemez szuperficiális részét, míg a disztális rész (melynek távolabbi harmada a lunula) alakítja ki a körömlemez alsó felét. A körömágy

közvetlenül a körömlemez alatt fekszik, epithel sejtjei a körömlemez alsó sejtisoraként biztosítják a körömlemez tapadását a körömágyhoz. A köröm mátrix elváltozásai közé sorolható a pontozottság (pitting), a leukonychia, a lunula vörös foltja és a körömlemez hullámossága (crumbling), míg a körömágy rendellenességei közé tartozik az olajfolt tünet, az onycholysis, a hyperkeratosis és a hajszálér vérzés (splinter hemorrhagia) (5,6) (1. ábra). Az egyik leggyakoribb köröm mátrix elváltozás a pontozottság (pitting), kialakulásának hátterében proximális mátrix keratinizációs zavara áll, parakeratotikus sejteket eredményezve a dorsalis körömlemezen. Hullámozottság (crumbling) esetében a körömlemez haránt irányú, többszörös egymással párhuzamos bemélyedései láthatóak, mely a körömlemez szerkezeti deformitásában nyilvánul meg. Ezt a tünetet a cuticulát és/vagy a körömtermelő sejteket ért periodikus keratinizációs zavar válthatja ki. A bemélyedés mélysége a köröm mátrix érintettség súlyosságával, míg a szélessége az expozíció időtartamával korrelál (5). Leukonychia a körömlemez fehér elszíneződésére utal, melynek két alapvető formája létezik; „valódi leukonychia” és „látszólagos leukonychia”. Psoriasishez társuló körömtünetek esetén valódi leukonychiáról beszélünk, kialakulása a körömter-



1. ábra

A psoriasisához társuló leggyakoribb körömmeltérések klinikai képe.

Körömágy elváltozásai: (a) onycholysis, (b) olajfolt, (c) hajszálka vérzés, (d) hyperkeratosis;

Köröm mátrix elváltozásai: (e) vörös folt a lunulán, (f) crumbling, (g) pontozottság, (h) leukonychia

melő sejtek abnormális keratinizációjával magyarázható, keratohyalin szemcsék felszaporodásával. A lunula vörös foltja esetén erythemás macula jelenik meg a mátrix külső harmadában. Patogenezise a mai napig ismeretlen, kialakulásában valószínűleg a szuperficiális papillaris dermiszben megtalálható dilatált kapillárisok játszanak szerepet (7).

A körömágy elváltozásai közé tartozó hyperkeratosis háttérben keratinocita túlprodukción figyelhető meg a körömágyban és/ vagy a hyponychiumban. Az olajfolt jelenléte a körömágy gyulladására utal, klinikailag a körömlemez alatti sárgás-barnás macula formájában jelenik meg, a kiterjedés mértéke korrelál a gyulladás súlyosságával. A jelenség háttérben glikoprotein depozíciót azonosítottak. Hajszálér vérzés (splinter hemorrhagia) kialakulásánál a körömágyban található hajszálerek tágulata, vérzése észlelhető. A hajszálér fragilitás predisponáló tényezőként szerepel. Gyakori jelenség dermatózisokban, kötőszöveti illetve infektív eredetű betegségekben is. Onycholysis háttérben a körömlemez körömágytól való elválása figyelhető meg, mely az esetek döntő többségében a körömlemez disztális részén kezdődő, proximális irányba progrediáló elváltozásról van szó.

A psoriasisos körömtünetek klinikuma

A psoriasisához társuló körömváltozások különböző súlyossággal manifesztálódnak (enyhe – mérsékelt – súlyos). Köröm psoriasisához általában súlyosabb bőrtünetek társulnak, a bőrfelszín nagyobb fokban érintett, a betegség

lefolyása hosszabb – azonban a körömtünetek súlyossága nem mindig korrelál a bőrtünetek intenzitásával (8). A köröm elváltozások a lokális patológiai folyamat jellegét, lokalizációját és a kialakulás idejét tükrözik. Differenciál diagnosztikai problémát vethet fel a deformált psoriasisos körömön kialakuló gombás fertőzés, mely KOH vizsgálattal és tenyésztéssel mutatható/zárható ki (9). Faria javaslata szerint, a köröm psoriasis diagnózis megerősítése céljából dermatoszkóp is alkalmazható (10). Diagnosztikus jelnek tekintendő az onycholysis körüli erythemás határ, ami akár szabad szemmel is jól látható. Ugyancsak diagnosztikai jelként szolgálhat a pontozottság karakterisztikája. Köröm psoriasis esetén a pontozottság mély, jól körülírt elváltozás, mely egy vagy akár több mélyebb bemélyedés formájában jelenik meg. Alopecia areata esetén ugyanakkor a pontok általában apróbbak, sekélyebbek. A köröm psoriasisban megjelenő leukonychia esetén a körömlemezre nyomást gyakorolva a fehér szín nem tűnik el, mely szintén diagnosztikai jel lehet. A legtöbbször előforduló elváltozás az 1-2 mm nagyságú fehér macula képében megjelenő leukonychia punctata. Statisztikák szerint a leggyakoribb körömágy tünet psoriasisban a sárgás-barna olajfolt, amely azonban gyakori jelenség gyulladásos bőrbetegségekhez (lichen ruber planus, pityriasis rubra pilaris) társuló körömtünetek esetén is. Psoriasisban sokszor a köröm körüli bőrterület gyulladása (paronychia) is megfigyelhető, a cuticula hiányával erythema és oedema társulásával. Differenciál diagnosztikai problémát vethet fel bakteriális fertőzéstől vagy herpesz infekciótól való elkülönítése.

A psoriasisos körömtünetek súlyosságának meghatározására különböző pontrendszereket fejlesztettek ki, azonban a tünetek objektív értékelése a mai napig kihívást jelent. A számos értékelési rendszer {NAil Psoriasis Severity Index (NAPSI), (11) modified NAil Psoriasis Severity Index (mNAPSI), (12) Cannavo pontozási rendszer, köröm psoriasis életminőségre vonatkoztatott index (NPQ10), Psoriasis Nail Severity Score (PNSS)} közül a leggyakrabban alkalmazott számszerű, validált, objektív pontrendszer a NAPSI. Segítségével 8, köröm psoriasisra jellemző tünet identifikálható: a körömöt 4 egyenlő kvadrántra osztva, kvadránsenként 1-1 pont adható a köröm mátrix és a körömágyi tünet jelenléte esetén. Egy körömrre maximum 8 pont adható, ami összesen kézzük esetén maximum 80, kéz és lábujjak esetén 160 pontot eredményez. Ahogy a legtöbb pontozási rendszernek, a NAPSI-nak is vannak érzékenységbeli korlátjai (13), és bár a NAPSI-t előszeretettel alkalmazzák randomizált kontroll vizsgálatokban, a klinikai gyakorlatban kevésbé terjedt el. Tapasztalatok szerint a NAPSI nem feltétlenül tükrözi a körömelváltozás valódi súlyosságát, ugyanis számos szempontot nem vesz figyelembe, mint például a köröm-érintettség területének nagyságát, az 1 kvadránsan belül a tünetek kiterjedését, a periungualis bőrterület gyulladását, valamint a betegek szubjektív véleményét és a tünetek életminőségre gyakorolt hatását. Legfrissebb ajánlások szerint szükség lenne egy olyan új indexre, mely egyszerűen alkalmazható, mégis hasznos információt ad a körömtünetek súlyosságáról. (14).

A köröm psoriasis jelentősége

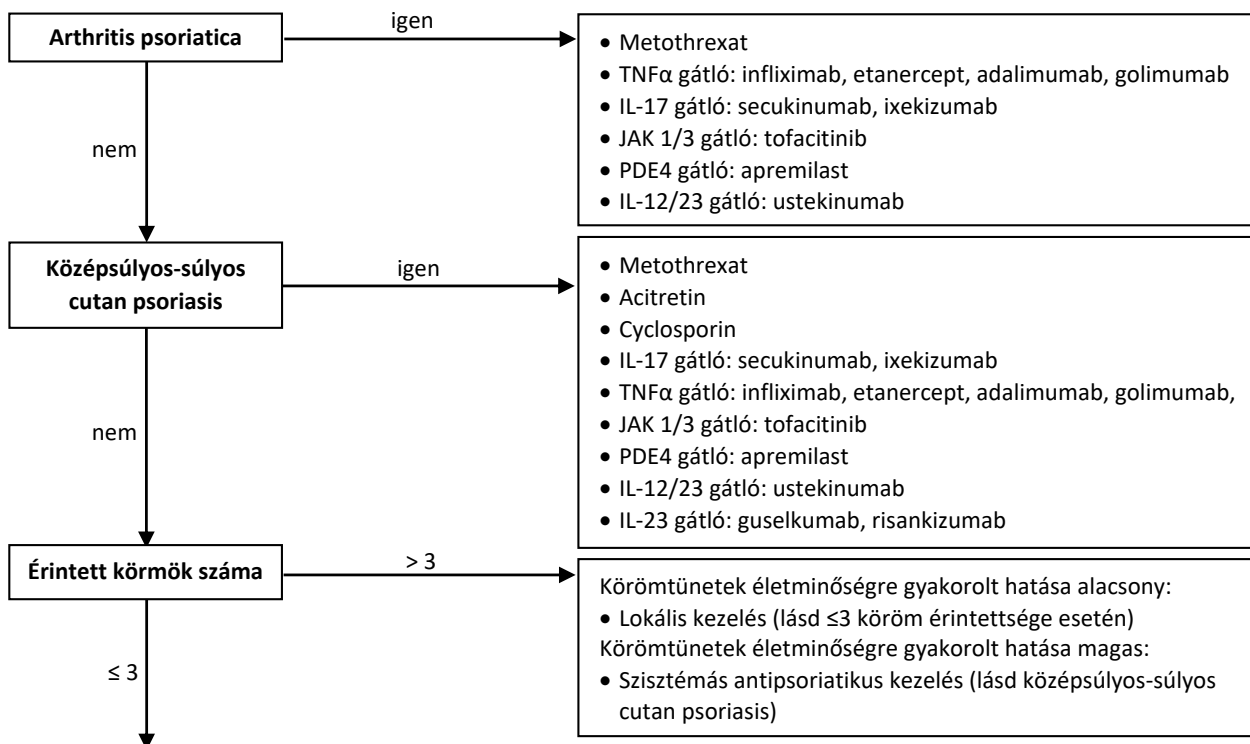
Felmérések szerint a psoriasisához társuló körömtünetek jelenléte a betegek életminőségét kedvezőtlenül befolyásolja. Nemcsak kozmetikai rendellenességként jelenik meg, nehezíti a háztartási munkák elvégzését, hanem hátráltatja a napi rutint és a szociális kapcsolatok kialakítását is (4,15,16). A kéz- és láböröm tünetek fájdalmat okozhatnak a betegek számára, gátolhatják a kézfunkció használatát. Esetenként rossz közérzet, depresszió és szuicid gondolatok is társulhatnak a betegséghez (17). Sok esetben a körömtünetekkel együtt élő betegek a társadalom perifériájára szorulnak, a külvilág megítélése szerint a bőr felszínén és a körömön látható psoriasisos elváltozások a stigmatizáció alapját jelentik. Vizsgálatok szerint az egészségre vonatkoztatott életminőség szignifikánsan alacsonyabb a psoriasisos körömtünettel rendelkező betegek körében (8). Felmérések szerint kétszer annyi betegszabadságot vesznek ki azon psoriasisos betegek, akik valamilyen körömtünettel élnek együtt, mint az a psoriasisos betegcsoport, akiknél nincs körömelváltozás. Több neves szerző a psoriasisához társuló körömelváltozásokat súlyosabb betegség indikátoraként tartja számon (18).

Az elmúlt évek vizsgálatai alapján a körömtünetek jelenléte az arthritis psoriatica (PsA) prediktív markerének tekinthető (19). Ennek háttérben feltehetően az áll, hogy a köröm apparátus a vázizomzat- és csontrendszer funkcionális részének tekinthető. A köröm szoros mikroanatómi-

ai kapcsolatban áll az ízületi apparátussal, funkcionálisan a disztális phalanx-hoz és számos interphalangealis ízületi struktúrához kötődik, beleértve az extensor ínrostokat és a kollaterális szalagokat. McGonagle hipotézise szerint a psoriasisos körömtünetek egy részének háttérben enthesitis azonosítható (20). Tan és munkatársai igazolták, hogy a DIP ízületi arthritis a körömágy egyidejű gyulladásával járhat, az ujjak enthesitise pedig áttevődhet a köröm mátrix sejtjeire is – mindkét esetben körömtünetek kialakulását előidézve (21). Psoriasisos körömtünetek esetén tehát mindig gondoljunk a háttérben meghúzódó PsA lehetőségére! Ennek felismeréséhez a klinikai gyakorlatban a PsA diagnosztizálásában használt kérdőíveket {pl. Toronto PsA Screen (ToPAS), Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire (PASE), Psoriasis Arthritis Screening (PEST)} alkalmazhatjuk.

A köröm psoriasis terápiája

A köröm psoriasis terápiája a mai napig kihívást jelent mind a betegek mind az orvosok számára (22). A pikkelysömör bőr- és ízületi tüneteinek kezelésére alkalmazott terápiák többsége ugyanis nem vagy csak mérsékelten hatékony a körömtünetek kezelésére, a lokálisan alkalmazható készítmények általában rosszul penetrálnak a kezelni kívánt területekre, az elérhető kezelési módok többsége pedig nem evidencián alapul. A köröm psoriasis kezelését alapvetően meghatározza, hogy önállóan esetleg minimális bőr és/vagy ízületi tünettel társulva jelentkeznek, vagy közép-súlyos bőrtünetekhez/arthritis psoriaticához társul (2. ábra). Közép-súlyos bőr és/vagy ízületi tünetek esetén általában szisztémás DMARD vagy biológiai terápia jön szóba, míg enyhe bőr/izületi tünetek mellett jelentkező körömtünetek esetén a terápia választásban elsődleges szempont az érintett körömök száma és a körömtünetek típusa. Egy nemrégiben megjelent, bőrgyógyászok és társzszakmák képviselőinek konszenzusán alapuló gyakorlati ajánlás (14) szerint (1-3) érintett köröm esetén, köröm mátrix elváltozásban elsőként intralézionális szteroid vagy lokális szteroid és lokális D-vitamin analóg kombinációja választandó. Intralézionális szteroid alkalmazásával kiváló eredmények érhetőek el, de a beavatkozás kissé fájdalmas és időigényes, alkalmazása mellékhatásokkal járhat (23). Körömágyi tünetek fennállásakor első választásként lokális szteroid és lokális D-vitamin használandó, alternatív lehetőségként lokális retinoidok, lokális keratolitikus ágens, 0.1% tacrolimus krém vagy intralézionális szteroid javasolt. Három, vagy annál több érintett köröm esetén lokális és/ vagy szisztémás terápia javasolt a klinikai megjelenéstől és a beteg életminőségétől függően. Valamennyi kezelés esetén minimum 3, de gyakran akár 6 hónapos kezelés is szükséges lehet a kívánt terápiás hatás eléréséig. Szisztémás kezelésként methotrexat (MTX, 15-25 mg/hét) acitretin (0.2-0.4 mg/kg/nap), cyclosporin (3-5mg/kg/nap) alkalmazható – a terápia kiválasztása a társbetegségektől, esetleges kontraindikációktól, a körömtünetek jellegétől (mátrix vs. körömágy) függ. A biológiai terápiák közé



Terápia	Köröm mátrix tünet	Körömágy tünet	Köröm mátrix + körömágy tünet
Első vonal	<ul style="list-style-type: none"> • intralézionális steroid injekció 	<ul style="list-style-type: none"> • lokális steroid • lokális steroid + D vitamin 	<ul style="list-style-type: none"> • intralézionális steroid injekció • lokális steroid + D vitamin
Alternatív	<ul style="list-style-type: none"> • lokális steroid + D vitamin 	<ul style="list-style-type: none"> • lokális vitamin D • lokális retinoid • lokális tacrolimus (0,1%) • intralézionális steroid injekció 	<ul style="list-style-type: none"> • lokális vitamin D • lokális retinoid • lokális tacrolimus (0,1%) • intralézionális steroid injekció • lokális keratolítikum

2. ábra
Terápiás ajánlás köröm psoriasisban

tartozó anti-TNF α gátló (influximab, etanercept, adalimumab, golimumab), IL-12/23 gátló (ustekinumab), IL-23 gátló (guselkumab), IL-17 gátló (secukinumab, ixekizumab), a kis molekulájú PDE4 gátló (apremilast) és JAK 1/3 gátló (tofacitinib) hatékonyan csökkentik a psoriasisos körömtünetek súlyosságát (2. ábra). Számos randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) igazolta a biológiai terápiák hatékonyságát a betegséghez társuló körömtünetek esetén. Network meta-analysis (NMA) vizsgálatunkba (Szebenyi és munkatársai, JEADV, review alatt) olyan RCT publikációkat vontunk be, melyekben a psoriasisos körömtünetek súlyosságának változását objektív paraméterekkel (NAPSI meghatározással) követték. A beválasztott terápiás szerek rövid távú (10-16 hét) hatékonyságát analizáltuk a körömtünetek NAPSI százalékos javulása és a legalább 50%-os javulást (NAPSI 50) elérő betegek aránya alapján. Vizsgálatunk eredményei alapján elmondható, hogy középsúlyos – súlyos plakk psoriasisához társuló körömtünetek rövidtávú kezelésében a biológiai terápiák közül az IL-17 gátló ixekizumab a leghatékonyabb szer. Meglepő módon az

IL-12/23 gátló ustekinumab és az IL-23 gátló guselkumab, bár a cutan tünetek súlyosságának csökkentésében kiválóan teljesítenek, a körömtünetek kezelésében rövidtávon kevésbé hatékonyak. Mindezek alapján középsúlyos-súlyos bőrtünetekkel járó psoriasis esetén, amennyiben az egyidejűleg fennálló körömtünetek kezelése is hangsúlyos szempont, elsősorban IL-17 gátlók és TNF inhibitorok alkalmazása javasolt. Mivel nem állt rendelkezésre megfelelő minőségű adat, vizsgálatunk nem terjedt ki a pikkelysömör kezelésében alkalmazott klasszikus antipszoriaticus szerekre (MTX, acitretin, cyclosporin).

A körömtünetek kezelésében régóta kísérleteznek különböző energia alapú eljárásokkal, azonban eddig ezek egyike sem hozott igazi áttörést. A PUVA kezelés azonban javítja a subungualis hyperkeratosist, az onycholysist és az olajfolt tünetet, de alkalmazása nem terjedt el köröm psoriasis esetén. A Neodymium-doped; Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) lézer használata ígéretesebbnek tűnik, mivel a hosszabb hullámhossz képes mélyen behatolni a körömágy és a köröm mátrix területére, de a szerzők saját

tapasztalatai és az irodalmi eredmények is ellentmondások (24). Laser assisted drug delivery (LADD) technikával ígéretes eredményeket érnek el a psoriasisos körömtünetek kezelésében.

Összefoglalva, a köröm psoriasis nemcsak esztétikai, hanem funkcionális szempontból is jelentős terhet ró a pikkelysömörös betegekre. Jelenléte arthritis psoriaticára utalhat, amit a köröm sajátos mikroanatómiai szerkezete magyaráz. A kezelés meghatározásakor figyelembe kell vennünk, hogy a körömtünetek önmagukban vagy szisztémás kezelést indokló bőr- vagy ízületi tünetekhez társultan jelentkeznek-e, hány körömöt érintenek, illetve, hogy a mátrix és/vagy a körömágy rendellenességei fedezhetőek-e fel. Vizsgálataink alapján a biológiai terápiák esetén a pikkelysömör bőrtüneteinek kezelésében mutatott hatékonyság nem biztosan korrelál a körömtünetekkel szembeni terápiás hatékonysággal.

IRODALOM

1. Farber E. M., Nall L.: Nail psoriasis. *Cutis*. (1992) 50(3), 174-8.
2. Schons K. R., Knob C. F., Murussi N. és mtsai: Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. (2014) 89(2), 312-7.
3. Klaassen K. M., van de Kerkhof P. C., Pasch M. C.: Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol*. (2013) 169(2), 314-9.
4. Augustin M., Reich K., Blome C. és mtsai: Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of the disease. *Br J Dermatol*. (2010) 163(3), 580-5.
5. Jiaravuthisan M. M., Sasseville D., Vender R. B. és mtsai: Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. (2007) 57(1), 1-27.
6. Edwards F., de Berker D.: Nail psoriasis: clinical presentation and best practice recommendations. *Drugs*. (2009) 69(17), 2351-61.
7. Pena-Romero A., Toussaint-Caire S., Domínguez-Cherit J.: Mottled lunula in Nail Psoriasis: Report of Three Cases. *Skin Appendage Disord*. (2016) 2(1-2), 70-1.
8. Radtke M. A., Langenbruch A. K., Schäfer I. és mtsai: Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. *Patient Relat Outcome Meas*. (2011) 2, 1-6.
9. Kavaliauskiene S., Povilionyte R., Jakubovskiene J. és mtsai: Relationships between the incidence of onychomycosis and nail psoriasis. *Medicina*. (2010) 46(3), 180-4.
10. Farias D. C., Tosti A., Chiacchino N. D. és mtsai.: Dermoscopy in nail psoriasis. *An Bras Dermatol*. (2010) 85(1), 101-3.
11. Baran R. L.: A nail psoriasis severity index. *Br J Dermatol*. (2004) 150(3), 568-9.
12. Parrish C. A., Sobero J. O., Elewski B. E.: Modification of the Nail Psoriasis Severity Index. *J Am Acad Dermatol*. (2005) 53(4), 745-6; author reply 6-7.
13. Aktan S., Ilknur T., Aktin C. és mtsai: Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. *Clin Exp Dermatol*. (2007) 32(2), 141-4.
14. Rigopoulos D., Baran R., Chiheb S. és mtsai: Recommendations for the definition, evaluation, and the treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: A dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*. (2019) 81(1), 228-40.
15. Baran R.: The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology*. (2010) 221 1, 1-5.
16. Klaassen K. M., van de Kerkhof P. C., Pasch M. C.: Nail Psoriasis, the unknown burden of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. (2014) 28(12), 1690-5.
17. Langley R. G., Daudén E.: Treatment and management of psoriasis with nail involvement: a focus on biologic therapy. *Dermatology*. (2010) 221 1, 29-42.
18. Radtke M. A., Augustin J., Blome C. és mtsai: How do regional factors influence psoriasis patient care in Germany? *J Dtsch Dermatol Ges*. (2010) 8(7), 516-24.
19. Krajewska-Wlodarczyk M., Owczarczyk-Saczonek A., Placek W. és mtsai: Distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy in patients with nail psoriasis. *Sci Rep*. (2019) 9(1), 3628.
20. McGonagle D., Tan A. L., Benjamin M.: The nail as a musculoskeletal appendage—implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*. (2009) 218(2), 97-102.
21. Tan A. L., Benjamin M., Toumi H. és mtsai: The relationship between the extensor tendon enthesitis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis—a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)*. (2007) 46(2), 253-6.
22. Radtke M. A., Beikert F. C., Augustin M.: Nail psoriasis – a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2013) 11(3), 203-19; quiz 20.
23. Nantel-Battista M., Richer V., Marcil I. és mtsai: Treatment of nail psoriasis with intralesional triamcinolone acetonide using a needle-free jet injector: a prospective trial. *J Cutan Med Surg*. (2014) 18(1), 38-42.
24. Kartal S. P., Canpolat F., Gonul M. és mtsai: Long-pulsed Nd: YAG Laser Treatment for Nail Psoriasis. *Dermatol Surg*. (2018) 44(2), 227-33.

Érkezett: 2020. 03. 27.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 30.

DERMATOSZKÓPOS KVÍZ: Mi az Ön diagnózisa?

DERMOSCOPY QUIZ: What is your diagnosis?

LENGYEL ZSUZSANNA DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Eset:

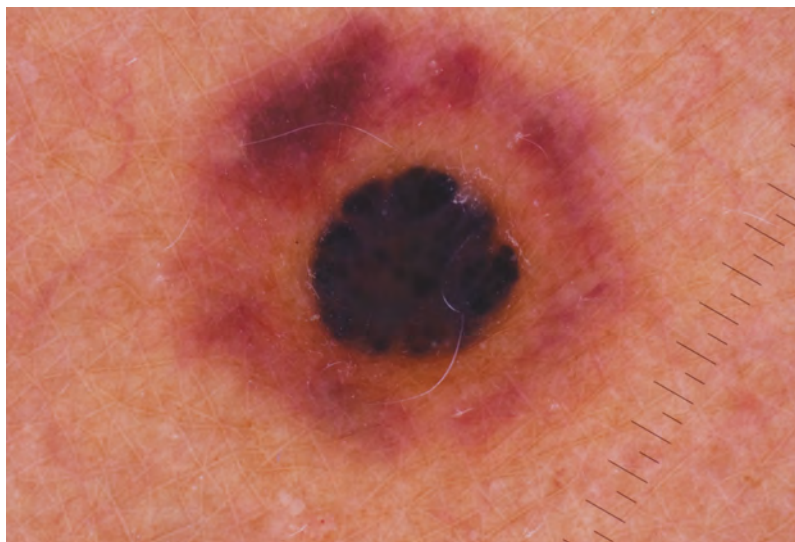
Egy 47 éves nőbeteg a jobb comb hátsó felszínén néhány hónapja észleli a panaszt nem okozó elváltozását (ábra 1-2).
Mi lehet a diagnózis?

Megoldás a 107. oldalon található.



1. ábra

Klinikai kép- a jobb lábszár hátsó felszínén egy 5x4 mm-es előemelkedő fekete színű elváltozás, körülötte egy lilás színű, bevérzéses gyűrű



2. ábra

Dermatoszkópos kép

Levelező szerző: Lengyel Zsuzsanna dr.
email: lengyel.zsuzsanna@pte.hu

A kvíz megoldása:

Céltáblaszerű hemosziderikus hemangioma (Targetoid hemosideric hemangioma –THH; Hobnail hemangioma)

A targetoid hemosziderikus hemangioma egy jóindulatú vaszkuláris elváltozás, melyet Santa Cruz és Aronberg 1988-ban írt le (1). Kialakulásában trauma, hormonális hatásnak a lehetőségét vetik fel, pontos mechanizmusa nem ismert. Jellegzetesen fiatal és középkorú egyéneknél jelenik meg, leggyakrabban a törzsön és a végtagokon egy szoliter sötétlila-fekete papula formájában (maculosus formája is ismert), melyet egy livid színű gyűrű vesz körbe. A perifériás halo mérete és színe a vörösvértest extravasatio- és a hemosziderin depozíció mértékétől függően hol erősebb, hol kevésbé kifejezett lehet. A THH-át a következő kórképektől kell elkülöníteni: naevus, melanoma, Kaposi sarcoma, hemangioma, szoliter angiokeratoma, rovarcsípés, targetoid hemosziderikus naevus. A dermatoszkópos vizsgálat során centrálisan az éreredetű elváltozásokra jellegzetes pirosas- sötétlilas színű lacunák láthatóak, továbbá az ezt körülvevő vöröses, echymosis szerű gyűrű, mely az elváltozás céltáblaszerű megjelenést adja (2. ábra). Az elváltozásban melanocytás léziókra jellemző struktúrák nem láthatóak (2,3). Szövet-tani vizsgálatkor a dermisben vaszkuláris proliferáció észlelhető, gyakran tágult, bizarr erekkel, amelyeket bakancsszögszerűen a lumenbe domborodó endothelium bélel. A kollagén rostok között a vörösvértest extravasatio megjelenése gyakori, valamint hemosziderin depozíció látható általában a lézió centrális részében (4). A szövettani képet befolyásolja a THH fennállási ideje, régebb óta meglévő léziót (késői forma) a vaszkuláris lumina összeesése, fibrózis és bőséges hemosziderin megléte jellemzi. Napjainkban a THH-át egy limfatikus endotél sejt markerrel (D2-40) adott erős festődése miatt (5) inkább

limfatikus malformációnak tartják. A THH egy jóindulatú elváltozás, ezért teendőt nem igényel. Sebészi eltávolítása elsősorban kozmetikai, vagy differenciál diagnosztikai probléma miatt történik. Excisió esetén recidíva nem jellemző.

IRODALOM

1. Santa Cruz DJ., Aronberg J.: Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J Am Acad Dermatol.* (1988) 19, 550–558.
2. Sahin MT., Demir MA., Gunduz K. és mtsai.: Targetoid haemosiderotic haemangioma: dermoscopic monitoring of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* (2005) 30, 672–676.
3. Rameshwar MG., Abhijit Joshi.: Targetoid hemosideric hemangioma. *Indian Dermatol Online J.* (2014), 5 559-560.
4. Mentzel T., Partanen TA., Kutzner H.: Hobnail hemangioma („targetoidhemosiderotic hemangioma”): Clinicopathologic and immunohistochemic analysis of 62 cases. *J Cutan Pathol.* (1999) 26, 279–286.
5. Trindade F, Kutzner H, Tellechea O. és mtsai.: Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: A study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66, 112–115.

Candida onychomycosisok felmérése a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika beteganyagában

Survey of Candida onychomycoses at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs

SZLÁVICZ ESZTER DR., SZEBÉNYI JÚLIA DR., MOEZZI MEHDI DR., SZEPEŠ ÉVA DR.,
GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A *Candida* nemzetség fajai jól ismert körömpatogének, az onychomycosisok patogenezisében egyre jelentősebb kórokozónak tartják őket. A *Candida* fajok által okozott onychomycosis jellegzetes klinikai képpel járhat, általában a kézkörmök megbetegedéseiért felelősek, és női dominanciát írtak le a betegek körében. Összehasonlítva a vulvovaginitises esetekkel, dominálnak a különböző *non-albicans* fajok a *Candida albicans*szal szemben. Jelen közleményünkben célul tűztük ki a Klinikánk beteganyagában előforduló *Candida onychomycosis*ok felmérését, tekintettel az életkorra és a nemre, társuló megbetegedésekre és a kéz- és lábkörmök elváltozásait okozó kórokozók fajspektrumának vizsgálatára.

Kulcsszavak:

***Candida onychomycosis* – *Candida albicans*
és *non-albicans Candida* infekciók –
prediszponáló faktorok**

SUMMARY

Candida species are well-known pathogens of the nails, they are considered as an emerging contributor in onychomycosis pathogenesis. *Candida onychomycosis* might present a characteristic clinical picture. *Candida* species are usually responsible for the disorders of the finger nails, with the vast majority of patients being female. As compared to vulvovaginitis cases, non-albicans *Candida* infections dominate over *Candida albicans*. In the present article, we aimed to investigate *Candida onychomycosis* cases of our Department, considering age and gender, associated disorders and the pathogenic spectrum of finger and toe nail infections.

Key words:

***Candida onychomycoses* – *Candida albicans*
and *non-albicans Candida* infections –
predisposing factors**

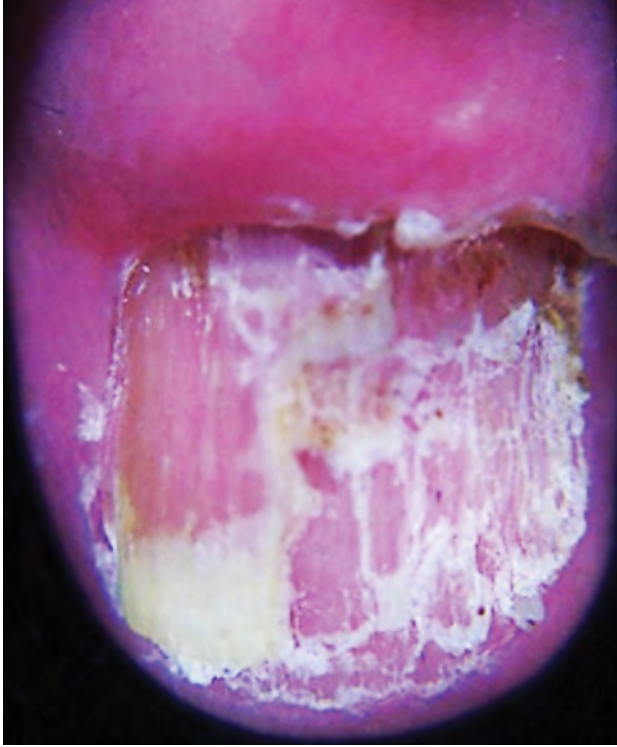
A *Candida* nemzetség fajai fontos szerepet játszanak a bőr- és bőrfüggelékek megbetegedéseiben, számos jól ismert, banális bőr- és venerológiai kórképben merülnek fel kóroki tényezőként (többek között folliculitisben, erythema intertrigoban, onychomycosisban, vulvovaginitis candidosában). Kiterjedt hámvessztéssel járó bőrfolyamatokban szepszis forrása is lehet kolonizációjuk, illetve immunhiányos állapotokban (HIV fertőzöttek/AIDS betegek vagy krónikus mucocután candidiasisok esetén) jellegzetes formában jelenhetnek meg a *Candida* infekciók (1).

Mikrobiológiai tulajdonságaikat tekintve gyors növekedés jellemzi őket, 4-6 nap alatt már kimutathatóak a vizsgálati anyagokban, reprodukciójuk multilaterális sar-

jadzással történik. Az egyes fajokat változatos mikroszkópos morfológiai jellemzi: álfonalakat és valódi fonalakat képezhetnek, blasztospóráik nagysága eltérő, a pseudohyphák megvastagodásával chlamydospórák képződhetnek (2,3,4). Főbb virulencia faktoraik sejtfal alkotóik (mannoproteinek, lipidek és kitin), amely révén adherenciájuk valósul meg, illetve a szöveti inváziót elősegítő extracelluláris hidrolázok (proteinázok, foszfolipázok és lipázok) (5,6). Emellett antifungális anyagokat és antimikrobiális peptidokat hatástalanító anyagokat is termelhetnek (5). Tekintettel arra, hogy egyes fajok eleve rezisztensek lehetnek bizonyos gombaellenes hatóanyagokra (ld. *C. glabrata* és *C. krusei* flukonazol rezisztenciája), pontos identifikálásuk

meghatározó lehet a kezelésben (2).

A *Candida* fajok szerepét az onychomycosisok kialakulásában idáig másodlagosnak gondolták, bár egyes közlemények szerint jelentőségük a dermatophytonokéval vetekedhet (5,7,8). A *Candida* onychomycosisokat jellegzetes klinikai kép kísérheti: gyakori az onychomycosis proximális subungualis típusa, amelyet paronychia, súlyos körömdisztrófia kísérhet (1. ábra) (5, 9, 10). Sárgásfehér vagy sötét elszíneződés is megjelenhet a körömlemezen.



1. ábra

Candida krusei okozta totális disztrófiás onychomycosis, paronychiával társulva

Rizikófaktort jelentenek a veleszületett és a szerzett immunhiányos állapotok, az endokrin eltérések közül pedig a diabetes mellitus és a pajzsmirigy betegségek. Mindemellett életmódbeli tényezők, például a dohányzás, malnutrició és a rossz szocioökonómiai státusz is hozzájárulhat a *Candida* onychomycosisok kialakulásához. Bizonyos krónikus bőrbetegségekben (pl. psoriasis, lichen planus) is emelkedett a *Candida* által okozott körömgombás megbetegedések incidenciája (5, 8).

Munkánkban célul tűztük ki a *Candida* onychomycosisok számának és fajspektrumának felmérését Klinikánk beteganyagában. Vizsgálatunk kiterjedt az életkor- és nemi összetétel elemzésére is, illetve a társuló megbetegedéseket is összegeztük. A fajspektrumot a kéz- és lábujjak köröm infekcióiban külön-külön is megvizsgáltuk.

Betegek és módszerek

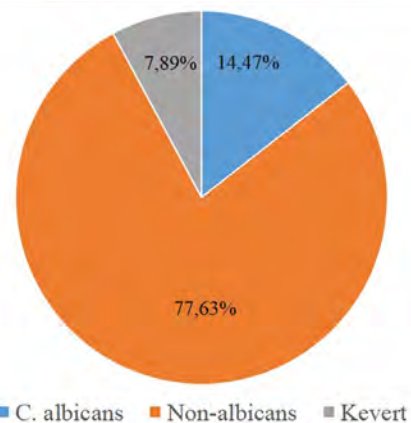
A vizsgálati populációt a 2018.07.01-2020.03.01-ig Klinikánkra onychomycosis gyanújával beutalt betegek képezték. A körömka-

parékok natív mikroszkópos analizisét 20%-os ammónium-hidroxid segítségével készítettük el. A tenyésztést 4%-os Sabouraud glükóz agaron végeztük el, amely 20U/ml penicillint, 40U/ml streptomycint illetve 0,4mg/ml cycloheximidet tartalmazott. A sarjadzó kultúrákat *Candida* krómagaron (CHROMagar, Springfield, USA) és 2% rizisztet tartalmazó rizsagar segítségével identifikáltuk tovább.

Eredmények

2018.07.01-2020.03.01-ig tartó időszakban összesen 1203 eset érkezett Klinikánkra, amelyből 565 (46,97%) bizonyult mikroszkópos vagy tenyésztéses vizsgálattal pozitívnak. A pozitív leletek közül 76 esetben (13,45%) igazolódott *Candida* faj által okozott onychomycosis. Mindössze egy betegnél tudtunk kimutatni dermatophytonnal kevert infekciót (*Tr. rubrum*+*C. glabrata*, lábujjkoromben). Ennél gyakrabban fordult elő *C. albicans*-non-*albicans* *Candida* által okozott együttes infekció (6 beteg). A *Candida* kéz- vagy lábujjkoromben infekciók esetén a betegek átlag életkora 60,9 év, a nemek arányát megvizsgálva a betegek 72,22%-a nő, 27,78%-a férfi volt.

Az egyes *Candida* fajok 59,21%-ban betegítették meg a kézkörömöket, 40,79%-ban mutattuk ki a lábujjkoromben érintettségét és 3,95%-ban a kéz- és lábujjkoromben együttes infekcióját. Másik oldalról megvizsgálva viszont a kézkörömök fertőzéseinek háttérben túlnyomórészt *Candida* fajokat találunk (86,54%), dermatophytonok és penészek által okozott infekció jóval kisebb számban fordult elő. A láb és kézkörömök esetén is dominálnak a non-*albicans* *Candida* fajok, összességében 77,63%-ban igazolódott jelenlétük (2. ábra). A non-*albicans* fajokat tekintve a *C. parapsilosis* (44,64%); *C. glabrata* (37,5%), *C. krusei* (14,29%), *C. tropicalis* és *C. guilliermondii* (1,79-1,79%) esetekkel találkoztunk (3. ábra). A kézkörömök esetében valamelyest magasabb volt a *C. albicans* aránya, amelyet statisztikai vizsgálattal nem találtunk szignifikánsnak (Kruskal Wallis

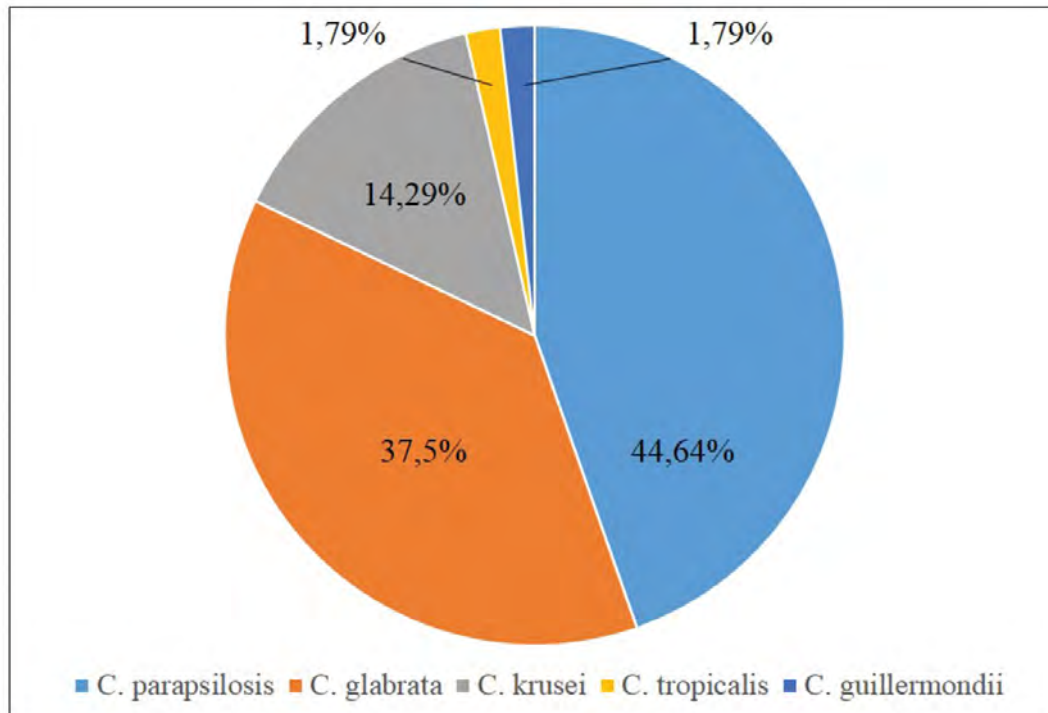


2. ábra

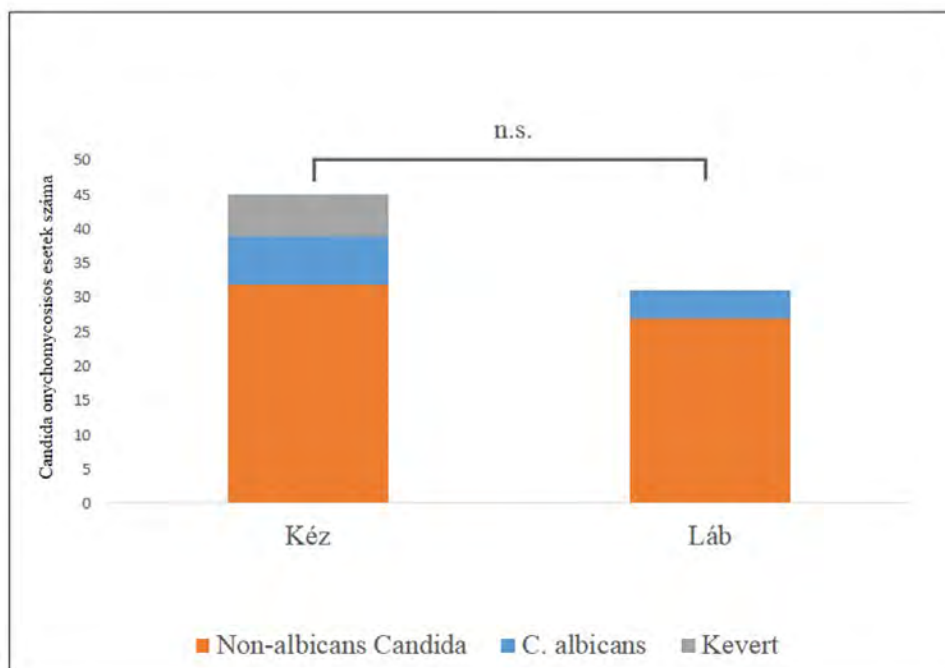
Candida albicans és non-*albicans* *Candida* infekciók aránya (n=76)

teszt, $p=0,16$) (4. ábra).

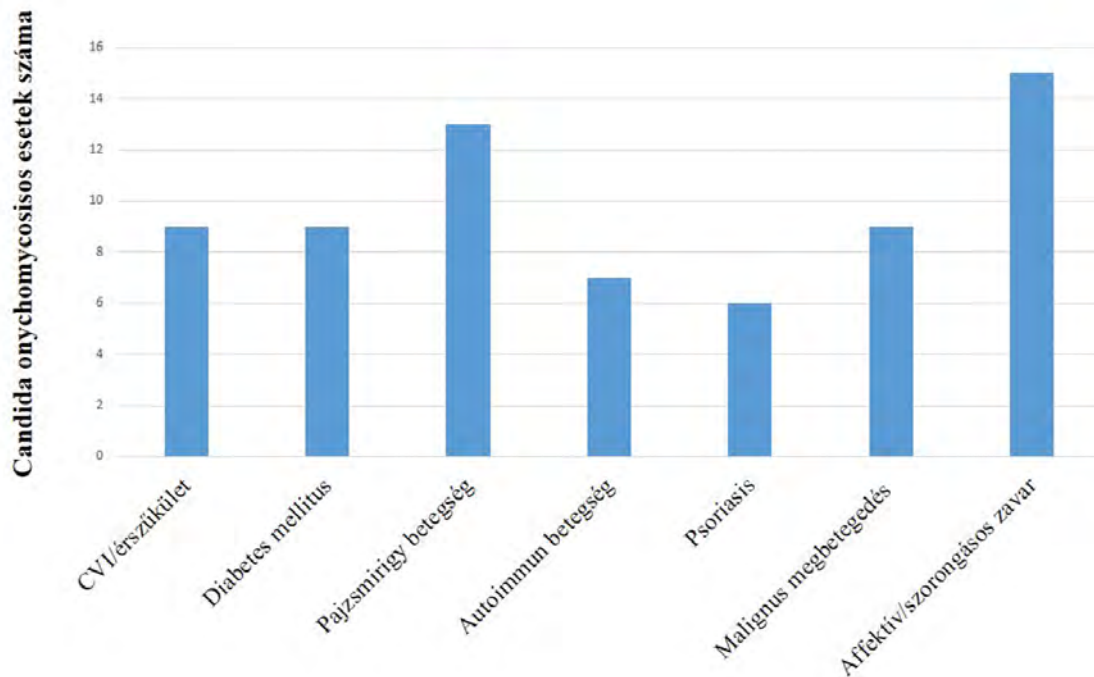
A vizsgálat során áttekintettük az onychomycosisok háttérben álló társbetegségeket is (5. ábra). A bőrbetegségek közül jól ismert hajlamosító tényező onychomycosis-



3. ábra
Non-albicans Candidák fajspektruma
onychomycosisokban



4. ábra
Candida albicans és non-albicans *Candida* fajok megoszlása a kéz- és lábköröm onychomycosisaiban



5. ábra

Candida onychomycosisokhoz társuló betegségek beteganyagunkban

ra a pikkelysömör, beteganyagunkban 6 esetben (8,33%) igazolódott psoriasis a háttérben. Az egyéb társbetegségek közül 13 betegnél (18,06%) pajzsmirigy betegség szerepelt, emellett diabetes mellitus és a perifériás keringés zavarai 9-9 esetben (11,84%) asszociálódtak. Említésre méltóak még az autoimmun (7 eset, 9,21%) illetve malignus betegségek (9 eset, 11,48%), és meglepően magas arányban fordultak elő a *Candida onychomycosisos* esetek között hangulati- és szorongásos zavarok (15 eset, 20,83%).

Megbeszélés

Az általános vélekedés alapján a *Candidák*at a dermatophytonok után a második legfontosabb patogenetikai tényezőnek tekintik az onychomycosisok kialakulásában, azonban bizonyos szerzők szerint jelentőségük a dermatophytonokéval megegyezhet (5,7,8). Jelen munkánk során kifejezetten a köröm *Candida* infekcióinak elemzését tűztük ki célul. Betegeink között csak alig néhány serdülőkori és fiatal felnőttkori eset volt, döntő többségük az idősebb korosztályba tartozott. Halmy Klára és munkatársainak 2013-ban megjelent közleménye a 2000-2011 közötti periódus eredményeit ismertette, a vizsgálat a sarjadzó gombák mellett a dermatophytonokat és penészeket (pl. *Aspergillus niger*, *Scopulariopsis brevicaulis*) is tartalmazta. A betegek életkora 52,5 év körül alakult. (8).

Beteganyagunkban a *Candida onychomycosisosok* átlagéletkora 60,9 év. Összhangban a hazai és külföldi irodalmi adatokkal, mi is kimutattuk a *Candida onychomycosisosok*kal kapcsolatban korábban már leírt női dominanciát (5). A nemi arány eltolódásának magyarázata még nem pontosan ismert. Felvetették a vaginális flórából történő autoinokuláció lehetőségét illetve a házimunkához társuló vegyszerek, detergensok és a nedves környezet hozzájárulását is (5, 10).

Jayatilake és munkatársainak összefoglaló közleménye alapján a *Candidák* főképp a kézkörmöket érintik, és a kézköröm infekcióinak több mint felének háttérében *Candida* infekció merül fel (5). A kézkörmök fertőzéseiben háztartási és munkahelyi körömtrauma (fizikai és kémiai károsító hatások) illetve a dohányzás is fontos szerepet játszhat (5, 10). Klinikánk beteganyagában ugyanakkor magas számban találoztunk a lábkörmök érintettségével is, a kézkörmöket érintő onychomycosis aránya kevésbé volt szembeötlő. Ugyanakkor a kézkörmök onychomycosisainak döntő többsége, közel 90%-a, bizonyult *Candidák* által kiváltott fertőzésnek. Az eredmények alapján tehát valószínűsíthető, hogy a lábkörmök megbetegedésiben is egyre növekszik jelentőségük.

Míg a fajspektrumot tekintve korábban a *C. albicans* szerepét hangsúlyozták (7), vizsgálatunkban mind a kéz- mind a lábkörmök esetén egyértelműen domináltak a non-albicans *Candidák*, erre az eredményre jutottak más

kutatócsoportok is (5,8). A kéz esetén azonban felvetették a *C. albicans* magasabb arányban való előfordulását (5,8). Klinikánk beteganyagában a *C. albicans* a kézkörmökben valamelyest gyakoribb, azonban a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A non-albicans Candidák közül a *C. parapsilosis* és *C. krusei* fajoknak tulajdonítanak egyre fontosabb szerepet, amely felméréseinkben is igazolódott (8,11). Magas arányban mutattuk ki a *Candida glabrata* faj jelenlétét is.

A társbetegségek közül leggyakoribbnak a pajzsmirigy betegségek (hypo- és hyperthyreosisos esetek egyaránt prezentáltak), valamint a szorongásos/affektív zavarok igazolódtak. A pajzsmirigybetegség- *Candida* onychomycosis kapcsolatát egyéb közlemények is támogatják, bár részleteiben még nem ismert ennek a háttere (5,12). A pszichológiai zavarok esetén - hasonlóan más, pszichoszomatikus jellegű megbetegedésekhez - fontos kérdés, hogy valójában az okkal, vagy a következménnyel állunk szemben. Kényszeres zavarok (túlzott kézmosás, detergens használat), körömrágás, krónikus stresszhez társuló immunszuppresszió és a rossz szocioökonómiai státusz egyaránt felmerülhet a jelenség okaként.

A psoriasis és *Candida* onychomycosis társulása is gyakori, ráadásul pikkelysömörben egyértelműen háttérbe szorulnak a dermatofytonok a Candidákkal szemben (8,13). Mivel mindkét kórképben észlelhetünk onycholysist, körömlemez elszíneződést, elkülönítésük diagnosztikai kihívást is jelenthet. Robert és munkatársai *Candida* onychomycosisokra vonatkozó klasszifikációja is figyelembe veszi a psoriasis- *Candida* onychomycosis kapcsolatot, főbb csoportként a következőket javasolták: 1) krónikus paronychia szekunder körömdisztrófiával, 2) disztális köröminfekció, 3) krónikus mucocután candidiasishoz asszociált *Candida* infekció, 4) szekunder candidiasis például psoriasis, lichen planus talaján (14).

A terápia választás szempontjából egyaránt fontos a pontos fajmeghatározás és a rezisztencia vizsgálatok: a jelentős arányban előforduló *C. krusei* és *glabrata* flukonazol rezisztensek, míg a *C. parapsilosis* kapcsolatban itraconazol és flukonazol rezisztenciáról is tudósítanak (15,16). Szisztémás itraconazol alkalmazása esetén a lökésterápia bizonyult a leghatékonyabbnak (2x200mg itraconazol 7 napig, majd 3 hét szünet), kézkörmök esetén a kezelés minimális hossza 2-3 hónap; míg a lábkörmöknél 3-4 hónap. A flukonazol adása ellenben heti 1x150mg dózisban javasolt, köröm lenövésig (15). Amennyiben szisztémás terápia bármilyen okból adódóan kontraindikált, lokális amorolfín kezelés javasolt. Az egyéb terápiák (sebészi körömlevétel, lézer- és PDT kezelések) hatékonysága kérdéses (5,15). Összegzésként elmondható, hogy a rizikófaktorok, társbetegségek ismerete a megelőzésben, illetve a kórokozó spektrum és antifungális rezisztencia körültekintő meghatározása a terápiában nyújthat jelentős segítséget.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció a Nemzeti Tehetség Program Nemzet Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíj 2019 keretében készült el.

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Reményik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina (2013) 136-143.
2. Simon G., Török I.: Gombás betegségek laboratóriumi diagnosztikája és terápiája - Dermato- és nyálkahártya mikózisok klinikuma. Kornétás Kiadó (1998) 65-70.
3. Campbell C. K., Johnson M. E.: Identification of Pathogenic Fungi. 2nd Edition, Wiley-Blackwell (2013) 263-288.
4. Heymer T., Seeliger H. P. R.: Diagnostik pathogener Pilze des Menschen und seiner Umwelt. Lehrbuch und Atlas. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1983) 54-65.
5. Jayatilake J.A., Tilakaratne W. M., Panagoda G. J.: Candidal onychomycosis: a mini-review. Mycopathologia. (2009) 168(4), 165-173.
6. Halmy K.: Sarjadzógombák adherencia kapacitásának vizsgálata köröm keratinocytákon. BVSZ. (2010) 86(4), 108-110.
7. Daniel C. R., Gupta A. K., Daniel M. P., Sullivan S.: Candida infection of the nail: role of Candida as primary or secondary pathogen. Int J Dermatol. (1998) 37(12), 904-907.
8. Halmy K., Juhász Á., Bálint Á.: Népbetegség-e az onychomycosis? Felmérő vizsgálatok 2000-2011. BVSZ. (2013) 89(3), 75-80.
9. Piraccini B. M., Alessandrini A.: Onychomycosis: A Review. J Fungi. (2015) 1(1), 30-43.
10. Elewski B. E. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management Clin Microbiol Rev. (1998) 11(3), 415-429.
11. Trofa D., Gácser A, Nosanchuk J. D.: Candida parapsilosis, an Emerging Fungal Pathogen. Clinical Microbiology Reviews. (2008) 21(4), 606-625.
12. Macura A. B., Gasińska T., Pawlik B.: Nail susceptibility to fungal infections in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism. Przegł Lek. (2005) 62(4), 218-221.
13. Larsen G. K., Haedersdal M., Svejgaard E. L.: The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. Acta Derm Venereol. (2003) 83(3), 206-209.
14. Roberts D. T., Taylor W. D., Boyle J.: Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. (2003) 148(3), 402-410.
15. Westerberg D. P., Voyack M. J.: Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. Am Fam Physician. (2013) 88(11), 762-70.
16. Neji S., Hadrich I., Trabelsi H., Abbes S., Cheikhrouhou F., Sellami H., Makni F., Ayadi A.: Virulence factors, antifungal susceptibility and molecular mechanisms of azole resistance among *Candida parapsilosis* complex isolates recovered from clinical specimens. J Biomed Sci. (2017) 24(1), 67.

Érkezett: 2020. 03. 25.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 27.

A pemphigusos és pemphigoidos betegek diagnosztikája a pécsi Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán 2013-2019. között

Diagnostic methods in pemphigus and pemphigoid between 2013-2019 at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs

KINYÓ ÁGNES DR.¹, HANYECZ ANITA DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, VÁRSZEGI DALMA DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.², BERKI TÍMEA DR.³, GYULAI ROLLAND DR.¹

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Patológiai Intézet, Pécs²

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők retrospektív vizsgálat során elemezték az autoimmun hólyagos bőrbetegségeket, azon belül a pemphigusos és pemphigoidos esetek megoszlását 2013-2019. között a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikáján. A vizsgált időszakban összesen 118 pácienszt kezeltek újonnan igazolt autoimmun hólyagos bőrbetegséggel, 89 esetben bullosus pemphigoid, 4 esetben lineáris IgA dermatosis, 28 esetben pemphigus vulgaris, míg 7 esetben pemphigus foliaceus igazolódott. A pemphigus és pemphigoid alcsoportok megoszlása mellett vizsgálták a betegek epidemiológiai adatait, a DIF, IIF és ELISA eredmények korrelációját, valamint eredményeiket összehasonlították az irodalmi adatokkal. A betegek epidemiológiai adatai megfeleltek az irodalmi adatoknak, a bullosus pemphigoid növekvő incidenciáját tapasztalták, valamint megállapították, hogy az ELISA vizsgálat alkalmas a betegség kimenetelének monitorizálására, valamint a segítségével lehetőség van új, atípusos pemphigoid formák pontosabb detektálására.

Kulcsszavak:

autoimmun hólyagos betegségek –
pemphigus, pemphigoid –
lineáris IgA dermatosis –ELISA

SUMMARY

The authors retrospectively analyzed the autoimmune bullous disease (AIBD) cases - especially pemphigus and pemphigoid - between 2013-2019 at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs Medical School. In this period 118 patients were newly hospitalized with the diagnosis of AIBD. 89 cases of bullous pemphigoid, 4 cases of linear IgA dermatosis, 18 cases of pemphigus vulgaris and 7 cases of pemphigus foliaceus were confirmed. The authors analyzed the distribution of the pemphigus and the pemphigoid subtypes, the epidemiologic data of AIBD patients and the correlation between the direct, the indirect immunofluorescence and the ELISA investigations for autoantibody detection. The epidemiologic data of the studied patients was found to be similar to the literature data, the incidence of bullous pemphigoid rose in the recent years, and the ELISA proved to be an excellent diagnostic option for monitoring the clinical outcome in AIBDs or detecting novel, atypical forms of the diseases.

Key words:

autoimmune bullous skin diseases –
pemphigus – bullous pemphigoid –
linear IgA dermatosis – ELISA

Az autoimmun hólyagos betegségek a bőr immunológiai betegségeinek jelentős részét képezik. A pemphigus különböző formái viszonylag ritkán jelentkeznek, azonban a pemphigoid csoportba tartozó kórképekkel diagnosztizált betegek száma az utóbbi évtizedben jelentősen növe-

kedett (1-3). Mivel a bullosus pemphigoid elsősorban az idősebb korosztály betegsége, a növekvő incidenciát az idősödő társadalommal is magyarázzák, azonban nyilvánvalóvá vált az is, hogy a diagnosztikai módszerek pontosabbá válása és az atípusos formák felismerése is hozzájárult a betegszám növekedéséhez (3).

Levelező szerző: Kinyó Ágnes dr.
e-mail cím: kinyoagnes@gmail.com

A pemphigus csoportban a pemphigus vulgaris (PV) mellett a pemphigus foliaceus kisebb esetszámmal ugyan, de ugyanúgy jelen van, míg a ritkább altípusok között tartjuk számon az IgA pemphigust és a paraneoplasztikus pemphigust (PP) (4, 5). A pemphigoid csoportban elkülönítjük a bullosus pemphigoidot, a pemphigoid gestationist (PG), a nyálkahártya pemphigoidot (MMP), az anti-p200 pemphigoidot és a lineáris IgA dermatosist (LAD) (5, 6). A pemphigus csoportban a fő antigének a desmoglein 1 (Dsg1) és a desmoglein 3 (Dsg3), jóval ritkábban fordul elő a desmocollin 1, 2, 3 (Dsc1, 2, 3), valamint a PP-re meglehetősen specifikus envoplakin (4). A pemphigoid csoportban két fő antigén szerepét hangsúlyozták, ezek a BP180, vagyis kollagén VII, valamint a BP230, vagyis dystonin, de ezen kívül az utóbbi években új antigének kerültek leírásra, mint laminin 332, a laminin $\gamma 1$ (p200 fehérje), de a kollagén VII és az $\alpha 6\beta 4$ integrin ellenes antitestek patológiás szerepét is kimutatták már (5, 6). A BP180 központi szerepe egyértelmű BP-ben, a kereskedelmi forgalomban lévő szerológiai tesztek döntő többsége a legfontosabb epitópnak tartott NC16A-t (a BP180 nem-kollagén extracelluláris doménje) ismeri fel (5-7), míg lineáris IgA dermatosisban a BP180 120 kDa (LAD1) és a 97 kDa (LABD97) alegységének a szerepét hangsúlyozzák, illetve a kollagén VII is lehet antigén (8). A LAD-ben jellemzően IgA típusú antitestek dominálnak, azonban a gyermekkori formákkal ellentétben, a felnőttkori esetekben nagyobb arányban lehetnek IgG típusú antitestek, emiatt az irodalomban ezekre az esetekre a lineáris IgA/IgG dermatosis kifejezést is használják (8).

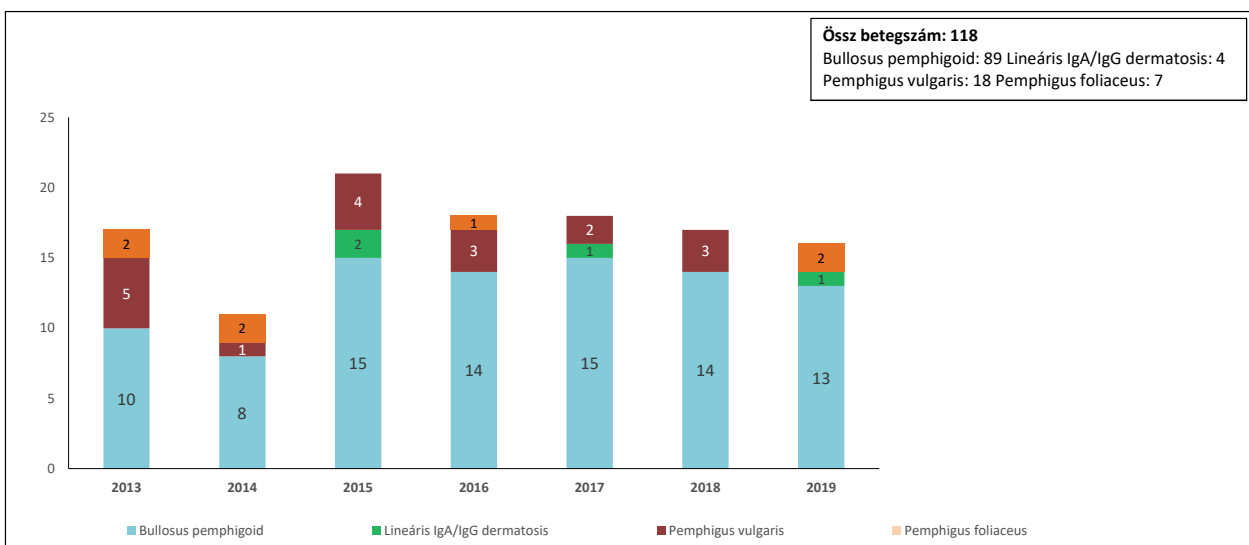
Az autoimmun hólyagos betegségek diagnózisa alapvetően 4 kritériumra épül, (1) a klinikai kép; (2) a szövettani kép; (3) a direkt immunfluoreszcens vizsgálat (DIF) a perilezionális bőrből; (4) a szerológiai vizsgálat a keringő autoantitestek kimutatására indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) és/vagy enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) vizsgálattal (9, 10). A hólyagos betegség diagnó-

zist csak a klinikai kép és a normál, hematoxillin-eozin (HE) szövettani vizsgálat alapján nem lehet felállítani.

A jelen retrospektív vizsgálatunk célja a 2013-2019. között diagnosztizálásra került pemphigusos és pemphigoidos betegek számának és eloszlásának vizsgálata, az epidemiológiai adatok áttekintése volt, valamint a különböző diagnosztikai módszerek eredményeinek összesítése, és kiemelése az utóbbi 7 évben. Lényeges szempont volt az antitest titer értékek kiértékelése és összehasonlítása volt az újonnan diagnosztizált, aktív betegséget mutató és a remisszióban lévő, tüneteket nem mutató betegcsoportokban, és a DIF és az ELISA eredmények összevetésével kevésbé ismert, új, atípusos formák lokalizálása.

Anyag és módszer

A retrospektív vizsgálat során a 2013. január 1. és 2019. december 31. között a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán diagnosztizálásra került pemphigusos és pemphigoidos betegek adatait dolgoztuk fel. A betegadatokat a MedSolution adastázbázisból gyűjtöttük ki. A diagnózist a DIF és IIF vizsgálat és/vagy rutin szövettani vizsgálat, valamint az antigén specifikus szerológiai teszt, az ELISA (Euroimmun, Lübeck, Németország) eredménye alapján állítottuk fel (7). Az ELISA vizsgálatok elvégzésére 2015. december óta van lehetőségünk, egy beteg mintájának vizsgálata során egy időben a Dsg1, a Dsg3, a BP180, a BP230, a kollagén VII és az envoplakin antitest titerének detektálása történik. A szövettani metszetek feldolgozása, és a DIF eredmények értékelése a PTE ÁOK Patológiai Intézetében, míg az IIF eredmények értékelése és az ELISA vizsgálatok a PTE Immunológia és Biotechnológiai Intézetében történtek. Összesen 118 újonnan diagnosztizált beteget kezeltünk pemphigus és pemphigoid csoportba tartozó diagnózissal, az ő adataikat elemeztük ki, azonban az ELISA eredmények áttekintésekor a 2001-2012. között diagnosztizált, de a gondozás során recidiva vagy a terápia tervezett módosítása miatt 13 betegnél készült antitest titer eredményeket is figyelembe vettük, összehasonlítás céljából.



1. ábra

A pemphigusos és pemphigoidos betegek eloszlása klinikánkon 2013-2019. között

Eredmények

A vizsgált időszakban 118 beteg került diagnosztizálásra hólyagos betegséggel, 89 bullosus pemphigoid (BP), 4 lineáris IgA dermatosis, 18 pemphigus vulgaris (PV) és 7 pemphigus foliaceus (PF) diagnózissal, a betegek évenkénti eloszlását az 1. ábra szemlélteti. A klinikai kép és a diagnosztikai eredmények alapján egyéb, ritkább pemphigus altípusok nem merültek fel. Míg a pemphigus csoport esetében érdemi tendencia nem mutatható ki, a BP betegek száma az utóbbi években fokozatosan nőtt (2007-2012. között 65 beteg, átlagosan évente 11 új eset, 2013-2019. között 89 eset, évente átlagosan 13 új beteg).

A pemphigus csoportban a PV betegek átlag életkora 57 év (15-82 év), a PF betegek átlag életkora 51 év (25-67 év) volt. A 18 PV betegből 11 (61,1%) nő és 7 (38,8%) férfi, a 7 PF beteg közül 2 (28,5%) nő és 5 (71,4%) férfi volt. A bullosus pemphigoid csoportban egy 39 éves pemphigoid gestationisban szenvedő betegünk volt, a fennmaradó 88 beteg átlag életkora 77 év volt (53-96 év). A 89 betegből 58 nő (64,8%) és 31 (35,2%) férfi volt. A lineáris IgA dermatosisos betegek átlag életkora (59-81 év) volt, 2 férfi és 2 nőbeteg volt érintett (1. táblázat).

A pemphigus csoportban a DIF és normál szövettani kép meglepően egységes volt (1. táblázat). A DIF vizsgálattal az intraepidermalis intercelluláris IgG és C3 po-

lis hasadékképződés jelentkezett, többnyire suprabasalis hólyagképződéssel, míg a PF csoportban ez felszínesebben, subcornealisán volt látható. A PV betegekénél 18-ból 13 esetben történt IIF vizsgálat, mely minden esetben pozitív lett. A 7 PF betegből 5 esetben történt IIF, ebből 4 lett pozitív, egy páciens pedig negatív volt.

A BP betegek esetében a szövettani eredmények jóval heterogénebb képet mutattak. A DIF vizsgálat során egyértelmű lineáris IgG és C3 pozitívítás volt látható a bazálmembrán mentén 58 esetben, míg további 19 betegnél bár a lineáris IgG/C3 pozitívítás egyértelmű volt, annak festődése szerrált jelleget mutatott. 5 beteg esetében bár megjelent IgA pozitívítás is a DIF vizsgálat során, mivel IgG és C3 festődés is jelen volt, őket BP diagnózissal kezeltük. 2 páciensnél csak C3, 1 beteg esetében csak IgG festődés volt, míg 1 betegnél teljesen negatív lett a DIF vizsgálat. 3 beteg esetében nem történt DIF vizsgálat. IIF vizsgálat 62 BP betegnél történt, 15 pozitív (24,1%) és 47 negatív eredménnyel. A LAD betegek DIF vizsgálata során egy esetben tapasztaltunk csak IgA-ból álló lineáris pozitívítást a bazálmembrán mentén, 3 beteg esetében IgA és IgG pozitívítás is volt, ezért őket inkább lineáris IgA/IgG dermatosisos eseteknek lehet véleményezni (1. táblázat). A 4-ből 3 betegnél történt IIF vizsgálat, ez mindhárom esetben negatív volt.

A PV betegek esetében 18 betegnél történt ELISA vizsgálat, ebből 11 új, aktív tüneteket mutató beteg volt,

	Intraepidermalis intercelluláris pozitívítás				Lineáris bazálmembrán pozitívítás					N/A	Össz
	IgG	C3	IgA	IgM	IgG	C3	IgA	IgM	Negatív		
BP					83/86	84/86	5/86	0/86	1/86	3	89
LAD					3/4	0/4	4/4	0/4	0/4	0	4
PV	17/18	17/18	0/18	0/18	0/18	2/18	1/18	0/18	0/18	0	18
PF	7/7	7/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0	7

1. táblázat

A direkt immunfluoreszcens (DIF) eredmények klinikánkon a 2013-2019. közötti időszakban

	Átlag életkor	Betegszám	Férfi/Nő	BP180	BP230	Dsg1	Dsg3	Envopl	Koll VII	p-érték	
BP	Aktív	74,9	n=47	12/35	3,63	1,39	0,2	0,19	0,3	0,26	BP180: 0,12
	Remisszió	72	n=6	1/5	1,61	1,27	0,15	0,12	0,15	0,09	BP230: 0,85
PV	Aktív	51,3	n=12	6/6	0,3	0,38	2,34	5,73	0,48	0,21	Dsg1: 0,07
	Remisszió	50,6	n=9	6/3	0,27	0,27	0,66	1,14	0,32	0,3	Dsg3: 0,0009
PF	Aktív	43	n=7	4/3	0,31	0,19	5,75	0,42	0,23	0,2	Dsg1: 0,02
	Remisszió	47,8	n=5	4/1	0,32	0,32	0,89	0,32	0,38	0,29	-

2. táblázat

Az antitest titer értékek átlaga a bullosus pemphigoid (BP), pemphigus vulgaris (PV) és pemphigus foliaceus (PF) csoportban

zitivitás egy kivételével minden esetben látható volt. Az a beteg, akinél pozitívítást nem észleltünk, a mintavétel előtt lokálisan és szisztémásan is kapott kortikoszteroid kezelést. 3 betegnél a bazálmembrán mentén is megjelent pozitívítás, 2 esetben C3-mal, egy betegnél IgA-val. A hematoxillin-eozin festéssel a PV betegekénél intraepiderma-

míg 7 esetben 2013. előtt diagnosztizált, már remisszióban lévő beteg vizsgálata történt (1. táblázat). A 11 új beteg közül 3 esetben a tünetmentessé válást követően is kontrolláltuk az antitest titeret, így összesen 21 alkalommal végeztünk ELISA vizsgálatot. Az aktív és remisszióban lévő betegek adatait külön értékeltük. Az új betegek eseté-

ben 12 mintából 1 mind Dsg1-re és Dsg3-ra is negatív lett, míg 6 beteg mindkettőre pozitívást mutatott. 4 beteg csak Dsg3-ra volt pozitív. A remisszióban lévő betegek mintáiban 9 esetből 4 betegnél találtunk pozitívást, 2 esetben csak a Dsg1, a másik 2 esetben csak a Dsg3 volt emelkedett. A 4 betegből 3 esetében tudtuk összehasonlítani a titer értékeket a betegség kezdetekor mért adatokkal, és a perzisztáló pozitívítás ellenére itt is jelentős csökkenést észleltünk. Egy betegnél a Dsg1 és 3 pozitívítás mellett az envoplakin is jelzetten emelkedett volt, ezt a kontroll mintában is tapasztaltuk, a másik két antitesttel ellentétben ez nem mutatott érdemi változást a betegség lefolyása során. A PF betegcsoportban 9 betegnél történt 12 alkalommal mintavétel, itt 5 esetben új betegről volt szó, 4 régóta gondozott betegnél 2 esetben recidiva miatt, 2 esetben kontroll céljából történt az antitestek vizsgálata. A 7 tünetes beteg eredménye mindegyik esetben jelentősen emelkedett Dsg1 titeret mutatott, azonban egy esetben, ahol évekkorábban a klinikai kép, a DIF és a HE metszet alapján pemphigus foliaceus diagnózisa került felállításra, jelen esetben emelkedett Dsg3 értéket is észleltünk. 5 alkalommal történt ELISA vizsgálat tünetmentes betegeknél (ebből 2 esetben 2013. előtt diagnosztizált betegről van szó), 1 beteg mutatott emelkedett Dsg1 értéket, a többiek negatívak voltak. Összevetve a betegek antitest titerének az átlagát, Dsg3 érték szignifikáns csökkenését észleltük a remisszióban lévő betegek esetében az aktív betegekhez képest a PV csoportban, és a Dsg1 hasonló szignifikáns csökkenése volt látható a PF betegeknél is (2. táblázat).

A bullosus pemphigoidban szenvedő betegeknél 55 ELISA vizsgálat eredményét dolgoztuk fel, 49 esetben a diagnózis felállításakor, 6 esetben pedig remisszióban lévő betegségben történt a vizsgálat kontroll céljából (2. táblázat). A 47 új beteg közül BP180-ra 37 beteg, és a fenti 37 betegből 12 beteg még BP230-ra is pozitív volt. 10 beteg negatív lett mind BP180-ra, mind BP230-ra. Az ő DIF eredményeiket áttekintve, 1 kivétellel lineáris, de szerrált jellegű pozitívást mutattak mind IgG-vel, mind C3-mal. A fenti betegeknél áttekintve a klinikai megjelenési formákat 7 esetben atípusos megjelenését tapasztaltuk az alapbetegségnek, a tünetek kevésbé kiterjedtek voltak, hólyagok nem jelentek meg vagy kisebb számban és méretben, vesiculaként voltak láthatók, valamint erythemás papulákról vagy urticariform plakkokról számolt be a beteg (2-5. ábra). A 6 tünetmentes, remisszióban lévő beteg mintájában 3 beteg volt negatív BP180-ra és BP230-ra is, a fennmaradó 3 beteg esetében a BP180 pozitív volt, 2 közülük BP230 esetében is emelkedett értékeket mutatott, de a titer értékek jóval alacsonyabbak voltak, mint az aktív betegeknél. Bár ez a betegek értékeinek átlagát tekintve nem volt szignifikáns sem a BP180, sem a B230 esetében, de ennek hátterében az alacsony kontroll mintaszám is szerepet játszhatott (2. táblázat). A 4 lineáris IgA dermatosisban szenvedő esetünkben 3 esetben történt ELISA vizsgálat, mely mindegyik esetben negatív volt.



2. ábra

62 éves nőbeteg urticariform erythemás plakkjai a törzsen



3. ábra

Erythemás alapon kialakult papulák, szeropapulák, apró hólyagok az alkaron



4. ábra

Konfluáló, gombostűfejnyi-lencsényi halvány erythemás papulák a jobb hónaljban a 69 éves nőbetegnél



5. ábra

68 éves nőbeteg mitigált, pruriginosus tünetei a jobb karon

Megbeszélés

A 2013-2019. közötti időszakban diagnosztizált pemphigusos és pemphigoidos betegek epidemiológiai adatainak áttekintésekor lényegében az irodalmi adatokkal megegyező eltéréseket észleltünk, a PV és PF csoport jellemzően a 45-65 év közöttieket érinti (4), a betegeink átlag életkora 57 ill. 51 év volt, míg a BP esetében 77, a LAD esetében 73 év volt (1, 2). A női predominancia mind a PV, mind a BP csoportban jelen volt, azonban a PF betegeink esetében a nemzetközi publikációkkal ellentétben nagyobb arányban voltak jelen a férfi betegek (1, 2). Míg a pemphigusos betegek esetében nem észleltünk érdemi változást a betegek számában, addig a pemphigoidos betegek száma fokozatos növekedést mutat, és amíg 10 évvel ezelőtt átlagosan 11 új beteget észleltünk évente, az utóbbi években ez már átlagosan 13/év volt, ez ugyancsak megfelel az irodalmi adatoknak (1, 2). Régióinkban nem került diagnosztizálásra sem paraneoplastikus, sem IgA pemphigus, valamint a ritkább PV és PF alcsoportokba tartozó típusokat sem észleltünk az elmúlt hét évben. A pemphigoid csoportban az utóbbi 7 évben klinikánkon 1 pemphigoid gestationest, 4 LAD-ot észleltünk, nyálkahár-

tya pemphigoid nem volt.

A pemphigus betegségcsoportban a relatív egységes DIF kép mellett 3 betegnél a bazálmembrán mentén is megjelent pozitívítás, 2 betegnél C3-mal, egy betegnél IgA-val, azonban a klinikai kép és az antitest titerek alapján nem merült fel a paraneoplastikus pemphigus lehetősége, ez a betegek utánkötése során sem igazolódott. Az IIF eredménye minden elvégzett esetben pozitív volt a PV csoportban, a foliaceusos betegek között egy negatív eredményt kaptunk, a pozitív DIF és típusos emelkedett Dsg1 titer mellett. Az antitest ELISA vizsgálatok során a Dsg3 91,6%-ban a Dsg1 58,3%-ban volt pozitív, mely megfelel az irodalmi adatoknak (7, 11), mely szerint összességében az ELISA vizsgálatok szenzitivitása 90% felett van pemphigusban, a specificitás viszont még ennél is magasabb, közel 100% (7, 11). Egy PV betegünk esetében mind a Dsg1 és 3 negatív volt, a típusos pemphigus oris klinikai képe, a pozitív DIF és IIF lelet mellett. Az ő esetében egyéb antigének, pl. desmocollin kiváltó szerepe merül fel, azonban ennek tisztázására további vizsgálat nem történt. Egy betegnél a Dsg1 és 3 pozitívítás mellett az envoplakin is jelzetten emelkedett volt, azonban a klinikai kép és a betegség lefolyása nem vetette fel a paraneoplastikus pemphigus lehetőségét, így az envoplakin diagnosztikai jelentőségét ebben az esetben elvetettük. A pemphigoid csoportban jelentős heterogenitás mutatkozott a DIF és szövettani vizsgálatok során, bár 65,1 %-ban típusos lineáris IgG és C3 pozitívítás volt látható, további 21,3%-ban a festődés szerrált jellegű volt, míg további 5,6%-ban az IgG és C3 mellett lineáris IgA depozíció is látható volt. Az IIF eredmények jóval alacsonyabb arányban mutattak pozitívítást (24,1%), mint az irodalmi adatokban tapasztalt 60-80% (7, 12, 13). Az ELISA vizsgálatok során 78,7 %-os pozitívítás volt BP180-ra, és 25,5 %-os pozitívítás BP230-ra. Az irodalmi adatok szerint BP180 esetében a szenzitivitás 77-100% közötti, és 39-94 % közötti BP230 esetében, ez utóbbi adatunk alacsonyabb a korábbi vizsgálatok adataihoz képest (14). A BP betegek 21,3 %-a negatív volt az ELISA során mindkét BP antigénre, és az ő DIF eredményeiket áttekintve, 1 kivételével szerrált pozitívítást mutattak mind IgG-vel, mind C3-mal. Náluk 7 esetben a betegség klinikai megjelenési formája is atípusos volt. Mivel a ritkább antigének (laminin 5, laminin μ 1, p200 protein, $\alpha\beta$ 4) (5) rutinszerű vizsgálatára egyelőre nincs lehetőségünk, az antigének meghatározása ezekben az atípusos esetekben még várat magára. Az antitest titerek a remisszióban lévő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak a pemphigusos betegek esetében, pemphigoid esetében szignifikáns különbség nem volt, de az érdemi csökkenés jól látható. Ezek alapján kijelenthető, hogy az antitest titer jó marker a betegség nyomonkövetésére.

Összesítve az elmúlt 7 év eredményeit a DIF, IIF és ELISA vizsgálatok együttes alkalmazása során a pemphigus és pemphigoid betegek diagnosztikája közel 100%-os szenzitivitású és specificitású lett. Az ELISA vizsgálatok a pontos diagnózison kívül a betegség nyomonkövetésére, és ez alapján a terápia módosításához is jó alapot nyújtanak. A diagnosztikai módszerek precízebbé válásával első-

sorban az atípusos bullosus pemphigoidos esetek felismerése, és korábbi diagnózisa vált lehetővé, mely, tekintve a betegek növekvő számát, és az idősebb korosztály életmódjára gyakorolt hatását, ez lényeges szempont.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani Csizmadia Zsuzsannának és Mészáros Viktóriának, a PTE Immunológiai és Biotechnológiai Intézet dolgozóinak az ELISA vizsgálatok során végzett áldozatos munkájukért.

RODALOM

1. *Langan S.M., Smeeth L, Hubbard R. és mtsai.*: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Br Med J.* (2008) *337*, 180
2. *Hübner F, Recke A., Zillikens D. és mtsai.*: Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *J Invest Dermatol.* (2016) *136(12)*, 2495-2498.
3. *Kridin K., Ludwig R.J.*: The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne).* (2018) *5*, 220.
4. *Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P.*: Pemphigus. *Lancet.* (2019) *394*, 882-894.
5. *van Beek N., Zillikens D., Schmidt E.*: Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Deustch Derm Gesell* (2018) *16(9)*, 1077-1091.
6. *Daniel B.S., Murrell D.F.*: Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Derm Ven.* (2019) *33*, 1685-1694.
7. *van Beek N., Dährnich C., Johannsen N. és mtsai.*: Prospective studies on the routine use of a novel multivariant enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Am Acad Dermatol.* (2017) *76(5)* 889-894.
8. *Inamura E, Nishie W, Yamaguchi Y és mtsai.*: Linear IgA/IgG bullous dermatosis with autoantibodies directing the native and processed forms of BP180. *Br J Dermatol* 2019. <https://doi.org/10.1111/bjd.18642>
9. *Hertl M., Jedlickova H., Karpati S. és mtsai.*: Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29(3)*, 405-414.
10. *Feliciani C., Joly P., Jonkman M.F. és mtsai.*: Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol.* (2015) *172(4)*, 867-877.
11. *Schmidt E., Dährnich C., Rosemann A. és mtsai.*: Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol.* (2010) *19(5)*, 458-63.
12. *Jankásková J., Horváth O.N., Varga R. és mtsai.*: Increased sensitivity and high specificity of indirect immunofluorescence in detecting IgG subclasses for diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* (2018) *43(3)*, 248-253.
13. *Sárdy M., Kostaki D., Varga R. és mtsai.*: Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Derm* (2013) *69(5)*, 748-753.
14. *Zhao C.Y., Murrell D.F.*: Advances in understanding and managing bullous pemphigoid. *F1000Research* (2015) *4*

Érkezett: 2020. 03. 25.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 27.

Oxigénterápiák a sebkezelésben

Oxygen therapies for wound healing

KOVÁCS L. ANDRÁS DR., LÁBODI ÉVA, NÉMETH KLÁRA DR., KÖVESDI DOROTTYA DR.,
GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus sebek multifaktoriális eredetűek, azonban az etiológiától függetlenül a patomechanizmusban a hypoxia központi szerepet játszik. A sebgyógyuláshoz a seb megfelelő szöveti oxigenizáltságának a biztosítása szükséges, amely azonban önmagában még nem elegendő feltétel a gyógyuláshoz. Fontos a kiváltó ok felderítése, oki terápia alkalmazása. Az oxigénterápia célja a seb hypoxiájának a korrigálása. A közleményben a szerzők áttekintik az oxigén sebgyógyulásban betöltött szerepét, a hypoxia hatásait, a sebkezelésben alkalmazható oxigénterápiákat, a lokális oxigénkezelési módok mellett a hiperbár oxigénterápia jellemzőit, indikációit.

SUMMARY

The etiology of chronic wounds is multifactorial however hypoxia plays central role in the pathomechanism. Adequate tissue oxygenation of the wound is required though the tissue oxygenation of its own is insufficient for the healing. It is crucial to clarify the etiology, as causal therapy is key for optimal result. The aim of the wound therapy should be directed to correct the hypoxia. The authors review the role of oxygen in woundhealing, the impacts of hypoxia, the relevant oxygen therapies, the indications and characteristics of the topical oxygen therapies and hyperbaric oxygen therapy.

Kulcsszavak:

hypoxia – reaktív oxigéngyökök – lokális oxigénterápia – hiperbár oxigénterápia

Key words:

hypoxia – reactive oxygen species – topical oxygen therapy – hyperbaric oxygen therapy

Az oxigén szerepe a sebgyógyulásban

Az oxigénnek a szervezetben számos fontos szerepe van. A sejtek a mitokondriumokban zajló oxidatív metabolizmus (foszforiláció) által fedezik energiaigényüket. Az oxigénnek központi szerepe van az infekció elhárításában, a neutrophil leukocyták, makrofágok működése oxigéndependens, szubsztrátként használják a baktériumok elleni védekezésük során, oxigén szabadgyököket (ROS) képezve. Az O₂ gátolja a bakteriális toxinok termelődését. A sebgyógyulás minden fázisa több oxigént igényel (1). A sejtosztódás, a proteinszintézis, az extracellularis mátrix képzése, a kollagénszintézis, a fokozott metabolizmus miatt több energiára van szükség (2). Oxigéntöbbletet kíván a sebgyógyulás során maga az infekcióvédelem, továbbá a képződő reaktív oxigéngyököknek szerepük van az értónus szabályozásban, az endothel sejtszignál indukcióban (H₂O₂ celluláris jelátvivőként működik: redox szignál), a sejtdegradáció, sejt migráció, sejtproliferáció, valamint az angiogenezis szabályozásában (4). Az O₂ triggereli a fibroblast - myofibroblast differenciációt, a kollagéne-

resztkötések kialakulása is oxigén jelenlétében működő folyamat, továbbá segíti a sebösszehúzóást. A szövetkárosodást követően kialakult gyulladás területén a phagocytá NADPH-oxidáz által nagy mennyiségű a ROS produkció. A redox szignál viszont csak a szöveti oxigenizáltság felhasználásával tud létrejönni, ennél fogva a hypoxia számos ROS-függő növekedési faktor funkcióképtelenségéhez és molekuláris mechanizmusok (pl. sejt migráció, integrin funkció) működőképtelenségéhez vezet. A hypoxia proteinszintézisgátló hatása révén szintén akadályozza a sebgyógyulás folyamatát (2, 3).

A hypoxia okai krónikus sebek esetén

Az oxigénszállítás a vérben egyrészt a plazmában fizikailag oldott állapotban, másrészt a haemoglobinnal kémiai kötésben történik, míg az erekben kívül a sejtek oxigénellátása diffúzió útján valósul meg. A sebalap oxigénellátását egyrészt centrális tényezők, mint a haemoglobinszint, a tüdő-, szív működés, másrészt perifériás tényezők határozzák meg. Ha a szövetekbe a véráramon át nem

jut elegendő oxigén, hypoxia lép fel. A hypoxia a szövet oxigénigényénél kevesebb oxigénellátottságot jelent, relatív fogalom, az adott szövet egészséges állapotú oxigénellátottsági szintjénél alacsonyabb parciális O_2 nyomás esetén jön létre. Krónikus hypoxia metabolikus elégtelenség által sejtpusztuláshoz, szövetelhaláshoz vezet. Az érrendszer részéről az artériás, a vénás és a nyirokrendszer is érintett lehet, az erek „átjárhatósága”: érszűkület, oedema okozta kompresszió, stasis, a kapilláris sűrűség csökkenése hypoxiához vezet. Ischaemia esetén a perfúziós zavar elégtelen tápanyagellátással párosul. Krónikus vénás betegség során kialakuló atrophie blanche esetén a kapilláris sűrűség mértéke $< 5/mm^2$, míg normál bőrterületben $> 30/mm^2$. 30 Hgmm-es szöveti oxigéntenzió értéke alatt sebgyógyulás nem várható. A sebben szöveti hypoxia a perifériás érrendszeri betegség mellett a gyógyuló szövet fokozott oxigénszükséglete következtében jöhet létre. Ez részben a megnövekedett metabolikus aktivitás, másrészt a ROS képzésekor történő oxigénfelhasználás következménye (3).

A szöveti hypoxia korrigálásának terápiás lehetőségei

A közlemény célja a sebkezelésben használható oxigénterápiás lehetőségek áttekintése, azok jellemzőinek és indikációinak összefoglalása, alapul véve a European Wound Management Association (EWMA) ajánlását (25). A seb oxigenizáltsági szintjének emelése történhet lokális vagy szisztémás módon. A lokális terápiás megközelítés egyik csoportjába olyan készülékek, illetve az érintett végtag befogadására alkalmas eszközök tartoznak, amelyek a seb oxigénellátását fizikai módon, normobár, vagy alacsony nyomású O_2 folyamatos áramoltatásával fokozzák. A lokális oxigénterápiák másik csoportjába kötszerek, hidrogélek és oldatok tartoznak, amelyek vagy biokémiai mechanizmus révén oxigént bocsájtanak ki, illetve oxigéntranszferként az oxigén direkt diffúzióját elősegítve emelik a seb O_2 ellátását, vagy reaktív oxigéngyököket tartalmazva avatkoznak be a sebgyógyulás folyamatába.

A hiperbár oxigénterápia, mint szisztémás oxigénkezelési mód során pedig magas nyomású kamrában történő oxigén belélegzése által emelkedik meg a szövetek parciális oxigénnyomása és a seb oxigénszintje (5, 6).

Folyamatos normobár oxigénterápia

Az ebbe a csoportba tartozó készülékek (pl. EpiFLO®, Natrox®) a sebalaphoz egy kisméretű hordozható elemes oxigénkoncentrátorból, egy a sebalappal direkt érintkező vékony csövön keresztül folyamatosan normobár nyomású oxigént áramoltatnak. Ezen eszközök napi 24 órában biztosítanak oxigénáramlást a sebalaphoz egy okklúzív kötés alatt. Kötéscserét hetente, a generátor cseréjét 1-2 hét után szükséges végezni. Diabetese lábfejkély, vénás lábfejkély, nyomási fejkély kezelésében történtek kis esetszámú vizsgálatok, az eredmények alapján e módszer gyenge evidenciájú, Grade 2C ajánlású (7, 8).

Állandó alacsony nyomású oxigénterápia

Az állandóan alacsony nyomású oxigént biztosító módszernél a rendszer egy mobil kamrában, műanyag tartályban (OxyCare®), vagy egyszerűhasználatos műanyag csizmában („ O_2 Boot”) gyors áramlású, folyamatosan, legfeljebb 35 Hgmm nyomású oxigénellátást biztosít. A fekélyes végtagot kötés nélkül szabadon kell a kezelőtartályba/cszimába behelyezni, a kezelési idő alkalmanként: 60-90 perc. Diabetese fekély, vénás fekély, infektált műteti seb, gangraena, nyomási fekély, továbbá bőrgraft kitapadásánál, égés, fagyás, amputációs csont esetén próbálták ezen eljárást, azonban kevés evidencia támasztja alá a módszer hatásosságát (25).

Ciklikusan magasabb nyomású oxigénterápia

A magasabb, ciklikus nyomású oxigénterápiás (Topical Wound Oxygen: TWO₂®) rendszer abban különbözik más lokális oxigénáramlásos módszerektől, hogy 5-50 Hgmm közötti, ciklikusan változó oxigénnyomást biztosít egyidejű párasítással. Előnye, hogy a magasabb nyomásgradiens eredményeképpen az O_2 mélyebbre képes diffundálni a hypoxiás sebszövetbe, ezáltal a sebgyógyulás összetett molekuláris és enzimikus folyamatait hatékonyabban akkelerálja. Továbbá a ciklikus nyomásváltozás nonkontakt kompressziót idéz elő a végtagon, ami csökkenti a perifériás oedemát és stimulálja a sebperfúziót. Ennél a módszernél is a sebet szabadon hagyva, kötés nélkül kell a végtagot a kezelőtartályba, vagy műanyag „zsákba” helyezni, alkalmanként a kezelési idő: 60-90 perc. Prospektív klinikai vizsgálatokban vénás lábfejkély kezelésében a TWO₂® rendszert összehasonlítva a csak konvencionális kompressziós kötés alkalmazásával végzett sebkezeléssel, szignifikánsan több esetben észleltek komplett sebgyógyulást, valamint rövidebb sebgyógyulási időt (9). Emellett kóros baktérium kolonizáció eradikációját is segíti a TWO₂®. Megfigyelték, hogy a meticillin-rezisztens Staphylococcus aureusszal (MRSA) kolonizált fekélyeknél a ciklikus nyomású oxigénterápiás rendszer alkalmazása mellett a betegek csaknem 50 %-ánál eliminálódott az MRSA a sebből. Diabetese lábfejkélynél végzett klinikai vizsgálatban e terápia alkalmazása mellett 37 %-kal több esetben jelentkezett komplett sebgyógyulás a konzervatív kezeléshez képest (10). Vénás lábfejkélynél és diabetese lábfejkélynél Grade 1B szintű e terápiás mód ajánlása (25).

Oxigénbocsátó kötszerek és gélek

Az ebbe a csoportba tartozó lokális oxigénterápiás termékek vagy kötszerből felszabaduló tiszta oxigént, vagy biokémiai mechanizmus által hidrogélben generált oxigént bocsájtanak ki. Az oxigéntartalmú kötszerekben a vesiculákba ágyazott tiszta oxigén azáltal szabadul fel, hogy a kötszer belseje elfolyósodik a sebváladékkal való érintkezést követően (OxyBand®). Debridementet követően javasolt a sebre helyezésük. A hidrogél kötszerek kémiai, illetve biokémiai úton biztosítanak megnövelt lokális oxigénellátást. Ezek az okklúzív kötések a 0,3 %-os hidrogénperoxid reaktivitását használják ki, amely a sebalap-

játszik szerepet, meggyorsítva a metabolizmust akcelerálja a sebgyógyulást (22, 23). A módszer a sebgyógyulást az alábbi hatásai révén segíti: csökkenti a szöveti ischaemiát, a perivaszkuláris szövetekben az NOS stimulálása által megemeli a NO szintet, ezáltal értágító hatását, továbbá csökkenti az oedemát. Pozitív hatással van a gyulladásos reakcióra, azáltal, hogy csökkenti a TNF α , IL-1 β , IL-8 génexpressziót, valamint gátolja a reperfüziós fenoménra jellemző gyulladásos kaszkádot, a leukocytá aktiválódást és adhéziót. A HBOT által előidézett hyperoxia fokozza a VEGF gén expressziót, a kapilláris endothel osztódáshoz szükséges VEGF és PDGF szint emelése révén stimulálja a kapilláris képződést és az új erek megjelenését a sebben. Azáltal, hogy a PDGF működése O₂ dependens H₂O₂-hoz kötött, PDGF-el együtt alkalmazott HBOT elősegíti az ischaemiás sebek gyógyulását (20, 21). A kezelés fokozza a sejtproliferációt, gyorsítja a kollagén depozíciót, ezenkívül növeli a perifériás keringésben az össejtszámot. A hyperoxia hatására endotheliális progenitor sejtek (EPC) mobilizációja észlelhető, a csontvelő progenitor sejt produkciója NO függő folyamat. A HBOT anaerob baktériumok esetében, mint *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis* direkt baktericid hatású. Azáltal, hogy növeli a seb oxigéntenzióját, stimulálja a leukocyták mikroba oxidatív killingjét, továbbá mind aerobok, mind anaerobok esetében bakteriosztatikus hatású (19). Gátolja a bakteriális toxinok termelődését, valamint bőr-lágyrészfertőzés esetén különböző antibiotikummal (linezolid, vancomycin, teicoplanin, ciprofloxacín, imipenem) együtt alkalmazva szinergista hatású. A kezelés időtartama napi 1-2 alkalommal 60-120 perc több héten keresztül, a kezelés hatékonyságát szöveti O₂ tenzió méréssel javasolt kontrollálni.

HBOT indikációs területei a sebkezelésben

Diabetikus lábfekély (Wagner, valamint University of Texas klasszifikáció esetén 3. fokozat), amennyiben 4 hetes adekvát kezelés ellenére sem jelentkezik javulás a seb állapotában (Grade 2B ajánlás) (24). Érszűkületi beavatkozást nem igénylő artériás lézióhoz társuló vagy vaszkuláris rekonstrukció után fennálló ischaemiás fekély, illetve gangraena esetén: 1. diabetikus betegeknek fennálló krónikus kritikus ischaemia esetén (Grade 1A); 2. arteriosclerotikus betegeknek (Grade 2B). Krónikus kritikus végtagischaemia periódikus fájdalom, perzisztáló nyugalmi végtagfájdalom, több mint 2 hétig tartó rendszeres analgetikum-szükséglet esetén áll fenn, vagy ha lábon jelentkezik fekély, illetve gangraena; nem diabetikus betegnél kevesebb, mint 50 Hgmm-es systoles bokanyomás, míg diabetikus betegeknek 30 Hgmm-nél alacsonyabb lábujjnyomás érték esetén. Krónikus, nem gyógyuló, nem diabetes eredetű fekélyeknél, továbbá rekuráló, immunszuppresszív terápiára nem reagáló multiplex vasculitises fekélyek esetében (Grade 3C).

HBOT legalább 4 hetes standard sebkezelés mellett nem javuló sebeknél: megfelelő debridement, infekciókontroll alkalmazása mellett, illetve igazolt lokális sebhypoxia fennállásakor (Grade 1C) javasolt. Multiinterven-

cionális kezelés részeként HBOT alkalmazása jön szóba calciphylaxisban (Grade 3C). A EWMA ajánlása szerint diabetikus lábfekélynél HBOT alkalmazása előtt angiológiai invazív, illetve noninvazív vizsgálatok elvégzése indokolt revaszkularizáció megítélése végett.

Kontraindikációk: pneumothorax, láz, claustrophobia, terhesség, súlyos szívelégtelenség, kezeltlen asthma, kemoterápia. A terápia szövödményeként középfül barotrauma léphet fel. Klinikai vizsgálatok alapján diabetikus lábfekélynél a sebgyógyulási idő több mint 6 héttel csökkenthető a konvencionális kezeléshez képest, valamint komplex hatása révén az amputáció prevencióban van szerepe, 1 éves utánkövetésnél felére csökkenthető a diabetikus lábfekély okozta szövödmények miatt végzett amputációs ráta. A hiperbár oxigénterápiát multidiszciplináris kezelés részeként adjuváns terápiaként javasolt alkalmazni a krónikus nem gyógyuló sebeknél (25).

Megbeszélés

A krónikus sebek multifaktoriális eredetűek, kialakulásukban etiológiától függetlenül a hypoxiának központi szerepe van. A nem gyógyuló sebekre általában jellemző extrém hypoxia, anoxia közeli hypoxia nem összeegyeztethető a szöveti regenerációval. A sebgyógyuláshoz a seb megfelelő szöveti oxigenizáltsága szükséges, amely azonban önmagában még nem elegendő feltétel a gyógyuláshoz. Alapvető a kiváltó ok felderítése, oki terápia alkalmazása, a seb szöveti hypoxiájának korrekciója a sebkezelés kiegészítő eleme. A szöveti O₂ nyomás korrigálását eredményező eljárások előnyösen befolyásolja más terápiák, mint pl. a növekedési faktorok sebgyógyulásra kifejített hatékonyságát, illetve transzplantátum megtapadását. Fentiek alapján a korábban a **TIME** mozaikszóval leírt sebkezeléshez a feltételek (Tissue removal, Infection control, Moisture Balance, Edge Advancement), az alábbi mozaikszóra látszik módosulni a EWMA állásfoglalása szerint: **MOIST** (Moisture Balance, Oxygen, Infection control, Supplemental treatments: növekedési faktorok, bőrpótlás, Tissue removal: debridement).

IRODALOM

1. Gottrup F.: Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg* (2004); 28(3):312–315. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7398-5>.
2. Sen CK.: Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen* (2009) 17(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x>.
3. Hunyady J.: Az oxigén sebgyógyulásban betöltött szerepe. *Sebkezelés-Sebgyógyulás* (2014) 17(2) 4–15.
4. Rhee S.: Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science* (2006) 312, 1882–1883.
5. Gordillo GM, Roy S, Khanna S és mtsai.: Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. *Clin Exp Pharmacol*

- Physiol (2008) 35(8), 957–964. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04934>.
6. *Dissemond J, Kroger K, Storck M és mtsai.*: Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review. *J Wound Care* (2015) 24(2), 53–63. <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.2.53>
 7. *Yu J, Lu S, McLaren AM és mtsai.*: Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* (2016) 24(6), 1066–1072. <https://doi.org/10.1111/wrr.12490>.
 8. *Niederauer MQ, Michalek JE, Armstrong DG.*: Prospective, randomized, double-blind multicenter study comparing continuous diffusion of oxygen therapy to sham therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Diabetes Sci Tech* (2017) 1–7. <https://doi.org/10.1177/1932296817695574>.
 9. *Tawfick WA, Sultan S.*: Technical and clinical outcome of topical wound oxygen in comparison to conventional compression dressings in the management of refractory nonhealing venous ulcers. *Vasc Endovascular Surg* (2013) 47(1), 30–37. <https://doi.org/10.1177/1538574412467684>.
 10. *Frykberg RG, Banks J.*: Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care* (New Rochelle). (2015) 4(9), 560–582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>.
 11. *Thorn RM, Greenman J, Austin AS.*: An in vitro study of antimicrobial activity and efficacy of iodine-generating hydrogel dressings. *J Wound Care* (2006) 15(7), 305–310. <https://doi.org/10.12968/jowc.2006.15.7.26929>.
 12. *Davis P, Wood L, Wood Z és mtsai.*: Clinical experience with a glucose oxidase containing dressing on recalcitrant wounds. *J Wound Care* (2009) 18(3), 114–121. <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.3.39812>.
 13. *Wood L, Wood Z, Davis P és mtsai.*: Wilkins J. Clinical experience with an antimicrobial hydrogel dressing on recalcitrant wounds. *J Wound Care* (2010) 19(7), 298–303. PMID: 20616771.
 14. *Petri M, Stoffels I, Jose J és mtsai.*: Photoacoustic imaging of real-time oxygen changes in chronic leg ulcers after topical application of a haemoglobin spray: a pilot study. *J Wound Care*. (2016) 25(2), 87–91. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.2.87>.
 15. *Hunt SD, Elg F.*: Clinical effectiveness of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetic Foot & Ankle*. (2016) 7, 33101. doi: 10.3402/dfa.v7.33101.
 16. *Strohal R, Kröger VG, Kurz P és mtsai.*: Expert consensus to practical aspects of wound therapy with hemoglobin spray. *Wundmanagement* (2016) 5, 276–284.
 17. *Piaggese A, Goretti C, Mazzurco S és mtsai.*: A randomized controlled trial to examine the efficacy and safety of a new super-oxidized solution for the management of wide postsurgical lesions of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* (2010) 9(1), 10–15. <https://doi.org/10.1177/1534734610361945>.
 18. *Sakarya S, Gunay N, Karakulak M és mtsai.*: Hypochlorous Acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. *Wounds* (2014) 26(12), 342–350. PMID: 25785777.
 19. *Cimşit M, Uzun G, Yıldız S.*: Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* (2009) 7(8), 1015–1026. <https://doi.org/10.1586/eri.09.76>.
 20. *Kendall AC, Whatmore JL, Harries LW és mtsai.*: Changes in inflammatory gene expression induced by hyperbaric oxygen treatment in human endothelial cells under chronic wound conditions *Exp Cell Res* (2012) 318(3), 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.10.014>.
 21. *Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP és mtsai.*: Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* (2005) 13(6), 558–564. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2005.00078>.
 22. *Thackham JA, McElwain DL, Long RJ.*: The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds. *Wound Repair Regen* (2008) 16(3), 321–330. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00372.x>
 23. *Fife CE, Hopf H.*: Discussion. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* (2011) 127, 142–143. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181fb5443>.
 24. *Liu R, Li L, Yang M és mtsai.*: Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* (2013) 88(2), 166–175. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.021>.
 25. *Gottrup F, Dissemond J, Baines C és mtsai.*: Use of Oxygen Therapies in Wound Healing. *J Wound Care*. (2017) 1 26, 1-43. doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup5.S1.

Érkezett: 2020. 03. 30.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 31.

Scedosporium apiospermum fertőzés kezelése vesetranszplantált betegen**Treatment of cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in a renal transplant patient**

NÉMETH CSONGOR DR.¹, HORVÁTH ZSUZSANNA DR.¹, SZLÁVICZ ESZTER DR.¹,
 GYÖMÖREI CSABA DR.^{1,2}, KALMÁR NAGY KÁROLY DR.³, BUZÁS JUDIT DR.⁴,
 GYULAI ROLLAND DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai
 Klinika¹, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Pathológiai Intézet², Pécsi Tudományegyetem,
 Klinikai Központ, Sebészeti Klinika³, Kanizsai Dorottya Kórház-Bőrgyógyászati
 Szakrendelő, Nagykanizsa⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

*Az immunszupprimált betegek bőrfertőzéseinek háttérében egyre gyakrabban diagnosztizálnak kevésbé ismert gombafajokat. A szerzők egy 58 éves, diabeteses, multisisztémás neurológiai betegségben szenvedő, diabeteses nephropathia miatt allogén vesetranszplantációban részesült beteg esetét mutatják be. A kórelőzményből kiemelendő, hogy a beteg ambulanciánkon való jelentkezésekor már 3 hónapja észlelte lábszárra lokalizált multiplex nodusait, melyekből nyomásra genny ürült. Más intézményben több alkalommal részesült antibiotikus és antifungális kezelésben, hatástalanul. A bőrtünetek háttérében az immunszupprimált betegekben egyre gyakrabban előforduló élesztőgomba, *Scedosporium apiospermum* fertőzés igazolódott, melyet voriconazollal kezeltünk sikerrel. Esetünket a szervtranszplantáltak esetében előforduló fertőzések diagnosztikus és terápiás nehézségei miatt tartjuk érdekesnek.*

Kulcsszavak:

***Scedopsorium apiospermum* – vesetranszplantáció – immunszuppresszió – mycetoma**

SUMMARY

*There is an increasing incidence of opportunistic fungal skin infections among patients with immunosuppression. The authors present a case of a 58-year-old man with a history of diabetes, multisystemic neurologic disease and allogenic renal transplantation, who developed multiple small nodules on his left calf, excreting massive amount of pus upon pressing. After several ineffective antibacterial and antifungal treatment the repeated microbiotic culture revealed *Scedosporium apiospermum* infection, which was successfully treated by voriconazol. We present this case to highlight the diagnostic and therapeutic difficulties of fungal infections in patients with immunosuppression.*

Key words:

***Scediosporium apiospermum* – immunosuppression – renal transplantation – mycetoma**

A *Scedosporium apiospermum* egy ubikviter, szaprofita penészgomba. Klinikai relevanciáját opportunista kórokozóként növekvő előfordulása adja. Elsősorban immunszupprimált, szervtranszplantált és krónikus tüdőbetegségben, cystas fibrosisban szenvedőknél fordul elő, ezenkívül diabetes mellitus, elhúzódó steroidterápia, neutropénia hajlamosít a fertőzésre. A bőr fertőzése általában traumás inokulációval történik, de szekunder módon, hematogén szóródás után is felléphet. A klinikai kép vál-

tozatos: szubkután csomó, abszcesszus, ulceráció vagy pusztula képében is jelentkezhet a fertőzés. Kezelésére vonatkozóan nincsenek általános irányelvek, a terápia módját és hosszát a gombatenyésztés és a rezisztencia vizsgálatok eredménye, valamint a beteg terápiára adott válasza határozza meg. Az alábbi esetismertetés Magyarországon a harmadik közölt *Scedosporium apiospermum* okozta bőrfertőzés, és az első, amelynél voriconazol terápia volt az elsődlegesen választott hatékony szer (1, 2).

Levelező szerző: Németh Csongor dr.

e-mail cím: nemeth.csongor@pte.hu

Esetismertetés

Az 58 éves férfibeteg anamnézisében ismeretlen eredetű, alsó végtagi paraparesist okozó, multiszisztémás neurológiai betegség, hypertonia, diabetes mellitus, valamint diabeteses nephropathia szerepel. A betegnél romló vesefunkció miatt 2012-ben haemodialysis indult. 2016 júniusában a beteg a PTE-KK Sebészeti Klinikáján akut cadaver vese allotranszplantációban részesült. Immunszuppresszív terápiként 2x125 mg ciclosporin (Sandimmun®), 2x1500mg mikofenolát mofetil (CellCept®), 1x12mg metilprednizolon (Medrol®) indult. Hazabocsátást követően, 2016 augusztusában bal lábszára térdtől lefelé megduzzadt, kivörösödött, 10 mm-es papulák jelentek meg a lábszáron. 2016 szeptemberében más intézetben pyoderma irányidiagnózissal kezelték. Cilastatin/imipenem, vancomycin, clindamycin, trimethoprim/sulfametoxazole terápiában részesült. A kezelés mellett bőrtünetei a bal lábszár teljes felszínére, körkörösén progrediáltak. A sebváladékból *Enterococcus faecalis* tenyésztett ki, mely miatt sultamicillin került bevezetésre, helyileg antiszeptikus terápiát alkalmaztak, azonban javulást nem észleltek. A beteg 2016 novemberében jelentkezett először ambulanciánkon. A bal alsó végtagon krónikus lymphoedema látszott, bőrszínű, 5-10 mm-es papulákkal, melyekből nyomásra genny ürült (*1.a b ábra*). Inguinalisan nyirokcsomó nem volt tapintható. Az ekkor végzett mikrobiológiai

vizsgálat során baktérium és gomba nem tenyésztett ki, a festett kenet negatív volt. Tuberculosis irányában végzett Quantiferon-teszt negatív eredményt adott. Más intézetben végzett lábszár röntgen az osteomyelitist kizárta. Laboratóriumi eredményeit végigtekintve a transzplantáció időpontjától CRP értéke mindvégig 0,2-10,9 mg/l között változott, fehérvérsejtszáma 2,51-9,04 G/l között volt, ezek a betegség későbbi szakaszaiban sem voltak emelkedettek. Betegünk ismételt rákérdésre sem emlékezett traumára, bőrsérülésre. A betegnél per os levofloxacin terápiát indítottunk. 2016 decemberében a kontroll vizsgálaton jelentős javulás volt látható. A bal lábszáron papillomatosis látszott, nyomásra a váladék inkább szerózus jellegű volt. Ekkor értesültünk, hogy egy korábban, más intézetben végzett leoltásából itraconazol érzékeny *Trichophyton rubrum* tenyésztett ki. 1x100mg itraconazol (Omicral®) adása indult, vesefunkcióhoz és immunszuppresszív kezeléshez igazítva. A betegnél ekkor szövettani mintavételt végeztünk. A hisztológiai vizsgálat során a bőrrészlet kimetszésének centrumában egy destruált folliculus volt azonosítható, amely alatt nekrotikus szövettörmelékben nagyszámú neutrophil granulocytá, valamint többmagvú, részben idegentest-, részben Langhans-típusú óriássejt volt látható. Perjódsvav-Schiff (PAS) festéssel a nekrotikus területben gombafonalak voltak kimutathatók, a szövettani diagnózis folliculitis mycotica granulomatosa, mycetoma volt (*2. ábra*).

A 2017 januári kontroll vizsgálaton a nodusok megkisebbedé-

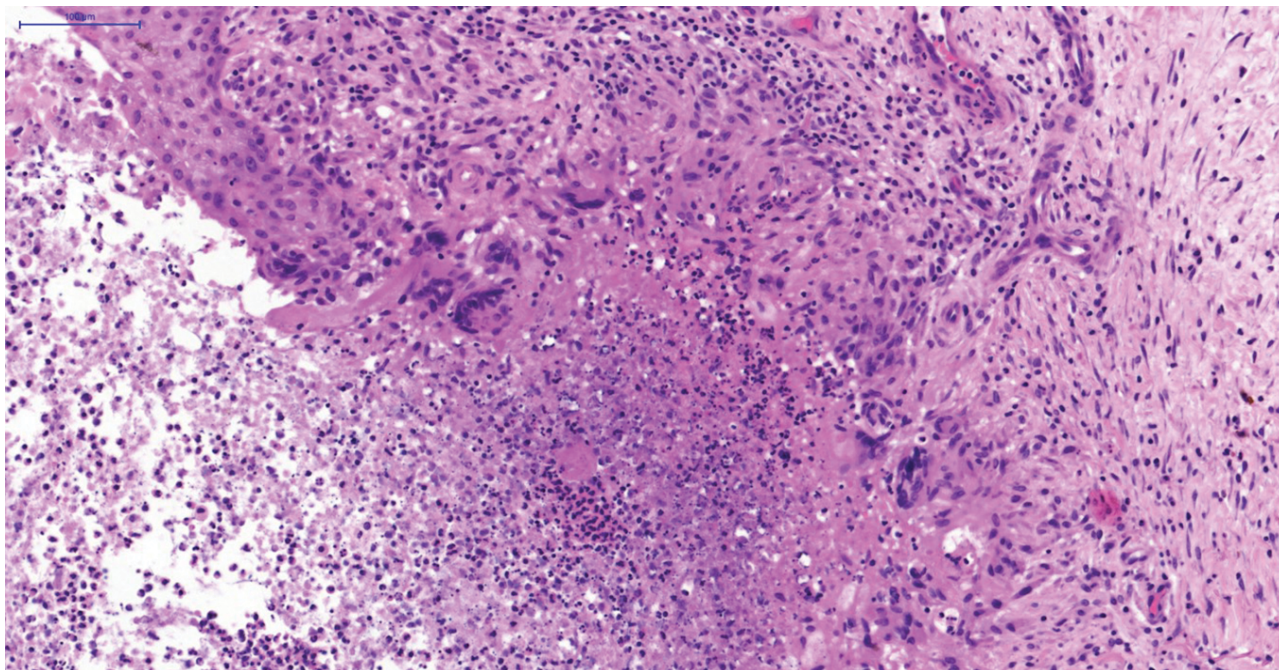


1.a ábra



1.b ábra

A beteg bal lábszára klinikánkon történt első ambuláns megjelenésekor (2016.11.14.). Körkörösén papulák, csomók confluáló jelleggel. Nyomásra nagy mennyiségű genny ürül.



2. ábra

Folliculitis mycotica granulomatosa, mycetoma szövettani képe, (HE, 200x nagyítás).

sét észleltük, azonban a váladékozás továbbra is fennállt, az itraconazol kezelés hatékonyságát nem megfelelőnek ítéltük. Ismételt mikrobiológiai mintavétel történt, melyből *Scedosporium apiospermum* tenyésztett ki, amely amphotericin B-re (0,50 µg/ml), és voriconazolra (0,032 µg/ml) mutatott érzékenységet. A törzset az Országos Epidemiológiai Központ Mikológia Osztályára továbbítottuk, ahol megerősítették a tenyésztési és mikrobiológiai leletet. Voriconazol (Vfend®) terápiát indítottunk napi 1x200 mg dózisban. A kezelést másfél hónapig kapta. Márciusi kontrollon még enyhe szerózus váladékozás volt tapasztalható. 2017 augusztusában a bal lábszár alsó harmadában körkörös hegesedés és lymphoedema volt látható, váladékozás, gyulladásra utaló eltérés nem volt (3. ábra).

Megbeszélés

A *Scedosporium apiospermum* főleg szennyezett talajban és állóvizekben előforduló, ubikviter penészgomba, a scedosporiák nemzetségéhez tartozik. Korábban a *Pseudallescheria boydii* aszexuális formájának tartották, azonban a DNS vizsgálatok során kiderült, hogy két különböző fajról van szó. 2005-ben végzett molekuláris vizsgálatok alapján ezek a gombafajták újabb besorolásba kerültek, jelenleg öt különböző fajtát különböztetünk meg; *P. boydii*, *S. apiospermum*, *S. aurantiacum*, *P. minutispora* és *S. dehoogii* (3). A korábban idetartozó *S. prolificans* más besorolásba került, *Lomentospora prolificans* az új neve. Ezek közül leggyakrabban a *S. apiospermumot* lehet izolálni humán infekciók esetén (4,5).

Klinikai relevanciáját az immunszupprimált betegek körében növekvő előfordulása adja. *S. apiospermum*

fertőzésre hajlamosít immunszuppresszív szerek szedése szervtranszplantáltaknál, leggyakrabban vese- és tüdőtranszplantáltak körében írják le ezen kórokozó fertőzését (6). Ezenkívül krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, steroidterápia, neutropénia, HIV fertőzés szokott még leggyakrabban a fertőzés háttérében állni. Meg kell említeni még a cystas fibrosos betegek csoportját, akiknél a második leggyakrabban izolált gomba az *Aspergillus fumigatus* után, prevalenciája 0,7-9% (7). A *S. apiospermum* fertőzötteknek másik érdekes csoportjába tartoznak azon szervtranszplantáltak, akik vízbefulladt donorok szerveit kapták meg. Ha természetes vizekben történik a baleset, akkor az aspiráció következtében szisztémás fertőzés alakulhat ki, így távoli szervekben is fellelhető a kórokozó. Egy koreai, és egy amerikai tanulmány is 1 % körülinek találta a vízbefulladt cadaver donorok arányát. Így a transzplantációt követő szisztémás vagy lokális gombás fertőzés esetén érdemes *S. apiospermumra* is gondolni (8,9). Esetünknel nem volt ismert a donor vese eredete.

Immunkompetenseknél legtöbbször traumás inokulációval történik a fertőzés, talajjal szennyezett eszközökkel, tüskével, szilánkkal való sérülést követően. Vízbefulladás túlélését követően leggyakrabban a központi idegrendszer érintett (10).

Általánosságban három különböző megjelenési forma különíthető el: 1. lokalizált fertőzés, 2. valamilyen testüreg infekciója és 3. szisztémás, invazív fertőzés. A leggyakoribb forma a disszeminált infekció (46%), ezt követi a tüdő (43%), a bőr (31%) és a központi idegrendszer (29%) fertőzése. Sinusitis, osteomyelitis, peritonitis, májabscessus, endocarditis és endophthalmitis is előfordulhat (11).

A *S. apiospermum* morfológiai képét hyalin és elágazódó hyphák jellemzik. Az ivartalan szaporodása co-



3.a ábra



3.b ábra

A beteg bal lábszára kezelést követő kontroll vizsgálaton (2017.08.21.). Bőrtünetek jelentős regressziója észlelhető, váladékozás megszűnt.

nidiumképzéssel történik, a barna conidiumok tojás vagy bunkó alakúak, méretük $6-14\ \mu\text{m} \times 5-6\ \mu\text{m}$ között változik. Morfológiájára pehely- vagy pamutszerű kolóniák jellemzőek Sabouraud-glükóz és véres agaron, melyek felszíne kezdetben fehérszínű, majd az érészel szürkessé és barnává válnak, a tenyésztésre használt csésze alja szürkés-fe fekete lesz (5).

Hagyományos szövettani képen nem lehet a *S. apiosmerumot* más szeptált hyalin penészgombától elkülöníteni, ezért a pontos diagnózis alapja a tenyésztés, szükség esetén PCR szekvenálás. Legfontosabb elkülöníteni az *Aspergillus* fajoktól, mert a terápia különbözik a két penészgomba fertőzés esetén. A *Scedosporium* fajták rendszerint amphotericin-B rezisztenciát mutatnak és több más hagyományos antifungális szerrel szemben is ellenállóak. Elsődlegesen ajánlott szer a voriconazol, amely szükség esetén kiegészíthető terbinafin/micafunginnal vagy granulocita-macrophag colonia stimuláló faktorról (12). Posaconazol másodvonalban használható antifungális szer. Ezen kívül szoliter, vagy kisszámú lézió esetén sebészi feltárás is ajánlott, ez a mi betegünknel a léziók kiterjedése folytán nem volt kivitelezhető. Leírtak már sikeres negatív nyomású sebterápiát antifungális szerrel kombinálva. Voriconazol terápiánál fel kell hívni a figyelmet a

nem-melanoma tumorok gyakoribb előfordulására. Már 3 hónapos terápiánál nő a nem-melanoma bőrtumorok száma, ezért a rendszeres bőrgyógyászati kontroll fontos (13). A terápia hosszára vonatkozóan nincsenek ajánlások, általában a klinikai válasz határozza meg. Ismert az irodalomban intralézionálisan alkalmazott voriconazol terápia is, amely, tekintettel az alkalmazási formára, számos előnnyel bír: csökken a gyógyszerkölcsonhatások száma, kevesebb mellékhatással jár, költséghatékony (14).

Magyarországon az első *S. apiosmerum* okozta bőrfelfertézővel járó infekciót *Török László és munkatársai* közölték 1995-ben (1). Ennél az esetenél egy 63 éves myeloblastos-monocytás leukaemiában szenvedő férfibeteg bal lábszárán jelentkeztek szuppuráló cutan nodulusok. A kórokozó azonosítását követően a beteg 2 hétnapi $2 \times 100\text{mg}$, majd ezt követően 10 hétnapi $1 \times 100\text{mg}$ itraconazol terápiaiban részesült, és postinflammatorikus hyperpigmentációt leszámítva teljesen meggyógyult.

A második esetet 2017-ben *Tóth Eszter és munkatársai* közölték (2). Itt a 70 éves férfi beteg focalis segmentalis glomerulosclerosis miatt részesült kezdetben steroid lökésterápiában, majd a dóziscsökkentést követően elhúzódozó steroidterápiában. A beteg 3 hónappal később jobb alsóvégtagi halvány erythémával és multiplex kis papu-

lakkal jelentkezett, *S. apiospermum* állt itt is a fertőzés hátterében. Kezdetben fluconazol, majd ezt követően 2 naponta 1x250mg terbinafin terápiában részesült, többszöri tályog drainaige és lokális antiszeptikus kezelés mellett.

Összefoglalásként szeretnénk felhívni a figyelmet a transzplantált betegek körében előforduló ritkább gombás fertőzésekre. A gyors és pontos diagnózis felállításához esetenként a hisztopatológia és a mikrobiológiai tenyésztés együttese szükséges. A széles spektrumú antifungális szerek korai bevezetése csökkenti a gyógyulási időt és a szövődmények számát. Az irodalmi adatok elsősorban voriconazol adását részesítik előnyben, szükség esetén más gyógyszeres és lokális terápiával kiegészítve. A terápia kiválasztásánál mindig figyelembe kell venni, hogy mi áll az immunszuppresszió hátterében, valamint a beteg vese-, máj-, és csontvelő-funkciója módosíthatja a dozírozást.

IRODALOM

1. Török L., Simon G., Csornai A. és mtsai.: Scedosporium apiospermum infection imitating lymphocutaneous sporotrichosis in a patient with myeloblastic-monocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* (1995) *133* (5), 805-9.
2. Tóth E.J., Nagy G.R., Homa M. és mtsai.: Recurrent Scedosporium apiospermum mycetoma successfully treated by surgical excision and terbinafine treatment: a case report and review of the literature. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* (2017) *14*,16 (1), 31.
3. Gilgado F., Cano J., Gené J. és mtsai.: Molecular phylogeny of the Pseudallescheria boydii species complex: proposal of two new species. *J Clin Microbiol.* (2005) *43* (10), 4930-42.
4. Heath C.H., Slavin M.A., Sorrell T.C. és mtsai.: Population-based surveillance for scedosporiasis in Australia: epidemiology, diseases manifestations and emergence of Scedosporium auranticum infection. *Clin Microbiol Infect* (2009) *15*, 689–693
5. Giraud S., Bouchara J.P.: Scedosporium apiospermum Complex: Diagnosis and Species Identification. *Current Fungal Infection Reports* September (2014) *8* (3), 211–219
6. Strunk T., Blume J.H., Szeimies R.M.: Scedosporium-apospermum-Infektion bei einem nierentransplantierten Patienten. *Hautarzt* (2015) *66*, 195–198
7. Katelari M.N.A., Kapi A., Stathi A. és mtsai.: Scedosporium apiospermum complex in cystic fibrosis; should we treat? *Mycoses.* (2017) *60* (9), 594-599.
8. Leek R., Aldag E., Nadeem I. és mtsai.: Scedosporiosis in a Combined Kidney and Liver Transplant Recipient: A Case Report of Possible Transmission from a Near-Drowning Donor Case Rep Transplant. (2016) 1-7.
9. Kim S.-H., Ha Y. E., Youn J.-C. és mtsai.: Fatal scedosporiosis in multiple solid organ allografts transmitted from a nearly-drowned donor. *American Journal of Transplantation.* (2015) *15*(3), 833–840.
10. Min-gi Lee és mtsai.: Scedosporium apiospermum: An Emerging Fatal Cause of Fungal Abscess and Ventriculitis after Near-drowning Asian J Neurosurg. (2018) *13* (3), 792–796.
11. Husain S., Muñoz P., Forrest G. és mtsai.: Infections due to Scedosporium apiospermum and Scedosporium prolificans in transplant recipients: Clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* (2005) *40*, 89-99.
12. Goldman C., Akiyama M.J., Torres J. és mtsai.: Scedosporium apiospermum infections and the role of combination antifungal therapy and GM-CSF: A case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep.* (2016) *11*, 40-43.
13. Zwald F.O., Spratt M., Lemos B.D. és mtsai.: Duration of voriconazole exposure: an independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. *Dermatol. Surg.* (2012) *38*, 1369–1374
14. Azofra M.M., Somovilla J.L., Porras M.C. és mtsai.: Use of intralesional voriconazole for the treatment of cutaneous Scedosporium apiospermum infection. *Clin Infect Dis.* (2010) *15*, 255-7.

Érkezett: 2020. 03. 23.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 26.

HIV fertőzés felnőttkori Still-betegség háttérében

HIV infection in the background of adult Still's disease

RÓZSA ANNAMÁRIA DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹, SZABÓ ILONA DR.²,
DEZSŐNÉ SIBA KRISZTINA DR.³, KAPPÉTER ÁGNES DR.⁴, SÜTŐ GÁBOR DR.⁵

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szemészeti Klinika², OVSZ Pécsi Regionális Vérellátó
Központ³, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika Infektológiai
Tanszék⁴, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és
Nephrológiai, Diabetológiai Központ⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 29 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinek anamnézisében psoriasis szerepel. 2018 februárjában felső légúti infekciót követően polyarthrititis jelentkezett. Kivizsgálása során antifoszfolipid pozitivitás igazolódott, antikoaguláns kezelés bevezetése történt. 2018 augusztusában bal szemén v. centralis retinae occlusio zajlott, nagy dózisú szisztémás kortikoszteroid, majd methotrexat (MTX) terápia került beállításra. Láz, akut fázis reakció kíséretében testszerte erythemas maculák jelentkeztek. Emelkedett szérum ferritin szint felnőttkori Still-betegség gyanúját alátámasztotta. Progrediáló lymphopenia miatt immundeficiencia irányában kivizsgálás kezdődött, szerológiai vizsgálat HIV pozitívást igazolt. A beteg diarrhoeás és légúti panaszokkal AIDS stádiummal infektológiai osztályra került felvétellel. A páciensnél 2014-ben véradás kapcsán kiszűrt és konfirmált HIV fertőzés igazolódott, amelyről a betegnek tudomása volt, erről kezelőorvosait nem tájékoztatta. Kezelésre és gondozásra nem járt. A kóresettel a szerzők az immundiszreguláció során elvégzendő HIV és STI szűrésre hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:

**felnőttkori Still-betegség – lymphopenia –
HIV – betegjogok**

SUMMARY

The authors present the case of a 29-year-old male psoriatic patient. In February 2018 polyarthrititis was diagnosed which developed after upper respiratory tract infection. Laboratory test revealed antiphospholipid antibody positivity therefore anticoagulant therapy was introduced. In August 2018 central retinae occlusion of the left eye occurred, high dose systemic corticosteroid and methotrexate were introduced. In addition erythematous macular lesions, fever and acute phase reaction appeared. The elevated serum ferritin level confirmed the suspected diagnosis of adult Still's disease. He developed diarrhoea and upper respiratory symptoms, further laboratory examination demonstrated HIV positivity. AIDS stage disease was diagnosed. The patient admitted his awareness of HIV positivity since 2014, when during a blood donation he was screened and confirmed HIV infection. He refused any medical treatment. Our case emphasizes the importance of HIV and STI screening examinations in immunodisregulatory conditions.

Key words:

**adult-onset Still's disease – lymphopenia –
HIV – patient's rights**

Esetismertetés

A 29 éves férfibeteg anamnézisében komolyabb belbetegség nem szerepel. Családi anamnézise autoimmun betegségek irányában negatív. 2017-ben hajás fejbőrön jelentkező psoriasiform bőrtünetekkel kezelték. 2018 februárjában nehezen gyógyuló felső légúti infekciója

zajlott, amelyet követően végtagokon sokizületi gyulladás jelentkezett. Polyarthritist immunológus reaktív jellegűnek véleményezte, illetve felmerült arthritis psoriatica fellángolása is. A beteg kivizsgálása során HAV, HBV, HCV és Borrelia burgdorferi szerológiai vizsgálatok negatívnak bizonyultak, HLA-B27 negatív volt. Autoimmun szerológiában antifoszfolipid antitest pozitivitás volt észlelhető, tar-

Levelező szerző: Rózsa Annamária dr.

e-mail cím: rozsa.annamaria@pte.hu

tós antikoaguláció bevezetése történt. 2018 augusztusában került a Pécsi Tudományegyetem ellátásába bal oldali vena centralis retinae thrombosis, következményes retinális károsodás kapcsán. Szemészeti osztályon lökés kortikoszteroid terápia és keringésvjavító kezelés történt. 2018 októberében antifoszfolipid szindróma bázisterápiaként heti 15 mg MTX és rivaroxaban került beállításra. Két héttel később hőemelkedés, láz jelentkezett izületi panaszokkal, végtagokon tenyérszerű enyhén erythemas maculosus exanthemákkal (1. és 2. ábra). Felnőttkori Still-betegség gyanúja miatt a MTX elhagyásra került. Laboratóriumi eredményekben emelkedett CRP értéket (29,3 mg/l), gyorsult süllyedést (110 mm/h), normális fehérvérsejtszám mellett neutrophiliát (90,3%), lymphopeniát (0,32 G/l) és enyhe anaemiát észleltünk. Ferritin érték nagymértékben emelkedett volt



1. ábra

Alsó végtagokon többtenyérszerű enyhén erythemas maculák



2. ábra

(1216 µg/l). Rheuma faktor (RF) negatív volt. A klinikai kép alapján differenciáldiagnosztikai szempontból urticaria, urticaria vasculitis és felnőttkori Still-betegség merült fel. A Still-betegség valamennyi fő kritériuma (láz, arthritis, típusos bőrtünetek, leukocytosis (neutrophilia)), a minor kritériumok közül pedig a lymphadenopathia és negatív RF teljesültek, így a diagnózis felállításra került (4). Per os 32 mg methylprednisolon terápia indult, amelyre a tünetek regrediáltak. A laboratóriumi eredményekben észlelt lymphopeniát az akut fázis reakció részjelenségének tartottuk. Kontroll vérkép ellenőrzések során a lymphopenia fokozódott, amely miatt közönséges variabilis immundeficiencia (CVID) irányában indultak vizsgálatok: immunglobulin meghatározás, perifériás vér áramlási citometria és HIV infekcióra történt mintavétel. A beteg vérvételen diarrhoeás panaszok miatt későbbi időpontban jelent meg. Elmondta, hogy 4 éve véradásból már kizárták, de ennek pontos okát nem tudja, utána néz. Ezt követően rövid időn belül telefonon tájékoztatta kezelőorvosát, hogy HIV pozitív. A páciens rendszeres véradó volt, 2014-ben véradás során szűrték ki és konfirmálták HIV fertőzését, amelyet tudo-

másul vett, azonban infektológiai szakvizsgálaton nem jelentkezett. 2018 decemberében pneumocystis pneumonia gyanúja miatt infektológiai osztályra került felvételre. Laboratóriumi eredményeiben alacsony CD4+ T-helper lymphocyták száma (6/µl) mutatkozott egymillió feletti vírus kópiaszámmal (1202264 sp/ml). Antiretrovirális terápia (darunavir/cobicistat + tenofovir disoproxil/emtricitabine) került bevezetésre. Syphilis szerológia pozitívítást mutatott (RPR: negatív, TPHA: 1:1280, TP ELISA pozitív). Syphilis latens tarda diagnózissal benzathin-penicillin G kezelés történt, a neurológiai komplikációk kivédése céljából ceftriaxon injekcióval kiegészítve. Liquor vizsgálat negatív volt. 2019 januárjában crena ani területére lokalizálódó kiterjedt herpes simplex és arcon jelentkező számos molluscum contagiosum tüneteivel észleltük (3. és 4. ábra). Néhány

napot követően állapotromlás miatt CMV retinitisszel és colitisszel a beteget a Dél-Pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Szent László Telephelyére helyezték át, ahonnan későbbiekben jó általános állapotban otthonába emittálták. Rendszeres gondozása itt történik.

Megbeszélés

A felnőttkori Still-betegség ritka autoinflammatorikus kórkép, a betegségben általában fiatal felnőttek érintettek (1). Kiváltó tényezőként genetikai (HLA-B17, -B18, -B35 és -DR2), infektív (Parvovírus B19, EBV, CMV, rubeola, Yersinia enterocolitica és Mycoplasma pneumoniae) és malignus eredetű feltételeznek (oesophagus-, ovarium-, renocellularis- emlőcarcinoma, non-Hodgkin lymphoma), azonban egyiket sem sikerült bizonyítani (2). Yamaguchi és munkatársai által kidolgozott kritériumrendszerben fő kritériumok a >39 °C-os láz, arthralgia, típusos bőrtünetek



3. ábra
Crena ani területén kiterjedt herpes simplex



4. ábra
Arcon számos molluscum contagiosum

(törzsön és végtagokon megjelenő erythemas maculopapulosis exanthemák), leukocytosis ($>10\,000/\text{mm}^3$, $>80\%$ granulocytá). Minor kritériumoknál a torokfájás, lymphadenopathia és/vagy splenomegalia, májműködés zavar, negatív RF és antinukleáris antitest (ANA) szerepelnek. Kizárási kritériumok a fertőzések, rosszindulatú betegségek és reumatológiai kórképek. A diagnózis ≥ 5 kritérium (beleértve ≥ 2 fő kritérium) teljesülésével állítható fel (4). Laboratóriumi paraméterekben emellett jellegzetes az emelkedett CRP érték, gyorsult süllýedés, anaemia és a magas ferritin szint (3). Emílie Virov és munkatársai egy 36 esetszámú klinikai tanulmányban áttekintették, hogy ismert HIV fertőzésben milyen arányban fordulnak elő autoimmun betegségek, és azt találták, hogy a legtöbb megbetegedés immun thrombocytopenia (ITP) volt ($n=15$), kevés myositis, Guillain-Barré-szindróma, sarcoidosis ($n=4$), myasthenia gravis ($n=2$), Graves-betegség ($n=2$), illetve egy-egy esetben szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmun hepatitis, Hashimoto-thyreoiditis és autoimmun hemolyticus anemia ($n=1$) fordult elő (5). Az irodalmat áttekintve néhány eset került ismertetésre, amelyben ismert HIV fertőzés mellett jelentkezett felnőttkori Still-betegség, azonban a közölt esetekben kivétel nélkül antiretrovirális terápia mellett észlelték a tüneteket (6,7).

Az eset kapcsán tanulságként megfogalmazható, hogy elsődleges és szerzett immunhiány is jelentkezhet gyulladásos kórkép formájában. A Still-betegség a major és minor kritériumok teljesülésével felállításra került, azonban a kizárási kritériumok nem kerültek pontosan áttekintésre, ezek irányában nem történt kivizsgálás. Fokozódó lymphopenia során az immunológiai és hematológiai okok tisztázása mellett mindenképp végezzünk HIV szűrést, illetve egyéb STI betegségek irányában vizsgálatokat. Jelenleg az Egészségügyről szóló 1997. CLIV. tv. II. fejezete tartalmazza a beteg jogait és kötelezettségeit, amely értelmében a beteg köteles tájékoztatni az egészségügyi dolgozókat - saját betegségével összefüggésben - mindarról, amely mások életét vagy testi épségét veszélyeztetheti, így különösen a fertőző betegségekről és a foglalkozás végzését kizáró megbetegedésekről és állapotokról (Eütv. 26. §. (2) b.)), azonban az Egészségügyi törvény nem rendel szankciót a betegkötelezettségek megsértése esetére. Az orvosnak joga van a beteg ellátását megtagadni, ha a beteg együttműködési kötelezettségét súlyosan megsérti (Eütv. 131. §. (5) b.)) saját életét vagy testi épségét a beteg magatartása veszélyezteti (Eütv. 131. §. (5) d.)). A fentiek értelmében minden beteget potenciálisan fertőzöttnek kell tekinteni, a betegek ellátása a megfelelő védőeszközök használatával történjen.

IRODALOM

1. *Cush JJ. Bull: Adult-onset Still's disease. Bull Rheum Dis. (2000) 49(6), 1-4.*
2. *Siddiqui M., Putman M., Dua A.: Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. Open*

- Access Rheumatol. (2016) 8, 17-22.
3. *Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J. és mtsai.*: Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* (2014) Jul 13(7), 708-22.
 4. *Colafrancesco S., Priori R., Valesini G.*: Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implications of current and emerging markers in overcoming the diagnostic challenge. *Expert Rev Clin Immunol.* (2015) Jun 11(6), 749-61.
 5. *Emilie V., Antoine D., Leopold A. és mtsai.*: Autoimmune diseases and HIV infection. A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* (2017) Jan 96(4), 5769.
 6. *DelVecchio S., Skidmore P.*: Adult-onset Still's disease presenting as fever of unknown origin in a patient with HIV infection. *Clin Infect Dis.* (2008) Feb 15 46(4), 41-3.
 7. *Lawson E., Bond K., Churchill D. és mtsai.*: A case of immune reconstitution syndrome: adult-onset Still's disease in a patient with HIV infection. *Rheumatology (Oxford).* (2009) Apr 48(4), 446-7.

Érkezett: 2020. 03. 27.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 31.

A Nékám Alapítvány 2019. évi közhasznúsági jelentése, összefoglaló

Az Alapítvány Alapító Okiratban meghatározott céljai:

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

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

Fiatal orvosok hazai és külföldi képzésének elősegítése.

A bőrgyógyászati szakképzés házon belüli korszerűsítése.

A betegellátás minőségének javítása .

2019. évben az alábbi közhasznú tevékenységeket végeztük: **A Bőrklubon napi betegellátáshoz szükséges orvosi műszereket, Reagenset, nyomtatókat, festékkazettákat vásároltunk. A Bőrklub épületén festést, tetőjavítást végeztünk. Fiatal orvosok továbbképzését támogattuk, kutatómunkát finanszíroztunk, konferenciákat szerveztünk.**

2019. évi eredmény (adatok e Ft-ban)

Közhasznú tevékenység bevétele:	48290
Közhasznú tevékenység ráfordításai:	24884

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

a Nékám Alapítvány kuratóriuma

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

Az Alapítvány a befolyt összeget (2019. évben **1.006.062,- Ft**, amely a 2018. évi SZJA 1 %-a) az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordítja:

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

az Alapítvány kuratóriuma



SZEGEDI BŐRGYÓGYÁSZATI TOVÁBBKÉPZŐ NAPOK

Szeged, 2020. október 8 – 10.

Szegedi Bőrgyógyászati Továbbképző Napok

Változás: **ONLINE TÁVOKTATÁS**

Kedves Kollégák!

Ezúton értesítjük Önöket és hívjuk fel a figyelmüket arra, hogy a kialakult járványügyi helyzet okán, illetve annak kiszámíthatatlansága végett a **2020.10.08-10.** között megrendezésre kerülő **50 pontos kötelező bőrgyógyászati szintentartó tanfolyam ONLINE KÖZVETÍTÉS** formájában fog megvalósulni.

MIT FOGUNK NYÚJTANI A RÉSZTVEVŐKNEK?

Magas színvonalú továbbképzést a praxisokban dolgozó kollégáknak. Baráti szakmai és szakmapolitikai beszélgetéseket.

KIKET VÁRUNK A TANFOLYAMRA?

- 1) Akik a hagyományosan magas színvonalú szegedi továbbképzéseken az elmúlt években is rendszeresen részt vettek.
- 2) Akik korábban még nem vettek részt szegedi továbbképzésen, és szeretnék megtapasztalni a szegedi konferencia baráti légkörét.
- 3) Akiknek szükségük van az 50 pontos kötelező bőrgyógyászati szintentartó továbbképzési pontra működési engedélyük meghosszabbítására.
- 4) Akik szeretnének szabadon választott tanfolyamon 50 pontot begyűjteni működési engedélyük meghosszabbítására.

Intenzív három nap **ONLINE**, ahol az előadások elérhetők bármilyen készülékről, bárhol. Találkozunk az online térben! Nagy szeretettel várjuk Önöket az online, élő továbbképzési kurzusunkra.

A jelentkezés határideje 2020. május 15. helyett meghosszabbítva **2020. június 1-ig.**

Jelentkezni az Expert Quality Kft. honlapján lehet:

<http://www.eqcongress.hu/kongresszusadat/szbtn/> >>

A konferencia szervezői:

Dr. Kemény Lajos
tanszékvezető egyetemi tanár

Dr. Baltás Eszter
egyetemi docens

Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

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

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

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinkai deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

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

Például: **KISS PÉTER DR., NAGY PÉTER²**

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi- és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹; Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika²

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

Levelező szerző: név

e-mail: levelezoszerzo.neve@email.hu

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

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

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

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

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

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

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

Hivatkozásminták:

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

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

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

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

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

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

Klinikai fotókat csak a csatolt betegbeleegyező nyilatkozattal tudunk közölni.

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

Javasoljuk a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle előző lapszámainak megtekintését.

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

Szerkesztőség e-mail címe: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu