

B71

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

95. ÉVFOLYAM • 2019. • 1. SZÁM



1. ábra

Talpak elülső felén túlszarusodott mezők,  
bennük cornoid lamellák (CL-k)



2. ábra

Bal talprész nagyobb nagyítással



3. ábra

Jobb sarok cornoid lamellákkal (CL-kal)



5. ábra

Porokeratózis, bal tenyéren

CSEPLÁK GYÖRGY DR., TRANKER MARGIT DR., HATHÁZI PÉTER DR.

**Tenyéri és talpi szarusodási zavar [Porokeratosis Palmoplantaris  
Discreta Punctata (PPDP)] esete**

vj

# 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.	Sárdy Miklós dr.
Holló Péter dr.	Schneider Imre dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Török László dr.
Husz Sándor dr.	Vasas Livia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

## TARTALOM

95. évf. 2019. 1. szám

*Jakobicz Eszter dr., Palotás Zsuzsanna, Kohajda Mónika, Ónodi-Nagy Katinka dr., Kemény Lajos dr.,*

*Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:*

Álpozitív eredményt adó gyógyszerek a limfocita transzformációs teszt (LTT) alkalmazása során ..... 3

## KAZUISZTIKA

*Cseplák György dr.:*

Tenyéri és talpi szarusodási zavar (Porokeratosis Palmoplantaris Discreta Punctata (PPDP)) esete ..... 8

*Szalai Klára dr., Kende Daniella dr., Pápai Judit dr.:*

Melanotikus melanoma amelanotikussá vált lymphatikus metasztázisának ultrahang diagnosztikája ..... 12

*Licskai Andrea dr., Somogyi Katalin dr., Gyömörei Csaba dr., Tóth Csaba dr., Nagy Éva dr., Telegdy Enikő dr.:*

Disszeminált granuloma anulare kezelésének lehetőségei egy eset kapcsán ..... 16

*Szlávicz Eszter dr., Kovács L. András dr., Gyulai Rolland dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:*

Az Ekbom-szindróma bőrgyógyászati szemszögből ..... 22

# 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	M. Sárdy MD
P. Holló MD	I. Schneider MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Török MD
S. Husz MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

## CONTENTS

Vol. 95. N° 1. 2019.

*Eszter Jakobicz, Zsuzsanna Palotás, Mónika Kohajda, Katinka Ónodi-Nagy, Lajos Kemény,  
Zsuzsanna Bata-Csörgő:*

Drugs giving false positive result in the lymphocyte transformation test (LTT) ..... 3

## CASE REPORT

*György Cseplák:*

A case of disorderly cornification on the palms and soles (Porokeratosis Palmoplantaris Discreta/Punctata PPDP) ..... 8

*Klára Szalai, Daniella Kende, Judit Pápai:*

Ultrasound diagnosis of lymphatic metastasis of melanotic melanoma transformed to amelanotic form ..... 12

*Andrea Liczkai, Katalin Somogyi, Csaba Gyömörei, Csaba Tóth., Éva Nagy, Enikő Telegdy:*

Disseminated granuloma annulare in one case ..... 16

*Eszter Szlávicz, András L. Kovács, Rolland Gyulai, Zsuzsanna Lengyel:*

Delusional parasitosis: the dermatological point of view ..... 22

## Álpozitív eredményt adó gyógyszerek a limfocita transzformációs teszt (LTT) alkalmazása során

### Drugs giving false positive result in the lymphocyte transformation test (LTT)

JAKOBICZ ESZTER DR.<sup>1</sup>, PALOTÁS ZSUZSANNA<sup>1</sup>, KOHAJDA MÓNIKA<sup>1</sup>,  
ÓNODI-NAGY KATINKA DR.<sup>1</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>1,2</sup>,  
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.<sup>1,2</sup>

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,  
Szeged<sup>1</sup>, Magyar Tudományos Akadémia, Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők célja volt kideríteni, hogy azon gyógyszer-csoportokban [aszorbinsavat tartalmazó készítmények (AA), nem frakcionált heparin (UFH) és alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) készítmények, ízületi kopásra használt szerek, vas- és folsavpótló szerek], ahol a rutin limfocita transzformációs teszt (LTT) kimagaslóan sokszor volt pozitív, álpozitív reakció áll-e a pozitív LTT eredmény hátterében. Egészséges kontroll személyeken és random személyeken LTT-t végeztek ezekkel a szerekkel. Ezen módszerekkel igazolni tudták az álpozitív LTT eredményt az AA és AA tartalmú gyógyszerek, és magasabb koncentráció mellett az UFH és LMWH-k esetén. AA és AA tartalmú gyógyszerek esetén nem javasolják az LTT végzését, UFH és LMWH esetén javasolt a koncentráció csökkentése.

**Kulcsszavak:**  
**limfocita transzformációs teszt –  
gyógyszerallergia – álpozitivitás  
– aszorbinsav  
– LMWH**

#### SUMMARY

The authors' aim was to investigate whether in certain drugs [ascorbic acid containing (AA drugs, unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparins (LMWH), drugs used for arthrosis, iron and folic acid supplements], in which LTT has been proven to be positive in high numbers, false positivity might be responsible for the positive LTT results. The authors performed LTTs with the above mentioned drugs on healthy controls and random persons. Using these methods they could prove the false positive LTT results with AA and drugs containing AA, and with UFH and LMWH at higher concentrations. We recommend to avoid performing LTT with AA and AA containing drugs, and to perform LTT with decreased concentration with UFH and LMWH.

**Key words:**  
**lymphocyte transformation test –  
drug hypersensitivity – false positivity  
– ascorbic acid  
– low molecular weight heparin**

Az immunológiai mechanizmussal létrejövő gyógyszerallergiák kihívást jelentenek a betegellátás számára, mivel ezek a reakciók nem jelezhetőek előre a gyógyszer farmakológiáját ismerve, és a reakció mértéke nem arányos az alkalmazott gyógyszerdózissal (1, 2). Bár a gyógyszerallergiás reakciók viszonylag ritkák; súlyos, akár életveszélyes megnyilvánulási formái is előfordulhatnak, ezért megfelelő diagnózisuk rendkívül fontos. A rendelkezésre álló in vivo diagnosztikai módszerek (Prick-teszt, epicutan/patch teszt, intradermalis teszt, provokációs teszt) önmagukban is provo-

kálhatnak gyógyszerallergiás reakciót (1). A biztonságos in vitro tesztek nagy része (specifikus IgE RAST: radioallergosorbent test, monocita triptáz meghatározás, bazofil aktivációs teszt) kizárólag I-es típusú hiperszenzitivitási reakciók esetén használható, egyedül a limfocita transzformációs teszt (LTT) alkalmazható mind a négy hiperszenzitivitási típusú reakció esetén, változó szenzitivitással (3, 4). Az eddigi legnagyobb elemszámú kutatási vizsgálat az LTT szenzitivitását 78%-nak, míg a specificitását 85%-nak állapította meg (5). Más vizsgálatok által megállapított szenzi-

Levelező szerző: Jakobicz Eszter dr.

e-mail: eszter.jakobicz@gmail.com, jakobicz.eszter@med.u-szeged.hu

tivitas értéke széles skálán mozog, egy-egy gyógyszer (pl. carbamazepin, penicillin, cotrimoxazol, lamotrigin) vizsgálatakor magasabb szenzitivitást állapítottak meg (62-100%), míg több gyógyszer együttes vizsgálata esetén alacsonyabbat (33-78%) (4). A módszer specificitása (85-100%) magasabb, mint a szenzitivitása, ennek vizsgálatával azonban kevesebb közlemény foglalkozott (1, 4).

Az LTT alkalmazása során Pichler munkacsoportja megfigyelte, hogy bizonyos gyógyszer-csoportok (vancomycin, paracetamol, bizonyos kontrasztanyagok, béta-laktám antibiotikumok) enyhén fokozott perifériás vér mononukleáris sejt (PBMC) proliferációt válthatnak ki gyógyszerrel nem exponált, vagy exponált de nem szenzitizált egyéneknél, azonban ez a jelenség nem figyelhető meg konzisztensen minden személynél (1). Az irodalomban egyedül 17, a kínai gyógyászatban használt gyógynövénynél (pl. orvosi angyalgöyökér) írtak le álpozitív LTT eredményt (6, 7). Klinikánkon rutinszerűen végzett LTT vizsgálatok során bizonyos gyógyszer-csoportok kimagaslóan nagy számban adtak pozitív eredményt, ezért felmerült, hogy az irodalomban leírtakon kívül további gyógyszer-csoportok is álpozitív LTT eredményt okozhatnak. Jelen vizsgálatunk célja volt, hogy meggyőződjünk arról, hogy a gyanúba hozott gyógyszer-csoportok [aszcorbinsavat tartalmazó készítmények (ascorbic acid; AA), nem frakcionált heparin (unfractionated heparin; UFH) és alacsony molekulásúlyú heparin készítmények (low molecular weight heparin; LMWH), ízületi kopásra használt szerek, Neo-ferro-folgamma® és további vas- és folsavpótló szerek] valóban álpozitív LTT teszt-eredményt okoznak-e.

## Vizsgált személyek, anyagok és módszerek

### A limfocita transzformációs teszt (LTT)

A limfocita transzformációs teszt során nátrium-citráttal antikoagulált perifériás vér Ficoll denzitás gradiens szeparálása útján nyert perifériás vér mononukleáris sejteket (PBMC) 72 óráig inkubáljuk a gyógyszer két, vérplazma-koncentrációjához igazított hígításával, gyógyszermentes tápfolyadékkal (negatív kontroll), és phytohaemagglutinin (PHA; pozitív kontroll) jelenlétében. A limfocita proliferáció mértékét MTT esszé segítségével határozzuk meg: az élő, metabolikusan aktív sejtek NADH-oxidoreduktáza a sárga 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromidot oldhatatlan, lila formázán kristálylává alakítja, melyet kolorimetriás módszerrel detektálunk. A gyógyszer hatására lezajló limfocita proliferáció mértékét a stimulációs index (SI) segítségével számszerűsítjük, az SI>1,3 értéket tekintettük a határérték pozitívitás küszöbértékének.

$$SI = \frac{\text{Abszorbancia (gyógyszer)}}{\text{Abszorbancia (negatív kontroll)}}$$

Az LTT módszerének részletes leírását Klinikánk korábbi cikke ismerteti (8).

### Pozitív tesztek aránya a rutin LTT vizsgálatok során

Első lépésben arról győződöttünk meg, hogy Klinikánkon 10 év során (2004-2014) végzett limfocita transzformációs teszt vizsgálatok mekkora arányban voltak pozitívak (SI>1,3) a vizsgált gyógyszer-típusokba tartozó gyógyszerek esetén (C-vitamint is tartalmazó készítmények; UFH és LMWH készítmények, ízületi kopásra használt szerek és vas- és folsavpótló szerek), illetve a stimulációs indexek átlaga meghaladja-e a pozitívitás határértékét az egyes szerek esetében. Pozitívnak tekintjük a tesztet, ha a vizsgált koncentrációk közül bármelyik SI érté-

ke a pozitívitás határértékét meghaladja. A C-vitamint is tartalmazó készítmények közül kizárólag azokat vettünk figyelembe, amelyekből minimum 500 mg-os dózisú is van forgalomban. Erre azért volt szükség, mert a táplálékkiegészítők LTT vizsgálata során a szereket egységesen 1:10 és 1:100 hígításban alkalmazzuk, a tableta kiindulási C-vitamin tartalma így sok esetben nem derül ki. A pozitívitás arányát és a SI átlagát egy olyan személynél meghatároztuk (Tabl. analgetica FoNo VII; metamizol-Na), amelynél nem merült fel az álpozitív LTT reakció. Nem merült fel bennünk, hogy az aszkorbinsav vegyület maga allergizálhat, de a tablettákban található egyéb anyagok és segédanyagok (színezékek) allergizáló hatása nem volt kizárható.

### LTT vizsgálat egészséges kontroll személyeken és LTT vizsgálatra érkező random személyeken

Az álpozitív reakció igazolására LTT vizsgálatokat végeztünk a vizsgált gyógyszer-típusokba tartozó gyógyszerekkel egészséges kontroll személyeken és rutin LTT vizsgálatra érkező, az adott gyógyszerekre nem vizsgált (és vélhetően nem érzékeny) random személyeken. Vizsgáltuk a pozitív tesztek (SI>1,3) arányát az összes teszt vizsgálatához viszonyítva, és azt, hogy a stimulációs indexek átlaga meghaladja-e a pozitívitás határértékét az egyes szerek esetében. A stimulációt okozó koncentráció meghatározásához az aszkorbinsav esetén hígítási sort alkalmaztunk (10, 100, 1000, 10 000, és 100 000 µg/ml) mind por állagú, nem pH-pufferelt aszkorbinsavval, mind pH pufferelt, intravénás alkalmazásra szánt aszkorbinsav oldattal. A heparin és LMWH-k esetében a rutin LTT-hez használt koncentrációkat alkalmaztuk.

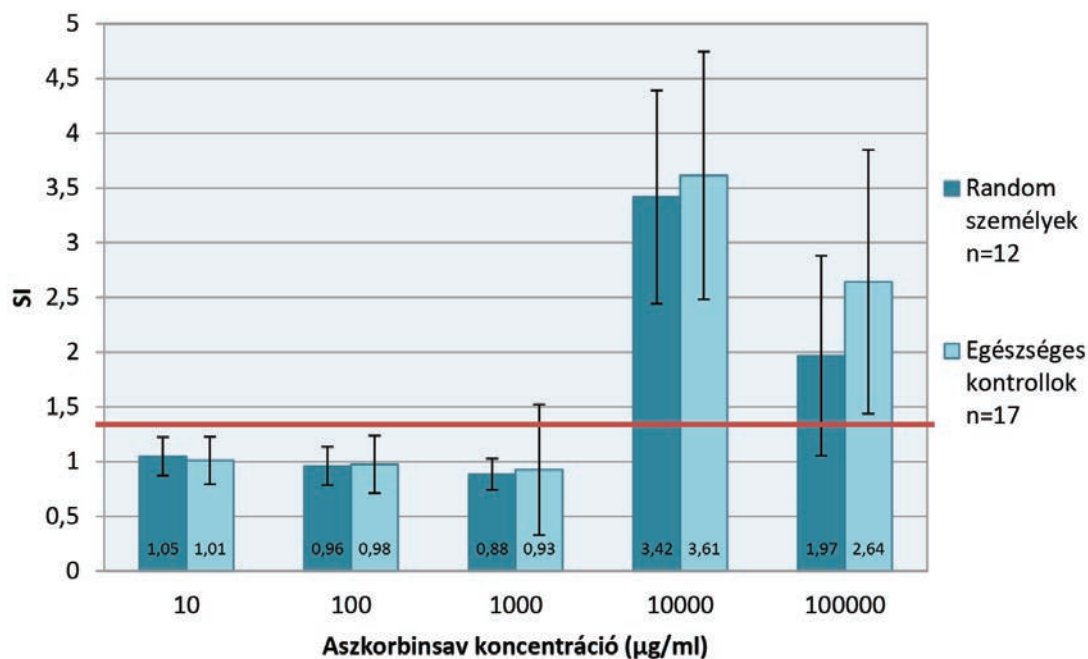
## Eredmények

### Aszkorbinsav

Az aszkorbinsavat tartalmazó szerek, táplálékkiegészítők esetén a kért vizsgálatok nagy száma miatt elegendő volt a 2014-2015 időszakot vizsgálnunk. Az ekkor vizsgált 22-féle C-vitamin tartalmú szerből 16 szernek volt 500 mg, vagy azt meghaladó dózisú változata forgalomban, ezekből összesen 35 LTT vizsgálat készült. A stimulációs indexek átlaga 2,67 volt. Egészséges kontroll személyeken (n=17) és LTT vizsgálatra érkező random személyeken (n=12) 10.000 és 100.000 µg/ml aszkorbinsav koncentráció esetén nagyon magas SI-t és csaknem minden esetben pozitív tesztek tapasztaltunk (1. ábra). Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a 10.000-100.000 µg/ml koncentrációjú aszkorbinsav oldatok PBMC proliferációt okoznak egészséges személyeknél, így az aszkorbinsav „mitogén szerű” hatása álpozitív LTT eredményt ad.

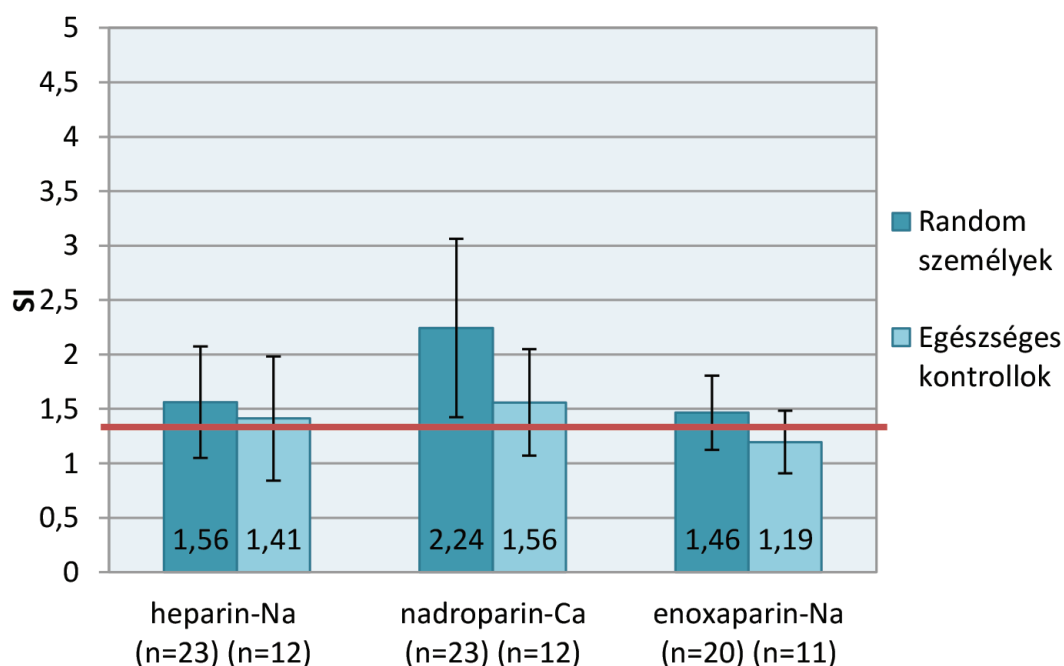
### Heparin és LMWH készítmények

A 2004-2014 időszakban 8-féle heparin és LMWH készítmény összesen 143 rutin LTT vizsgálata történt Klinikánkon, a stimulációs indexek átlaga 1 szer kivételével 1,3 feletti, a pozitív tesztek aránya pedig 2 szer kivételével 50%, vagy afeletti volt, ami alapján felmerült az álpozitív LTT eredmény lehetősége. Kísérletesen az egészséges kontroll személyeken és LTT vizsgálatra érkező random személyeken végzett LTT-k SI átlaga csaknem minden esetben 1,3 feletti volt (2. ábra), és a pozitív tesztek aránya egy kivétellel 40% feletti volt (nem ábrázoltuk). A legalacsonyabb fokú stimulációt enoxaparin-Na esetén tapasztaltuk, de a kísérletek alapján az álpozitív reakció még ebben az esetben is igazoltnak tekinthető. Egészséges kontroll személyeknél felbontottuk, hogy melyik koncentrációban pozitívak a tesztek: a heparin-Na és a nadroparin-Ca esetén a töményebb hígítás nagyobb



1. ábra

A stimulációs indexek (SI) átlaga különböző koncentrációjú aszkorbinsavval végzett LTT-k során egészséges kontroll és random személyeken



2. ábra

A stimulációs indexek (SI) átlaga különböző UFH és LMWH készítményekkel végzett LTT-k során egészséges kontroll és random személyeken

arányban stimulált, míg enoxaparin-Na esetében a híg stimulált nagyobb arányban, azonban a másik két szerhez viszonyítva jóval alacsonyabb mértékben. Ennek oka lehet, hogy a rutin LTT során használt gyógyszerhígítások a két előbbi személ lényegesen több NE/ml-nek felelnek meg, mint a enoxaparin-Na esetén. Megállapítható, hogy a heparin és

LMWH-k által okozott stimuláció nem olyan konzisztens, mint az aszkorbinsav esetén.

#### Ízületi kopásra használt szerek

A 2004-2014 időszakban vizsgált számos ízületi kopásra használt szerből mindössze 2 esetén esett a SI átlaga 1,3

föle. Kísérletesen nem sikerült igazolnunk az álpozitív LTT reakciót, a három vizsgált szer egyikénél sem volt a SI átlaga 1,3 feletti (n=13 random személy), bár néhány egészséges személynél előfordult pozitív LTT eredmény. Az ízületi kopásra használt szerek egyik gyakori hatóanyaga, a kondroitin szulfát, a heparinnal együtt a glükózaminoglikánok (GAG) közé tartozik. Valószínűbb azonban, hogy a ritka, sporadikus, gyenge proliferációt a némely ízületi kopásra használt szer segédanyagaként használt aszkorbinsav okozza. Megállapíthatjuk, hogy az ízületi kopásra használt szerek hatóanyagai önmagukban nem okoznak álpozitív LTT eredményt, a segédanyagként alkalmazott aszkorbinsav viszont igen.

#### Vas- és folsavpótló szerek

A rutin LTT vizsgálatok során megfigyeltük, hogy a Neo-ferro-folgamával® végzett LTT-k 2014 közepétől kezdve minden esetben pozitívak lettek. A 2004–2014 időszak rutin LTT vizsgálatai során Neo-ferro-folgamma® kivételével egyik vas- és folsavpótló szernél sem volt a SI átlaga 1,3-nál magasabb. A Neo-ferro-folgamma® is tartalmaz segédanyagként aszkorbinsavat, ellentétben a korábban forgalomban lévő Ferro-folgamma®-val. Ez magyarázatul szolgálhat az álpozitív LTT eredmények időszakhoz köthető megjelenésére. Ebben az esetben is megállapíthatjuk, hogy az vas- és folsavpótló szerek hatóanyagai önmagukban nem okoznak álpozitív LTT eredményt, a segédanyagként alkalmazott aszkorbinsav viszont igen.

### Megbeszélés

Munkánk során kísérletesen is igazoltuk, hogy az aszkorbinsav és az UFH és LMWH-k az általunk alkalmazott koncentráció mellett egészséges, nem szenitizált személyeknél is limfocita proliferációt okoznak, így ezekben az esetekben az LTT eredmény álpozitívnek tekinthető. Az aszkorbinsav esetén ennek hátterében valószínűleg a limfociták DNS-szintézisének redox-szabályozása áll. Az aktivált fagocitasejtek által termelt reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species; ROS), pl. hidrogén peroxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), gátolják a limfociták DNS-szintézisét a T-sejt receptor (TCR) jelátviteli útvonalaának befolyásolásán keresztül, illetve a glutation oxidációján keresztül, amely redukált állapotban

szintén szükséges a T-sejtek DNS-szintéziséhez (9). Ismert, hogy az aszkorbinsav képes megőrizni a glutationt redukált állapotban (GSH) és oxidált állapotában (GSSG) redukálni azt (10). Így lehetséges, hogy az aszkorbinsav a ROS eliminációján és a redukált glutation mennyiségének növelésén keresztül fokozza a limfociták DNS-szintézisét, ezáltal proliferációját. Hogy a fagocitasejteken kívül a limfocitáknak is szükségük van aszkorbinsavra, megerősíti az a tény is, hogy a limfocitákban az AA-koncentráció a plazmakoncentráció 4-szerese (11), és aktivált állapotban a megnövekedett mennyiségű GLUT-1 és GLUT-3 transzportereikkel dehidroaszkorbinsavat akkumulálnak (12). Az UFH és LMWH-k esetében az irodalmi adatok nem szolgálnak magyarázattal megfigyeléseinkre, mivel döntően antiinflammatorikus hatást írnak le mind in vitro, mind in vivo (13). Ezek a szerek irodalmi adatok szerint in vitro csökkentik monocytákban a LPS-indukált gyulladáshoz kötődő citokintermelést (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) és NF $\kappa$ B transzlokációt (13), illetve gátolják a CCL21-mediált T-sejt adhéziót és kemotaxist (14). A limfociták mitogén- és antigénindukált blasztos transzformációjára ill. DNS-szintézisére kifejtett hatásáról ellentmondó adatokat írt le az irodalom: egyes közlemények gátló (15, 16), míg mások serkentő (17, 18) hatásról számolnak be. Állatkísérletes közlemények a késői típusú hiperszenzitivitási reakció (19), illetve leukocitaakkumuláció gátlását írják le különböző szervekben (agy, bőr, tüdő) (13). Korábban megfigyelték, hogy az antikoaguláns colitis ulcerosa (CU) betegek béltünetei az antikoaguláns terápia során javultak. A CU mellett más gyulladáshoz kötődő betegségeknél (asthma, rhinitis, arthritis) folytatott klinikai vizsgálatok antiinflammatorikus hatást írtak le (13), azonban Chande összefoglalójában CU-ban végzett, randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit összegezve megállapította, hogy az UFH és LMWH terápia sem a klinikai remisszió és javulás, sem endoszkópos és szövettani javulás tekintetében sem bizonyult hatásosnak sem önmagában, sem a standard terápiával együtt alkalmazva (20). A terápiás alkalmazás (közepes rizikójú betegek antikoagulálása) során elérhető plazmakoncentráció (0,02–1 NE/ml) elmarad az általunk in vitro alkalmazott dózisoktól (különösen heparin-Na és nadroparin-Ca esetén), ezért javasoljuk, hogy UFH és LMWH-k esetén az LTT során vizsgált gyógyszerkoncentrációt a terápiás plazmakoncentrációhoz igazodva csökkentjük 0,1 és 1 NE/ml-re, így valószí-

Gyógyszercsoport	Álpozitív reakció	LTT javasolt?
I. Aszkorbinsav	álpozitív reakció	nem javasolt
II. Heparin és LMWH-k	álpozitív reakció	alacsony koncentrációval (0,1–1 NE/ml) javasolt
III. Egyéb szerek		
a) Vas- és folsavpótló szerek		
• Neo-ferro-folgamma®	álpozitív reakció	aszkorbinsavat tartalmaz → nem javasolt
• Egyéb vas- és folsavpótlók	-	javasolt
b) Ízületi kopásra használt szerek	álpozitív r. lehetséges	aszkorbinsavat tartalmazhat → nem javasolt

1. táblázat

Eredményeink összefoglalása és javaslataink az LTT végzésére

núleg elkerülhetjük az álpozitív teszteredményt, azonban több LMWH szerre való pozitivitás esetén érdemes az eredmény óvatos interpretációját szem előtt tartani. Aszkorbinsavra és más aszkorbinsav-tartalmú szerekre (Neo-ferro-folgamma®<sup>®</sup>, egyes ízületi kopásra használt szerek) és bizonytalan összetételű táplálékkiegészítőkre nem javasoljuk az LTT végzését az álpozitív teszteredmény miatt.

Vizsgálatunk során olyan gyógyszereket azonosítottunk, amelyek álpozitív LTT eredményt adnak (aszkorbinsav és aszkorbinsav tartalmú gyógyszerek, táplálékkiegészítők), és javaslatot tettünk ezen szerek vizsgálatának kerülésére, illetve a heparin és LMWH készítmények LTT végzése során használt koncentrációjának csökkentésére az álpozitív teszteredmény elkerülése érdekében (*1. táblázat*). Az álpozitív teszteredmények számának csökkentésével tovább növelhetjük az LTT specificitását.

#### IRODALOM

1. Pichler W. J.: Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2004) 24(3), 373–397.
2. Naisbitt D. J., Gordon S. F., Pirmohamed M. és mtsai.: Immunological principles of adverse drug reactions. *Drug Saf.* (2000) 23(6), 483–507.
3. Choquet-Kastylevsky G., Vial T., Descotes J.: Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls. *Toxicology.* (2001) 158(1–2), 1–10.
4. Makó S., Lepesi-Benkő R., Marschalkó M. és mtsai.: Diagnostic methods for confirming drug-allergy – the lymphocyte transformation test in dermatology. *Orv Hetil.* (2008) 149(24), 1107–1114.
5. Nyfeler B., Pichler W. J.: The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Htm- lent Glyphamp Asciiamp Exp Allergy.* (1997) 27(2), 175–181.
6. Mantani N., Kogure T., Tamura J. és mtsai.: Lymphocyte Transformation Test for Medicinal Herbs Yields False-Positive Results for First-Visit Patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* (2003) 10(3), 479–480.
7. Mantani N., Sakai S., Kogure T. és mtsai.: Herbal Medicine and False-Positive Results on Lymphocyte Transformation Test. *Yakugaku Zasshi.* (2002) 122(6), 399–402.
8. Bata-Csörgő Z., Altmayer A., Garaczi E. és mtsai.: A lymphocytá transzformációs teszt a gyógyszerterülérzékenységi reakciók diagnosztikájában. *Bőrgyógy Vener Szle.* (2009) 85(2), 34–36.
9. Belikov A. V., Schraven B., Simeoni L.: T cells and reactive oxygen species. *J Biomed Sci.* (2015) 22 No.85, 11 p
10. Caballero B., Finglas P. M., Toldrá F. (Szerkesztők) : *Encyclopedia of food and health.* Amsterdam ; Boston: Academic Press ( imprint Elsevier) (2016)
11. Du J., Cullen J. J., Buettner G. R.: Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* (2012) 1826(2), 443–457.
12. Pohanka M., Pejchal J., Snopkova S. és mtsai.: Ascorbic acid: an old player with a broad impact on body physiology including oxidative stress suppression and immunomodulation: a review. *Mini Rev Med Chem.* (2012) 12(1), 35–43.
13. Hochart H., Vincent Jenkins P., Smith O. P. és mtsai.: Low-molecular weight and unfractionated heparins induce a downregulation of inflammation: decreased levels of proinflammatory cytokines and nuclear factor-kappaB in LPS-stimulated human monocytes. *Br J Haematol.* (2006) 133(1), 62–67.
14. Christopherson K. W.: Low-Molecular-Weight Heparins Inhibit CCL21-Induced T Cell Adhesion and Migration. *J Pharmacol Exp Ther.* (2002) 302(1), 290–295.
15. Currie G. A.: Effect of Heparin on Mixed Lymphocyte Cultures. *Nature.* (1967) 215(5097), 164–165.
16. Frieri M., Metcalfe D. D.: Analysis of the effect of mast cell granules on lymphocyte blastogenesis in the absence and presence of mitogens: identification of heparin as a granule-associated suppressor factor. *J Immunol.* (1983) 131(4), 1942–1948.
17. Eskinazi D. P., Perna J. J., Ershow A. G. és mtsai.: Effects of heparin on in vitro immune parameters. *J Biol Response Mod.* (1988) 7(2), 173–184.
18. Dziarski R.: Enhancement of mixed leukocyte reaction and cytotoxic antitumor responses by heparin. *J Immunol.* (1989) 143(1), 356–365.
19. Sy M. S., Schneeberger E., McCluskey R. és mtsai.: Inhibition of delayed-type hypersensitivity by heparin depleted of anticoagulant activity. *Cell Immunol.* (1983) 82(1), 23–32.
20. Chande N., McDonald J. W., MacDonald J. K.: Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. In: *The Cochrane Collaboration, (Szerk. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; [Internet] (2008) <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006774.pub2/full>

Érkezett: 2018. 12. 13.

Közlésre elfogadva: 2019. 01. 12.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.



## Tenyéri és talpi szarusodási zavar [Porokeratosis Palmoplantaris Discreta Punctata (PPDP)] esete

### A case of disorderly cornification on the palms and soles (Porokeratosis Palmoplantaris Discreta/Punctata PPDP)

CSEPLÁK GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, TRANKER MARGIT DR.<sup>2</sup>, HATHÁZI PÉTER DR.<sup>3</sup>

Nyugdíjas osztályvezető főorvos, Salgótarján<sup>1</sup>,  
Szent Lázár Megyei Kórház Bőrgyógyászati Osztálya, Salgótarján<sup>2</sup>,  
Szent Lázár Megyei Kórház Reumatológiai Osztálya, Salgótarján<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A tartós nyomásnak kitett bőrterületeken kiterjedtebb szaruréteg vastagodás alakul ki. Jó néhány betegség jár a szaruréteg vastagodásával. Kellemetlenséget okozhatnak azonban más, nagyon ritkán előforduló szarusodási rendellenességek is. Ezeket a hám alsó rétegéig is lenyomuló szaruszlopocskákkal („cornoid lamella”(CL)) rendelkező, a bőrfelszínről kiemelkedő, kellemetlen panaszokat kiváltó szarusodási zavarokat alig ismerjük. Végleges gyógyítása nem megoldott, csupán panaszt okozó tulajdonságaik mérséklésére vállalkozhatunk.

**Kulcsszavak:**  
szarusodás folyamata  
– szarusodás zavarai  
– Porokeratosis Palmoplantaris  
Discreta/Punctata (PPDP)

#### SUMMARY

On the areas subjected to permanent pressure, extensive growth will result in the thickness of the horny layer. Thickening of the horny layer accompanies many diseases. . Protruding disorders of cornification, which have horn columns („Cornoid lamella”) penetrating deep down to the epithelial tissue cause bothersome symptoms, Cure of these diseases is not feasible; only symptomatic relief can be achieved.

**Key words:**  
process of keratinization  
– disorders of keratinization  
– Porokeratosis Palmoplantaris  
Discreta/Punctata (PPDP)

Az a különleges és ritkán látott szarusodási zavar (PPDP), amelyről szó lesz, a hám legfelső, elszarusodott rétegében alakul ki, de érinti a hám alsóbb rétegeit is. Talpakon, tenyereken gyakoribb, de más testrészekre is kiterjedő alakját is ismerjük.

A több rétegből álló szaruréteg a gyakori, vagy folyamatos mechanikai ingerek hatására, dörzsölésére nagyobb területeken megvastagszik.

Ha a szaruréteg vastagodásának határt szab a szűk lábbeli, a nyomás izgató hatására folyamatosan vastagodó szaruréteg szarucsap alakjában a mélybe nyomul, kialakul például az ugyancsak fájdalmas tyúkszem (*corn*) (2).

Kellemetlenségek forrásává válhatnak más, ugyancsak a mélybe nyomuló, nagyon ritkán a szemünk elé kerülő szarusodási rendellenességek is (23).

#### Esetismertetés

Betegünk 89 éves, jó szellemi állapotban lévő, egykor értelmiségi foglalkozású férfibeteg. Elmondása szerint 8-10 évvel ezelőtt kezdődött betegsége. A talpak elülső felén, az I. ujj és a harántboltozat alatt, meg a nyomásnak kitett területeken több cm átmérőjű, életlen szélű markánsan elszarusodott területek alakultak ki, amelyeken kezdetben veruca vulgarisnak tartott elváltozások jelentek meg. Ennek megfelelő önkezelést állított be magának. A kezelés eredménytelenségét követő részletes szakorvosi vizsgálat során a nyomásnak kitett, elszarusodott talpi területeken több, a bal ulnaris tenyéren egy, 3 mm átmérőjű, több más helyen sárgás-barnás szarucsapokkal, szarudugókkal kitöltött kráteres elváltozást találtunk. Ezeket kívül, az elszarusodott területek közelében, de távolabb is, a hámléceken 0,2-2 mm átmérőjű, a veritékmirigyek kijáratának megfelelően elhelyezkedő, kiemelkedő szélű, ke-rek krátereszerű elváltozásokat figyeltünk meg. A bal talp sarokcsont alatti részén két, 4-5 mm átmérőjű, tetején szaru keménységű, alsóbb részén kissé puhább, a hám alsó rétegéig lehatoló, áttetsző, sárgás-bar-

nás, a bőr felszínéből domborúan kiemelkedő szarudugót találtunk. Betegünk járását ezek az elváltozások szűró fájdalmat kiváltva nehezítették. Az apró, krátterszerű, hámléceken a veritékmirigyek nyílásain kialakult elváltozásokat kis számban a talpak és tenyerek túlszarosodástól mentes részein is megtaláltuk. A betegség ismertetése során leírták, hogy ennél a szarusodási zavarnál gyakran látható a körmök hosszanti barázdáltsága. Betegünknel főleg a kézkörmökön ezt a barázdáltságot megtaláltuk. A szarusodási zavar a család más tagjain nem fordult elő. Betegünknel tumorra utaló panaszt, vizsgálati eredményt nem találtunk. Hasonló bőrelváltozások a még élő családtagokon nincsenek, az elmúlt évtizedekben elhunytakon nem voltak.

Betegségei: asthma bronchiale, hypercholesterinaemia, vastagbél diverticulosis, kezelésre jól reagáló magas vérnyomás, enyhe prostata hypertrophia. Laboratóriumi leletei közül a koleszterin érték:6,78, CEA: 6,32, vvt:4,26, lymphocyta:1,00, eo.sejt:4,50, monocyta:11,88, fvs:4,30 érdemel figyelmet.

Lábféjek röntgen vizsgálata: A felső és alsó ugróizületek ép kontúrúak. A felső ugróizületben mérsékelt subchondrális sclerosis látható. Mko: a calcaneus talpi felszínén, valamint az Achillesek tapadásánál apró osteophyták vannak. A lábtöcsontok közötti ízületi rések beszűkültek. Helyenként apró osteophyták itt is megfigyelhetők. Mk. oldalon a szesám csontok enyhén sklerotikusak, a kontúrjuk ép, peremszéleik megnyúltak. Mko. a III-as metatarsus a leghosszabb. Mko. a szesámcsont alatt különösen baloldalon a lágyrész denzitása fokozódott. A képeken látható szarusodott területek kialakításában a korral járó kötőszövet vékonyodása, a terheléskor létrejövő harántboltozat süllyedése szerepet játszik.

A szövettani vizsgálathoz szükséges kimetszéshez betegünk nem járult hozzá, a bőségesen feltárt irodalmi adatok, tisztázott klinikai kép birtokában ehhez mi sem ragaszkodtunk.

Kezelésében az enyhe hámlasztás eredménytelennek bizonyult. Panaszait enyhíteni csak a melegvizes áztatást követő talpreszelés vékonyítással lehetett. Panaszait megszüntetni, de csak átmenetileg úgy tudtuk, hogy a szarudugókat az áztatás és talpreszelés után éles szélű, kis öblű Volkmann kanállal eltávolítottuk. Az irodalomban helyenként alkalmazott belső, gyógyszeres kezelést, sőt a sebészi eltávolításokat feleslegesnek, megterhelőnek, kerüendőnek ítéltük meg, betegünk nagy örömeire. Betegünk beszámolt arról, hogy az otthoni hosszabb meleg, szappanos vizes áztatás után a szarudugókat, a cornoid lamellák (CL-k) keményebb részét körömmel is el tudta távolítani, a fájdalom ilyenkor is megszűnt. Tovább tudtuk betegünk közérzetét javítani a cipőkébe helyezett memória habos, vagy csak puha cipőbetétekkel.



1. ábra

Talpak elülső felén túlszarosodott mezők, bennük cornoid lamellák (CL-k)

Betegünket tapintatosan tájékoztattuk arról, hogy betegségének elviselését az általunk alkalmazott módszerekkel javítani, sőt panaszmentessé lehet tenni, de véglegesen meggyógyítani nem lehet, nem tudjuk.

## Megbeszélés

Valóban nagyon ritka betegség (PPDP), a hazai szakirodalomban csupán egyetlen közleményt találtunk (14). A külföldi szerzők a sokarcú betegséget ismereteik és a betegség egyes elemeinek vélt fontossága, jellegzetessége alapján nevezték el. Eddigi irodalmi kutatásainkra támaszkodva közel húsz nevet találtunk, amelyekkel a különböző elemekből álló, különböző kiterjedésű, különböző okok által kiváltott kórképünket illették (11, 17).

Azon szerzők, akik betegeiket nagyító, vagy dermatoszkóp nélkül tekintették meg, a klinikai kép alapján a nagyobb kiterjedésű túlszarosodásban kialakult „tyúkszemre” gondoltak és esetüket „*Intractable keratosis plantaris et palmaris*”-ok csoportjába sorolták (3). Esetleg *Verruca vulgarisra* gondoltak (4, 11). Mások felállították a „*Mechanical hyperkeratosis*” diagnózisát. Akik nem bajlódtak a részletekkel, használták a *Palmoplantar keratoderma*” nevet (5). A részletek iránt érdeklődők írtak a „*Hyperkeratosis follicularis*”-ról, a „*Keratosis punctata*”-ról (6). Volt olyan szerző is, aki szemei előtt megjelent a Kyrle által leírt „*Hyperkeratosis et parafollicularis in cutem penetrans*” nevű kórkép (7). Akik tanulmányozták Mibelli V. 1893-ban közölt munkáját (8), azok tudták, hogy a veritékmirigyek bőrfelszíni nyílásának szerepét nem hagyhatják figyelmen kívül, azok már a címbe is belevették a porokeratosis nevet, a „*Porokeratosis punctata*”-t (9, 15). Akik nem kívántak elmenni a bőr felszínéből kiemelkedő szarucsap, szarudugó mellett, azok írásaikban hasz-



2. ábra

Bal talprész nagyobb nagyítással



3. ábra  
Jobb sarok cornoid lamellákkal (CL-kal)



5. ábra  
Porokeratózis, bal tenyéren



4. ábra  
CL-k eltávolítása utáni kép



6. ábra  
Cornoid lamella (CL) ekösen kiemelkedő,  
elszarusodott teteje

nálták a „*Spiky keratotic projection*” a „*Spiny keratoderma*” fogalmát (10).

A teljességhez hozzá tartozik, hogy nagyon ritkán a talpakon kívül, a bőrfelszín más részein is megjelenhetnek a fentebb leírt elváltozások (11, 14). Ezek akár kiterjedtebbek is lehetnek. Egyes szerzők felsorolják azokat a bőrön jelentkező betegségeket, amelyeket érdemes figyelembe venni a betegség diagnózisának felállításakor (14, 23). Ezeknél a nevek mellett szerepel a „*disseminata*” szó. Azok, akik viszont csupán a talpakat és tenyereket érintő, kevés tünettől járó betegségekkel találkoztak, a leírásban használják a „*discreta*” kifejezést (12).

A szerzők némelyike említi, hogy ez a betegség felhívhatja a figyelmet belső tumorok jelenlétére is. Arra nem kaptunk választ, hogy a veritékmirigyek kivezető csövének bőrfelszíni része, a pórus miért változtatja meg alakját, szerkezetét, milyen szerepet játszik a kórkép kialakításában. Annak csupán rendellenes szarusodását, szaruval kitöltöttségét írták le. Azok, akik a különböző *ingereket*, mások a *genetikai tényezőket* (13, 14), a *génhibákat* teszik felelőssé a kórkép kialakulásáért, sem tudtak magyarázatot adni a bonyolult bőrelváltozások szerkezetének kialakulására (16). Meg-

nyugtató magyarázattal nem találkoztunk. Ezt a kutatóktól várjuk.

A különleges tenyéri, talpi szarusodás érdekes része a tölcéses nyílásokat kitöltő szarudugó, szarucsap, szaruoszlop, amelyet *cornoid lamellának* (CL) neveztek el. Csak akkor tekinthetnénk az elváltozást lemeznek, ha csak a felső, levegőn megkeményedett rétegét vennénk figyelembe. A CL felszínén 0,3 - 4-5 mm átmérőjű a tömör szaruoszlop (18, 19). A porokeratózisok jellemzőjeként írják le, de olyan közleményről is tudunk, amelyekben olvasható, hogy a CL-t más, tíznél több betegségben is megtalálták (16). A szabad, levegővel találkozó felszíni részek sárgás-barnás, áttetsző szaru tömegként domborodnak a bőrfelszín szintje fölé. A kopásnak, izgatásnak kevésbé kitett oszlopok jobban kiemelkedhetnek.

A szaruoszlopok a hám alapi rétegéig lehatolhatnak, sőt néha a kötőszövetig. Szövettani képére jellemző, hogy parakeratotikus sejteket is magában rejtő, nem teljes értékű szarussejtekből áll. Alatta a szemcsés réteg elvékonyodik, eltűnik. A kötőszövetben, a szaruoszlop alatt enyhe gyulladás is kialakulhat. A CL különös tevékenységéről tesznek em-

lítést, a *transzepidermális eliminációról* szóló írások (20, 21). Feltételezik, hogy vérerek és kollagén rostok bőrön át lezajló eltávolításában (?) vesznek részt.

A talpakon a fájdalom, az ezzel járó járásnehézség kiváltója a kötőszövet felső rétegét izgató szarucsap (CL). A tenyéri és talpi hámléceken látható veritékmirigy szájadékok felett a lakosság 2-4%-ánál megtalálhatók a porokeratózisra jellemző tág pórusok, némelyikük körül a jellemző szarutölcsér is megfigyelhető, az itt tárgyalt betegség jelei nélkül. Onkodermatológiai szűrővizsgálatainkon minden megvizsgált egyén tenyereit is megnézzük, a hámléceken a tág, kissé tölcéses szájadék előfordulásának gyakoriságát így ellenőrizni tudjuk. A gyakoriságot mi is 3-4 százaléknynak találjuk.

## Összefoglalás

Olyan beteg esetét ismertetjük, akinek a tenyerein és talpain olyan elváltozások vannak, amelyekről adatot a hazai irodalomban csak egyet találtunk. A fájdalmas járást, járási nehézséget kiváltó szarusodási zavarnak (PPDP) megnyugtató magyarázatát nem leltük. Véleményünk szerint azt a szövettani kutatással foglalkozó orvostársainktól várhatjuk.

## IRODALOM

1. Costanzo A. és mtsai.: Programmed cell death in the skin. *Int J Dev Biol.* (2015) 59,73-78.
2. Panesar K. és mtsai.: Corn et calluses: overview of common keratotic lesions. *US Pharm.* (2014) 39(6), 47-50.
3. Fishco W.: Key insights on intractable plantar keratosis. *Pod Today* (2012) 25(4), 38-46.
4. Du Vries H. L.: New approach to the treatment of intractable verruca plantaris (plantar wart). *JAMA* (1953) 152, 1202-1203.
5. Gupta R. és mtsai.: Hereditary punctate palmoplanta keratoderma (PPK) (Brauer-Buschke-Fischer Syndrome). *J Dermatol.* (2014) 31(31(5)), 398-402.
6. Kong M. S. és mtsai.: Keratosis punctata palmoplantaris controlled with topical retinoids: a case report and review of the literature. *Cutis* (2004) 74, 173-179.
7. Jaiswal A. K. és mtsai.: Is keratosis punctata of the palmar creases rare? *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* (1996) 62(1), 13-15.
8. Mibelli V.: Contributo allo studio della ipercheratosi dei canali sudoriferi (porokeratosis). *Giornale Italiano della Tuberculosis e delle malattie de Torace.* (1893) 28, 313-355.
9. Lanka P. és mtsai.: Punctate porokeratosis palmaris et plantaris. *Indian J Dermatol.* (2015) 60(3), 284-286.
10. Grillo E.: Spiky keratotic projection on palms and fingers. *Dermatology Online Journal.* (2012) 18(6), 12.
11. Asemota E. és mtsai.: Disseminated punctate keratoderma: a rare case report and review of the literature. *Dermat Online Journal.* (2017) 23(3), 4.
12. Brent D.: When a runner presents with painful plantar lesions. *Pod Today.* (2010) 23(10), 24-30.
13. Guss S. B. és mtsai.: Porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata. *Arch Dermatol.* (1971) 104(4), 366-373.
14. Marschalkó M., Somlai B.: Porokeratosis plantaris, palmaris et disseminata. *Arch Dermatol.* (1986) 122(8), 890-891.
15. Gilles G. és mtsai.: Porokeratosis punctata palmaris et plantaris. A new entity? *Arch Dermatol.* (1989) 125(6), 816-819.
16. Panth A. és mtsai.: Epidermal reaction patterns. *Ind J Dermatopathol Diagn Dermatol.* (2015) 2(1), 1-7.
17. Lieberman M. R. és mtsai.: Punctate palmoplantar keratoderma: case reports and a review of the literature and terminology. *J Dermatol Plast Surg.* (2016) 1(1), 1-5.
18. Minami-Hori M. és mtsai.: Cornoid lamellae associated with follicular infundibulum and acrosyringium in porokeratosis. *J Dermatol.* (2009) 36(3), 125-130.
19. Thomas M. és mtsai.: Association of the cornoid lamella with the follicular infundibulum and the acrosyringium: a histological analysis. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol.* (2014) 1(1), 21-24.
20. Kang W. H. és mtsai.: Porokeratosis discreta. A case showing transepidermal elimination. *Am J Dermatopathol.* (1988) 10(3), 229-233.
21. Woo T. Y. és mtsai.: Disorders of transepidermal elimination. Part 2. *Int J Dermatol.* (1985) 24(6), 337-348.
22. Scott M. J. és mtsai.: Keratosis punctata palmaris et plantaris. *Arch Dermatol Syphilol.* (1951) 64(3), 301-308.
23. Zemtsov A. és mtsai.: Keratoderma. *Int J Dermatol.* (1993) 7, 493-498.

Érkezett: 2018. 09. 28.

Közlésre elfogadva: 2019. 10. 18.

*Dr. Cseplák György főorvos közelgő 90. születésnapjához sok szeretettel gratulál a Magyar Dermatológiai Társulat tagsága nevében*

*a Szerkesztőség.*

## Melanotikus melanoma amelanotikussá vált lymphatikus metasztázisának ultrahang diagnosztikája

### Ultrasound diagnosis of lymphatic metastasis of melanotic melanoma transformed to amelanotic form

SZALAI KLÁRA DR.<sup>1</sup>, KENDE DANIELLA DR.<sup>1</sup>, PÁPAI JUDIT DR.<sup>2</sup>  
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika<sup>1</sup>  
Semmelweis Egyetem 1.sz. Pathológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

74 éves nőbetegnél 7 évvel korábban a bal talpról melanómát (acrolentiginosus, Clark IV, Breslow 4,2 mm, orsó alakú sejtek, 21-es mitotikus index, enyhe lymphocytás gyulladás) távolítottak el, staging vizsgálatok (UH, mellkas RTG, labor) távoli áttétre utaló jelet nem mutattak. A rossz prognózisú primer szövettan ellenére sentinel nyirokcsomó eltávolítás nem történt a páciens döntése miatt. A háromhavonta végzett nyirokút UH vizsgálatok során metasztázisra utaló morfológiai jel nem volt kimutatható. Az ultrahang követése során a bal oldali inguinalis régióban metasztázisra jellemző, tipikus UH morfológiai jelet észleltek. Az ismételt elvégzett tűbiopsziák negatív eredményt adtak, a laborvizsgálatok, valamint a PET-CT sem jelzett szekunder folyamatra utaló eltérést. Tekintettel az UH morfológiai jelekre, a nyirokcsomót sebészileg eltávolították, melyből a szövettan amelanotikus melanoma metasztázist igazolt. Ez után blokkdisszekció történt.

A primer folyamat lymphaticus terjedésének követésében nagy szerepe van az UH diagnosztikának, mely lehetővé teszi a célzott ultrahang vezérelt tűbiopsziás mintavételt. Az eset tanulsága az, hogy gyanús UH morfológiai jel észlelése esetén akkor is szükséges lehet a nyirokcsomó szövettani vizsgálata, ha más vizsgálatok (labor, CT, MR, egyéb képalkotó) nem utalnak metasztázisra.

**Kulcsszavak:**  
primer MM – ultrahang – nyirokcsomó – amelanotikus – metasztázis

#### SUMMARY

A 74-year old female patient presented 7 years ago with a malignant melanoma on her left sole (acrolentiginous, Clark IV, Breslow 4,2 mm, spindle cells, mitotic index 21, mild lymphocytic infiltration). Staging examinations (ultrasound, chest x ray, laboratory examinations) were negative. Sentinel lymph node surgery was not carried out because of the patient's decision. Seven years later ultrasound of left inguinal region resulted in typical morphological features of metastasis. Repeated needle biopsies, PET-CT, laboratory examinations did not show any suspicious signs of secondary process. The lymph node was surgically removed and histology confirmed the metastasis of an amelanotic melanoma malignum. The patient underwent block dissection of the left inguinal region.

Ultrasound examination has become relevant to demonstrate lymphatic spreading of the primary tumor. The conclusion of this case is that the histological examination of lymph nodes upon discovering suspicious morphological signs by ultrasound may be necessary regardless of the findings of other exams (lab, CT, MRI, other imaging systems). The sample for histological exam can be obtained either by core biopsy or surgical removal of the suspected lymph node.

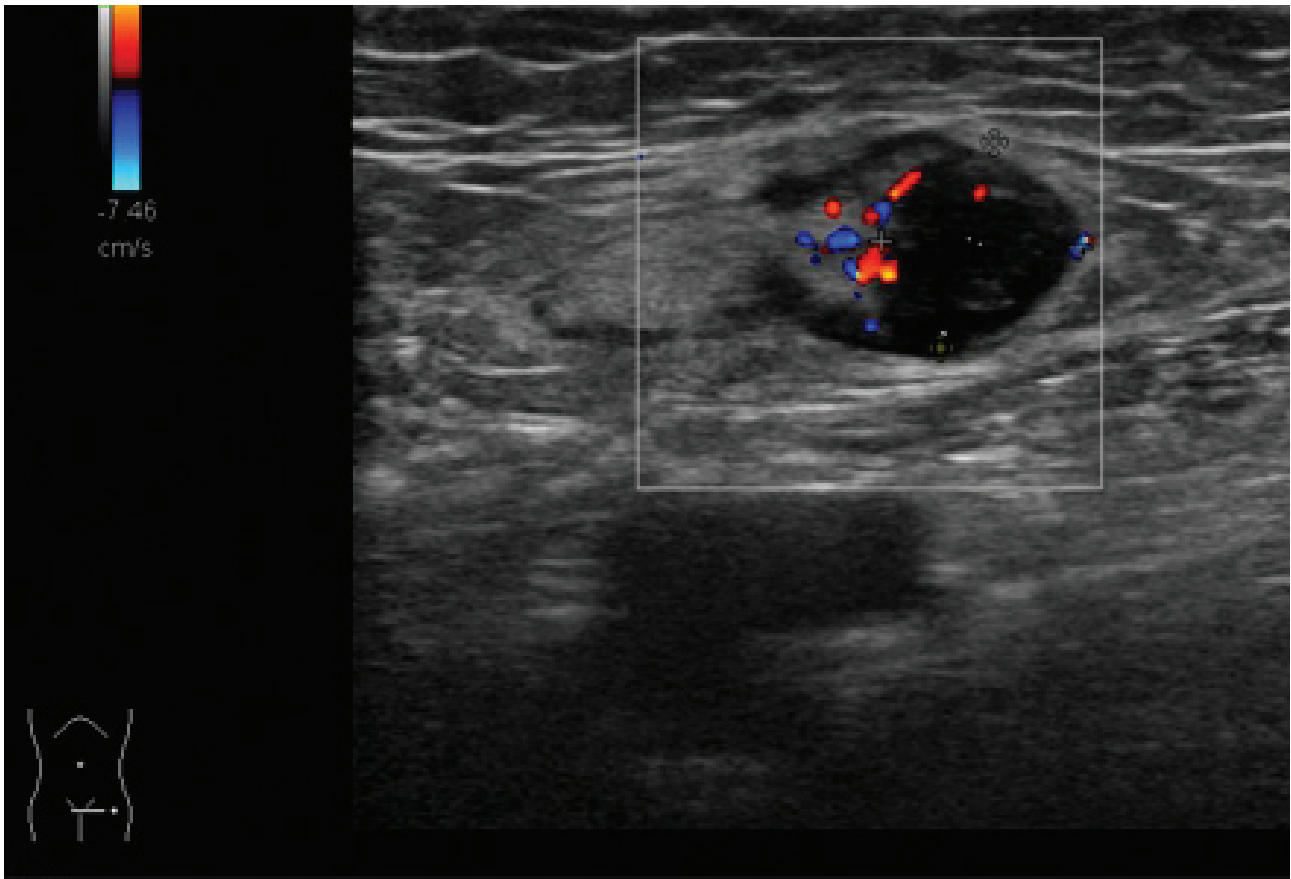
**Key words:**  
ultrasound – lymph node – amelanotic – metastasis

A 74 éves nőbeteg, akinek anamnézisében egy a bal talpon elhelyezkedő melanoma 7 évvel korábban történt eltávolítása szerepelt. A szövettani eredmény ALM (acrolentiginosus melanoma) volt (Clark IV, Breslow 4,2 mm, orsó alakú sejtek, 21-es mitotikus index, enyhe lymphocytás gyuladás). A 7 évvel ezelőtti melanoticus melanoma staging vizsgálatok során (UH, mellkas RTG, labor) távoli áttétre utaló jelet nem találtunk. A rossz prognózisú primer szövettan ellenére sentinel nyirokcsomó eltávolítás nem történt a páciens döntése miatt. A háromhavonta végzett nyirokút UH vizsgálatok során metasztázisra utaló morfológiai jelet nem találtunk. A jelen UH staging során a bal inguinalis régióban egy megnagyobbodott, elzsírosodott nyirokcsomó kortikálisában egyik pólusában echoszegény, szférikusan növekvő struktúra igazolódott, melyen belül centrálisan vegyes szerkezet jelent meg (1. ábra). Ezen képletből a morfológia miatt, mely szekunder folyamat jelenlétét vetette fel, FNAC (fine needle aspiration cytology) történt, (2. ábra) melynek analízise daganat sejteket immunhisztokémiai vizsgálattal sem mutatott. Ezután elvégzett PET-CT vizsgálat is negatív eredménnyel zárult.

Ezt követően szoros UH kontroll vizsgálatok során a már korábban észlelt morfológia nem változott, egy hónap alatt szignifikáns növekedés sem volt észlelhető. A mintavételt megismételtük, ám daganatsejtek nem voltak láthatók és a HMB45 immunhisztokémiai reakció szintén

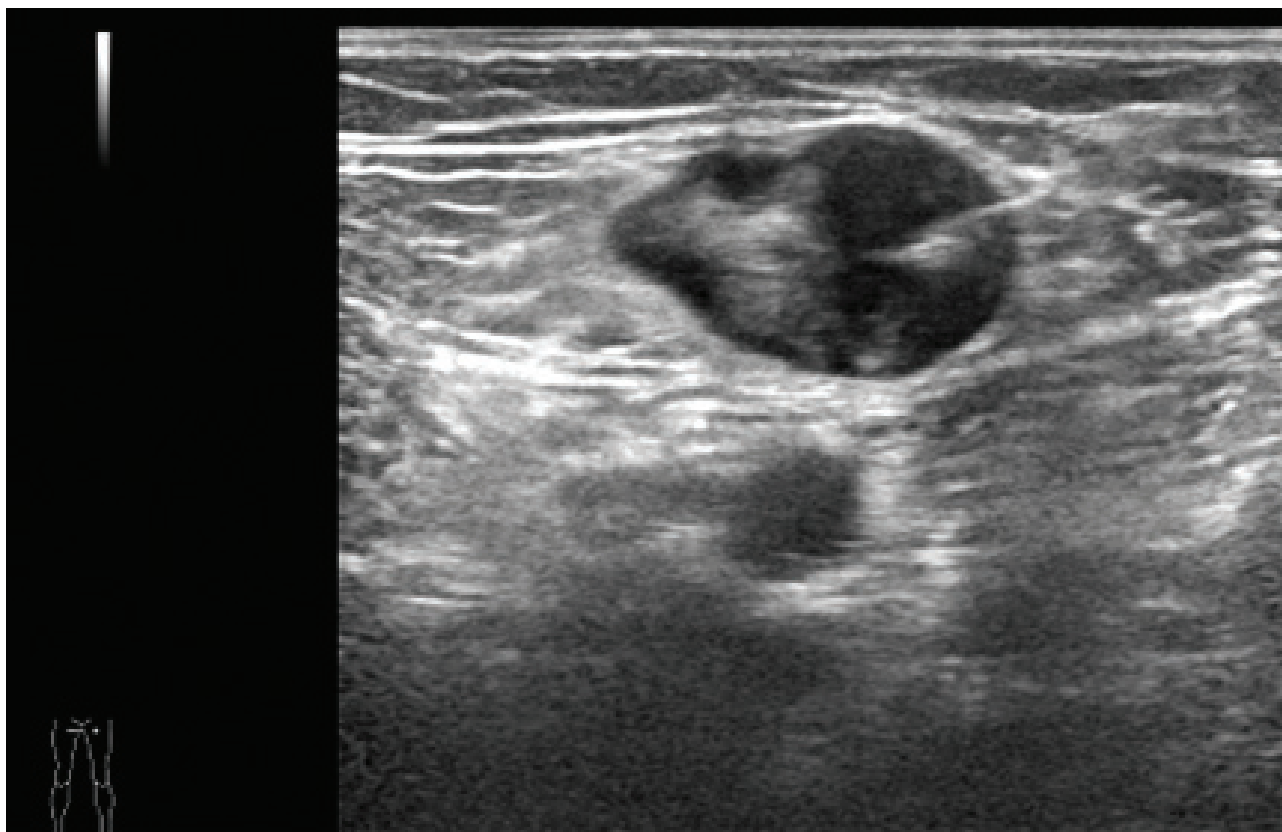
negatív volt (10). Fentiekre való tekintettel a pácienszt változatlanul szoroson követtük, ismét mintavétel történt, negatív eredménnyel. Négy hónappal később a képlet szerkezete nem változott, azonban mérsékelten növekedett, s az emiatt elvégzett negyedik citológia szintén negatív eredményű volt.

Tekintettel arra, hogy a nyirokcsomó az artéria és véna femorális mellett helyezkedett el, a core biopsziás mintavétel technikai okok miatt nehezen lett volna kivitelezhető. Így a nyirokcsomó sebészi eltávolítását kértük, noha a szérums S-100 és az LDH normál értékeket mutattak. A szövettani elemzés során a nyirokcsomó állományának legnagyobb részében szoroson egymás mellett álló orsó alakú sejteket találtak, mérsékelt fokú mag polimorfiaival. A mag polimorfiaát mutató, oszló alakokat tartalmazó daganatsejtekben látható mennyiségű pigment a szövettani vizsgálat során sem volt kimutatható, extranodális tumor terjedés nem volt látható. Az immunhisztokémiai vizsgálat intenzív S-100 pozitivitást mutatott, a HMB45 változatlanul negatív volt. Ez a szövettani eredmény indikálta a bal oldali inguinofemorális nyirokcsomók blokkdiszekcióját, mely során 11 eltávolított kisebb-nagyobb lymphoglandula közül egyben egy kisebb pozitív területet találtak, ami retrospektíve összevetve az UH vizsgálat során követett képekkel egy 3x4 mm nagyságú kortikális kiszélesedéssel és echoszegény struktúrával korrelált.



1. ábra

A bal oldali inguinalis régióban egy elzsírosodott nyirokcsomó kortikálisában echoszegény struktúra, megbomlott erezettséggel. Melanoma malignum metasztázis



2. ábra

Melanoma malignum nyirokcsomó metasztázis.  
A periferián megbomlott atípusos erezettség látható

### Megbeszélés

A melanomák nyirokcsomó metasztázisának követési idejét a primer elváltozás mélylési terjedése, a mitotikus indexe, valamint a gyulladásos komponens határozza meg. Abban az esetben, ha sentinel nyirokcsomó eltávolítás nem történt, a megszokottnál gyakrabban végezzük a nyirokcsomók vizsgálatát. A normál nyirokcsomó képére jellemző ovális alak kéreg-velő arány mértéke 1:1, ettől eltérhet a nyirokcsomó morfológiai képe gyulladás, illetve elzsírosodott szerkezet esetében, melyek még nem hordozzák malignus betegség jeleit (12). A nyirokcsomó patológiás elváltozásaira jellemző a szférikus növekedés, megbomlott erezettség, avaszkularizáció, inhomogén, echoszegény szerkezet. A melanoma metasztatikus nyirokcsomók variábilis morfológiát mutathatnak, melyeknek főbb típusai: 1. szférikus növekedésnek induló, egész nyirokcsomót érintő forma, mely kóros erezettséget vagy avaszkularizációt éppen úgy hordozhat. 2. Gyakori forma a már megnagyobbodott nyirokcsomóban megtelepedő daganatsejtek lokális növekedése a nyirokcsomón belül, mely szintén szférikus, echoszegény struktúrát mutat. Kóros erezettség ezen formában is megjelenhet. 3. Az átalakult nyirokcsomó ovális alakot is mutathat, azonban az erezettsége megbomlik, a hosszanti és hátránt átmérők aránya megváltozik (6). A nyirokcsomó morfológia szerkezetéből a képi diagnosztika melanotikus vagy amelanotikus komponensre nem tud választ adni (2, 3), ezért

ezen esetekben a nyirokcsomóból vékonytűs mintavétel során UH vezérelve nagy százalékban megmondható vagy bizonyítható a daganatsejt jelenléte (1). A citológiai mintavétel jelen esetünkben minden beavatkozásnál negatívnak bizonyult, mely amelanotikus transzformációnál gyakori (2). Nem utalt áttétre sem a labor vizsgálat sem a PET-CT (2, 4, 7, 8). Példánk azonban arra mutat rá, hogy a negatív citológiai lelet mellett a nyirokcsomó pozitív morfológiai képe elég jel kell, hogy legyen a nyirokcsomó sebészi eltávolításához, szövettani elemzéséhez (6). Az ezt követő szövettani feldolgozás nem csak a diagnózist adhatja meg, hanem a további kezeléshez is támpontként szolgál (5). A jelen eset is jól mutatja, hogy a nyirokcsomó szerkezeti torzulása (13) szükségessé teszi annak eltávolítását, szövettani feldolgozását, így az időben megkezdett kezelés növelheti a gyógyulási esélyt, s a túlélési időt javíthatja. Ez a páciensünk esetében blockdissectióval (9, 11), majd további immunterápiával folytatódott.

### Összefoglalás

A felületes nyirokcsomók szerkezetét, dignitását leginkább az UH-val tudjuk megítélni, méretük, szerkezetük, erezettségük szerint. A patológiás morfológiai megjelenés szükségessé teszi a szövettani mintavételt (citológia, core biopszia vagy in toto sebészi kimetszés).

A citológiai lelet általában pontos, azonban álnegatív esetek előfordulhatnak. Ilyenkor gyanú esetén excíziós biopsziás mintavétel választandó a következő diagnosztikus lépésként még akkor is, ha sem a laborparaméterek, sem más képalkotó vizsgálat nem utal malignitásra. A képi diagnosztikai vizsgálatoknak, jelen esetben az UH-nak nélkülözhetetlen jelentősége van az invazív beavatkozások indikálásában.

## IRODALOM

1. *Voit C. A., Oude Ophuis C. M., Ulrich J. és mtsai.*: Ultrasound of the sentinel node in melanoma patients: echo-free island is a discriminatory morphologic feature for node positivity. *Melanoma Research* (2016) 26(3), 267-71.
2. *Oiso N., Kawada A.*: The Stage of Melanogenesis in Amelanotic Melanoma, *Melanoma in the Clinic Prof. Mandi Murph. IntechOpen*. (2011) DOI: 10.5772/18628.
3. *Brożyna A. A., Józwicki W., Roszkowski K. és mtsai.*: Melanin content in melanoma metastases affects the outcome of radiotherapy. *Oncotarget*. (2016) (14), 17844-53.
4. *Dogra B. B., Kandari A., Kataria M. és mtsai.*: Amelanotic melanoma of the nasal mucosa: A rare case report. *Med J DY Patil Univ.* (2015) 8, 543-6
5. *Swetter S., Geller C. A.*: Melanoma: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. (Jan 31, 2018)
6. *Oude Ophuis C. M. C., Verhoef C., Grünhagen D. J. és mtsai.*: Long-term results of ultrasound guided fine needle aspiration cytology in conjunction with sentinel node biopsy support step-wise approach in melanoma *Eur J Surg Oncol.* (2017) 43(8), 1509-1516.
7. *Wortsman X.*: Sonography of the Primary Cutaneous Melanoma: A Review *Radiology Research and Practice* (2012) 814396
8. *Leiter U., Schmid R. M., Kaskel P. és mtsai.*: Antiapoptotic bcl-2 and bcl-xL in advanced malignant melanoma. *Arch Dermatol Res.* (2000) 292(5), 225-32.
9. *Patel S. G., Prasad M. L., Escrig M. és mtsai.*: Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* (2002) 24, 247-57.
10. *Tadashi T.*: Amelanotic Malignant Melanoma of the Esophagus: Report of Two Cases with Immunohistochemical and Molecular Genetic Study of KIT and PDGFRA. *World Journal of Gastroenterology.* (2009) 15(21), 2679–2683.
11. *Voit C., Van Akkooi A. C., Schäfer-Hesterberg G. és mtsai.*: Ultrasound Morphology Criteria Predict Metastatic Disease of the Sentinel Nodes in Patients With Melanoma. (2010) 28(5), 847-52.
12. *Rotim T., Kristek B., Turk T. és mtsai.*: Measurable and Unmeasurable Features of Ultrasound Lymph Node Images in Detection of Malignant Infiltration. *Acta clinica Croatica.* (2017) 56 (3), 415-424.
13. *Kárpáti S., Kemény L., Reményik É., Szalai K.*: *Bőrgyógyászat és venerológia, Medicina Kiadó* (2013) 988-989. Az UH-diagnosztika helye a malignus cutan folyamatok elemzésében.

Érkezett: 2018. 09. 19.

Közlésre elfogadva: 2018. 12. 11.

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) | Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu) | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) | Phone: 267-4685



## Disszeminált granuloma anulare kezelésének lehetőségei egy eset kapcsán

### Disseminated granuloma annulare in one case

LICKSAI ANDREA DR.<sup>1</sup>, SOMOGYI KATALIN DR.<sup>2</sup>, GYÖMÖREI CSABA DR.<sup>3</sup>,  
TÓTH CSABA DR.<sup>2</sup>, NAGY ÉVA DR.<sup>1</sup>, TELEGDY ENIKŐ DR.<sup>1</sup>  
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály Szombathely<sup>1</sup>,  
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Pathológiai Osztály Szombathely<sup>2</sup>,  
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Pathológiai Intézet, Pécs<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A granuloma anulare egy ismeretlen etiológiájú ritka bőrgyógyászati kórkép. A szerzők egy 51 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek mindkét lábszárán, kézfejek fesztő felszínén kiterjedten centrifugálisan terjedő anularis erythemas plakokkal jelentkezett. Szövetteni vizsgálat granuloma anulare diagnózisát állította fel. A beteg kivizsgálása során a gócs és tumorkutatása negatív eredményt adott. Krónikus vírusinfekciót nem verifikáltak. Tünetei ezidő alatt az alkalmazott szisztémás és lokális kezelésekre ellenére fennálltak. Irodalmi adatok alapján, a további progresszió miatt a betegnél biológiai terápiát (TNF-alfa gátlót) indítottak. A szerzők jelen közleményükben összefoglalták a beteg esete kapcsán a granuloma anulare kezelési lehetőségeit.*

**Kulcsszavak:**  
granulomatosis betegség –  
disszeminált granuloma anulare  
– fototerápia, – TNF-alfa gátló

#### SUMMARY

*Granuloma annulare is a rare dermatological disorder of unknown aetiology. The authors describe a case of a 51-year-old woman with annular erythematous plaques spreading centrifugally on her legs and hands. Histopathology established a granuloma annulare. During her examination neither bacterial focus nor viral infection was identified. Malignancy was not verified as well. Her symptoms remained unchanged despite systemic and local treatments. Based on literature data, because of further progression, the patient started biological therapy (TNF-alpha inhibitor). The authors summarised the therapeutic options for granuloma annulare.*

**Key words:**  
granulomatosis disease –  
disseminated granuloma annulare  
– phototherapy – TNF-alpha inhibitor

A granuloma anulare (GA) elsőként Colcott Fox írta le 1895-ben és Radcliffe Crocker nevezte el 1902-ben (1). Beningus gyulladáshoz kötött betegség, a granulomatosis betegségek csoportjába tartozik. Minden korcsoportban jelen van, nő: férfi arány 2:1. Etiológiája és patogenezise ismeretlen, de malignómákkal, diabetes mellitussal, pajzsmirigy betegségekkel, HIV, HBV, EBV és traumákkal összefüggést mutat (2-9). Szövettanilag komplett vagy nem komplett kollagén nekróbiózis figyelhető meg mononukleáris gyulladáshoz kötött sejtes (monocyták, makrofágok, hisztiociták, dendritikus sejtek) beszűrődéssel, palisád állású hisztocytákkal és multinukleáris óriás sejtekkel. Ezen körülírt sejtes csoportulást többféleképpen lehet osztályozni, a granuloma anularet a gyulladáshoz, azon belül a non-infektív eredetűhöz csoportosítják. Típusai: lokalizált, subcutan, disszeminált és perforáló típus (10). Az esetek 75%-ban

a betegség spontán regresszió 2 éven belül, habár 40%-ban visszatérnek a tünetek (11). Klinikailag képe - fájdalommentes 0,5-5 cm átmérőjű gyűrűszerűen elhelyezkedő vörös vagy barnásvörös plakk, mely típusosan nem viszket. Leggyakrabban végtagok distalis részén a fesztő felszínén illetve törzsön helyezkednek el. Krónikus lefolyású kórkép. Pontos diagnózist a szövettani vizsgálat adja meg.

#### Esetismertetés

Az 51 éves nőbeteg 4 éve fennálló, azóta progresszív bőrtünetei miatt érkezett a Szombathelyi Bőrgyógyászati Szakambulanciára 2016 októberében. Anamnesisében 1994-ben spontán vetélés, 1997-ben adenotómia, 2004 óta kezelt hypothyreosis és reflux oesophagitis állt. Bőrtüneteket eleinte a térden, majd mindkét kézfejen és a törzsén is ész-

Levelező szerző: Licskai Andrea dr.  
e-mail: licskai.andi@gmail.com

lelt. A beteg első megjelenése során szimmetrikus elrendeződésben mindkét oldali lábszáron (1. ábra) éremnyi beszűrt erythemas plakkok (2. ábra) voltak láthatóak. Helyenként, a bal térd medialis oldalán (3. ábra) és a jobb kézfejen (4. ábra) is tenyéryni anularis elrendeződésben livid színű plakkokat észleltünk.

Differenciál diagnózisként felmerült a granuloma anulare mellett a tinea corporis, pityriasis rosea, numuláris ekzéma, subacut cutan lupus erythematosus és az erythema anulare centrifugum lehetősége is.

A beteg kivizsgálása során általános laboratóriumi vizsgálat, vírusserológia, immunszerológiai vizsgálat készült. Ezekből a vizsgálatokból a Thyroide-peroxidase Ab (TPO) 170.2 IU/ml (0.0-34.0) volt emelkedett, egyéb laboratóriumi értékei normál értékeket mutattak. Diabetes kizárására terheléses vércukorvizsgálatot (OGT teszt) végeztünk, negatív eredménnyel.

Pontos diagnózis felállításához szövettani mintavételt végeztünk, mely a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézetével konzultálva a granuloma anulare diagnózist támasztotta alá. Hisztológiai vizsgálat során gyengén formált granulomatosus elváltozás volt látható (5. ábra). Kifejezett pallisad állás a histiocytákat tekintve nem volt, azok a degeneratív kollagénrostok között rendezetlenül helyezkedtek el. Többmagvú, idegentest-típusú óriássejtek övezték az elváltozást (6. ábra). Környezetükben limfociták beszűrődés is megfigyelhető volt. Kórokozót nem lehetett kimutatni. Alciánké-PAS és Hale-féle kolloidális vas festékekkel nyáklerakódás nem volt látható. Orcein festéssel rugalmas rostok fagocitózisa nem volt észlelhető (7. ábra). Nyáklerakódás hiánya mellett is az elváltozás granuloma anularenek felelt meg. A klinikai kép alapján felmerült diagnózisunkat a szövettani vizsgálat alátámasztotta.

Diagnózis felállítását követően indítottuk el a kezelést. Kezdetben lokális szteroid tartalmú externát alkalmaztunk, mely hatástalannak bizonyult, ezért a helyi kezelést kiegészítettünk közepes dózisú szisztémás, per os szteroid terápiával is. Bőrtünetek regressziójának indultak, de



1. ábra

Első megjelenésekor szimmetrikus plakkok a lábszáron



2. ábra

Éremnyi beszűrt erythemas plakkok



3. ábra

Bal térd medialis oldalán erythemas plakk

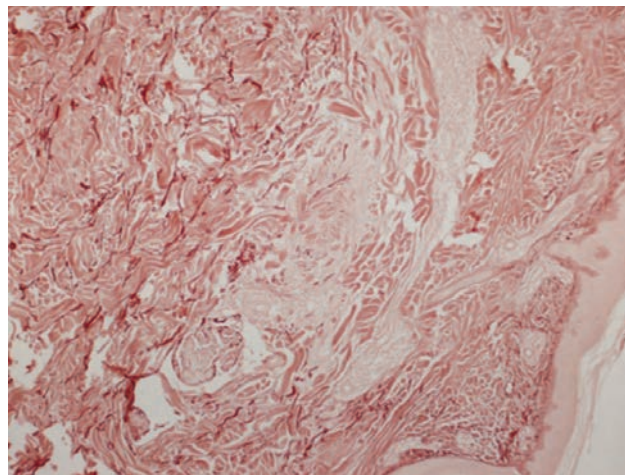
a terápia elhagyása után 1-2 héten belül ismét recidiváltak. Ezt követően 6 hónapon át heti 2 alkalommal UVB-NB terápiát alkalmaztunk, 42,3 J összdózisban, irodalmi ajánlások alapján (12). Bőrtünetek teljes remisszióját ezzel a módszerrel sem értük el, és a terápia elhagyását követően a bőrtünetek ismét progressziót mutattak. További terápia próbálkozásként diaminodiphenyl sulfone kezelést indítottunk a betegünknek, napi 2X50 mg dózisban, 45 napon át. Ineffektivitás miatt ezt a lehetőséget is elvetettük.

Terápia ideje alatt a beteg kivizsgálása tovább folytatódott. Tumor és góckutatás során, mint mellkas röntgen vizsgálat, hasi UH, fogászati, nőgyógyászati, fül-orr-gégészeti vizsgálat, valamint széklet Weber vizsgálat negatív eredményt adott. Mivel a széklet Weber vizsgálat három alkalommal is negatív lett, így colonoscopia elvégzése nem volt indokolt.

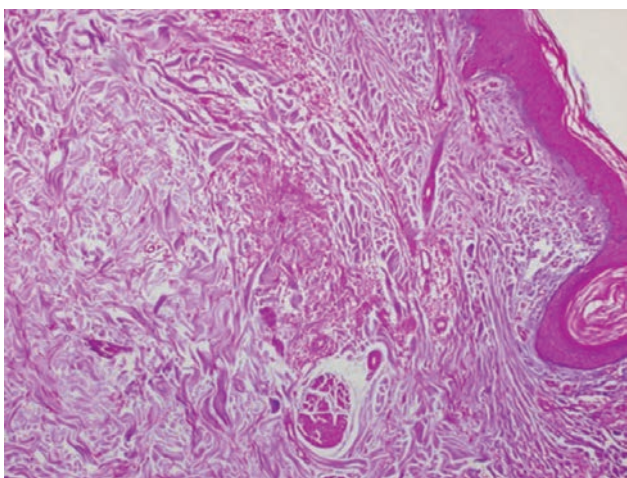
Aktuális irodalmat ismételve áttekintve diagnózison túli ill. egyedi méltányossági engedélyt követően (17) betegünkkel biológiai terápiát



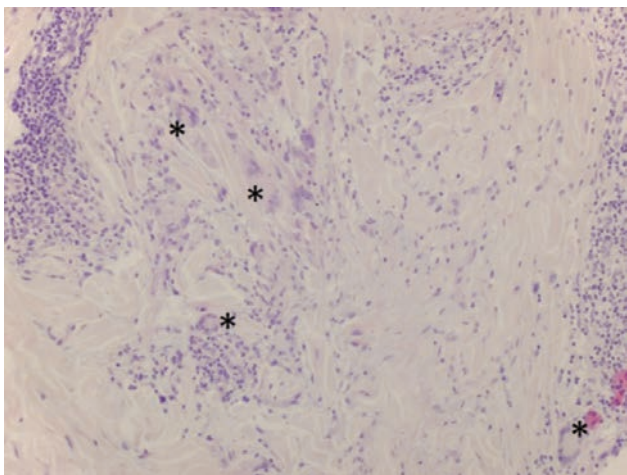
4. ábra  
Jobb kézfejen annularis livid plakk



7. ábra  
Orcein festéssel rugalmas rostok fagocitózisa  
nem volt észlelhető. (1:20x)



5. ábra  
Gyengén formált granulomatosus elváltozás  
(Alciánkék-PAS 1:20x)



6. ábra  
Többmagvú, idegentest típusú óriássejtek,  
környezetükben limfociták beszűrődés (HE 1:20x)



8. ábra  
Lábszárakon lévő plakkok maradványtünete 6 hónap után

## Megbeszélés

kezdünk, heti 1x40 mg adalimumab inj. s.c. formájában, melyre 6 hónap alatt jelentős regressziót észleltünk (8., 9., 10. ábra). A beteg kezelése szakambulanciánkon, 18 hónapja, jelenleg még folyamatban van.

Esetünk során a granuloma anulare terápiai lehetőségeit kívántuk összefoglalni. A GA kezelési lehetőségeiről számos közlemény foglalkozik. Többnyire esetismertetések,



9. ábra

Bal térd medialis oldala tünetmentes 6 hónap után



10. ábra

Jobb kézfej tünetmentes 6 hónap után

vagy kis számú beteget bemutató irodalmi közlések. Egyetlen randomizált vizsgálat számol be kálium-jodiddal történő kezeléssel, mely nem mutatott előnyt a placebo csoporthoz képest (13). Tekintettel arra, hogy egyértelműen hatásos terápia beállítása meglehetősen nehézkes, a kezelések megkezdése előtt különösen fontos a beteget felvilágosítása a betegség természetes lefolyásával kapcsolatban, a gyakori recidívák illetve akár a spontán regresszió lehetőségéről. Indokolt továbbá részletesen ismertetni a betegekkel a kezelések előnyeit, a lehetséges mellékhatásokat valamint a terápia valódi hatásosságának kétségtelenségét is. Jelenleg a legelfogadottabb kezelési elvek *Jenny W.*, és *mtsai* közlése összegzi (2).

Helyi kezelés alkalmazása leginkább lokalizált GA esetében hatékony. Első választásként helyi vagy intralézionális corticosteroid kezelést javasolnak. Lokálisan 1%-os pimecrolimus krém, vagy a 0,1%-os tacrolimus kenőcs is hatásos vá-

lasztás lehet. Érdekes esettanulmányok számolnak be intralézionális 5 mg/ml triamcinolone-acetonide injekciós kezeléssel, és cryoterápiáról. Ezen utóbbi kezelése során felmerül a trauma okozta mechanikus hatás is, mely sebgyógyulást idéz elő és a granulációs szövet remodellációját hozza létre (14).

Szisztémás kezelések elsősorban generalizált vagy krónikusan fennálló esetekben alkalmazhatóak hatásosan. Fototerápia esetén leghatásosabbnak bizonyul a psoralen utáni UVA fénykezelés (PUVA kezelés), de a tünetek az esetek döntő többségében recidiválnak vagy csupán részlegesen regrediálnak. Antimaláriás szerek használata esetén, úgy mint a chloroquine 250 mg/nap dózisban, a betegek 100%-a válaszolt kielégítően a terápiára (15). Súlyos mellékhatások ellenére is (retinopátia, májkárosodás, aplasztikus anémia) elsőként választandó szisztémás szernek minősül GA terápiájában (24, 25). Fumársavészterek hatásosságát mind psoriasis vulgaris, mind GA kezelésében is vizsgálták. Az első közleményt a generalizált GA kezelésére használt fumársav-észterek hatásosságáról 2001-ben adták ki, ahol 6 hétig tartott a terápia (16). Ez idő óta a publikációs lista növekszik. Magyarországon ez a kezelésmód nem hozzáférhető. Biológiai terápiaik közül elsősorban a számos körképben jó hatásfokkal alkalmazott TNF-alfa gátlókat említik meg a közlemények. Subcután alkalmazott adalimumab (kezdő dózisként 80 mg majd 40 mg 2 hetente) jelentős regressziót eredményezett jelentősebb mellékhatás nélkül (17). Intravénás infliximab jó terápiás lehetőségnek tűnik az egyre több irodalmi eset alapján, míg az etanercept kevésbé meggyőző adatokkal szolgál. Az újonnan megjelenő efilizumab egy esetben ért el teljes remissziót generalizált GA esetében (18), de több esettanulmány súlyos mellékhatással társította (multifokális leukoencephalopathia) (19). Paradox módon néhány biológiai terápiás hatóanyag, beleértve az adalimumab, etanercept és a secukinumab hatóanyagokat, mellékhatásként granuloma anulare okoztak (20-22). Ennek a mechanizmusa máig nem tisztázott. Bár a GA nem fertőző megbetegedés, antimikrobiális szerek hatásosságáról mégis beszámol néhány esettanulmány. Elsősorban szulfon, antituberculoitikum, és tetraciklin hatásosságát emelik ki (3, 26, 27). Per os alkalmazott dapsone napi 100 mg dózisban hatásos lehet (23). Orális isotretinoinnal is történtek próbálkozások, és az esetek többségében a betegség regressziójához is vezetett. Ez a terápia nem népszerű, mert ennek abbahagyása után a tünetek ismét megjelennek, valamint teratogén és más súlyos mellékhatások miatt alkalmazásuk megfontolandó.

Összefoglalva esetünket, szeretnék felhívni a figyelmet a TNF-alfa gátlók hatásosságára, jó tolerálhatóságára. A GA-t számos megbetegedés kiválthatja, ezek pathomechanizmusának kutatása is javasolt. Lokális kezelésként steroid, tacrolimus, pimecrolimus, imiquimod, és cryotherapy jön szóba. Irodalmi adatok számos szisztémás kezelést is megemlítenek, ezek nagy száma utalhat arra is, hogy a jelenlegi tudományos ismeretek birtokában nincs teljes mértékben megfelelő terápia. Fototerápia és a biológiai terápiaik ígéretesnek mutatkoznak, de antimaláriás szerek, retinoidok, dapsone kezelés hatásossága is figyelemre méltó.

IRODALOM

1. Little E. G.: Granuloma annulare. Proc R Soc Med. (1908) 1, 95–163.
2. Jenny W., Amor K.: Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options; Am J Clin Dermatol (2018) 19, 333–344.
3. Lukacs J., Schliemann S., Elsner P.: Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2015) 29(8), 1467–80.
4. Piette E. W., Rosenbach M.: Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. J Am Acad Dermatol. (2016) 75(3), 457–65.
5. Cohen P. R.: Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. Int J Dermatol. (2006) 45(1), 70–80.
6. Cohen P. R.: Granuloma annulare: a mucocutaneous condition in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Dermatol. (1999) 135(11), 1404–7.
7. Cohen P. R.: Granuloma annulare associated with malignancy. South Med J. (1997) 90(10), 1056–9.
8. Cohen P.R.: Grossman M.E., Silvers D.N. és mtsai.: Human immunodeficiency virus-associated granuloma annulare. Int J STD AIDS. (1991) 2(3), 168–71.
9. Cohen P. R., Grossman M.E., Silvers D.N. és mtsai.: Generalized granuloma annulare located on sun-exposed areas in a human immunodeficiency virus-seropositive man with ultraviolet B photosensitivity. Arch Dermatol. (1990) 126(6), 830–1.
10. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 415–419
11. Klaus W., Richard A. J., Arturo P. S. és mtsai.: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology; Eighth Edition. McGraw-Hill Education. (2017)
12. Muylaert B. P. B., Almada R., Vasconcelos R. C. F.: Granuloma annulare treated with narrowband UVB phototherapy. An. Bras. Dermatol. (2017) vol.92, n.5, suppl.1 82–84. (cited 2018-12-06.)
13. Smith J. B., Hansen C. D., Zone J. J.: Potassium iodide in the treatment of disseminated granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. (1994) 30(5), 791–2.
14. Levin N. A., Patterson J. W., Yao L. L. és mtsai.: Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy. J Am Acad Dermatol. (2002) 46(3), 426–9.
15. Grewal S. K., Rubin C., Rosenbach M.: Antimalarial therapy for granuloma annulare: results of a retrospective analysis. J Am Acad Dermatol. (2017) 76(4), 765–7.
16. Schulze-Dirks A., Petzoldt D.: Granuloma annulare disseminatum: successful therapy with fumaric acid ester. Hautarzt. (2001) 52(3), 228–30.
17. Kozic H., Webster G. F.: Treatment of widespread granuloma annulare with adalimumab: a case report. J Clin Aesthet Dermatol. (2011) 4(11), 42–3.
18. Goffe B. S.: Disseminated granuloma annulare resolved with the T-cell modulator efalizumab. Arch Dermatol. (2004) 140(10), 1287–8.
19. Prater E. F., Day A., Patel M. és mtsai.: A retrospective analysis of 72 patients on prior efalizumab subsequent to the time of voluntary market withdrawal in 2009. J Drugs Dermatol. (2014) 13(6), 712–8.
20. Min M. S., Lebwohl M.: Treatment of recalcitrant granuloma annulare (GA) with adalimumab: a single-center, observational study. J Am Acad Dermatol. (2016) 74(1), 127–33.
21. Ratnarathorn M., Raychaudhuri S. P., Naguwa S.: Disseminated granuloma annulare: a cutaneous adverse effect of anti-tnf agents. Indian J Dermatol. (2011) 56(6), 752–4.
22. Bonomo L., Ghoneim S., Levitt J.: A case of granuloma annulare associated with secukinumab use. Case Rep Dermatol Med. (2017) 2017, 5918708.
23. Martin-Saez E., Fernandez-Guarino M., Carrillo-Gijon R. és mtsai.: Efficacy of dapsone in disseminated granuloma annulare: a case report and review of the literature. Actas Dermosifiliogr. (2008) 99(1), 64–8.
24. Cyr P. R.: Diagnosis and management of granuloma annulare. Am Fam Physician. (2006) 74(10), 1729–34.
25. Masmoudi A., Abdelmaksoud W., Turki H. és mtsai.: Beneficial effects of antimalarials in the treatment of generalized granuloma annular in children. Tunis Med. (2006) 84(2), 125–7.
26. Mocan T., Matea C., Tabaran F. és mtsai.: In vitro administration of gold nanoparticles functionalized with MUC-1 protein fragment generates anticancer vaccine response via macrophage activation and polarization mechanism. J Cancer. (2015) 6(6), 583–92.
27. Asai J.: What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? J Dermatol. (2017) 44(3), 297–303.

Érkezett: 2018. 12. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 01. 15.

## Az Ekbom-szindróma bőrgyógyászati szemszögből

### Delusional parasitosis: the dermatological point of view

SZLÁVICZ ESZTER DR., KOVÁCS L. ANDRÁS DR., GYULAI ROLLAND DR.,  
LENGYEL ZSUZSANNA DR.  
PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A dermatopszichiátriai megbetegedések viszonylag kevesebb figyelmet kapnak a mindennapokban, ugyanakkor kezelésük számos esetben kihívást jelentő, interdiszciplináris feladat. Ezen kórképek egyike a téveszmés parazitózis vagy más néven Ekbom-szindróma. Annak ellenére, hogy a pszichiátriai kórképek közé tartozik, legtöbbször bőrgyógyász által kerül felismerésre, a betegek viszkető, nehezen gyógyuló bőrtünetekkel jelentkeznek, és bőr alatti paraziták jelenlétéről tesznek említést. A kórkép kialakulásához a megfertőzöttség téveszme mellett a tapintási hallucinációk vagy illúziók jelenléte is hozzájárul, a kezelést megnehezíti a pszichés betegség belátásának hiánya.

**Kulcsszavak:**  
dermatopszichiátria – téveszme  
– taktilis hallucináció –  
atípusos antipszichotikum

#### SUMMARY

Psychocutaneous disorders gain relatively modest attention in dermatological practice, however in the majority of cases, the treatment is challenging and requires interdisciplinary medical approaches. The delusional parasitosis, also referred to as Ekbom syndrome, is a psychiatric disorder, which is often encountered primarily by dermatologists. Patients experience an intolerable crawling or itching sensation under the skin, and usually, they associate these phenomena with the colonization of parasites. Besides the false belief of parasitic infection, the presence of tactile hallucinations or illusions are also determinant in the disease's pathogenesis, and the ill-judged illness aggravates the treatment.

**Key words:**  
psychocutaneous disorder – delusion  
– tactile hallucination –  
atypical antipsychotics

A bőrgyógyászati gyakorlatban a pszichodermatológiai megbetegedések gyakran okoznak mind diagnosztikus, mind terápiás kihívást. Az ide tartozó kórképek spektruma meglehetősen széles, hiszen egyaránt magukban foglalnak jól ismert bőrgyógyászati problémákat, amelyek emocionális terhelésre rosszabbodnak, illetve azokat az állapotokat is, amelyek során valamilyen pszichés zavar következtében másodlagosan alakulnak ki bőrtünetek. Az előbbi csoport legfontosabb példái a pikkelysömör, alopecia, acne, krónikus urticaria, illetve a Franz Alexander által a klasszikus pszichoszomatikus megbetegedések közé sorolt atópiás dermatitis. A pszichiátriai betegségeket tekintve neurózisokhoz és pszichózisokhoz egyaránt társulhatnak bőrtünetek, a léziók bizarr megjelenése és a terápia rezisztencia hívhatja fel a figyelmet a pszichés eredetre (1-3).

Bár pszichiátriai kórképekkel viszonylag ritkán találkozunk bőrgyógyászati rendelésen, de ezek közül kétség kívül az egyik leggyakoribb a téveszmés (delúziós) parazitózis vagy Ekbom-szindróma. A betegségben szenvedők meggyőződése,

hogy apró paraziták által fertőződtek meg, melyek a bőr alatt mozognak. A betegség körébe sorolják továbbá azokat az egyéb téves elképzeléseket, amelyek során a betegek például bőr alatti szálak jelenlétéről tesznek említést (4-6). Az Ekbom-szindrómás betegekkel kapcsolatban mindenképp fontos hangsúlyozni, hogy a vélt parazitás fertőzésükkel kapcsolatban háziorvosnál, bőrgyógyásznál jelentkeznek leggyakrabban először. A szerzők a cikkben egy 75 éves nőbeteg esetét szeretnék ismertetni.

#### Esetismertetés

Az idős, egyedül élő nőbeteg bőrgyógyászati anamnéziséből hipertonia, hypothyreosis, Meniere betegség, pulmonális embólia emelkedő ki. 2007-ben in situ melanoma eltávolítása történt, az azóta eltelt években képalkotó vizsgálatok metasztázist nem igazoltak, aktuális staging vizsgálatai is negatívak voltak. Reguláris gyógyszereit (atorvasztatin, fenofibrát, lanzoprazol, levotiroxin, betahisztin, alprazolam, szertralín, alfacalcidol, magnézium és piridoxin) évek óta szedte.



1. ábra

A karokra ill. az alsó végtag felszínére lokalizált excoriált, hiperpigmentált, helyenként csomós jellegű léziók

2016 nyarán újképletű viszkető jellegű bőrtünetek jelentek meg, amely kapcsán a beteg antiscabies kezelésben részesült a területileg illetékes bőrgyógyászati szakrendelésen. A terápia ellenére tünetei progrediáltak, 2016 szeptemberében került sor osztályos felvételére klinikánkon.

Hospitalizáció kezdetekor végtagi túlsúllyal, excoriált maculák és papulák voltak észlelhetőek, illetve főképp az alszárak feszítő felszínén egy-egy nodus (1. és 2. ábra). A felvételkor készült laborleletekben jelentősebb kóros eltérés nem volt. A beteg azonban említést tett arról, hogy az elmúlt időszakban apró parazitákat előbukkanását észlelte a bőrből. Parazitózisra utaló objektív tünetek hiányában felmerült az

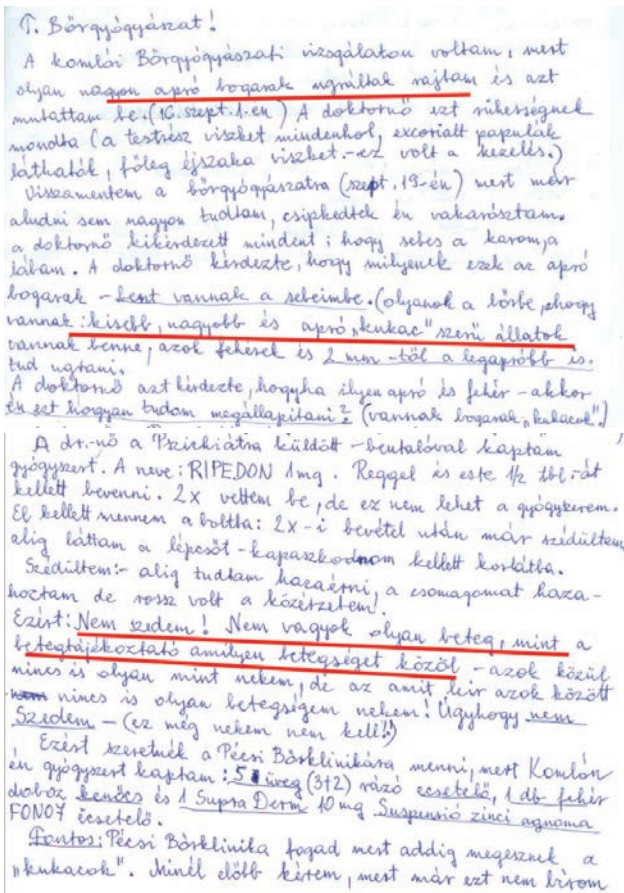
Ekbom-szindróma lehetősége. Téveszme rendszer meglétét több oldalról is támogatta egy, a betegnél talált írott dokumentum (3. ábra). Ebben a beteg megjelöli tüneteinek kiváltó okát („apró bogarak ugráltak rajtam” ill. „kisebb, nagyobb „kukac” szerű állatok”). Az írásból az is kiderült, hogy korábban már pszichiátriai szakrendelésre irányították, ahol Ripedon került felírásra. Egyértelműen igazolódott a betegség belátásának hiánya („nem szedem, nem vagyok olyan beteg, mint a beteg-tájékoztató amilyen betegséget közöl”), és az is, hogy a betegnek javasolt terápiát nem kezdte meg. A beteg a gyógyszer tájékoztatójában is jelölte, mely indokok miatt nem alkalmazta a gyógyszert.



2. ábra

A bőr csípkedésének következtében kialakuló részben gyógyult, pörkkel fedett léziók közelről

Osztályunkon lokális dezinficiens-, és szteroid kezelés indult, ill. viszketéscsillapításra antihisztamin adásában részesült. A beteg pszichiáter kollégával történő személyes találkozótól kezdetben elzárkózott, a javasolt gyógyszeres kezelésbe azonban beleegyezett. Risperidone 1x1mg került bevezetésre, az antipszichotikum és lokális kezelés mellett tünetei fokozatosan regrediáltak, fél évvel később pedig lényegében tünetmentesedett. Legutóbbi kontroll vizsgálatokor már csak egy-egy maradványtünet volt észlelhető, téveszméi ugyan teljesen nem szűntek meg, de a beteget időközben sikerült pszichiátriai gondozásba bevonni (4. ábra).



3. ábra

A beteg által rendelkezésre bocsátott levélrészlet

## Megbeszélés

A téveszmés parazitózist *Thiberge* már említette 1894-ben, de nevét *Karl-Axel Ekbom* svéd neurológusról nyerte, aki 1938-ban részletesen definiálta a betegséget (7, 8). A szakirodalomban találkozhatunk még a Willis-Ekbom szindróma megnevezéssel is, de ez egy másik neuropszichiátriai betegséget, a nyugtalan láb szindrómát jelöli. Az Ekbom-szindróma megjelenése 20-30 év között, de még inkább 50 év felett valószínű, 2:1-hez (más adatok alapján akár 3:1-hez) arányú női dominancia jellemzi (3, 7). A betegség szempontjából veszélyeztetett csoportot képeznek a magányosan élő, idős nöbetegek, rizikófaktort jelentenek még a kardiopulmonális megbetegedések, a cukorbetegség és a pajzsmirigy alulműködése is (8, 9).

Etiológiáját tekintve lehet primer megbetegedés, 60%-ban pedig másodlagosan csatlakozik belgyógyászati, már előzetesen fennálló pszichiátriai problémákhoz vagy a központi idegrendszer organikus eredetű eltéréseihez. Az utóbbiak közül kiemelendők az Alzheimer és egyéb típusú demenciák, különböző térfoglaló folyamatok és infekciózus, gyulladásos eredetű kórképek. Emellett nem szabad megfeledkeznünk a szerhasználatához csatlakozó formáról sem, téveszmés parazitózis leggyakrabban stimulánsok, köztük a kokain és amfetamin használathoz társul (9-11).

A betegség pszichopatológiája összetett, szenzoriális és kognitív tényezők egyaránt közreműködnek a kialakulásban és kórkép fenntartásában, illetve bizonyos neurobiológiai tényezők, az agyi ingerületátvitel megváltozása is felelőssé tehető (5. ábra). A szenzoriális elemek közül a korábban már említett taktilis (tapintási) eredetű hallucináció/illúzió a meghatározóak. Ennek egy speciális formája az ún. formikáció: utóbbi alatt azt értjük, ha a beteg tévesen hangyamászás szerű érzést tapasztal, a jelenség a hangya latin neve (formica) után kapta ezt az elnevezést (1, 4, 6). A betegség kognitív jellegű komponense a megfertőzöttség téveszméje (delúzió), neurobiológiai szempontból pedig a striatális dopaminerg rendszerek érintettsége tűnik a legvalószínűbbnek. A striatum részei közül különösen a putamennek tulajdonítanak jelentőséget, amely a vizuális illetve taktilis ingerek feldolgozásában is szerepet játszik. A putamenben fokozott a dopamin szinaptikus visszavételéért felelős DAT (dopamin transzporter) kifejeződése. A DAT csökkent mennyisége, működése vagy dopamin kötése a neurotranszmitter szintjének megemelkedését vonja maga után, amely a tapintási ingerek téves feldolgozását eredményezheti (12, 13).

A differenciál diagnózisban a következő kórképek a legfontosabbak: különböző parazitás infekciók (köztük a scabies, pediculosis) illetve a prurigo nodularis, prurigo diabeticorum és a lichen simplex chronicum is hasonló klinikai képpel jár. Az említettek mellett más típusú pszichiátriai megbetegedéseket, bizonyos neuroziseket kell megemlítenünk. Kényszeres jellegű megbetegedésekben abnormális félelem, fóbia jelentkezik a parazitákkal kapcsolatban, a kóros viszketés és a bőrtünetek is ennek a következményei. Ezekben az esetekben a valóság érzékelése és értelmezése nem torzult, a beteg elismeri a saját felelősségét a léziók kialakulásában. A bőr apró, csak kozmetikai elté-





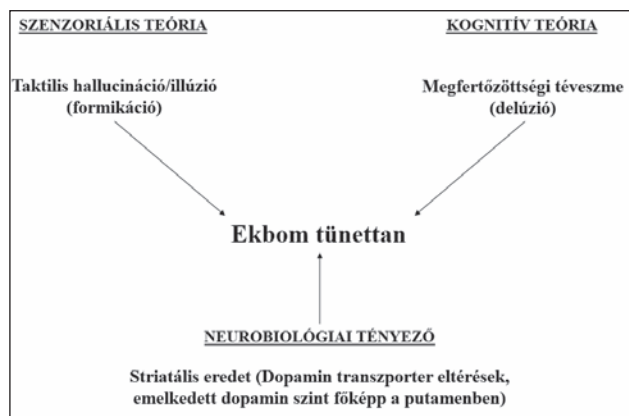
4. ábra

A beteg bőrtüneteinek alakulása fél évvel az atípusos antipszichotikum (1mg/nap risperidone) bevezetését követően

rést jelentő hibái ellen irányuló indokolatlan beavatkozások is utánozhatják az Ekbom-szindróma tüneteit (1-3). Önsértő magatartásformákhoz is társulhat a bőr sebesedése, intenzív vakarása, excoriációk kialakulása. A dermatitis artefacta léziói számos bőrbetegséget utánozhatnak, máskor pedig az éles, geometriai formákra emlékeztető morfológiával hívják fel magukra a figyelmet. Borderline személyiség zavarhoz csatlakozva fordulhatnak elő, a betegek sok

esetben tagadják, hogy részesei lennének a tünetek kialakulásának (1, 3).

A panaszok hátterében álló organikus eltérések elkülönítésére javasolt laborvizsgálat végzése, vérékép, süllyedés, C-reaktív protein (CRP) illetve az egyéb szervi érintettség kizárására a vércukor, elektrolitok, máj- és vesefunkciós értékek, B-vitamin, folsav és a pajzsmirigy hormon szintek ellenőrzése (10, 14). Javasolt lehet még hepatitis vagy HIV sze-



5. ábra

Az Ekbom-szindróma kialakulásának hátterében álló tényezők

rológia végzése is, illetve a képkalkotók közül koponya MRI, a különböző agyi eltérések (pl. tumorok, vaszkuláris malformációk, kortikális atrofia) kizárása céljából. Kevésbé egyértelmű esetekben pedig szövettani mintavétel szükséges. Az Ekbom-szindrómának emellett létezik olyan jellegzetes tünete, amely egyértelműen megkönnyíti a diagnózis felállítását: az ún. „gyufásdobozjel” (matchbox sign). Lényege, hogy a beteg kis tartályokban gyűjti össze és mutatja be az általa parazitának vélt apró bőrdarabkákat vagy bármilyen más eredetű törmelékeket. Ez a tünet azonban nem szükséges velejárója a betegségnek, a 75 éves nőbeteg esetében sem szerepelt (15, 16). Jellegzetes még a „folie á deux” jelensége, amely egy indukált pszichotikus reakció: a beteg kontakt személyeiben is megjelenik a parazitás fertőzöttséghez kapcsolódó téveszme, viszonylag gyakran, az esetek 8-12%-ában fordul elő (14).

A betegség tüneti kezelésében a felülfertőződés megelőzése, megállítása céljából fontos a dezinficiens kezelés, súlyosabb esetekben akár a per os vagy parenterális antibiotikus terápia. A társuló gyulladás mérséklésére a lokális szteroid externák használata, a kórosan fokozott viszketés orvoslására pedig antihisztaminok alkalmazása javasolt. Valódi oki kezelésként a pszichoterápiás megközelítések és az antipszichotikumok jönnek szóba, azonban a beteg a pszichológus vagy pszichiáter kollégával történő konzultációtól számos esetben elzárkózik (3, 11).

A betegség neurobiológiai hátterének leírásában már említettük az emelkedett dopamin szint jelentőségét, ebből következik, hogy a dopamin antagonistá antipszichotikumok kulcsfontosságú tényezők a terápiában. Korábban főképp a pimozide került bevezetésre elsődlegesen, amely nemcsak a dopamin receptorokra hat, hanem az opioid hatásánál fogva pruritus csökkentő sajátsága is van. A legtöbb klasszikus antipszichotikumhoz hasonlóan azonban az extrapiramidális rendszerben jelentkező mellékhatásokkal és a QT idő megnyúlásával kell számolnunk (1, 3, 11, 17). Manapság az Ekbom-szindróma kezelésében is az újabb, ún. atípusos antipszichotikumok alkalmazása javasolt. Ez a gyógyszer csoport enyhébb extrapiramidális mellékhatásokkal rendelkezik, és olyan szereket sorolunk ide, mint az olanzapine (Zypre-

xa®), quetiapine (Seroquel®, Kventiax®), risperidone (Risperdal®), aripiprazole (Abilify®) és a ziprasidone (Geodon®). A szkizofréniában használatos gyógyszerdózisoknál rendszerint kisebb elegendő, ami szintén mérsékli a mellékhatások kialakulását (3). Az Ekbom-szindróma kezelésében leginkább a risperidone és az olanzapine adását ajánlják, 0.5–1 mg/nap illetve az utóbbinál 5 mg/nap dózisban (8, 11, 17). Fontos, hogy minden esetben pszichiáter szakorvossal együttműködésben történik a gyógyszer beállítása, és mihamarabb szükséges a beteg megfelelő pszichés vezetésének a megoldása, pszichiátriai gondozásba történő bekapcsolódása. A betegség korai felismerése, és pszichés vezetésének megoldása azért is fontos feladat, mert kezelés nélkül a beteg szociálisan izolálódik a megfertőzés/megfertőződés általi félelem kapcsán (3, 17).

Összefoglalva az eddigieket, az Ekbom-szindróma szempontjából főképp az idős, egyedül élő nőbetegek veszélyeztetettek. A betegek jelentős hányada nem pszichiátriai szakrendelésen, hanem bőrgyógyászati vizsgálaton jelenik meg először, olykor a kórkép felismerése is nehézkes. A gyógyszeres terápiában jelenleg az atípusos antipszichotikumok, köztük az olanzapine és a risperidone számítanak a legmodernebb eszköznek. A cikkben bemutatott beteg a rizikópopulációba tartozott, anamnézisében a betegségre hajlamosító kardiopulmonális eltérések és pajzsmirigy alulműködés is szerepelt, organikus tényező lehetősége kizárásra került. Bár a típusos „gyufásdobozjel” nem volt jelen, de más, téveszme rendszer jelenlétére utaló dokumentumok rendelkezésre álltak. A beteg atípusos antipszichotikumra jól reagált, pszichiátriai gondozásba is sikerült bevonni. Ennek az esetnek a kapcsán is hangsúlyozandó, hogy krónikusan fennálló, szokatlan bőrtünetek esetében pszichés, akár súlyosabb, pszichotikus eredetű megbetegedésekre is gondolni kell a diagnózis felállításakor.

## IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Reményik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina (2013) 679-684.
2. Gupta M. A., Gupta A. K.: Current concepts in psychodermatology. Curr Psychiatry Rep. (2014) 16 (6), 449.
3. Kuhn H., Mennella C., Magid M. és mtsai.: Psychocutaneous disease: Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. (2017) 76 (5), 779-791.
4. Hinkle N. C.: Ekbom syndrome: the challenge of “invisible bug” infestations. Annu Rev Entomol. (2010) 55, 77-94.
5. Dewan P., Miller J., Musters C. és mtsai.: Delusional infestation with unusual pathogens: a report of three cases. Clin Exp Dermatol. (2011) 36 (7), 745-748.
6. Dowben J. S., Kowalski P. C., Keltner N. L. és mtsai.: Formication, tactile hallucinations, delusional parasitosis, and Morgellons: Enough to make your skin crawl. Perspect Psychiatr Care. (2017) 53 (4), 220-221.
7. Mahler C., Macqueen G., Samaan Z. és mtsai.: A postmenopausal woman presenting with Ekbom syndrome associated with recurrent depressive disorder: a case report. Cases J. (2008) 1 (1), 54.
8. Barone Y., Niolu C., Zanasi M., és mtsai.: Ekbom syndrome treated with olanzapine: a case report Journal of Psychopathology (2014) 20, 66-68.
9. Trenton A., Pansare N., Tobia A. és mtsai.: Delusional parasito-

- sis on the psychiatric consultation service - a longitudinal perspective: case study. *BJPsych Open*. (2017) 3 (3), 154-158.
10. *Lepping P., Huber M., Freudenmann R. W.*: How to approach delusional infestation. *BMJ*. (2015) Apr 1;350:h1328. doi: 10.1136/bmj.h1328.
  11. *Connor C. J.*: Management of the psychological comorbidities of dermatological conditions: practitioners' guidelines. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. (2017) 20, 117-132.
  12. *Huber M., Karner M., Kirchler E. és mtsai.*: Striatal lesions in delusional parasitosis revealed by magnetic resonance imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (2008) 32 (8), 1967-1971.
  13. *Huber M., Kirchler E., Karner M. és mtsai.*: Delusional parasitosis and the dopamine transporter. A new insight of etiology? *Med Hypotheses* (2007) 68 (6), 1351-1358.
  14. *Heller M. M., Wong J. W., Lee E. S. és mtsai.*: Delusional infestations: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol*. (2013) 52 (7), 775-783.
  15. *Freudenmann R. W., Lepping P., Huber M. és mtsai.*: Delusional infestation and the specimen sign: a European multicentre study in 148 consecutive cases. *Br J Dermatol*. (2012) 167 (2), 247-251.
  16. *Freudenmann R. W., Kölle M., Schönfeldt-Lecuona C. és mtsai.*: Delusional parasitosis and the matchbox sign revisited: the international perspective. *Acta Derm Venereol*. (2010) 90 (5), 517-519.
  17. *Kuhn H., Mennella C., Magid M. és mtsai.*: Psychocutaneous disease: Pharmacotherapy and psychotherapy. *Stamu-O'Brien C, Kroupouzos G. J Am Acad Dermatol*. (2017) 76 (5), 795-808.
- Érkezett: 2018. 10.29.  
Közlésre elfogadva: 2018. 12. 11.

## KÖNYVISMERTETÉS

Jennifer K.Chen., Jacob P. Thyssen:

### METAL ALLERGY

From Dermatitis to Implant and Device Failure. Springer 2018

ISBN 978-3-319-58502-4

ISBN 978-3-319-58503-1 (e-Book)

https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1

Az ipari forradalommal a fémek használata robbanásszerűen terjedt el az egész világon. Jelenleg a fémek adják az egyik leggyakoribb környezeti expozíciót az emberi szervezetre. Az első túlérzékenységi, allergiás reakciókat magas koncentrációjú bőr kontaktusok kapcsán, foglalkozási esetként közölték, majd később, az ismétlődő érintkezések után a mindennapi felhasználók között is megjelentek hasonló tünetek.

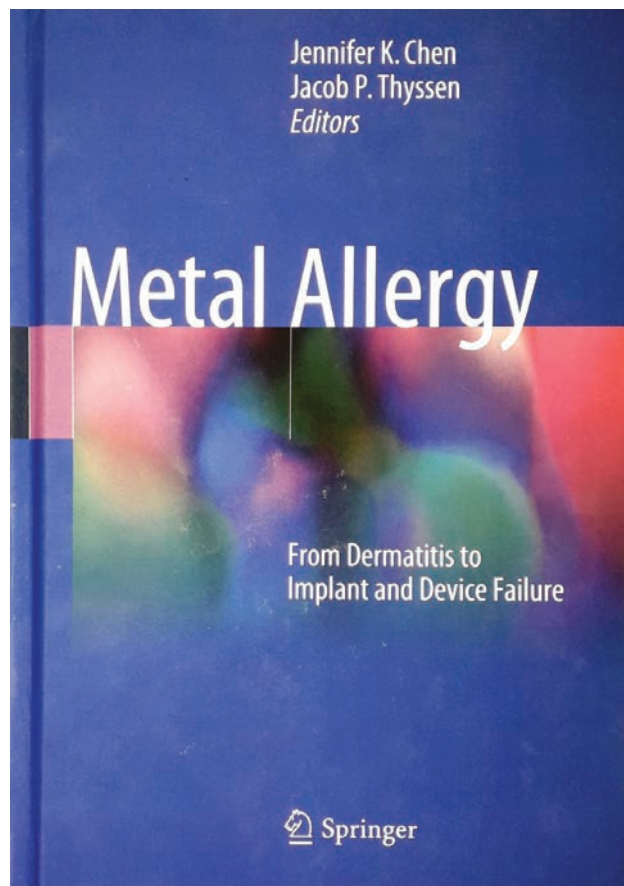
A fémeknek számos, különböző adverz hatása ismert, a toxikus és allergiás reakciók csaknem az összes szervet érinthetik. Ezek közül az allergiás kontakt dermatitis a leggyakoribb - a nikkell szenzibilizáció dominanciájával - az általános lakosság 20%-át érintve. A mellékhatások kivédésére az Európai Unióban a nikkell, a króm és a kobalt expozíciók csökkentésére is számos, folyamatosan megújított szabályozás született.

A világszerte legmagasabb kontakt szenzibilizációt kiváltó fémek allergiás reakcióiról szóló könyv 81 szerző munkáját foglalja össze. Az 578 oldalon, hét fejezetben részletezett témakörök a fém expozíciók lehetőségét, klinikai tüneteit és az európai direktívákat is tartalmazzák. A szenzibilizáció kialakulásának ismert mechanizmusait – a hajlamosító tényezőktől az immunmechanizmusokig, illetve az esetleges tolerancia kifejlődéséig – részletezik. A diagnózis felállításában alkalmazott arany standard epicutan „patch” teszt mellett az allergizáló egyéb fémek jelenleg érvényes tesztkoncentrációját is megismerhetjük.

A mindennapi expozíciók között a leggyakoribb foglalkozásokat is felsorolják, de megismerhetünk néhány nem szokványos előfordulást is (pl. kozmetikumok fém tartalma, a pénzürmék fém ötvözei, az élelmiszerek fém szennyeződése, valamint a barrier krémek fém összetevőinek lehetősége).

Önálló fejezet foglalkozik az implantátumok kiváltotta allergia témakörrel, számos szakterület speciális implantátum ötvözeinek ismertetésével (ortopediai, cardiovascularis, fogászati, szájszűrészetű, nőgyógyászati, neurovascularis, szemészeti, sebészeti implantátumok). *Thomas P. és Summer B.* könyvfejezete támpontokat ad a sikertelen implantáció okainak kivizsgálására, elsősorban a fém szenzibilizáció lehetőségeinek kiszűréséhez, bizonyításához.

A könyv fejezetei a különböző mellékhatásokat az egyes fémeként részletezik, az *aluminium* tartalmú vakciák reakcióitól, a beryllium expozíciók kiváltotta dominálón irritatív ulcerációkon át a granulomatosis kórképekig. Önálló fejezetek ismertetik a leggyakoribb mellékhatásokat kiváltó fémeket (pl. *króm* penetrációs és szenzibilizációs lehetősége) valamint a klinikai tünetek között az allergiás asthma megjelenését is. A *kobalt* toxikus és szenzibilizációs hatásait a mindennapi és foglalkozási expozíciók és a diagnózis lehetőségei szerint is tárgyalják. A *réz* allergén hatásában a fémpeznek, a fém (elsősorban fogászati) implantátumok, intrauterin eszközök a kiemeltek. A *réz* allergia jelentőségét a nikkellel bizonyított keresztreakció is kiemeli. Az *arany* elsősorban ötvözetekben alkalmazott fém, fogászati fémek, ékszerek révén várható kontakt szenzibilizáció nyálkahártya tünetekkel és szisztémás, testszerte fellépő reakciókkal. A *higany* kiváltotta klinikai tüneteknél a környezeti és foglalkozási expozíciók mellett kiemelten részletezik az amalgám higany tartalma, a száj nyálkahártya lichen, az égő száj szindróma, valamint a tattoo festékek provokálta allergiás reakciókat. A higany expozícióhoz köthető bőrtünetek irodalmi áttekintése 48 kórképet sorol fel. A *nikkell*, mint a leggyakoribb környezeti kontakt allergén természetesen a legnagyobb figyelmet kapja a kötetben. Az ál-



talános lakosságban tapasztalt magas szenzibilizációs rátája európai szabályozást vont maga után. A *palládium* bioaktív fém, mellékhatásai-ban a szenzibilizáció a kiemelt: implantátumok ötvözeiben elsősorban a fogászati fémekben található. A *titán* ötvözetekben alkalmazott fém, elsősorban implantátumok tartalmazzák. Az egyes közismert fémallergiák tesztelésében felhívják a figyelmet az ötvözetek egyéb allergizáló fém tartalmára is.

Fém allergia nem szokványos klinikai tünetei között a contact urticaria, a pulmonális allergiás reakciók, a palmoplantaris pustulosis és a „*szisztémás nikkell allergia szindróma*” kapott önálló fejezetet.

A könyv összefoglalja a jelenlegi tudásanyagot a fémek expozícióiról, immunológiai hatásairól, az általános és specifikus klinikai területekről. Az első olyan, fémallergiáról megjelenő kiadvány, melyben megtalálható a fémek kiváltotta allergia klinikuma, és amelyik mélységben tekinti át az implantált fémek kiváltotta allergiás reakciókat.

Elolvasása hasznos minden olyan klinikusnak, aki fémek hatásával, mellékhatásával találkozhat, és akinek munkája során e tünetek felismerése, diagnosztizálása, az esetleges expozíciók elkerülése szükséges.

*Temesvári Erzsébet dr.*

Megrendelhető a Spiromed Kft.-től az info@spiromed.hu címen (tel: 36-1-246-0798). Ára: 60.580 Ft.

## Hazai Hírek

*Prof. Dr. Remenyik Éva*, akit az MDT 2018-ban MOTESZ Díszoklevél díjra jelölt, tudományos munkássága, vezetői tevékenysége, és az általa képviselt szakmai szervezetek közti együttműködést elősegítő tevékenysége elismerésül, MOTESZ-díjban részesült.

*Szerkesztőség*

## Hazai hírek

Az *MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport* 2018 évi ülését a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlése keretében 2018. november 30-án tartotta meg nagy érdeklődés mellett.

A tudományos szekció keretében elhangzott előadások a kontakt allergének közül foglalkoztak a kobalt (prof. dr. Temesvári Erzsébet), valamint a propylen glycol (*dr. Fábos Beáta*) aktualitásaival. Elemezték a psoriasis és kontakt szenzibilizáció kapcsolatát (*dr. Nagy Gabriella*), a gyógyszer-adverz reakciók vonatkozásában diszkutálták a lokális anesztetikumok okozta anogenitális tüneteket (*dr. Kinyó Ágner*), a nem-szteroid gyulladásgátlók indukálta dermatitiseket (dr. Gellén Emese), valamint az epicutan tesztek szerepét a fix gyógyszerexanthemák diagnózisában (*dr. Mihályi Lilla*). Érdekes, gazdagon dokumentált esetbemutató hangzott el kontakt dermatitis talaján kialakult kétoldali szemhéj phlegmone-ról (*dr. Kádas Martina*).

A programot a SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergia részlegén az elmúlt 10 évben nyert adatok alapján kirajzolódó allergén-trendek ismertetése zárta (*dr. Pónyai Györgyi*). Ezzel kapcsolatban szó esett az Európai Kontakt Dermatitis Társaság által megfogalmazott új ajánlásról is az epicutan tesztek összeállítására vonatkozóan.

A tudományos előadások után a Munkacsoport zártkörű ülést tartott. Ennek során áttekintették az elmúlt évi eredményeket, az újonnan ajánlott allergének bevezetésének lehetőségét és a következő év aktuális feladatait.

2018. december 1.

*dr. Pónyai Györgyi*  
*Magyar Kontakt Dermatitis Munkacsoport elnök*

## Útmutató szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

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

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

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

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

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím, Például: **SZERZŐ NEVE DR.-rel vagy nélkül!** Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest';
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással lát-tamozza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).
- Levelező szerző: név
- e-mail: [levelezoszerzo.neve@email.hu](mailto: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 írójának 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 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettős 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 a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. 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 kettős sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal 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 módszerek 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. *Folyóirat:*

Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) 85(2), 679-715.

2. *Könyv:*

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. *Internetes megjelenés:*

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, ábrákat* külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és **külön JPG fájl** formátumban is kérjük megküldeni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. 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 kéziratral együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerüendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerüendő 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 Helyesírás Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

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

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratokat elektronikus úton (E-mail, CD) is 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.

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat visszaküldése és a nyomdai kívánalmakat kielégítő átírás, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

*Szerkesztőség címe:*  
1085 Budapest, Mária u. 41.

## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2109

### AAD 2019 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology

Rendezvény időpontja: 2019.03.01.-05.  
Helyszín: Washington DC  
Információ: <https://www.aad.org/meetings/annual-meeting>

### EDC 2019 – European Dermatology Conference

Rendezvény időpontja: 2019.03.20.-22.  
Helyszín: Frankfurt  
Információ: <https://dermatology.madridge.com/>

### 4<sup>th</sup> European Congress on Tattoo and Pigment Research (ECTP 2019)

Rendezvény időpontja: 2019.03.26.-28.  
Helyszín: Bern  
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

### BőrAkadémia

Rendezvény időpontja: 2019. 04.04-06.  
Helyszín: Budapest, Hotel Hévia  
Információ: <http://www.convention.hu>

### 15<sup>th</sup> EADO CONGRESS

Rendezvény időpontja: 2019.04.24-27.  
Helyszín: Párizs  
Információ: <http://www.eadoparis2019.com>

### SPIN 2019

Rendezvény időpontja: 2019.04.25-27.  
Helyszín: Párizs  
Információ: <https://www.spin2019.com>

### 77<sup>th</sup> Annual SID Meeting

Rendezvény időpontja: 2019.05.08-11.  
Helyszín: Chicago  
Információ: <https://www.sidnet.org>

### GyermekbőrBARÁT Kongresszus

Rendezvény időpontja: 2019.05.17-18.  
Helyszín: Budapest, Danubius Hotel Margitsziget  
Információ: <http://www.convention.hu>

### MH-EK Honvédkórház Bőrgyógyászati Osztályának jubileumi rendezvénye

Rendezvény időpontja: 2019.05.24.  
Helyszín: Budapest  
Információ: <http://www.honvedkorhaz.hu/akkreditált-szakképzések>; várható közzététel 2019. január

### MDT Kozmetológiai Kongresszus

Rendezvény időpontja: 2019.06.20-22.  
Helyszín: Budapest, Radisson Blu Béke Hotel  
Információ: <http://www.convention.hu>

### 49<sup>th</sup> ANNUAL ESDR MEETING

Rendezvény időpontja: 2019.09.18-21.  
Helyszín: Bordeaux  
Információ: <http://www.esdr.org>

### 28<sup>th</sup> EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2019.10.09-13.  
Helyszín: Madrid  
Információ: <https://www.eadv.org>

### 44<sup>th</sup> ANNUAL JSID MEETING

Rendezvény időpontja: 2019.11.08-10.  
Helyszín: Aomori, Japan  
Információ: <http://www.jsid.org/en/meeting.html>

### EADV Training courses for residents 2019

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

### Itch

Rendezvény időpontja: 2019.04.11-13.  
Helyszín: Brussels

### Basic Surgery

Rendezvény időpontja: 2019.05.30.-06.01.  
Helyszín: Thessaloniki

### EADV-ESDR Summer Research Workshop

Rendezvény időpontja: 2019.06.17.-21.  
Helyszín: Paris

### Summer School: Epidemiology

Rendezvény időpontja: 2019.06.24.-28.  
Helyszín: Rotterdam

### EADV Training courses for specialists 2019

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

### Peelings from A - Z

Rendezvény időpontja: 2019.03.15-17.  
Helyszín: Athén

### Surgery on Cadavers

Rendezvény időpontja: 2019.03.15-17.  
Helyszín: Verona

### Mohs Micrographic Surgery

Rendezvény időpontja: 2019.05.16-18.  
Helyszín: Trieste

### Botulinum Toxin

Rendezvény időpontja: 2019.05.24-25.  
Helyszín: Athén



NYOMDAIPARI KFT.

1145 Budapest, Bosnyák u 20-22.

Tel.: 383-0773, 460-0105 • e-mail: folpress@t-online.hu