

B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

95. ÉVFOLYAM • 2019. • 2. SZÁM



**Dr. Dobozy Attila egyetemi tanár köszöntése
80. születésnapja alkalmából**

33-76 • 2019. április – ISSN 0006-7768 (print) • HU ISSN 2064-261X (online)

vk

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 Lívია dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

95. évf. 2019. 2. szám

Kemény Lajos dr.:

Dr. Dobozy Attila egyetemi tanár köszöntése 80. születésnapja alkalmából 35
*Szell Márta dr., Szabó Kornélia dr., Csoma Zsannett dr., Manczinger Máté dr., Nagy Nikoletta dr., Veréb Zoltán dr.,
Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr.:*

Bőrbetegségek immunpatogenezisének és genetikájának vizsgálata 38

KAZUISZTIKA

Mihályi Lilla dr., Gaál Magdolna dr., Korom Irma dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr., Husz Sándor dr.:

Genitális régióra lokalizált bullosus pemphigoid 44

Belső Nóra dr., Nagy Géza dr., Korom Irma dr., Varga Erika dr., Németh István Balázs dr., Szolnoky Győző dr.,

Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsa dr.:

A bőrtünetek jelentősége az EGPA (eosinophil granulomatosis polyangiitissel) diagnosztikájában 48

TERÁPIA

Baltás Eszter dr., Kis Erika dr., Korom Irma dr., Németh István dr., Varga Anita dr., Varga Erika dr., Ócsai Henriette dr.,

Oláh Judit dr.:

Új diagnosztikai és kezelési eljárások a dermatoonkológiában 53

Kui Róbert dr., Paschali Ekaterine dr., Kovács Réka dr., Gaál Magdolna dr., Baltás Eszter dr., Kemény Lajos dr.:

Új terápiás lehetőségek a gyulladásos bőrbetegségek kezelésében 60

Szolnoki Győző dr., Erős Gábor dr., Degovics Döniz dr., Németh István Balázs dr., Kui Róbert dr., Paschali Ekaterine dr.,

Vasas Judit, Korom Eszter, Varga Mónika, Kemény Lajos dr.:

A nyiroködéma és a vénás lábszárfekélyek kóreredetének és kezelési lehetőségeinek legújabb vonatkozása 65

Varga János dr., Bende Balázs dr., Altmayer Anita dr., Gaál Magdolna dr., Kis Erika dr., Kocsis Ádám dr., Mohos Gábor dr.,

Varga Ákos dr., Vas Krisztina dr., Veréb Zoltán dr., Kemény Lajos dr.:

Új terápiás lehetőségek a plasztikai sebészet és a dermatológia határterületén 69

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. Nº 2. 2019.

Kemény Lajos:

Laudation of Prof. Dr. Attila Dobozy on his 80th Birthday 35

Márta Széll, Kornélia Szabó, Zsanett Csoma, Máté Manczinger, Nikoletta Nagy, Zoltán Veréb, Zsuzsanna Bata-Csörgő,
Lajos Kemény:

Immunopathogenesis and genetics of skin diseases 38

CASE REPORT

Lilla Mihályi, Magdolna Gaál, Irma Korom, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény, Sándor Husz:

Localized genital bullous pemphigoid 44

Nóra Belső, Géza Nagy, Irma Korom, Erika Varga, István Balázs Németh, Győző Szolnoky, Lajos Kemény,
Zsuzsa Bata-Csörgő:

The significance of cutaneous manifestations in EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) 48

THERAPY

Eszter Baltás, Erika Kis, Irma Korom, István Németh, Anita Varga, Erika Varga, Henriette Ócsai, Judit Oláh:

New diagnostic methods and treatment options in dermatooncology 53

Róbert Kui, Ekaterine Paschali, Réka Kovács, Magdolna Gaál, Eszter Baltás, Lajos Kemény:

Novel treatment options in immune-mediated inflammatory skin diseases 60

Győző Szolnoki, Gábor Erős, Döniz Degovics, István Balázs Németh, Róbert Kui, Ekaterine Paschali, Judit Vasas,
Eszter Korom, Mónika Varga, Lajos Kemény:

Venous leg ulcer-related lymphatic insufficiency and the principles of compression therapy 65

János Varga, Balázs Bende, Anita Altmayer, Magdolna Gaál, Erika Kis, Ádám Kocsis, Gábor Mohos, Ákos Varga,
Krisztina Vas, Zoltán Veréb, Lajos Kemény:

New therapies at the boundaries of plastic surgery and dermatology 69

Dr. Dobozy Attila egyetemi tanár köszöntése 80. születésnapja alkalmából

Laudation of Prof. Dr. Attila Dobozy on his 80th Birthday



Nyolcvanadik születésnapja alkalmából köszöntöm munkatársai, volt kollegái és tanítványai nevében Dobozy Attila akademikust, a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájának emeritus professzorát, aki 65. életévének betöltéséig a klinika tanszékvezetőjeként tevékenykedett.

Kedves Professzor Úr, kedves Attila! Tanszékvezetésem 15 éve alatt igyekeztem megőrizni azokat az értékeket, melyeket örökségként kaptam Tőled. Gyakran hangoztattad a magas színvonalú *betegellátás* mellett a *kutatómunka* és az *oktatás* fontosságát, amely „hármast” harmóniája jelenti azt, hogy európai szinten is jegyzett egyetemi klinika legyünk. Az elmúlt 15 évben a klinika szinte teljesen „kicserelődött”. Azon munkatársak közül, akikkel együtt dolgoztál, többen ma már másik klinikán vagy tanszéken, néhányan külföldön töltenek be vezető pozíciót, és sok fiatal kolléga már nem volt olyan szerencsés, hogy közvetlenül is együtt dolgozhasson

Veled. Elsősorban a fiatalok kedvéért érdemesnek tartom pályafutásod legfontosabb állomásait ismertetni.

Dr. Dobozy Attila pályáját a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetében kezdte, ahol Ivanovics György akadémikus közvetlen munkatársaként végzett kutató és oktató munkát. Itt olyan rendkívül korszerű mikrobiológiai módszereket sajátított el, melyeket évtizedekig használni tudott a tudományos munkájában. Simon Miklós professzor meghívására 1968-ban kezdett dolgozni a bőrgyógyászati klinikán. A klinikumot Schneider Imre adjunktustól sajátította el, aki később a pécsi bőrklinika tanszékvezetője lett. Dobozy Attila stabil mikrobiológiai/immunológiai háttérrel Husz Sándorral, Hunyadi Jánossal, Csató Miklóssal és Kenderessy-Szabó Annával az immunológiai folyamatok szerepét vizsgálta a különböző bőrbetegségek patogenezisében. Bőr-, nemigyógyász és kozmetológia szakképesítést 1971-ben szerzett, Schneider Imre irányítá-

sával. 1998-2004 között a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja, 2004 óta rendes tagja.

Négy éven keresztül a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem rektorhelyettese, 1997-1999 között rektora volt: az önállóságból az integrációba vezette az orvostudományi egyetemet. 2000-2003 között a Szegedi Tudományegyetem általános rektorhelyetteseként, és a Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum elnökeként részese és irányítója volt mindazoknak a változásoknak, amelyeknek az éppen integrálódott egyetemnek az átalakuló magyar felsőoktatásban meg kellett felelnie.

Dobozy professzor személyét megbecsülés és tisztelet övezi, amelyet a pályafutása alatt elnyert számos választott tisztség és megbízatás is tanúsítja. Pályafutása alatt csaknem minden létező kitüntetést megkapott: Miniszteri Dicséret (1972), Az Oktatásügy Kiváló Dolgozója (1975), Kaposi-érem (1987), A Magyar Immunológiai Társaság Érme (1991), Genersich Antal-díj (1998), A Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje (1999), Posonyi Ignác-érem (1999), Magyar Egészségügyi Társaság Érme (2000), A Magyar Véraló Szolgálat Aranyérme (2000), Pro Pathológia Emlékérem (2002), Kesztyűs Lóránd-émlékérem (2003), Batthyány-Strattmann

László-díj (2003), Pro Urbe Díj (2004), Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége Díj (2006), Klebelsberg Kunó-díj (2006), Széchenyi-díj (2007), Szegedért Alapítvány tudományos kuratórium Szókefalvi-Nagy Béla-díj (2009), Szeged város Díszpolgára (2012).

Kedves Attila!

A kitüntetések és díjak jelzik szakmai felkészültségedet, ugyanakkor talán még ezeknél is fontosabb, hogy emberségeddel, toleranciáddal, higgadtságoddal és bölcsességeddel mindannyiunk megbecsülését és szeretetét is kivívtad!

Most, amikor munkatársaimmal sok szeretettel köszöntünk 80. születésnapod alkalmából, azzal is szeretnénk elszámolni, hogyan sáfárcodtunk a ránk bízott örökséggel. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ezen ünnepi számában bemutatjuk, hogyan folytattuk a tanszékvezetésed alatt megkezdett munkát, milyen új kihívásokkal kell szakmánknak megbirkóznia, és beszámolunk az elmúlt évek legfontosabb eredményeiről is.

Tisztelettel és köszönettel, hálás tanítványod:

Kemény Lajos

Tisztelt Kollégák!

A *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* a múlt évben egy új rovatot indított „Pioneers in Dermatology and Venereology” címmel, és minden lapszámban 1-1 interjút készítenek a dermatológia haladását az elmúlt évtizedekben leginkább meghatározó bőrgyógyász professzorokkal. Nagy örömünkre szolgál, hogy **Dobozy Attila** Professzor Úr is bekerült ebbe a neves társaságba, és *Otto Braun-Falco, Malcolm W. Greaves, Helmut Kerl, Sam Shuster, Steve Katz, Lawrence C. Parish, Alberto Gianetti, Enno Christophers, Jon M. Hanifin* valamint *Andrew Y. Finley* neves bőrgyógyászokkal történt interjút követően a következő lapszámban Dobozy Professzorral folytatott interjút olvashatjuk.

Gratulálunk!

Kemény Lajos
a BVSZ szerkesztőbizottság elnöke

Bőrbetegségek immunpatogenezisének és genetikájának vizsgálata

Immunpathogenesis and genetics of skin diseases

SZÉLL MÁRTA DR.^{1,3}, SZABÓ KORNÉLIA DR.¹, CSOMA ZSANETT DR.²,
MANCZINGER MÁTÉ DR.^{1,2}, NAGY NIKOLETTA DR.^{2,3}, VERÉB ZOLTÁN DR.²,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}

Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Tudományegyetem, Dermatológiai Kutatócsoport,
Szeged¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán több évtizede folyik kísérletes bőrgyógyászati kutatás, melynek során számos betegség patogenezisének megismerésében, és új terápiás eljárások kifejlesztésében vettünk részt. Prof. Dr. Dobozy Attila támogatásával klinikánk olyan tudományos műhellyé vált, ami eredményei révén hazai és nemzetközi viszonylatban is jelentős elismertségre tett szert az elmúlt években. Ennek a munkának az egyik fontos állomása az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport megalapítása, ahol a klinikusok kutatókkal együttműködve vesznek részt a kijelölt célok megvalósításában. Az elmúlt évtizedekben a kutatás, oktatás, betegellátás egységének megteremtésével a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy szilárd alapokon álló szakmai műhely alakulhatott ki.

Kulcsszavak:
sejt-, molekuláris biológiai
– genetikai és genomikai vizsgálatok

SUMMARY

Experimental dermatological research has been carried out for several decades at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, where our main focus is to uncover the pathogenesis of selected skin diseases and to develop new therapeutic methods to treat them. During these years, with the support of Prof. Dr. Attila Dobozy, our Department has gained a considerable national and international recognition. As a result, one of the most important milestones and also the recognition of this work was the establishment of the MTA-SZTE Dermatology Research Group, where clinicians collaborate with researchers to achieve our goals. During these years we have successfully established a collaboration among the three major tasks of our Department: research, education and patient care, and this synergy resulted in a solid foundation for a professional work.

Key words:
cell and molecular biological
– genetic and genomic investigations

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján a hetvenes években indult a kísérletes bőrgyógyászati tevékenység. Ebben az időszakban ez nem pusztán magyar, de európai viszonylatban is úttörő vállalkozásnak számított, hiszen nem sok olyan intézmény létezett ekkoriban, ahol a betegellátás, és a jövő orvos generációjának képzése mellett kísérletes kutatási tevékenységet is folytattak egyazon intézmény falain belül. A cél összetett volt. Egyrészt a betegellátás során felmerülő kérdésekre és problémákra

célzott, tudományos igényességgel elkészített válaszokat szerttünk volna adni, melynek során az egyes betegségek pontos okát, illetve az alkalmazott terápiás eljárások hatásmechanizmusát is meghatároztuk. Ebben a munkában iskola-teremtő szerepe volt Prof. Dr. Dobozy Attilának, aki munkatársaival mindezek alapját megteremtette. Tevékenysége eredményeképpen a Szegedi Bőrklínika olyan tudományos műhellyé vált, ami hazai és nemzetközi viszonylatban is jelentős elismertségre tett szert az elmúlt években.

Levelező szerző: Kemény Lajos dr.
e-mail: kemeny.lajos@med.u-szeged.hu

A keratinociták immunfunkcióinak, valamint a kután mikrobiom és a hámsejtek kölcsönhatásának vizsgálata

A 80-as években indultak azok a vizsgálatok, melyek felvetették, hogy hámsejtjeink nem pusztán passzív elhatároló funkciót látnak el bőrünkben, hanem képesek a külső környezetben található veszélyforrások felismerésére, és ellenük aktív védőfolyamatok indítására is. Ekkoriban a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján működő kutatólaboratóriumban a *Dobozy Attila*, *Csató Miklós*, *Simon Miklós* és *Hunyadi János* nevével fémjelzett munkacsoport először írta le azt, hogy a keratinociták önállóan is képesek egyes patogén mikroorganizmusok, például a *Candida albicans* humánpatogén gomba elpusztítására (1–5).

A 2000-es évek elején az induló Dermatológiai Kutatócsoportban ezeket a vizsgálatokat különféle mikrobiális eredetű anyagok (lipopoliszacharid – LPS, peptidoglikán – PGN) hatásának vizsgálatára is kiterjesztettük. Részletesen elemeztük az általuk kiváltott veleszületett immun- és gyulladási folyamatokat keratinocitákban és szebocitákban (6,8). Megmutattuk, hogy hasonló folyamatokat a bőr természetes mikroflórájának tagjai, többek között a *Cutibacterium acnes* baktérium (*C. acnes*, korábbi nevén *Propionibacterium acnes*, *P. acnes*) is indít (8), amely opportunistá patogénként mikrobiális diszbiózis eredményeképpen szerepet játszhat az acne kialakulásában is (9).

Az elmúlt években kimutattuk, hogy a különböző filogenetikai csoportokba tartozó *C. acnes* törzsek eltérő növekedési sajátosságokat mutatnak, és különböző mértékben képesek a keratinocitákra ható molekulák, többek között az anaerob fermentációs folyamatokból származó rövid szénláncú zsírsavak (short chain fatty acid – SCFA), például propionsav, valamint citotoxikus hatást kifejtő lipázok, szekretált pórusképző toxinok (pl. CAMP faktor) termelésére (10). Munkánk során azt is igazoltuk, hogy a *C. acnes* baktérium autofág folyamatokat is indít keratinocitákban (11). Eredményeink szerint a *C. acnes* baktérium az epidermisz barrier állapotát is befolyásolhatja. Kis dózisban elősegíti a stabil barrier kialakulását és fenntartását, fokozott növekedése hatására azonban a barrier állapota romlik (12). Negatív szabályozó molekulákat (TNIP1, TNFAIP3) is azonosítottunk, melyek a *C. acnes* kiváltotta immunaktiváció kontrollálásában vehetnek részt. A TNIP1 molekula esetében igazoltuk, hogy az acne terápiájában használt retinoidok ezen molekula szintjének szabályozásával, a veleszületett immunfolyamatok közvetlen gátlása révén is kifejtik hatásukat (13). A bemutatott eredmények jelentősen hozzájárultak a bőrsejtek és a kután mikrobiom közötti összetett kapcsolatrendszer egyes elemeinek megismeréséhez.

A pikkelysömör patogenezisének vizsgálata

A Dermatológiai Kutatócsoport indulásával kaptak nagy hangsúlyt a pikkelysömör betegség patogenezisének megis-

merésére irányuló kutatásaink. Ezek alapjául az a korábbi megfigyelés szolgált, hogy a betegek tünetmentes bőrből származó keratinociták fokozott növekedést mutattak a pikkelysömörös aktivált T-sejtek felülűszójával történő kezelésre, míg az egészséges donorokból származó sejtek esetében ez a jelenség nem volt megfigyelhető (14). A fokozott sejtproliferáció kialakításában a D ciklineknek központi szerepét igazoltuk (15,16).

Megközelítésünk, melynek során a betegek makroszóposan egészségesnek tűnő, tünetmentes bőrét vizsgáltuk eltért a kutatások akkori trendjétől, az elmúlt évek sikerei azonban igazolták a gondolatmenetünk helyességét. A nem léziós bőr sajátosságainak vizsgálatára a magyarországi kísérletes dermatológiai kutatások történetében az elsők között alkalmaztunk nagyskálájú genomikai vizsgálatokat (differential display, cDNS microarray, proteomikai vizsgálatok) (17–19).

Az egyik azonosított molekula egy nem kódoló RNS-nek bizonyult, ami különböző stresszhatásokra fokozott expressziót mutatott, ezért a PRINS (Psoriasis-susceptibility Related RNA gene Induced by Stress) nevet adtuk neki (20). Az elmúlt években sok adatot szereztünk a pikkelysömör patogenezisében betöltött szerepéről. PRINS csendesített sejtekben nagyskálájú cDNS microarray vizsgálatokkal interakciós partnereit azonosítottuk (G1P3, nucleophosmin), melyek a sejtek programozott sejthalál (apoptotikus), osztódási és differenciációs folyamataiban vesznek részt (21,22). Újabb vizsgálataink szerint a PRINS RNS immunaktiváció során különféle gyulladási molekulák, többek között az IL-6, IL-23 CCL5 szintjét közvetlenül is szabályozza szekvencia specifikus fizikai kölcsönhatás által (23).

A pikkelysömör patogenezisé során specifikus multi-protein komplexek, úgynevezett inflammaszómák aktivációja is bekövetkezik, mely folyamatok szabályozásában az általunk azonosított CARD18 molekula játszik központi szerepet (24).

Egy másik, a korai nagyskálájú génextpressziós vizsgálatokban azonosított gén a fibronectin (FN) EDA motívumot (EDA+) hordozó úgynevezett onkofötális formája volt, mely fokozott expressziót mutatott a pikkelysömörös tünetmentes mintákban az egészséges epidermisszel összehasonlítva. Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy az érett EDA és az EDA+ FN aránya összefügg a keratinocita proliferációs/differenciációs folyamatok szabályozásával (17). Funkcionális cDNS microarray vizsgálataink végül több olyan gént is azonosítottak (PPIG, LUC7L3, SFRS18), melyek a sejtekben zajló mRNS érési folyamatok résztvevői (25,26).

A pikkelysömörös tünetmentes bőrben a dermo-epidermális határ (dermo-epidermal junction, DEJ) területén számos gén és fehérje termékük expressziója változik az egészséges bőrhöz viszonyítva (FN, EDA+ FN, $\alpha 5\beta 1$ integrin). Az eltérő szabályozás hátterében a STAT1 transzkripciós faktor aktivációjának eltéréseit igazoltuk (27).

A legújabb proteomikai vizsgálatainkban az egészséges, a pikkelysömörös tünetmentes, és a tünetes bőr fehérje készletét hasonlítottuk össze (19). Számos olyan fehérjét azonosítottunk, melyek kifejeződése eltér a tünetmentes bőrben,

és szerepüket tekintve az extracelluláris mátrix (ECM) kialakításában fontosak (28).

Immuninformatikai kutatások: új megközelítés immunmediált betegségek vizsgálatára

Klinikánkon 2012-ben indult az Immuninformatikai kutatócsoport. Mélyre ható bioinformatikai vizsgálataink a pikelysömör kialakulásában részvevő különböző mechanizmusok vizsgálatával kezdődtek. Online elérhető adatbázisok adatait felhasználva sejten belüli hálózatokat modelleztünk, és sikerült több olyan fehérjét azonosítanunk, amelyek fontos szerepet játszanak a betegség kialakulásában, és általunk kifejlesztett algoritmus alkalmazásával potenciálisan hatékony gyógyszereket tudtunk azonosítani (29,30).

A humán leukocita antigén (HLA) molekulákat kódoló gének bioinformatikai vizsgálatával kimutattuk, hogy bizonyos HLA variánsok a többinél sokkal több, eltérő epitópot képesek megkötni (31). Ezek olyan területeken terjedtek el, ahol sok eltérő kórokozó faj található, így az ott élők immunrendszere képessé válik a környezetben található mikrobák hatékony felismerésére és elpusztítására (32).

Az ezredforduló környékén elterjedő nagyskálájú expressziós, szekvenálásos és genomi vizsgálatok eredményeképpen néhány év alatt olyan mennyiségű adat halmozódott fel, ami új kihívások elé állította az élettudományok területén dolgozó kutatókat. Az Immuninformatikai munkacsoport megalakulásával intézményünk falain belül is megteremtődött a lehetősége annak, hogy kísérletes bőrgyógyászati kutatásainkat modern, bioinformatikai vizsgálatokkal egészítsük ki.

Őssejt kutatások: új megközelítés immunmediált betegségek kutatására és a regeneratív medicinában

Az utóbbi évtized egyik legintenzívebben kutatott tudományterülete az őssejt biológia. Ezek olyan pluripotens sejtek, amelyek képesek más sejtekké, szövetekké differenciálódni. A felnőtt szervezetben kiemelt szerepük van a szervezet homeosztázisában, a szövetek és a szervek regenerációjában. Az emberi szervezetben az őssejtek számának csökkenése, vagy valamilyen funkciójuk elvesztése betegségek kialakulását eredményezheti. A felnőtt szervezetben: a hematopoietikus és a mesenchymális őssejtek (MSC) található meg. Az MSC-k jelentős differenciálódási potenciállal, és speciális immunszuppresszív sajátosságokkal rendelkeznek, és szinte minden szövetünkben megtalálhatóak. Legnagyobb mennyiségben azonban a zsírszövetből izolálhatóak. A 2018-ban alakuló Regeneratív Medicina és Celluláris Farmakológiai Kutató Laboratórium vizsgálatainak középpontjában a MSC szövetregenerációs képességének és immunológiai tulajdonságainak a vizsgálata áll ép, és kóros körülmények között, különös tekintettel a sebgyógyulásra és a neovaszkularizációs folyamatokra, illetve ezeket a sejteket kívánjuk felhasználni mesterséges szövetek létrehozására is.

Munkánk során több szöveti eredetű őssejt esetében kimutattuk, hogy sebzés, gyulladás és patogén infekció esetén a MSC a sejtadhézióban fontos sejtfelszíni molekulákat megváltoztatják (ICAM-1, $\alpha 5$ -integrin), a sebeket aktív migrációval zárják, nagy mennyiségű IL-6 és IL-8 citokineket szekretálnak, ugyanakkor az epithel és más sejtekre jellemző gyulladáshoz (TNF α , IL-1 α stb.) citokinek nem jelennek meg (33–35).

Molekuláris genetikai kutatások: genodermatózisok vizsgálata

A kutatások ezen irányvonala 2010-től indult az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoporton belül. Ezen kutatások bázisát az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelése jelenti, amely regionális központként működik. A munkacsoportunk fő tudományos érdeklődési területe az újszülöttkori bőrgyógyászati betegségek prevalenciájának és patogenezisének vizsgálata, köztük kiemelt hangsúlyt kap a genodermatózisok kutatása az SZTE Orvosi Genetikai Intézetének közreműködésével. A veleszületett hólyagos betegségekben és elszarusodási zavarokban szenvedő újszülöttek gondozását, klinikai és genetikai diagnosztizálást, családfakutatását, emellett számos egyéb genodermatózis szűrését végezzük (36–41).

A genodermatózisok többségének ugyan specifikus, a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban elérhető oki terápiája még nincs, de a pontos klinikai besoroláshoz és a genotípus-fenotípus korrelációs vizsgálatokhoz elengedhetetlen a pontos genetikai eltérés beazonosítása (42,43). Kutatásaink számos genodermatózist foglalnak magukba, ezek közül az egyik kiemelt irányvonal, a Brooke-Spiegler szindróma (BSS), egy autoszómális domináns öröklődésű, a bőrfüggelék tumorainak – cylindromák, trichoepitheliomák és/vagy spiradenomák – előfordulásával járó ritka, monogénes bőrbetegség (43). A BSS szindróma hátterében egy deubiquitináz enzim kódoló gén, a cylindromatosis (CYLD) gén mutációi állnak, melyek azonban emellett további két monogénes bőrbetegség, a familiáris cylindromatosis (FC), és a multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típusának (MFT1) kialakulásáért is felelnek. A három kórkép esetében azonban igazolódott, hogy ezek nem önálló entitások, hanem ugyanazon kórkép eltérő súlyosságú variánsai (43).

Az örökletes betegségek genetikai identifikálása kiemelt jelentőségű napjainkban: a betegségek pontos klinikai klasszifikációja mellett érdemi információt kapunk a kórkép prognózisáról, lefolyásáról, patomechanizmusáról és a későbbiekben új kezelési eljárások fejlesztéséhez is jelentősen hozzájárulhat.

Összefoglalás

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán több évtizede folyik klinikai, és klinikailag orientált alapkutatói tevékenység, mellyel jelentősen hozzájárul

tunk az itt kutatott betegségek kiváltó okainak és patogenezisének, valamint az alkalmazott kezelési módszerek pontos hatásmechanizmusának megértéséhez. Az elmúlt évtizedekben a kutatás, oktatás, betegellátás egységének megteremtésével a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy szilárd alapokon álló szakmai műhely alakulhatott ki.

Köszönetnyilvánítás

A cikk elkészülését a GINOP-2.3.2-15-2016-00015 pályázat, Dr. Szabó Kornéliát az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíja, valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-18-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

IRODALOM

- Csató M., Bozóky B., Hunyadi J. és mtsai.: Candida albicans phagocytosis by separated human epidermal cells. Arch Dermatol Res. (1986) 279, 136–139.
- Csato M., Kenderessy A. S., Dobozy A.: Enhancement of Candida albicans killing activity of separated human epidermal cells by ultraviolet radiation. Br J Dermatol. (1987) 116, 469–475.
- Csato M., Kenderessy A. S., Dobozy A.: Enhancement of Candida albicans killing activity of separated human epidermal cells by alpha-melanocyte stimulating hormone. Br J Dermatol. (1989) 121, 145–147.
- Csato M., Kenderessy A. S., Judák R. és mtsai.: Inflammatory mediators are involved in the Candida albicans killing activity of human epidermal cells. Arch Dermatol Res. (1990) 282, 348–350.
- Szolnoky G., Bata-Csörgő Z., Kenderessy A. S. és mtsai.: A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of Candida albicans. J Invest Dermatol. (2001) 117, 205–213.
- Pivarcsi A., Bodai L., Réthi B. és mtsai.: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immunol. (2003) 15, 721–730.
- Nagy I., Pivarcsi A., Kis K. és mtsai.: Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. Microbes Infect. (2006) 8(8), 2195–2205.
- Nagy I., Pivarcsi A., Koreck A. és mtsai.: Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol. (2005) 124, 931–938.
- Szabó K., Erdei L., Bolla B. S. és mtsai.: Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. Br J Dermatol. (2017) 176, 344–351.
- Tax G., Urbán E., Palotás Z. és mtsai.: Propionic Acid Produced by Propionibacterium acnes Strains Contributes to Their Pathogenicity. Acta Derm Venereol. (2016) 96, 43–49.
- Megyeri K., Orosz L., Bolla S. és mtsai.: Propionibacterium acnes induces autophagy in keratinocytes: involvement of multiple mechanisms. J Invest Dermatol. (2017) 138(4), 750–759.
- Bolla B. S., Erdei L., Tax G. és mtsai.: Propionibacterium acnes regulate the properties of the keratinocyte barrier by modulating the expression of tight junction proteins. J Invest Dermatol. (2017) 137, 214.
- Erdei L., Bolla B. S., Bozó R. és mtsai.: TNIP1 Regulates Cutibacterium acnes-Induced Innate Immune Functions in Epidermal Keratinocytes. Front Immunol. (2018) 9, 2155.
- Bata-Csörgő Z., Hammerberg C., Voorhees J. J. és mtsai.: Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. J Clin Invest. (1995) 95, 317–327.
- Belső N., Széll M., Pivarcsi A. és mtsai.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. J Invest Dermatol. (2008) 128, 634–642.
- Belső N., Gubán B., Manczinger M. és mtsai.: Differential role of D cyclins in the regulation of cell cycle by influencing Ki67 expression in HaCaT cells. Exp Cell Res. (2019) 374, 290–303.
- Széll M., Bata-Csörgő Z., Koreck A. és mtsai.: Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA+(Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. J Invest Dermatol. (2004) 123, 537–546.
- Szabó K., Bata-Csörgő Z., Dallos A. és mtsai.: Regulatory Networks Contributing to Psoriasis Susceptibility. Acta Derm Venereol. (2014) 94, 380–385.
- Szél E., Bozó R., Hunyadi-Gulyás É. és mtsai.: A proteomic screen for alteration in psoriasis. J Invest Dermatol. (2015) 135, 60.
- Sonkoly E., Bata-Csörgő Z., Pivarcsi A. és mtsai.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related non-coding RNA gene, PRINS. J Biol Chem. (2005) 280(25), 24159–24167.
- Szegedi K., Sonkoly E., Nagy N. és mtsai.: The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. Exp Dermatol. (2010) 19, 269–278.
- Szegedi K., Göblös A., Bacsó S. és mtsai.: Expression and Functional Studies on the Noncoding RNA, PRINS. Int J Mol Sci. (2012) 14, 205–225.
- Danis J., Göblös A., Bata-Csörgő Z. és mtsai.: Prins non-coding rna regulates nucleic acid-induced innate immune responses of human Keratinocytes. Front Immunol. (2017) 8, 1053.
- Göblös A., Danis J., Vas K. és mtsai.: Keratinocytes express functional CARD18, a negative regulator of inflammasome activation, and its altered expression in psoriasis may contribute to disease pathogenesis. Mol Immunol. (2016) 73, 10–18.
- Szlavicz E., Szabo K., Groma G. és mtsai.: Splicing factors differentially expressed in psoriasis alter mRNA maturation of disease-associated EDA+ fibronectin. Mol Cell Biochem. (2017) 436, 189–199.
- Szlavicz E., Olah P., Szabo K. és mtsai.: Analysis of psoriasis-relevant gene expression and exon usage alterations after silencing of SR-rich splicing regulators. Exp Dermatol. (2018) 27, 656–662.
- Gubán B., Vas K., Balog Z. és mtsai.: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. Br J Dermatol. (2016) 174, 533–541.
- Bozó R., Szél E., Bata-Csörgő Z. és mtsai.: Megváltozott porc oligomer mátrix fehérje expresszió pikkelysömörben. Bőrgyógy Vener Szle. (2017) 93, 263–264.
- Manczinger M., Kemény L.: Novel factors in the pathogenesis of psoriasis and potential drug candidates are found with systems biology approach. PLoS One. (2013) 8(11), 80751.
- Manczinger M., Bodnár V., Papp B. T. és mtsai.: Drug Repurposing by Simulating Flow Through Protein–Protein Interaction Networks. Clin Pharmacol Ther. (2018) 103(3), 511–520.
- Manczinger M., Kemény L.: Peptide presentation by HLA-DQ molecules is associated with the development of immune tolerance. PeerJ. (2018) 6, e5118.
- Manczinger M., Boross G., Kemény L. és mtsai.: Pathogen diversity drives the evolution of generalist MHC-II alleles in human populations. PLoS Biol. (2019) 17, 3000131.
- Veréb Z., Váncsa A., Pilling M. és mtsai.: Immunological Properties of Synovial Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cell-Like Cells in Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. (2015) 74, 908.2–908.
- Gubán B., Varga J., Facskó A. és mtsai.: Immunological properties of adipose tissue derived mesenchymal stem cells. J Invest Dermatol. (2016) 136, S230.
- Veréb Z., Póliska S., Albert R. és mtsai.: Role of Human Corneal Stroma-Derived Mesenchymal-Like Stem Cells in Corneal Immunity and Wound Healing. Sci Rep. (2016) 6, 26227.
- Fábos B., Farkas K., Tóth L. és mtsai.: Delineating the genetic heterogeneity of OCA in Hungarian patients. Eur J Med Res. (2017) 22(1), 20.
- Csoma Z. R., Tóth-Molnár E., Doró P. és mtsai.: Magától gyógyuló kollodium bébi Self-healing collodion baby. Bőrgyógy Vener Szle. (2015) 91, 113–116.
- Csoma Z., Meszes A., Kemény L. és mtsai.: Epidermolysis bullo-

- sa simplex diagnosztizálása és kezelése újszülött osztályon. *Gyermekgyógyászat*. (2014) 65, 269–274.
39. Nagy N., Vályi P., Csoma Z. és mtsai.: CTSC and Papillon-Lefèvre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update. *Mol Genet Genomic Med*. (2014) 2, 217–228.
40. Csoma Z., Mari J., Franczia P. és mtsai.: Epidermolyticus ichtyosis. *Bőrgyógy Vener Szle*. (2016) 92, 288–291.
41. Farkas K., Paschali E., Papp F. és mtsai.: A novel seven-base deletion of the CTSC gene identified in a Hungarian family with Papillon-Lefèvre syndrome. *Arch Dermatol Res*. (2013) 305, 453–455.
42. Papp Z.: *Klinikai Genetika*. Budapest: Golden Book Kiadó; (1995).
43. Nagy N., Farkas K., Kemény L. és mtsai.: Phenotype-genotype correlations for clinical variants caused by CYLD mutations. *Eur J Med Genet*. (2015) 58, 271–278.
- Érkezett: 2019. 03. 14.
Közlésre elfogadva: 2019. 03. 18.

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: 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 | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685

Genitális régióra lokalizált bullosus pemphigoid

Localized genital bullous pemphigoid

MIHÁLYI LILLA DR., GAÁL MAGDOLNA DR., KOROM IRMA DR.,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR., KEMÉNY LAJOS DR., HUSZ SÁNDOR DR.
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők egy 80 éves nőbeteg, valamint egy 84 éves férfi-beteg esetét ismertetik, akik hetek óta fennálló, viszkető, a vulva illetve scrotum területére lokalizálódó hólyagos bőrtünetekkel jelentkeztek ambulanciánkon. A klinikai tünetek alapján mindkét betegnél bullosus pemphigoid merült fel. A vulva és a scrotum területéről biopszia történt normál szövettani és DIF vizsgálat elvégzése céljából, melyek igazolták a feltételezett diagnózist. Az alkalmazott helyi kezelés mellett mindkét beteg bőrtünetei megszűntek.

Kulcsszavak:
bullosus pemphigoid – scrotum - vulva

SUMMARY

Authors present two cases, an 80-year-old female and an 84-years-old male patient, who attended our outpatient clinic with several weeks long itching bullous skin symptoms localized on the vulva and the scrotum. Based on the clinical symptoms the possibility of bullous pemphigoid was suspected in both cases. Biopsy was taken from the vulva and the scrotum for direct immunofluorescent and routine histological examination, both confirmed the suspected diagnosis. Topical therapy was applied in both patients with success.

Key words:
bullosus pemphigoid – scrotum – vulva

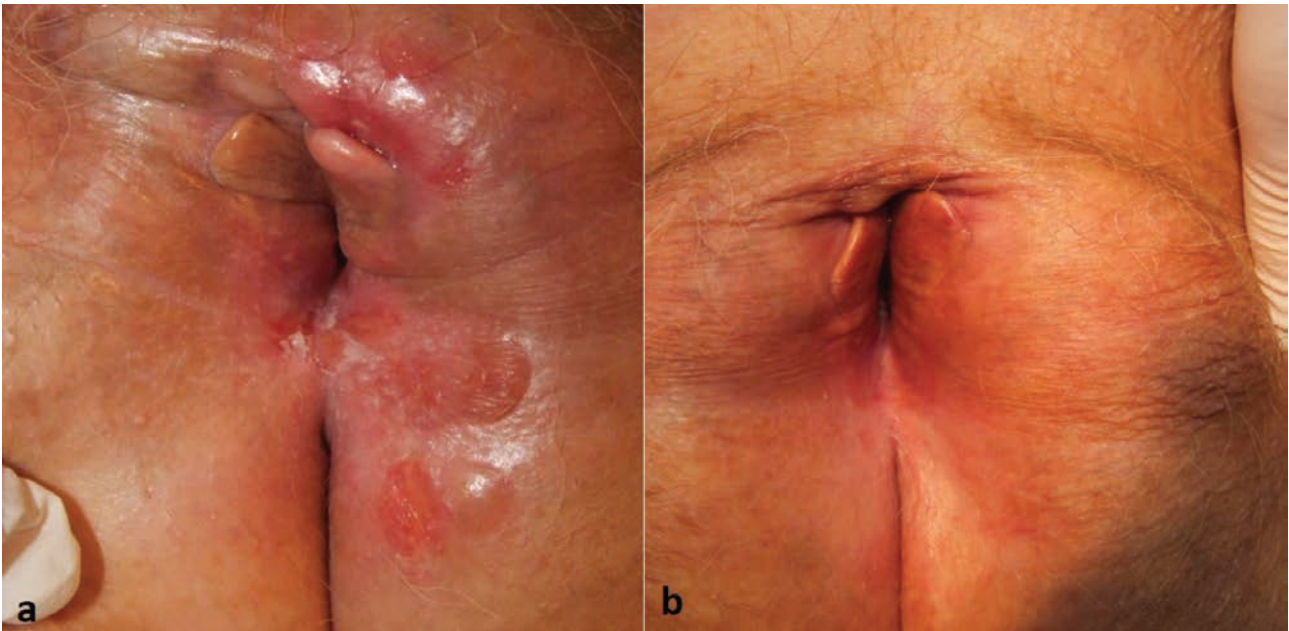
A leggyakoribb autoimmun hólyagos betegség a bullosus pemphigoid, amely bármely életkorban előfordulhat ugyan, de leggyakoribb a 60-80 éves betegeknek. Típusos esetben gyulladáson alapuló, feszes falú, serosus bennéjük bullák jellemzik heves viszketéssel. A klinikai képet sokszor a bullák elfakadásával keletkező eróziók és pörkkel fedett plakkok uralják. A típusos hólyagos tünetek mellett urticariform, erythema multiforme vagy eczémára hasonlító bőrtünetek formájában is megnyilvánulhat. Zömében a bőrt érinti, a nyálkahártyákra való terjedése ritka, de nyálkahártyára lokalizált kórformák is ismertek.

Esetismertetés

A 80 éves nőbeteg 2010 szeptemberében jelentkezett ambuláns rendelésünkön néhány hete fennálló, a genitális régióra lokalizált viszketéssel, illetve hólyagos bőrtünetekkel. Korábbi anamnézisében hypertonia, ischaemiás szívbetegség és pitvarfibrilláció szerepeltek. Ambuláns megjelenésekor fizikális vizsgálattal a nagyajkak, a gát és a hüvelybemenet területén 7-8 mm átmérőjű erythemas alapú, viszkető eróziókat és feszes falú hólyagokat észleltünk (1.a ábra). Kivizsgálása során a hólyagalapról, valamint a hüvelyváladékból leol-

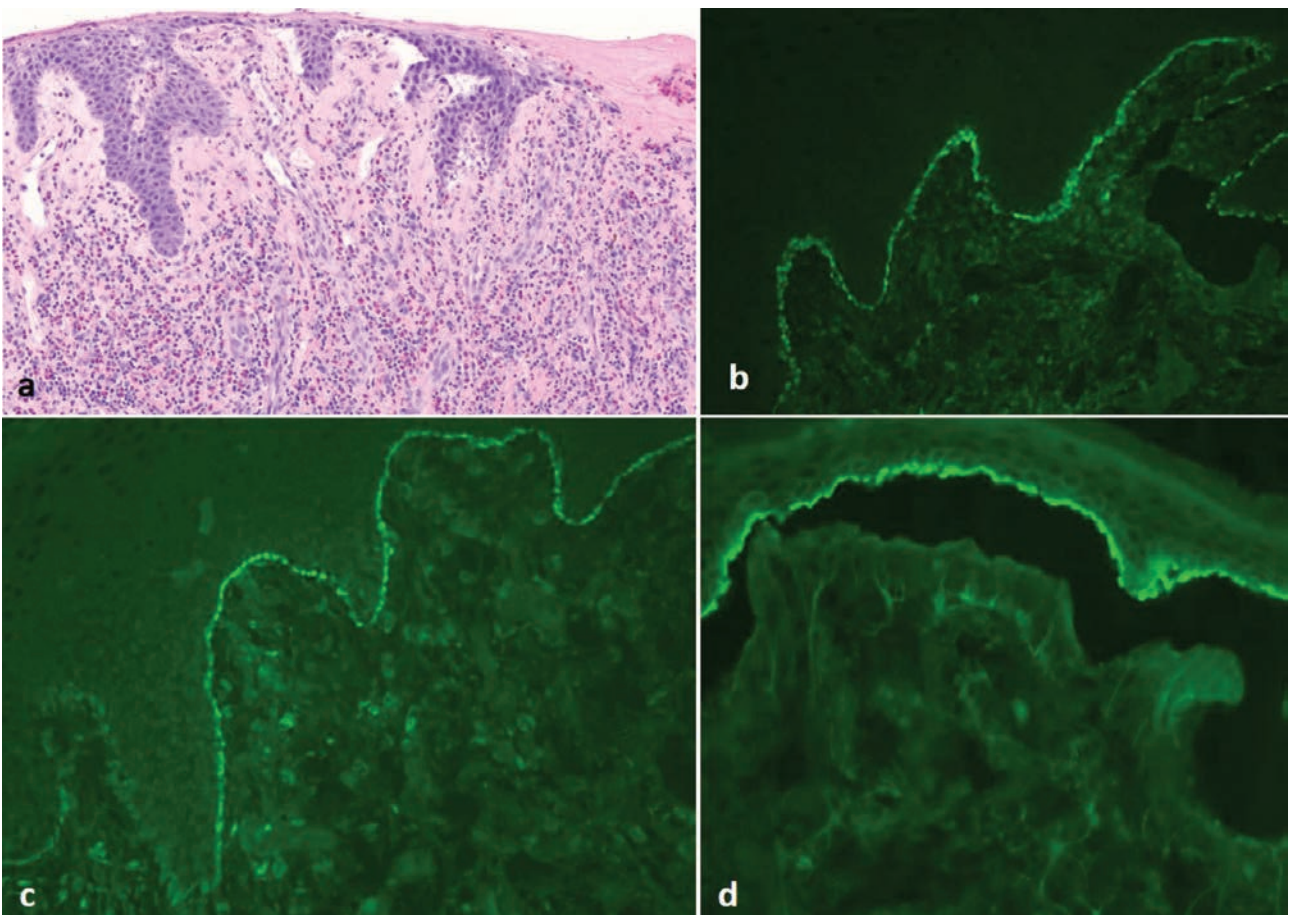
tást végeztünk bakteriológiai tenyésztés céljából, mely során infekció nem igazolódott. Vizeletvizsgálat, mellkasröntgen, hasi- és kismedencei ultrahang vizsgálat, valamint széklet feces-teszt negatív eredményt adott. Rutin laboratóriumi eredményeiben enyhén gyorsult süllyedésen kívül egyéb kóros eltérést nem találtunk. Mivel hólyagos bőrbetegség, elsősorban bullosus pemphigoid lehetősége merült fel, normál hisztológiai és direkt immunfluoreszcens vizsgálat céljából szövettani mintavétel történt. A hematoxin-eosin festéssel készült rutin szövettani vizsgálat során subepidermalis hasadékképződés, valamint az irhában eosinophil granulocytákat is tartalmazó mononuclearis beszűrődés volt látható (2.a ábra). A direkt immunofluoreszcens vizsgálat IgG-vel és C3-mal közepes intenzitású lineáris basalmembrán pozitivitást igazolt (2.b, c ábra). Mindezek alapján a bullosus pemphigoid diagnózisát állítottuk fel a betegnél. Lokálisan clobetasol propionate hatóanyagtartalmú kenőcs használatát javasoltuk napi kétszer unguentum boraxatummal kiegészítve. A klinikai tünetek javulásával a helyi kortikoszteroid alkalmazását ritkítottuk. Két hét alatt a bőrtünetek gyógyultak (1.b ábra).

A 84 éves férfibeteg bőrtünetei 2016 áprilisában kezdődtek a scrotum területén heves pruritusszal illetve hólyagképződéssel. A beteg 2016 májusában jelentkezett panaszaival ambulanciánkon. A korábbi anamnézisében magasvérnyomás mellett prostata hypertrophia szerepeltek. Számos feszes falú ujjbegynyi bulla, valamint pörkkel fedett erodált plakk volt megfigyelhető a scrotum területén, a penis megkímélt volt (3.a ábra). Kivizsgálása során rutin laboratóriumi vizsgálatok, mellkasröntgen, hasi- és kismedencei ultrahang vizsgálat lényeges kóros eltérést nem igazoltak. Szövettani mintavétel történt, mely az előzőekben



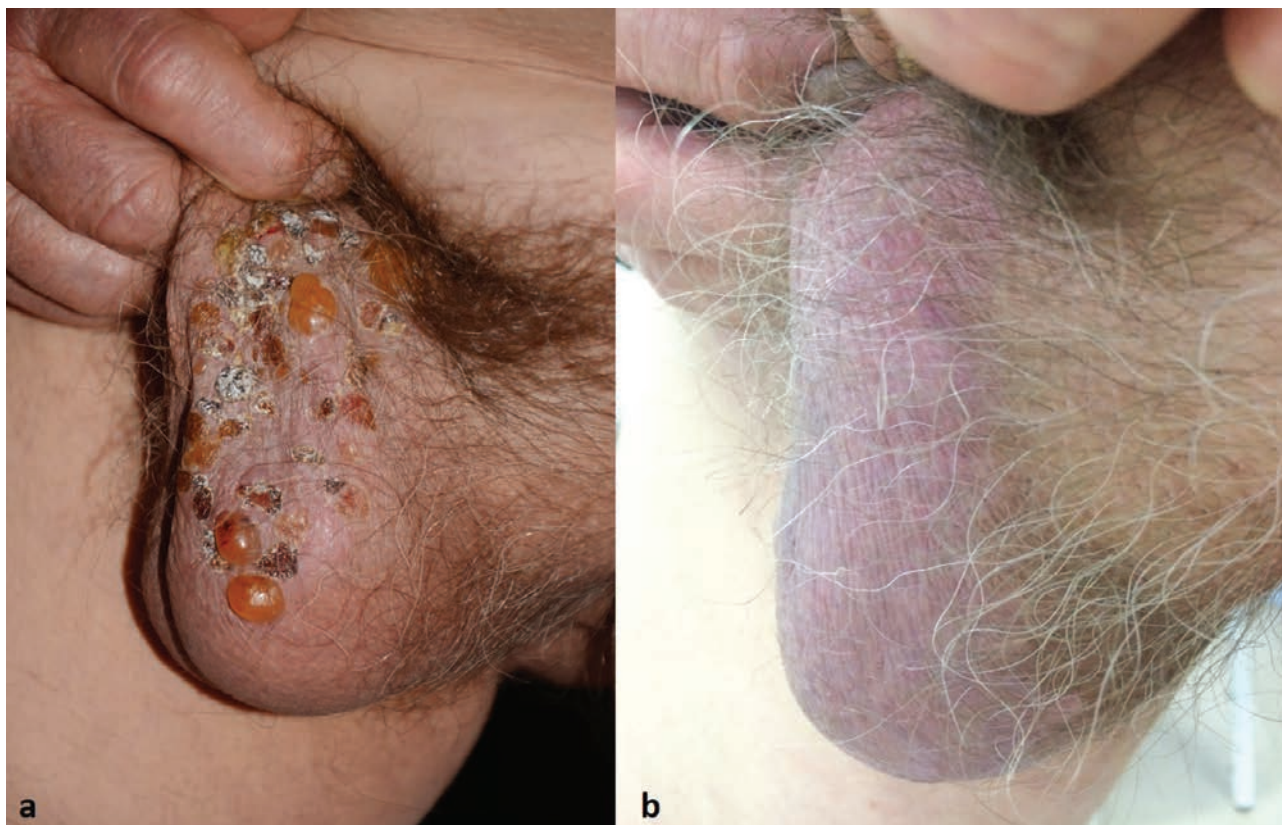
1. ábra

a: A nőbeteg klinikai tünetei észlelésünkör. b: A nőbeteg klinikai tünetei 2 hetes kezelést követően



2. ábra

a: Subepidermalis hasadékképződés, valamint az irhában eosinophil granulocytákat is tartalmazó mononuclearis beszűrődés látható (HE festés, 100x-os nagyítás). b: IgG-vel közepes intenzitású linearis basalmembrán festődés látható (DIF vizsgálat, 40x-es nagyítás). c: C3-mal közepes intenzitású linearis basalmembrán festődés látható (DIF vizsgálat, 40x-es nagyítás). d: Salt split skin technikával készült metszeten epidermalis basalmembrán pozitivitás látható (40x nagyítás)



3. ábra

a: A férfibeteg klinika tünete az ambulancián való megjelenésekor.

b: A férfibeteg klinikai tünete 4 hetes kezelést követően

ismertetett esethez hasonló képet mutatott a rutin és direkt immunfluoreszcens festéssel végzett mintán is. Salt split skin technikával készült metszeten észlelhető epidermális basalmembrán pozitivitás ugyancsak a bullosus pemphigoid fennállását erősítette meg (2. d ábra). ELISA vizsgálattal anti-BP 180 autoantitest titere enyhén emelkedett volt (17,7 U/ml), egyéb autoantitest jelenlétét nem detektáltuk. A férfibetegnél is szuperpotens lokális kortikoszteroid kezelést kezdtünk a bőrtünetekre, mely mellett közel 1 hónap alatt vált teljesen tünetmentessé (3. b ábra).

Megbeszélés

A bullosus pemphigoid leginkább időskorban előforduló autoimmun hólyagos betegség. Két fő autoantigénje a hemidesmosomális plakban ülő, 230 kDa molekulású BPAg1, és a hemidesmosomát a basalis membránhoz rögzítő transzmembrán kollagénmolekula, a 180 kDa-os BPAg2 (XVII kollagén). A klinikai képre általában gyulladós környezetben lévő, feszes falú hólyagok megjelenése jellemző, igen gyakori a kifejezett viszketés. A rutin szövettani vizsgálat elvégzésekor subepidermális hólyagképződés, a dermisben sok eosinophil sejtet tartalmazó gyulladós infiltráció látható. Direkt immunfluoreszcens vizsgálat során a dermoepidermális junction mentén lévő lineáris IgG és C3 depozíció a jellemző.

Lokalizált és generalizált formája ismert. A lokalizált bullosus pemphigoid jóval ritkább, mint a generalizált típus, az irodalmi adatok alapján a bullosus pemphigoidos

beteg 16-29%-nál figyelhető meg (1). A genitális régióra lokalizált betegség előfordulása (genital bullous pemphigoid = GBP) pedig néhány százalékra tehető (2, 3, 4). Ezen kórforma inkább nőknél és gyermekeknél fordul elő és férfiaknál extrém ritka (3, 4); az irodalomban csupán 3 esetben ismertetés lelhető fel (5, 6, 7). Egyelőre nem ismert, hogy mi az oka annak, hogy a betegek egy részénél a betegség csupán lokalizált formában nyilvánul meg. A trauma, ultraviola sugárzás, irradiáció, PUVA terápia, égési sérülés, hidrosztatikai nyomás, epidermális károsodás (Koebner phenomenon), valamint megelőző sebészi beavatkozás provokáló szerepét említi az irodalom (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Nőknél elsősorban a labium major és minor, a vestibulum vaginae érintett, míg férfiaknál a scrotumon és a perianalis régióban jelentkeznek a bőrtünetek. A felnőttkori formák hegesedés nélkül gyógyulnak, de a gyerekkorban előforduló eseteknél minimális hegesedésről beszámoltak a szerzők (1, 2).

Differenciáldiagnosztikai szempontból el kell különíteni egyéb autoimmun hólyagos betegségektől, mint a pemphigus vulgaris, a cicatrizáló nyálkahártya pemphigoid, valamint hólyagképződéssel járó genetikai rendellenességektől is, mint a Hailey-Hailey betegség vagy az epidermolysis bullosa acquisita. Hasonló klinikai képpel járhat még a herpes genitalis, bullosus impetigo, hólyagos kontakt dermatitis vagy akár a bullosus fix gyógyszer exanthema, erythema multiforme. Emellett traumás sérülés, lichen sclerosus

et atrophicus is állhat a genitális régióra lokalizált hólyagos bőrtünetek hátterében.

A lokalizált bullosus pemphigoid kezelésében elsőként választandó a helyileg alkalmazott szuperpotens szteroid externa, a clobetasol propionate napi 10-20 gramm dózisban. Az alkalmazás gyakorisága 2 hét múlva a klinikai tünetek javulásával fokozatosan ritkítható napi egyszeri, majd másnaponta való kezelésre. Amennyiben a panaszok lokális kezelés mellett stagnálnak vagy progresszió lép fel, akkor per os szteroid választható napi 0,5 mg/tskg dózisban. Egyéb terápiás lehetőségként nikotinamiddal kombinált tetracyclin adása, vagy diamino-diphenyl sulfon (Dapson) szedése merülhet fel maximum 1,5 mg/tskg/nap dózisban, valamint methotrexat megpróbálható maximum 15 mg/hét dózisig (15).

Az általunk bemutatott mindkét esetben a lokális szteroid externa látványos gyors javulást hozott. Nőbetegünket 4 éve észleltük utoljára kontrollon panaszmentesen, férfibetegünk a mai napig tünetmentes. Az irodalomban 3 esetismertetés olvasható scrotum területére lokalizált felnőttkori bullosus pemphigoidról. Az első GBP férfi esetét *Ramezanpour és munkatársai* publikálták 2011-ben. A 22 éves férfibeteg 50 mg dózisu per os prednisolon adásával 1 hónap alatt volt tünetmentesíthető (6). *Vazquez és munkatársai* egy 89 éves férfibetegnél lokális szteroid externa mellett teljes regressziót tapasztaltak (7).

Eseteinket azért tartottuk bemutatásra érdemesnek, mivel ez az első hazai esetismertetés a lokalizált bullosus pemphigoid ezen ritka, genitális régióra lokalizált formájáról, valamint a nemzetközi irodalomban is csupán néhány esetismertetés áll rendelkezésre ebben a témában. Emellett szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy az STD szakrendelésen megforduló idősebb betegek esetében ezen kórkép fennállásának lehetőségére is gondolni kell.

IRODALOM

1. *Tran J. T., Mutasim D. F.*: Localized bullous pemphigoid: a commonly delayed diagnosis. *Int J Dermatol.* (2005) *44*, 942-945.
2. *Griffiths C., Barker J., Bleiker T. és mtsai.*: Immunobullous disease. Chapter 50. In: *Rook's Textbook of Dermatology.* (2016) 1-55.
3. *Bunker C. B.*: Male Genital Skin Disease. London: Saunders Ltd, (2004)
4. *Husein_El Ahmed H.*: Blisters on the scrotum of an infant. *J Pediatr Child Health.* (2011) *47*, 763-765.
5. *Mounsey S. J., Heelan K., Hughes S. és mtsai.*: Localized genital bullous pemphigoid, *Clin Exper Dermatol.* (2018) *43*, 810-812
6. *Ramezanpour A., Feizi A.*: Localized genital bullous pemphigoid. A case report. *Iranian J Dermatol.* (2011) *14*(2), 71-72.
7. *Vázquez-Osorio I., Salgado-Boquete L., Espandín-Arias M., és mtsai.*: Scrotal bullous pemphigoid in an elderly patient. *Int J of Dermatol.* (2014) *53*, 389-409.
8. *Pardo J., Serna M. R., Mercader P. és mtsai.*: Localized bullous pemphigoid overlying a fistula for hemodialysis. *J Am Acad Dermatol.* (2004) *51*(2suppl), 131-132.
9. *Vermeulen C., Janier M., Panse I. és mtsai.*: Localized bullous pemphigoid induced by thermal burn. *Ann Dermatol Venereol.* (2000) *127*, 720-722.
10. *Lecointe-Boulard C., Domp Martin A., Verneuli L. és mtsai.*: Localized bullous pemphigoid following radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol.* (2000) *127*, 70-72.
11. *Perl S., Rappersberger K., Fodinger D. és mtsai.*: Bullous pemphigoid induced by PUVA therapy. *Dermatology.* (1996) *193*, 245-247.
12. *Parslew R., Verbov J. L.*: Bullous pemphigoid at sites of trauma. *Br J Dermatol.* (1997) *137*, 825-826.
13. *Massa M. C., Freeark R. J., Kang J. S.*: Localized bullous pemphigoid occurring in a surgical wound. *Dermatol Nurs.* (1996) *8*, 101-102.
14. *Vande M., Dominique M., Reilly J. C.*: Bullous pemphigoid at colostomy site: report of a case. *Dis Colon Rectum.* (1997) *40*, 370-371.
15. *Feliciani C., Joly P., Jonkman M. F. és mtsai.*: Bullous pemphigoid. S2 Guideline for diagnosis and treatment On behalf of the European Dermatology Forum (EDF) in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (2017)

Érkezett: 2019. 03. 11.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 19.

A bőrtünetek jelentősége az EGPA (eosinophil granulomatosis polyangiitissel) diagnosztikájában

The significance of cutaneous manifestations in EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)

BELSŐ NÓRA DR.¹, NAGY GÉZA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹,
NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹, SZOLNOKY GYŐZŐ DR., KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2},
BATA ZSUZSA DR.^{1,2}

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szeged¹,
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az ANCA-asszociált vasculitisekben (AAV) gyakran jelentkeznek klinikailag nem specifikus bőrtünetek, melyek a betegség aktivitását jelezhetik. Legnagyobb számban az eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA) betegségben látunk változatos léziókat. A bőrtünetek klinikai szignifikanciájáról és kliniko-pathológiai korrelációjáról kevés adat áll rendelkezésünkre. Három betegünk kapcsán bemutatjuk a bőrgyógyászati eltérések mellett a kísérő egyéb szervi manifesztációkat, illetve tapasztalatainkat a kezelés hatékonyságát illetően. Tapasztalataink alapján úgy gondoljuk, hogy a bőrtüneteket az EGPA-ban korai aktivitási markerként értékelhetjük, de az eltérő klinikai megjelenési formák nem befolyásolják a betegség prognózisát és nem mutatnak korrelációt a betegség súlyosságának mértékével.

Kulcsszavak:

**eosinophil granulomatosis polyangiitissel
– ANCA vasculitis – bőrtünetek**

SUMMARY

In ANCA-associated vasculitis cutaneous manifestations are frequently observed. Although, they show no specific features, they can be associated with the activity of the disease. Various skin lesions are more frequent in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) than in granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA). Data on the clinical significance of cutaneous manifestations and on the clinico-pathological correlations are lacking. In this article we review the cases of three patients diagnosed with EGPA, presenting their clinical manifestations and the efficacy of the therapy. Based on our experience we conclude that cutaneous manifestations can be considered as an early activation marker for EGPA, but the various clinical patterns do not correlate with the prognosis and severity of the disease.

Key words:

**eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
– ANCA vasculitis – cutaneous manifestations**

Az eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA) – korábban Churg-Strauss szindróma, az ANCA asszociált vasculitisek csoportjába tartozik. Ide soroljuk még a granulomatosis polyangiitissel (GPA, korábban Wegener granulomatosis) betegséget és a mikroszkópos polyangiitist is. Mindhárom betegségre jellemző az ANCA pozitivitás mellett a kis és közepes erek nekrotizáló granulomaképződéssel járó vasculitise. Az EGPA diagnózisának felállítása során a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzus Konferencia alapján leírt klasszifikációs kritériumokat használjuk. Klinikailag jellemző a beteg anamnézisében szereplő asthma bron-

chiale, felsőlégúti érintettség, azaz eosinophil gazdag és nekrotizáló granulomatosis gyulladás a légutakban, a perifériás vérben 10%-ot meghaladó eosinophilia és a glomerulonephritis fennállásakor kimutatható ANCA asszociáció. Az American College of Rheumatology ajánlása alapján a fent említett kritériumok mellett kiemelik a neuropathiát (mono- vagy polyneuropathia), illetve a migráló tüdőinfiltrátum jelenlétét. Pathogenezisében szerepet játszik a fokozott B sejt aktiváció és kóros ANCA termelés, a Th2 sejt út-vonal és a citokin rendszer (elsősorban az IL4, 5 és 13) egyensúlyának eltolódása és a perifériásan és szövetekben jelen-

Levelező szerző: Belső Nóra dr.
e-mail: belso.nora@med.u-szeged.hu

lévő eosinophilia is (1). Az ANCA pozitivitást a betegek 30-70%-ban lehet kimutatni (ANCA-MPO), de az ANCA negativitás önmagában még nem zárja ki a betegség fennállását. Fontos megemlíteni, hogy az össz-IgE szint minden betegben magas, nem tisztázott, hogy változása aktivitási markernek tekinthető-e. A betegség kezelése függ a súlyosságától, az enyhébb esetekben elég a steroid monoterápia alkalmazása, míg súlyosabb esetekben masszív immunszuppresszió – steroid-cyclophosphamid kombinált kezelés, esetleg rituximab adása szükséges (2), újabban már célzott biológiai terápia, az IL-5 ellenes antitest, a mepolizumab is elérhető (3).

A fentebb említett kritériumok mellett gyakran kialakulhatnak pneumonia, arthritis, gasztrointesztinális panaszok, neuritis és glomerulitis, valamint változatos bőrtünetek (4). A bőrtünetek a betegek 40-50%-ban jelentkeznek, elsősorban az alsó végtagokon palpabilis purpurák és nodulusok, livedo reticularis, vesiculák, aszeptikus pustulák, urtikák, maculopapulosus erythematosus eruptio – erythema multiforme-szerű tünetek (5).

Klinikánkon az elmúlt 10 év során három EGPA-ban szenvedő beteget kezeltünk. A bevezető bőrtünetek eltérőek voltak: erythema multiforme jellegű tünetek, erythema ala-

pon ülő feszes falú vesiculák, illetve petechiák és purpuriform papulák (1. ábra).

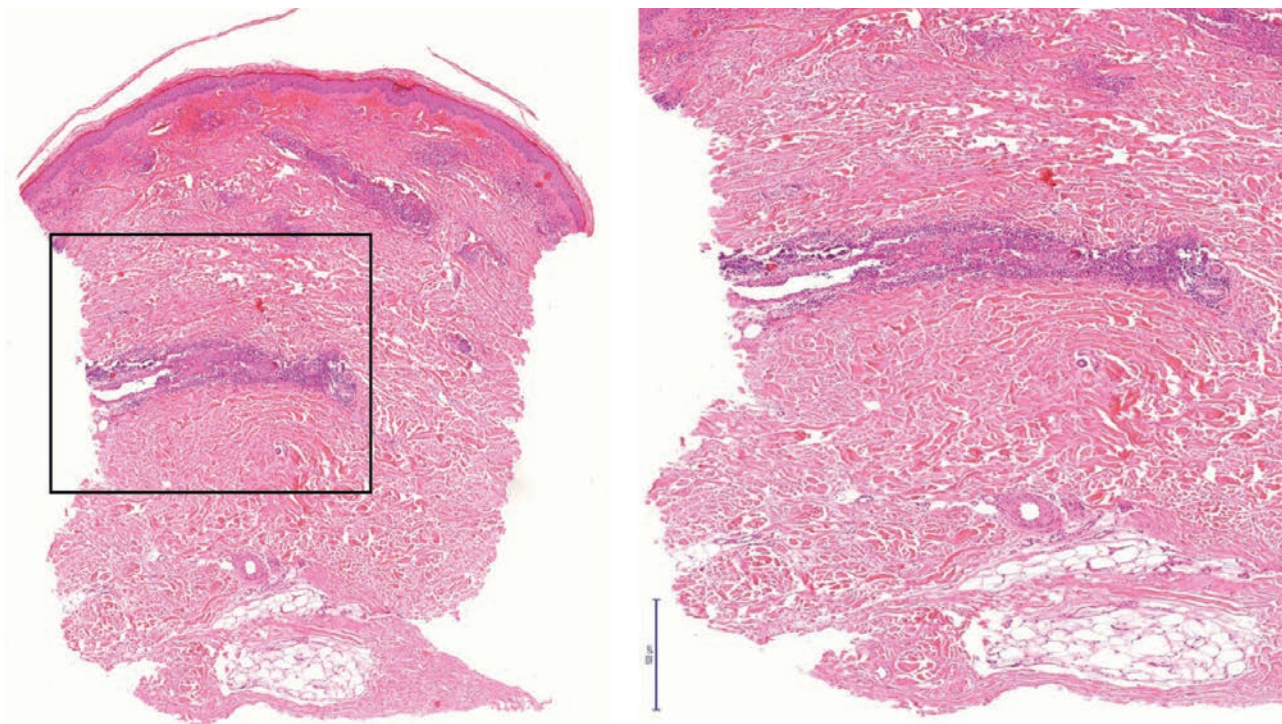
Esetismertetés

Az első betegünknel évek óta ismert volt rhinitis allergica, asthma bronchiale, melyre leukotrien receptor antagonistá gyógyszer (Montelukast) kapott. Gasztrintesztinális panaszai miatt gasztroenterológus kezelte, duodenum biopszia felvetette nutritív allergia lehetőségét. Kifejezett myalgia miatt ENG (elektro-neuromyographia) vizsgálat történt, mely motoros axonvesztéssel járó mononeuropathia multiplex fennállását igazolta. Néhány nappal az ENG-t követően jelentkeztek az alszáron purpuriform papulák. A felvételekor végzett laborvizsgálatok során emelkedett össz-IgE (756 iu/ml), emelkedett CRP: 45,4 mg/l értéket, vérképben 26%-os eosinophiliát detektáltunk, az ANCA-MPO pozitív (>100 U/ml) volt. A klinikai anamnézis és a laborparaméterek alapján erősen felmerült az EGPA fennállásának lehetősége, ezért diagnosztikai célból a bőrtünetekből szövettani vizsgálatra mintát vettünk. Ennek eredménye kifejezett leukocytoclasticus vasculitist (2. ábra) és masszív szöveti eosinophiliát (3. ábra) igazolt, ezek alapján igazolódott, hogy a purpuriform bőrtünetek is az EGPA részjelenségei voltak. Fontos kiemelni, hogy a bőrtünetek és a neurológiai tünetek megjelenése gyakorlatilag egybeesett. Nagy dózisu szisztémás lökés steroid és cyclophosphamid kombinációra (1 ciklus: 3 napig napi 250 mg methylprednisolon i.v., majd a 4. napon 600 mg cyclophosphamid i.v.)



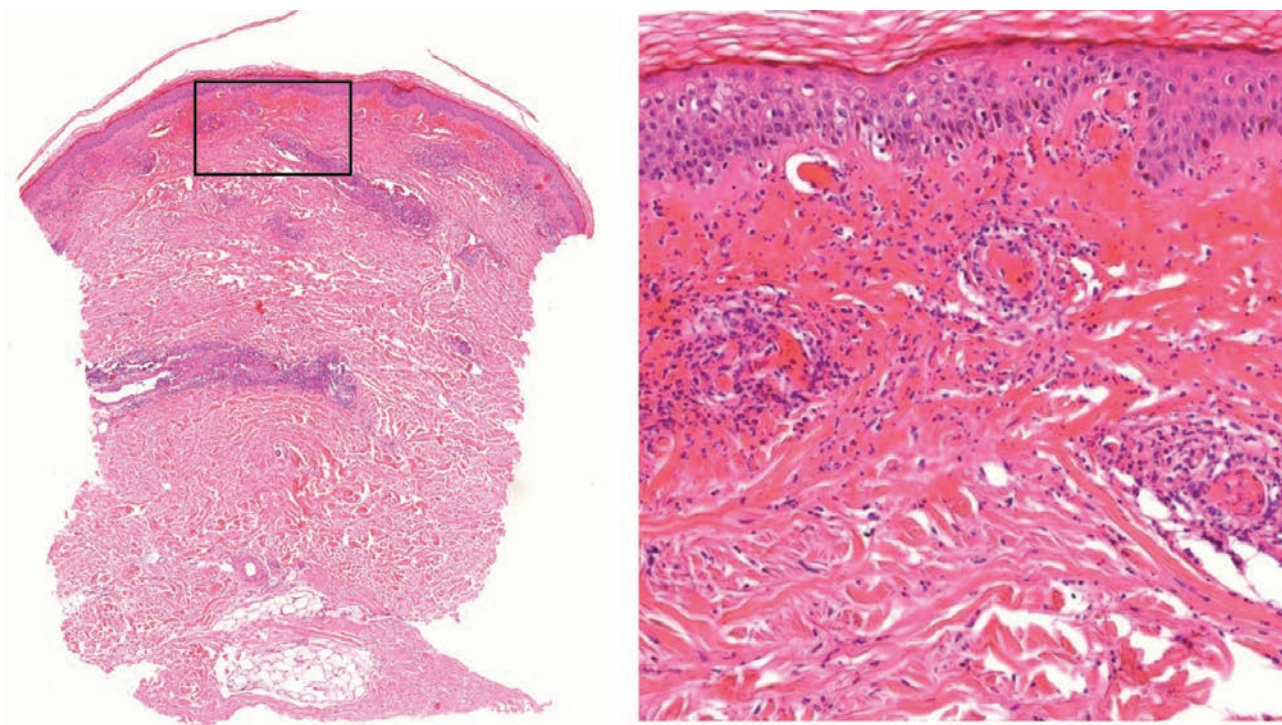
1. ábra

Betegeink bőrtünetei: a beteg hátán látható karéjos, anuláris rajzolatot mutató halvány erythema, a széli részén az apró vesiculák helyén erosio (1.beteg), a lábszárakon purpurák (2. és 3.beteg) és a tenyereken a multiforméra emlékeztető tünetek (3.beteg)



2. ábra

A biopsziás mintában a dermis superficiális és középső zónájában lévő kisereit is érintve leukocytoclasticus vasculitis azonosítható, érfalnecrosis-sal, extravasatióval, fibrinkiválással, környezetében szöveti eosinophilia jeleivel



3. ábra

A granulocytás beszűrődés az értől távolodva diffúz jelleget is öltött. Bár manifeszt granulomatosis jelleget nem detektáltunk, a szöveti kép a klinikai tünetek és diagnosztikus eltérések alapján támogatta EGPA fennállását

a bőrtüneti gyorsan szanálódtak, a neurológiai statusa a havonta alkalmazott összesen 7 ciklus kezelést követően rendeződött. A ciklusok közötti időben 64, majd 32 mg per os methylprednisolon terápian volt. A ciklusok befejezése után napi 150 mg azathioprint állítottunk

be a betegnél, mellyel párhuzamosan csökkentettük a steroid dózisát. Évek óta napi 50 mg azathioprin és másnaponta 4 mg methylprednisolon fenntartó terápian rhinitise, asthmája és gasztrointesztinális panasza egyensúlyban van.

A második beteg anamnézisében ismert volt évek óta fennálló asthma bronchiale, illetve orrpolyposis miatt már számos opus történt. Klinikákon az arc, nyak, hát területén hirtelen jelentkező erythemás plakkok és apró hólyagos bőrtünetek miatt észleltük. Szöveti vizsgálatra mintát vettünk, míg ennek eredményét vártuk, lokális kezelést alkalmaztunk, melyre a beteg bőrtünetei jelentős javulást mutattak, azonban emisszióját követően kifejezett kéz és lábzsibbadás, gyengeség jelentkezett, a beteg szinte járásképtelenné vált. Az ekkor elvégzett laborjaiban 45%-os eosinophiliát, 1229 IU/ml-es össz-IgE értéket és pozitív ANCA-MPO-t (>100 U/ml) detektáltunk. Az ENG vizsgálat motoros axonvesztéssel járó, kevert szenzo-motoros polyneuropathiát írt le. Az elkészült bőrszöveti vizsgálat igazolta az EGPA diagnózisát, a leukocytoclastikus vasculitis mellett az első esethez hasonlóan masszív szöveti eosinophiliát láttunk. Ezt követően a betegnél azonnal elkezdtük a nagy dózisu szisztémás szteroid-cyclophosphamid lőkéskezelését, melyre a beteg jól reagált. A bőrtünetek viszonylag gyorsan, már az első ciklus után rendeződtek, a neurológiai tünetek pedig a 6. ciklus után teljes remisszióba kerültek. A beteg fenntartó terápiája másnaponta 4 mg methylprednisolon évek óta.

A harmadik betegnél hosszabb ideje ismert volt rhinitis, rekuráló sinusitis és kezelt asthma bronchiale, melyre lokálisan alkalmazott salbutamol és szteroid mellett az első esethez hasonlóan ő is leukotrién receptor antagonistá gyógyszerrel szedett. Az akut sinusitisre alkalmazott antibiotikus terápiát követően jelentkeztek erythema multiforme hasonló léziók. A gyanúba jött gyógyszer elvételét és közepes dózisu szisztémás szteroid kezelést követően a beteg bőrtünetei elmúltak. A szteroid leépítését követően egy nappal a lábszárakon palpálható purpurák jelentkeztek, melyekből szöveti vizsgálatra mintát vettünk. A felvételek készült laborvizsgálatokban CRP 99.1mg/l, a szöveti eosinophilia 48%, az össz-IgE 875 IU/ml volt. A klinikai anamnézis alapján itt is felmerült az EGPA fennállásának lehetősége, ezért ANCA meghatározást is végeztünk, mely ANCA-MPO pozitivitást (>100 U/ml) mutatott. A szöveti vizsgálat az előzőekkel megegyezően leukocytoclastikus vasculitist és kifejezett szöveti eosinophiliát írt le. A klinikai anamnézis, laborértékek és a szöveti vizsgálat alapján felállítottuk az EGPA diagnózisát és a klinikai tünetek súlyosságának megfelelően szteroid monoterápiát indítottunk. Két hónappal a bőrtünetek megjelenését követően a jobb kézen a nervus medianusnak megfelelő érzészavara jelentkezett, mely miatt elvégzett ENG kevert szenzo-motoros mononeuritis fennállást igazolta. Mindezek mellett a jobb szem látóterében homályos foltot észlelt a beteg, ezért szemészeti szakvizsgálat történt, mely az EGPA részjelenségeként megjelenő arteria temporalis superficialis vasculitist írta le. A betegnél ekkor kombinált lőkéskezelést és cyclophosphamid terápiára váltottunk. A bőrtünetek már az első kezelés után megszűntek, a neurológiai és szemészeti panaszok 8 ciklus után kerültek remisszióba. Jelenleg a beteg 4 mg fenntartó methylprednisolon terápián van.

Megbeszélés

Az EGPA ritka, ismeretlen etiológiájú krónikus szisztémás vasculitis. Nagyon fontos a betegség progresszivitása miatt a mielőbbi diagnózis felállítása és a leghatásosabb kezelés alkalmazása. Ha a beteg bőrtünetei mellett az anamnézisben szerepel rhinitis allergica és vagy asthma bronchiale, perifériás eosinophilia, emelkedett össz-IgE és ANCA-MPO pozitívítás, feltétlenül gondolnunk kell az EGPA fennállására. Mi bőrgyógyászok szerencsések vagyunk, mert bár a betegségben jelentkező bőrtünetek nem specifikusak, a szöveti vizsgálatok hozzásegítenek a diagnózis felállításához.

A gyógyszerek között felmerült a leukotrién receptor antagonistá provokáló szerepe. Több esettanulmány is van az irodalomban, azonban az összefüggés a mai napig sem egyértelmű, a lehetséges pathomechanizmus sem tisztázott (6),(7). Mindazonáltal két betegünkön is szerepel az anamnézisben a leukotrién receptor antagonistá szedése.

Az EGPA alapvetően Th2 mediált betegség, emelkedett interleukin (IL4, 5, 13) szintekkel. A szöveti károsodásban fontos szerepet játszik a kóros ANCA jelenléte és a következményes neutrophil aktiváció (8). Az újabb irodalmi adatok a fokozott IL-17A termelődésre is felhívják a figyelmet, ami a granuloma képződésében szerepet játszhat (9).

A bőrtünetek leggyakrabban purpurák, nodulusok, urtikariform léziók, szegmentális oedema és livedo formájában jelentkeznek (10). Frumholtz és munkatársai vizsgálták a bőrtünetek és a betegség klinikó-pathológiai lefolyása közötti kapcsolatot. Eredményeik szerint EGPA-ban jelentkeznek leggyakrabban a bőrtünetek a három ANCA asszociált vasculitis közül (EGPA, GPA, MPA), bár ezek nem specifikusak, megjelenésük mégis a betegség aktivitásával függhet össze. GPA-ban a bőrtünetek jelenléte mellett a betegség prognózisa rosszabb volt, EGPA-ban ez az eltérés nem bizonyult szignifikánsnak. EGPA-ban és GPA-ban a bőrtünetek vasculitis jellegű fenotípust mutattak, a szöveti vizsgálat azonban egyértelműen elkülöníti a két betegséget, GPA-ban a granulomaképződés, EGPA-ban az eosinophilia a karakterisztikus. Mindkét betegségben a bőrtünetek gyakrabban társultak alveolaris haemorrhagiával és gastrointestinalis érintettséggel, GPA fennállása esetén azonban gyakran jelentkezett emellett vese és cardiovascularis érintettség is. Míg GPA-ban nem volt relevancia a bőrtünetek és az ANCA pozitívítás között, EGPA-ban a bőrtünetek fennállása esetén szignifikánsan magasabb volt az ANCA pozitív betegek száma (93.3 vs 57.1%). A klinikó-hisztópatológiai korrelációs vizsgálatok alapján a vasculitis és granuloma képződés a bőr lézió típusától függ. Az ér körüli eosinophilben gazdag gyulladás gyakoribb a purpurákban és nodulusokban mint más léziókban, az extravascularis granulomaképződés inkább a nodulusokból, papulákból és urtikákból vett mintákban látható (11). Az EGPA-s betegek 47%-ban nem jelentkeznek bőrtünetek, a maradék 53%-ban jelentkező bőrtünetek nem specifikusak, ezért gyakran más betegség fennállása merül fel és nem is történik ezekből a léziókból mintavétel. Ilyenkor különösen fontos a beteg társbetegségeinek figyelembe vétele, ami az EGPA lehetséges fennállását valószínűsíti.

Következtetés

Tapasztalataink szerint bár mindegyik betegünkön jelentkeztek előzetesen kevésbé súlyos, de rekuráló rhinitisek, sinusitisek és asthma bronchiale, a bőrtünetek megjelenése egybe esett a betegség súlyosbodásával, a megjelenő demyelinizációval és axonvesztéssel járó idegrendszeri tünetek kialakulásával, jelezve az immunfolyamat fellobbanását. Ekkor a perifériás vérben 10%-ot meghaladó eosinophilia, magas ANCA-MPO szint és a szövettannal leírt kifejezett eosinophil infiltrációval járó leukocytoclastikus vasculitis mindhárom esetben egyértelműen igazolta az EGPA fennállását. Eseteinknél a három különböző típusú bőrtünetet minden esetben neuropathia kísérte, mely 6-8 ciklus szteroid-cyclophosphamid lőkéskezelést követően mutatott jelentős javulást. A betegségben jelentkező mononeuritis masszív immunszuppresszív terápiát igényel és ez a panasz javul a leg-

lassabban. Az ENG vizsgálat mindhárom esetben szenzomotoros polynaupathiat írt le, mely a remisszió eléréséig dominálta a betegséget. Az alkalmazott szisztémás nagy dózisu steroid-cyclophosphamid lökésterápiára eseteinkben a klinikai tünetek javulása mellett az ANCA-MPO szint normalizálódott, a betegek össz-IgE szintje jelentősen csökkent, eosinophiliájuk megszűnt, sugallva azt, hogy ezek a laborparaméterek a betegség aktivitását jelezhetik. Mindhárom betegünk fenntartó terápián évek óta egyensúlyban van, nincs ANCA pozitivitásuk és eosinophiliájuk, de az össz-IgE szintjük változó mértékű.

IRODALOM

1. *Vaglio A., Buzio C., Zwerina J.*: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. (2013) *68*(3), 261–73.
2. *Moosig F., Holle J.*: [Current treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)]. *Z Rheumatol*. (2019 Jan) 00393-018-0580-9
3. *Faverio P., Bonaiti G., Bini F. és mtsai.*: Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag*. (2018) *14*, 2385–96.
4. *Chakraborty R. K., Aeddula N. R.*: Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatosis). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; (2018) [cited 2019 Feb 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/>
5. *Marzano A. V., Raimondo M. G., Berti E. és mtsai.*: Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. (2017 Dec);*53*(3):428–38.
6. *Man M. A., Alexandrescu D., Pop M. és mtsai.*: Churg Strauss syndrome associated with montelukast—case report. *Pneumol Buchar Rom*. (2012 Jun) *61*(2), 113–6.
7. *Uyar M., Elbek O., Bakir K. és mtsai.*: Churg-Strauss syndrome related to montelukast. *Tuberk Ve Toraks*. (2012) *60*(1), 56–8.
8. *Tsurikisawa N., Oshikata C., Watanabe M. és mtsai.*: Innate immune response reflects disease activity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. (2018 Oct) *48*(10), 1305–16.
9. *Tsurikisawa N., Oshikata C., Tsuburai T. és mtsai.*: Th17 cells reflect colon submucosal pathologic changes in active eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMC Immunol*. (2015 Dec 29) *16*, 75.
10. *Chen K-R.* Skin involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. (2013 Oct) *17*(5), 676–82.
11. *Frumholtz L., Laurent-Roussel S., Aumaître O. és mtsai.*: Clinical and pathological significance of cutaneous manifestations in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev*. (2017 Nov) *16*(11), 1138–46.

Érkezett: 2019. 03. 11.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 18.

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.

Új diagnosztikai és kezelési eljárások a dermatoonkológiában

New diagnostic methods and treatment options in dermatooncology

BALTÁS ESZTER DR.¹, KIS ERIKA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN DR.¹,
VARGA ANITA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.^{1,2}, OLÁH JUDIT DR.^{1,3}
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és
Allergológiai Klinika, Szeged¹,
Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Dermatoonkológiai Ambulancia,
Gyula²,
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika,
Szeged³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a 25 éve Dobozy Attila akadémikus úr kezdeményezésére megalakult onkodermatológiai munkacsoport által kezelt kórképek új diagnosztikai és kezelési lehetőségeit. Az általános diagnosztikai és kezelési elvek mellett bemutatják a módszerek és a készítmények jellemzőit, röviden jellemzik terápiás hatékonyságukat és saját tapasztalataikat.

Kulcsszavak:
konfokális mikroszkópia – célzott kezelés
– immunterápia – elektrokemoterápia

SUMMARY

The authors provide an overview of the novel diagnostic and treatment methods used in the dermatooncology unit, which was initiated 25 years ago by Attila Dobozy academician. Besides the general principles of the diagnostic and therapeutic interventions, they present shortly their efficacy and their own experiences.

Key words:
confocal microscopy – target therapy – immunotherapy – electrochemotherapy

Óriási fejlődésen esett át a bőrgyógyászati onkológia mind a kórismezés, mind a terápia vonatkozásában az elmúlt két évtizedben. Klinikánk fő erőssége, hogy élenjár az innovatív diagnosztikus és kezelési eljárások fejlesztésében és hazai elterjesztésében. Fontosnak tartjuk a bőrdaganatok prevenciójában különböző szintjén való aktív részvételt, melynek fémjele, hogy munkacsoportunk kezdeményezéseként indult el a napjainkra hagyománnyá vált Országos Melanoma Nap. A melanoma korai felismerését befolyásoló tényezők felderítésével kapcsolatosan több hazai és nemzetközi vizsgálatban vettünk részt (1, 2). A digitális dermatoszkópia megismertetésével és a posztgraduális oktatásban való felhasználásával nagy lépést tettünk előre a melanoma korai felismerésében. Az utóbbi évek jelentős haladásaként értékelhető, hogy részt vállaltunk az elektromos impedancia mérésén alapuló bőrdaganat diagnosztikus módszer fejlesztésében és bevezettük az *in vivo* konfokális mikroszkópiát a pigmentált léziók differenciál diagnosztikájában. A személyre szabott kezelés megvalósítása érdekében elsők közt alkalmaztuk Ma-

gyarországon a molekuláris genetikai analízist az áttétes melanomás betegek terápiájának megválasztásában és a melanomás családoknál a háttérben fennálló ivarsejtvonalbeli mutációk felderítésében.

Az elmúlt tíz évben paradigmaváltás következett be számos daganat, köztük a bőrdaganatok különböző szövettani típusainak kezelésében is. A molekulárisan célzott és az immunterápiák egyaránt megjelentek a melanocyter és a hámeredetű daganatok kezelésében is, hatásukra jelentősen megnőtt a páciensek minőségi élethossza. A korábban palliatív eljárásként számontartott elektrokemoterápia klinikánk terápiás palettáján szerepelt elsőként az országban. Munkacsoportunk nemcsak a módszer hazai elterjesztésében töltött be jelentős szerepet, hanem az indikációs körének bővítésében is. A melanoma mellett az egyéb hámeredetű tumorok kezelése is kihívást jelent a maroknyi dermatoonkológus számára. A precancerosisek fotodinámiai kezelését, mellyel hatékonyan csökkenthető, illetve késleltethető az invazív hámdaganatok kialakulása, elsőként alkalmaztuk hazánkban.

Levelező szerző: Baltás Eszter dr.
e-mail: baltas.eszter@med.u-szeged.hu

Jelen rövid összefoglalónk célkitűzése bemutatni, hogy a Dobozy Attila akadémikus úr kezdeményezésére megalakult 25 éves onkodermatológiai munkacsoportunk a tőle kapott szellemiség jegyében végzi mindennapi munkáját.

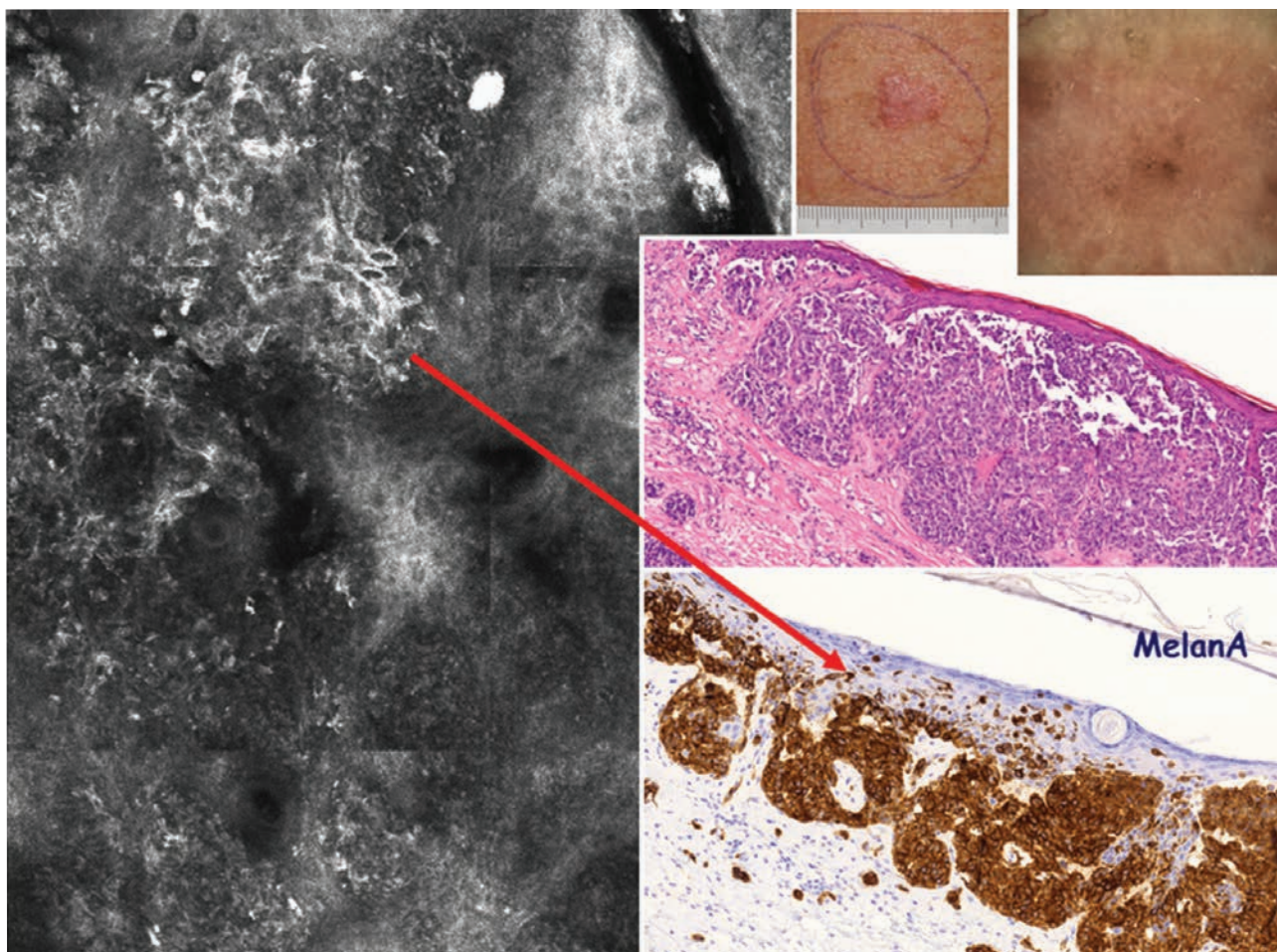
Diagnosztikus újdonságok a klinikumban és a dermatopatológiában

A bőrdaganatok diagnózisában, csakúgy mint az elmúlt több, mint másfél évszázadban, változatlanul a szövettani vizsgálat az “arany standard”. A klinikai diagnosztikában megjelenő új, *in vivo* módszerekkel is a szövettani vizsgálathoz hasonló, azzal összevethető képalkotásra nyílik lehetőség. Ezek használatával a klinikai diagnózis pontosabbá, a kezelés (akár sebészi, akár nem-invazív) tervezhetővé válik.

Ilyen módszer a reflektív módú *in vivo* konfokális mikroszkópia (RCM), mely 2011 óta működik klinikánkon. Az RCM során a bőrfelszínen lévő képletekről a bőrből visszavert, fókuszált infravörös közeli látható fény segítségével lehet horizontális, a dermatoszkópos és a szövettani morfológiával összevethető digitális képeket alkotni. A vizsgálattal

sok esetben el lehet dönteni, hogy milyen eredetű daganattal állunk szemben. Amikor lehetőség van nem-invazív kezelésre, a konfokális mikroszkópia a diagnosztikára, követezésre is megfelelő módszer, így ez is nem-invazív módon történhet (3, 4). Eddig mintegy 1000 vizsgálatot végeztünk klinikánkon konfokális mikroszkóppal, elsősorban daganatos, leggyakrabban melanocytás bőrelváltozások esetében. Itt a differenciál diagnosztikában nyújt nagy segítséget az RCM (1. ábra).

Eközben a klasszikus szövettani mikroszkópos módszerek egyrészt megőrizték diagnosztikus jelentőségüket, másrészt folyamatosan újabb, speciális eljárások társultak hozzájuk. Ilyen az egyre bővülő immunhisztokémiai markerek tárháza és a molekuláris patológia. A nemzetközi, multicentrikus vizsgálatoknak köszönhetően így a klasszikus morfológiai jellemzők prognosztikai jelentősége is folyamatosan változik (5). Ennek megfelelően melanoma esetében is a nemzetközi ajánlások alapján az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. kiadásában megadott pTNM besorolást alkalmazzuk 2018 eleje óta (6). A morfológiai és diagnosztikus módszerek egymásra épülve biztosítják a klinikai diagnózist, a stádium besoroláshoz nélkülözhetetlen szövettani



1. ábra

84 éves, többszörös melanomában szenvedő férfibeteg hátán új, regresszív superficialisan terjedő melanoma malignum (pT2a) klinikai, dermatoszkópos, konfokális mikroszkópos és szövettani (HE és MelanA festés) képe. A konfokális képen az atypusos sejtek és szerkezet megfelel a szövettanban látott pagetoid terjedésnek és szabálytalan struktúrájának

paramétereket, illetve a kezelés meghatározásához szükséges molekuláris patológiai adatokat. Az előrehaladott vagy disszeminált melanoma malignum os betegek esetében alkalmazandó BRAF-gátló kezelés alapfeltétele az eltávolított tumorból elvégzett BRAFV600E mutáció kimutatása és a melanoma egyéb driver mutációi, így az NRAS, c-kit, GNAQ is vizsgálhatók új generációs génszekvenálási eljárással. Az elmúlt évek új molekuláris eredményei alapján a rutin patológiai diagnosztika több olyan szöveti markerrel (pl. p16, BAP1, β catenin) bővült, amelyek immunhisztokémiai kimutatásával pontosabb entitás besorolás lehetséges, továbbá a mutált BRAFV600E protein szöveti vizsgálatára is lehetőség nyílik immunhisztokémiai módszerrel.

Újdonságok a bőrdaganatok kezelésében

Célzott kezelés melanomában és basalsejtes carcinomában

A jelátviteli útvonalakat megcélzó terápiák nagy áttörést jelentettek a melanoma és a basalsejtes carcinoma kezelésében egyaránt. Lokálisan előrehaladott és metasztatikus melanoma esetében a Ras-Raf-Mek jelátviteli útvonalat célzó

gyógyszerek 2014 óta elérhetőek betegeink számára. A BRAF gátlókat eleinte monoterápiában alkalmaztuk, később MEK gátlóval kiegészítve. A kombinációval gyors tumorválaszt észleltünk a betegek nagy részénél, tolerálható mellékhatások mellett (2. ábra). A kezelés indítása előtt a kivizsgálási protokollunk részét képezi a szemészeti és a kardiológiai szakvizsgálat. Túlélési adatok vonatkozásában az irodalmi adatokkal egybehangzóan kedvező tapasztalatokat szereztünk. Megfigyelésünk alapján talán a központi idegrendszer érintettségében szenvedő betegeink azok, akiknél az eredmények a legszerényebbek. A célzott kezelések tekintetében a következő mérőszámok az immunterápiával történő kombinált alkalmazás és az adjuváns kezelés, melyek adására jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok formájában van lehetőségünk (7, 8). A melanoma kezelése során változatlanul nagy kihívást jelent az NRAS-, és a c-kit mutációt hordozó melanomák célzott kezelése, tekintettel arra, hogy az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei alapján ezen melanoma típusokban új gyógyszer nem került még törzskönyvezésre. A célzott kezelések vonatkozásában a kutatások középpontjában a gyógyszerekkel szembeni rezisztencia kialakulásához vezető mechanizmusok megismerése és gátlása, új molekulák fejlesztése (encorafenib, binimetinib) és az immunterápiá-



2. ábra

67 éves IV-es stádiumú melanomában szenvedő férfibeteg axilláris metasztázisa BRAF+MEK gátló kezelés előtt és a kezelés 2. hónapjában

val történő kombinált alkalmazás optimalizálása áll. További megválaszolóra váró kérdés, hogy komplett remisszió elérését követően meddig javasolt adni a célzott terápiát (9).

A lokálisan előrehaladott, bőrt, lágyszövet- és izomszöveteket roncsoló basaliomák esetén nem ritkán már sebészileg vagy sugárterápiával sem állítható meg a tumor progressziója. Ilyen esetekre és az extrém ritkán előforduló metasztatikus basalioma kezelésére forradalmi változást hoztak az elmúlt évtizedben megjelent, hedgehog jelátviteli útvonalat gátló gyógyszerek, a vismodegib, illetve a sonidegib (10). Mind a Gorlin-Goltz szindrómában, mely multiplex basaliomák megjelenéséhez vezet, mind pedig a sporadikus basaliomák patogenezisében a patched 1 (PTCH-1) gén mutációja révén központi szerepet kap a hedgehog jelátviteli út (11). A vismodegib és a sonidegib igen potens és szelektív gátlók, melyek az útvonal jelátalakítóját, a Smoothened fehérjét (SMO) célozzák meg (12). A célzott kezelésekkkel kb. a betegek felénél látványos tumorválaszt lehet elérni, mely a betegek életminőségét nagyban javítja. Klinikánkon a vismodegibbel szerzett tapasztalatok alapján elmondható, hogy a kezelés elfogadhatóan tolerálható. A gyógyszer nemkívánt hatásai közül az izomspasmus, ízérzészavar, étvágytalanság, fogyás és alopecia a leginkább kiemelendők. Fontos tudni a gyógyszer teratogén hatásáról, melyről a betegeket körültekintően tájékoztatni kell. Az előrehaladott basalioma target terápiáját, mint minden más onkológiai kezelést, csak multidiszciplináris onkoteam döntése alapján adhatjuk.

Immunterápia

Az elmúlt években jelentős előrelépést hozott az immunonkológiai szerek alkalmazása az irrezekábilis vagy metasztatikus melanoma kezelésében. Ebbe a csoportba számos szer tartozik, melyek közül legtöbb tapasztalatunk a CTLA4 gátló ipilimumab, a PD1 gátló nivolumab és pembrolizumab, valamint egy onkolitikus vírus, a talimogene-laherparepvec (T-VEC) kezelésekkkel született. A PD-L1 gátló atezolizumab és avelumab más szolid daganat kezelésében rutinszerűen használatos, saját gyakorlatunkban a közelmúltban kezdtük őket alkalmazni.

Az immunonkológiai gyógyszerek alkalmazásával jelentősen nőtt az áttétes melanomás betegek túlélése és életmi-

nőségükben is nagymértékű javulás következett be. Teljesen új megközelítést jelent az onkológiában az immunellenőrző pontok gátlószereinek alkalmazása, melyek a beteg saját immunrendszerének megerősítésén keresztül, T-sejt aktiváció révén fejtik ki hatásukat. Az immunonkológiai szerek fejlesztése és használata, hála a melanoma jelentős immunogenitásának, legkorábban áttétes melanómában valósult meg. A fenti szerek közül elsőként a CTLA4 gátló ipilimumabot vezették be, melynek hatására a T-sejtek felszabadulnak a gátlás alól, és így képesek lesznek a daganatsejtek elpusztítására. A válaszadási ráta alacsony (11-15%), azonban a legtöbb esetben hosszú ideig fennáll. Hatásmechanizmusából adódóan a kezelésnek autoimmun mellékhatásai lehetnek (10-11%), melyek közül tapasztalataink alapján talán a legsúlyosabb tüneteket az autoimmun colitis okozza, de bármely más szervet is érinthet az immunmediált gyulladás (pl. máj, vese, pajzsmirigy, agyalapi mirigy stb). Kezelésük multidiszciplináris team szoros együttműködését teszi szükségessé. A nemkívánatos események kezelésében elsődleges szerepet kap a szisztémás szteroid, melyet speciális esetben egyéb immunszuppresszív szerekkel is kiegészíteni kényszerülünk.

A másik nagy immunonkológiai gyógyszer csoport a PD1 gátlók, melyek magasabb válaszadási rátával (akár 40%) bírnak, és mellékhatás profiljuk is kedvezőbb. Ezen készítményeket napjainkban a melanoma adjuváns kezelésében is alkalmazzuk. Ezek a szerek szintén a T-sejteken hatnak, ligandumuk a PD-L1, mely a daganatsejteken fejeződik ki. Tapasztalataink alapján a kezelést a betegek jól tolerálják, de immunmediálta nemkívánatos eseményekkel itt is kell számolnunk, amelyek azonban jóval ritkábban és enyhébb formában fordulnak el, mint az ipilimumabnál. Leggyakrabban ezek a reakciók a pajzsmirigyet és a tüdőt érinthetik, azonban okozhatnak bőrtüneteket is (13, 14). A fenti immunonkológiai készítményeket egymással kombinálva (ipilimumab+nivolumab) néhány betegnél adtuk. A kombináció növeli a válaszadási rátát valamint az össz- és a progressziómentes túlélést, azonban nőhet az adverz reakciók gyakorisága, így kizárólag jó általános állapotú és megfelelően együttműködő betegeknél alkalmazható (15).

A PD1 gátlók egyéb daganatellenes kezelésekkkel is kombinálhatóak, melyekkel egyre több irodalmi adat és sa-



3. ábra

60 éves nőbeteg pectoralis izomzattal összefüggő axillaris amelanotikus melanoma metasztázisa 30 pembrolizumab infúzió adása előtt és után. A PD1-gátló előtt radio- és ciszplatin+DTIC terápiában részesült

ját tapasztalat is született (3.a., b. ábra). Kedvező eredményt értünk el klinikánkon a PD1 gátlók elektrokemoterápiával illetve radioterápiával történő kombinálásával.

Szót kell ejteni az újdonságok között a fent már említett onkolitikus vírus vakcináról, a T-VEC-ről, melynek alapja egy módosított herpes simplex vírus, amit a cutan, subcutan és nyirokcsomó metasztázisok esetén intratumorálisan beadva alkalmazhatunk melanomás betegeken. Lokális hatása mellett T-sejt mediálta immunválaszon keresztül szisztémás hatása is van. Klinikai vizsgálatok keretén belül monoterápiában és más immunterápiával együtt adva kedvező eredményeket kaptunk.

Autológ tumorinfiltráló sejtek szisztémás alkalmazásával klinikai vizsgálat keretében szereztünk tapasztalatot IV-es stádiumú, korábban számos más kezelésben is részesült melanomás betegeknél.

A melanomán kívül a PD1 illetve a PD-L1 gátlószer alkalmazásával más bőrgyógyászati daganatokban, így Merkel sejtes carcinomában és a bőrből kiinduló laphámrák bizonyos formáiban is előrelépés történt, melyekkel egyelőre kezdeti, de mindenképpen biztató tapasztalataink vannak.

Elektrokemoterápia

Az elektrokemoterápia (ECT) hazai bevezetése a Szege-di Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Kli-

nikáján történt 2007-ben (16). Az új módszer a szolid tumorok helyi kezelésére alkalmas eljárás, melynek klinikai hatása különféle szövettani típusú tumorok kezelésében bizonyított. Alapja az elektroporáció, mely a helyileg leadott rövid, intenzív elektromos impulzusok hatására átmenetileg megnöveli a sejtmembrán áteresztőképességét, lehetőséget teremtve olyan gyógyszerek, pl. kemoterapeutikumok sejtbe jutásának, melyek egyébként csak korlátozottan vagy egyáltalán nem tudnak átjutni a membránon. Amint az impulzus leadása megszűnik, a membrán újra átjárhatatlanná válik e szerek számára, vagyis a gyógyszer „csapdába esik” a sejtben, így megnő a kemoterapeutikum intracelluláris koncentrációja és következképpen citotoxikus hatása. A kemoterápiás szert ezért olyan kis mennyiségben szükséges csak beadni, aminek elektroporáció nélkül nincs, vagy minimális hatása van a tumor növekedésére, így a jelentős mellékhatások elkerülhetők.

Klinikánkon csaknem 2000 tumoron végeztünk ECT kezelést palliatív vagy kuratív céllal különböző szövettani típusokban: melanoma malignum, emlő carcinoma cutan metasztázisai, basalioma, laphámcarcinoma (4a., b. ábra), angiosarcoma, malignus schwannoma, Merkel sejtes carcinoma, epitheloid sarcoma, Kaposi sarcoma. Az összes kezelt daganatot figyelembe véve az objektív tumorválasz 79,4% volt, teljes remissziót 49,4%-ban értünk el, hasonlóan az irodalomban közölt eredményekhez. Az eljárás elterjedésével az



4. ábra

75 éves nőbeteg hám eredetű tumorai egyetlen elektrokemoterápiás kezelés előtt és a kezelést követően 60 nappal

indikációs területre vonatkozó evidenciák egyre szaporodnak, így míg korábban általában **palliatív** kezelésként alkalmaztuk az életminőség javítására, ma már **neoadjuváns** kezelésként sebészeti beavatkozások előtt is végezzük bizonyos esetekben szerv vagy funkció megtartó céllal. **Kuratív** céllal főként a kiemelkedően magas tumor választ adó basaliomák (CR:88,6 OR:100) és Kaposi sarcoma (CR:74,8, OR:100), valamint in transit melanoma metasztázisok kezelésében alkalmazzuk (17). Jól alkalmazható korábban besugárzott területen, és beszámoltak az eljárás **vérzésesillapító** hatásáról is. A kezelés során kiváltott általános tumor ellenes immunválasz miatt jelenleg intenzív kutatások folynak az ECT immunterápiával történő kombinációja irányában (18). Az ECT-vel elért sikeres kezelések és az irodalmi adatok alapján bővítettük az ECT indikációs területét a genodermatosisokkal járó multiplex tumorok kezelésére Brooke-Spiegler és Gorlin-Goltz szindrómában, valamint xeroderma pigmentosumban elsőként alkalmaztuk az eljárást (19, 20). Szemhéji lokalizációban lévő irrezekábilis basaliomák esetén is sikeresnek bizonyult a módszer.

IRODALOM

1. *Petrovszki I., Csányi I., Szűcs M. és mtsai.*: Factors influencing early detection of malignant melanoma. *Orv Hetil.* (2016) 157(51), 2028-2033.
2. *Dessinioti C., Geller A. C., Stergiopoulou A., Swetter S. M., Baltas E. és mtsai.*: Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. *JAMA Dermatol.* (2018) 154(5), 544-553.
3. *Hofmann-Wellenhof R., Pellacani G., Malvehy J., Soyer H. P. (Eds.)*: Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2012)
4. *Que S. K. T., Grant-Kels J. M., Longo C., Pellacani G.*: Basics of Confocal Microscopy and the Complexity of Diagnosing Skin Tumors. *New Imaging Tools in Clinical Practice, Diagnostic Workflows, Cost-Estimate, and New Trends. Dermatol Clin.* (2016) 34, 367–375.
5. *Elder D. E., Massi D., Scolyer R., Willemze R.*: WHO classification of Skin Tumours. Fourth Edition. Volume 11. (2018)
6. *Gershenwald J. E. és mtsai.*: Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Cancer J Clin* (2017) 67, 472–492.
7. *Wargo J. A., Cooper Z. A., Flaherty K. T.*: Universes collide: combining immunotherapy with targeted therapy for cancer. *Cancer Discov* (2014) 4(12), 1377-1386.
8. *Hauschild A., Santinami M. és mtsai.*: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. (2017) 377(19), 1813-1823.
9. *Lengyel Zs., Baltás E., Gyulai R.*: Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében. *BVSZ* (2017) 93 (4), 179-184.
10. *Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. és mtsai.*: Efficacy and safety in advanced basal cell carcinoma. *N Eng J Med.* (2012) 366(23), 2171-2179.
11. *Otsuka A., Levesque M. P., Dummer R. és mtsai.*: Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. *J of Derm Sci* (2015) 78(2), 95-100.
12. *Migden M. R., Guminski A., Gutzmer R. és mtsai.*: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2015) 16(6), 716-728.
13. *Possick J. D.*: Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapy for Malignancy. *Clin Chest Med.* (2017) 38(2), 223-232.
14. *González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D.*: Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA): Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* (2016) 21(7), 804-16.
15. *Hassel J. C., Heinzerling L., Aberle J. és mtsai.*: Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev.* (2017) 57, 36-49.
16. *Kis E., Olah J., Ocsai H. és mtsai.*: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatologic Surgery.* (2011) 37(6), 816-824.
17. *Mali B., Jarm T., Snoj M. és mtsai.*: Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* (2013) 39, 4–16.
18. *Goggins C. A., Khachemoune és mtsai.*: The use of electrochemotherapy in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: a focused review. *Int J Dermatol.* (2018) doi: 10.1111/ijd.14314.
19. *Kis E., Baltás E., Kinyó A. és mtsai.*: Successful Treatment of Multiple Basaliomas with Bleomycin-based Electrochemotherapy: A Case Series of Three Patients with Gorlin-Goltz Syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2012) 92(6), 648-51.
20. *Baltas E., Kis E., Nagy N., Sohar N. és mtsai.*: Electrochemotherapy for Non-melanoma Skin Cancer in a Child with Xeroderma Pigmentosum-C. *Acta Dermato-Venereologica* (2017) 97(8), 962-964.

Érkezett: 2019. 03. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 20.

Új terápiás lehetőségek a gyulladásos bőrbetegségek kezelésében

Novel treatment options in immune-mediated inflammatory skin diseases

KUI RÓBERT DR., PASCHALI EKATERINE DR., KOVÁCS RÉKA DR.,
GAÁL MAGDOLNA DR., BALTÁS ESZTER DR., KEMÉNY LAJOS DR.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és
Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a psoriasis vulgaris és a hidradenitis suppurativa új kezelési lehetőségeit. Az általános kezelési elvek leírását követően részletesen bemutatják a két betegség kezelésében jelenleg elérhető készítmények jellemzőit, terápiás hatékonyságát, valamint a mindennapi klinikai gyakorlatban való alkalmazását.

Kulcsszavak:
psoriasis – hidradenitis suppurativa
– biológiai terápia

SUMMARY

The authors provide an overview of novel treatment possibilities in psoriasis and hidradenitis suppurativa. After a discussion of general principles they present detailed descriptions of the currently available therapeutics regarding their efficacy and their application in an everyday clinical setting.

Key words:
psoriasis – hidradenitis suppurativa
– biological therapy

Az immunmediált inflammatorikus betegségek (immune-mediated inflammatory disease, IMID) csoportja olyan, részben még tisztázatlan etiológiájú, betegségeket foglal magába, amelyek közös pontja az immunrendszer bizonyos elemeinek kóros túlműködése, és az ebből fakadó szöveti károsodás, gyulladás. Habár ezek a betegségek klinikailag meglehetősen heterogén csoportot alkotnak, patomechanizmusukban számos közös ponton átfedést mutatnak. Ezek többek között bizonyos proinflammatorikus citokinek (pl. IL-17, TNF- α) túltermelődése, és az adott citokin által vezérelt gyulladásos szövetkárosodás. A legmeggyőzőbb bizonyíték a klinikailag heterogén betegségek közös patogenetikai pontjára a TNF-gátló biológiai terápiák szerteágazó hatékonysága. Az infliximab és az adalimumab egyaránt hatékonyan bizonyult psoriasis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoietica ill. a gyulladásos bélbetegségek kezelésében, és sok egyéb más kórkép esetén is számoltak már be eredményes alkalmazásukról (1, 2).

Definitív kezelési lehetőségek hiányában az immunmediált inflammatorikus betegségek kezelési céljai azonosak: a szöveti gyulladás gyors kontrollja, a következményes szöveti károsodás megelőzése, hosszú távú remisszió elérése,

és ezáltal a betegek életminőségének javítása (1). Mivel ezek a célok a hagyományos szisztémás kezelésekkal sokszor nem megvalósíthatóak, szükségessé vált új terápiák kifejlesztése. A célzott biológiai terápiák forradalmi áttörést hoztak ezen betegségek kezelésében, és bevezetésük óta töretlenül emelkedik a kezelt betegek száma, és a szerek indikációs köre egyaránt. Közleményünkben a betegek életminőségére talán legnagyobb negatív hatást gyakorló, két immunmediált bőrbetegség a psoriasis és a hidradenitis suppurativa új célzott terápiás lehetőségeit mutatjuk be.

Új terápiás lehetőségek a psoriasis kezelésében

A psoriasisos gyulladás kialakulásában az immunrendszer számos sejtje és citokinje működik közre. Jelenlegi tudásunk szerint három kulcsfontosságú citokin hatásának blokkolásával érhetünk el biztonságos terápiás hatást pikkelysömör és arthritis psoriatica terápiája esetén: a TNF- α , az interleukin-23 (IL-23), valamint az interleukin-17 (IL-17) gátlásával.

Levelező szerző: Kui Róbert dr.
e-mail: kui.robort@med.u-szeged.hu

TNF- α gátlók

Plakkos psoriasis kezelésére elérhető TNF-gátló szerek Magyarországon jelenleg az infliximab, az adalimumab, az etanercept és a certolizumab pegol. Az infliximab egy egér/humán kiméra IgG1 κ antitest, mely az egér antitest variábilis és a humán immunglobulin konstans régiójának összekapcsolásával jön létre. A certolizumab pegol egy humanizált antitest Fab fragmentum és a polietilén-glikol konjugátuma. Az adalimumab egy teljesen humán IgG1 κ antitest. Mindhárom molekula nagy affinitással kötődik a szolúbilis és a membránhoz kötött TNF- α molekulához. Az etanercept egy dimer fúziós protein, mely két humán p75 TNF receptorból és egy humán IgG1 Fc doménből áll. A többi TNF- α blokkoló szerrel szemben az etanercept szolúbilis TNF- α -hoz, és TNF- β -hoz (lymphotoxin- α) is kötődik az előbbiekhöz képest némileg kisebb aktivitással. Mindhárom TNF gátló hatékonyan csökkenti a bőrtüneteket, a körömtüneteket, valamint az arthritis psoriatica aktivitását (3).

Interleukin-12/23 gátlók

Az ustekinumab egy teljesen humán, monoklonális IL-12/23 gátló antitest. Nagy affinitással és specificitással kötődik az IL-12 és IL-23 citokinek p40 fehérje-alegységéhez, megakadályozva ezen citokinek kötődését az immunsejtek felületén kifejeződő IL-12R β 1 receptorhoz. Az ustekinumab

ezzel meggátolja az IL-12 és az IL-23 immunsejteket aktiváló hatását. Az ustekinumab is rendkívül hatékonyan javítja a bőr és körömtüneteket, valamint hatásos az arthritis psoriatica kezelésében is. A guselkumab pedig egy teljesen humán IgG1 κ monoklonális antitest, amely az IL-23 p19 fehérje-alegységéhez kötődik, és így interferál az IL-23 receptorhoz való kötődésével (4). A klinikai vizsgálatok során a guselkumab terápiás hatékonysága kiemelkedőnek és elődjénél jóval magasabbnak bizonyult (5).

Interleukin-17 gátlók

A Th17 sejtek és az IL-17 pikkelysömörben betöltött szerepének megismerése következtében az utóbbi években előtérbe kerültek az IL-17 gátló szerek (4). Jelenleg hazánkban két IL-17A gátló monoklonális antitest érhető el psoriasis és arthritis psoriatica indikációban: a secukinumab és az ixekizumab. Mindegyik IL-17 útvonalat gátló szer hatékonysága kiemelkedő és tartós mind a bőr, mind az ízületi tünetek tekintetében (5) (1. ábra).

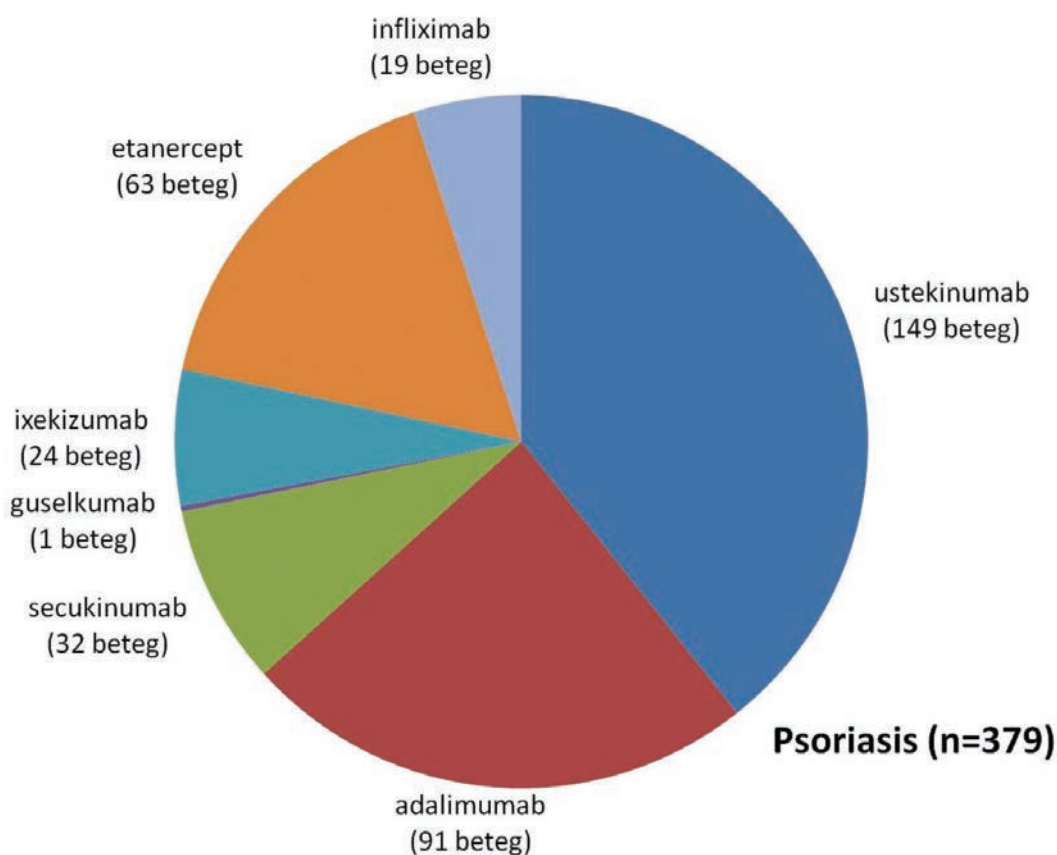
JAK és PDE-4 inhibitorok

A monoklonális antitestek mellett a közelmúltban olyan orális, kismolekulájú készítmények is kifejlesztésre kerültek, melyek a psoriasis és arthritis psoriatica patogenezisében kulcsfontosságú intracelluláris jelátviteli útvonalakat gá-



1. ábra

Psoriasis vulgarisban szenvedő beteg a kezelés előtt (a), és 21 hónappal az IL-17 gátló kezelés bevezetését követően (b)



2. ábra

A közlemény megírásának pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán biológiai terápiában aktívan részesülő psoriasisos betegek megoszlása

tolják (4). Ezidáig a fenti indikációkban a Janus-kináz (JAK) inhibitor tofacitinib és a foszfodieszteráz-4 (PDE-4) inhibitor apremilast került törzskönyvezésre.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a psoriasis kezelésében igazi forradalom zajlik, mely néhány év alatt alapjában változtatta meg ezen bőrbetegség terápiás stratégiáját. A biológiai terápiák hatékonysága egyértelmű, és úgy tűnik, hogy az alkalmazott szerek biztonságosan használhatóak hosszú távon is. A 2. ábrán a közlemény megírásának pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán törzskönyvezett biológiai terápiában aktívan részesülő, psoriasis vulgarisban szenvedő betegek megoszlása látható.

Új terápiás lehetőségek a hidradenitis suppurativa kezelésében

A hidradenitis suppurativa (HS) egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, ahol főként az axillák, valamint az inguinális és gluteális régió területén rekurráló, gyulladt csomók jelentkeznek, majd váladékozó fisztulák, illetve kiterjedt hegesezés alakul ki. A bőrgyógyászati kórképek közül az egyik legmegterhelőbb bőrbetegség, ráadásul kezelése a mai napig nem teljesen megoldott. A korábban használt gyógyszerek, kezelések a tüneteket nem vagy alig csökkentették. Az utób-

bi években azonban egyre több figyelem fordult eme betegség felé, főként a középsúlyos/súlyos HS kezelésében is hatékonynak talált biológiai terápiáknak köszönhetően.

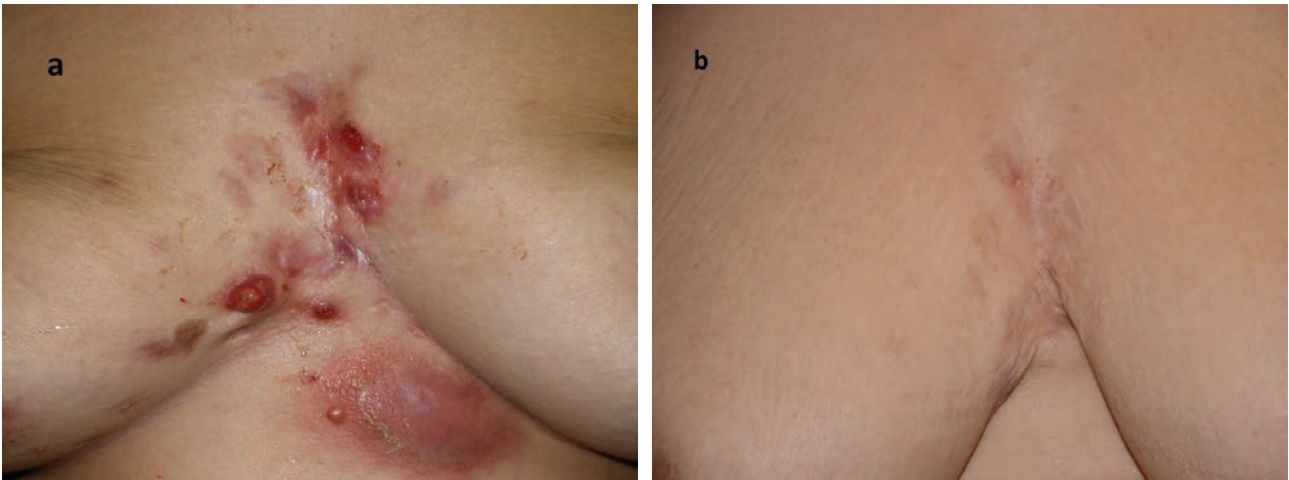
A TNF- α központi szerepét HS-ban számos tanulmány igazolta. A betegek szérumában, valamint a léziós és perilezionális bőrben is emelkedett TNF- α és IL-1 szinteket találtak (6). Ezt követően számos eset riport jelent meg az infliximab (7), és az etanercept (8) pozitív hatásáról ebben az indikációban. Ezt követték az első randomizált, kontrollált vizsgálatok, melyek közül talán az egyik legfontosabb Kimball és mtsai 2012-ben született, adalimumabbal végzett vizsgálata volt (9).

Infliximab

Az infliximabbal végzett klinikai vizsgálatok során a középsúlyos/súlyos HS-ban szenvedő betegek a psoriasisos betegek terápiájában alkalmazott dózisokat kapták. Általában a gyulladási tünetek javulásáról számoltak be, de a kiújulási ráta is magas volt a kezelése alatt. A betegek majdnem 50%-a produkált új tüneteket a fél éves kezelés ellenére (10, 11). Hosszabb távon azonban jobb terápiás effektus várható.

Adalimumab

A legmeggyőzőbb bizonyítékok hidradenitis suppurativa TNF-gátló kezelése kapcsán az adalimumabbal kapcsolatosan állnak rendelkezésünkre. Kimball és mtsai fent em-



3. ábra

Intermammaris területre lokalizálódó hidradenitis suppurativa adalimumab kezelés előtt (a) és a kezelés bevezetése után 12 héttel (b)

lített prospektív, kettős-vak, placebo kontrollált, randomizált, 2. fázisú vizsgálata egy első 16 hetes placebo-kontrollált fázisból, majd egy 36 hetes, nyílt fázisú szakaszból állt. Ennek során többféle adagolási módot is vizsgáltak. A vizsgálat során azt találták, hogy a heti 40 mg-os dozírózás mellett szignifikánsan jobb volt a tünetek javulása, és kisebb volt a relapszus ráta, emellett nem voltak súlyos adverz reakciók (9). Ezek az adatok alátámasztották, hogy magasabb dóziszú adalimumab szükséges a HS tüneteinek visszaszorításához.

Ezen eredmények birtokában két 3. fázisú multicentrikus vizsgálat is történt (PIONEER I és II), melyek egyértelműen igazolták az adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát ebben az indikációban. A heti 40 mg dóziszú adalimumab kezelés szignifikánsan hatásosabb volt placebónál, és a kezelés hatása már a 2. héten észlelhető volt (12). 2015-ben az adalimumabot első biologikumként törzskönyvezték hidradenitis suppurativa kezelésére. Fontos hangsúlyozni, hogy a regisztrációs vizsgálatokban a fenti pozitív eredményeket emelt indukciós (160 mg az 1., majd 80 mg a 15. napon) és emelt fenntartó (heti 40 mg a 29. naptól) dóziszok alkalmazásával érték el.

Etanercept

Az első, etanercepttel végzett, prospektív, nyílt vizsgálat HS-ban biztató eredményeket mutatott, viszont később nem tudták ezt reprodukálni. Az egyetlen kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban 12 hét kezelés után nem volt különbség a kezelt csoportokban a klinikai tünetek súlyosságában és a betegek életminőségében. Az ezt követő, 12 hetes, nyílt vizsgálati részben sem figyeltek meg javulást vagy különbséget (13). Az etanercept, egyelőre úgy tűnik, nem hatásos kezelési módszer ebben az indikációban.

Ustekinumab

Az ustekinumabbal egyelőre nincsen birtokunkban randomizált, kettős-vak vizsgálat. Esetleírások, illetve egy kisebb, 17 beteggel készült prospektív, nyílt vizsgálat történt

ebben az indikációban, ezekben a tapasztalatok igen vegyesek (14, 15, 16).

Anakinra

Az IL-1 a gyulladásos válasz egyik fő mediátora HS-ban (6). Az anakinra egy rekombináns humán IL-1 receptor antagonist, mely gátolja mind az IL-1 α , mind az IL-1 β biológiai hatásait (17). Anakinrával szintén végeztek prospektív, kettős-vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatot, mely biztató eredményekkel zárult mind a hatékonyság, mind a relapszus ráta tekintetében (18).

Összefoglalva a fentieket tehát elmondhatjuk, hogy az adalimumab és infliximab terápiás hatékonysága hidradenitis suppurativa esetében alátámasztott. Gulliver ajánlása szerint középsúlyos-súlyos betegségben első vonalban adalimumab, másodvonalban infliximab adása javasolt (19). Ezzel a biológiai terápia lényeges elemévé vált a hidradenitis suppurativa komplex ellátásának. Magyarországon az adalimumab jelenleg egyedi engedéllyel érhető el HS indikációban. Infliximab és anakinra kezelés bevezetéséhez viszont OGYÉI és NEAK kérelem elfogadása egyaránt szükséges. Klinikákon ebben az indikációban jelenleg 14 beteg részesül aktívan adalimumab, 3 beteg pedig infliximab kezelésben az esetek zömében kiemelkedő klinikai hatékonysággal (3. ábra).

IRODALOM

1. Kuek A., Hazleman B. L., Östör A. J. K.: Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J* (2007) 83(978), 251–260.
2. Ganzetti G., Campanati A., Molinelli E. és mtsai.: Biologic Therapy in Inflammatory and Immunomediated Skin Diseases: Safety Profile. *Curr Drug Saf.* (2016) 11(1), 12–21.
3. Mössner R., Schön M. P., Reich K.: Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* (2008) 26(5) 486–502.
4. Belge K., Brück J., Ghoreschi K.: Advances in treating psoriasis. *F1000Prime Reports* (2014) 6, 4

5. Cui L., Chen R., Subedi S. és mtsai.: Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* (2018) 62, 46-58.
6. van der Zee H. H., de Ruyter L., van den Broecke D. G. és mtsai.: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1 beta. *Br J Dermatol* (2011) 164(6), 1292-1298.
7. Sullivan T. P., Welsh E., Kerdel F. A. és mtsai.: Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2003) 149(5), 1046-1049.
8. Cusack C., Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2006) 154(4), 726-729.
9. Kimball A.B., Kerdel F., Adams D. és mtsai.: Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* (2012) 157(12), 846-855.
10. Paradela S., Rodriguez-Lojo R., Fernandez-Torres R. és mtsai.: Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* (2012) 23(4), 278-283.
11. Grant A., Gonzalez T., Montgomery M.O. és mtsai.: Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* (2010) 62(2), 205-217.
12. Kimball A. B., Okun M. M., Williams D. A. és mtsai.: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *New England Journal of Medicine* (2016) 375(5), 422-434.
13. Adams D. R., Yankura J. A., Fogelberg A. C. és mtsai.: Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* (2010) 146(5), 501-504.
14. Gulliver W. P., Jemec G. B., Baker K. A. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26(7), 911-914.
15. Blok J. L., Li K., Brodmerkel C. és mtsai.: Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 839-846.
16. Eisen D. B. Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 718-719.
17. Pazyar N., Feily A., Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol* (2012) 7(4), 271-275.
18. Tzanetakou V., Kanni T., Giatrakou S. és mtsai.: Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* (2016) 152(1), 52-59.
19. Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. és mtsai.: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* (2016)

Érkezett: 2019. 03. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 19.

A nyiroködéma és a vénás lábszárfekélyek kóreredetének és kezelési lehetőségeinek legújabb vonatkozásai

Novel aspects of lymphedema-, and venous leg ulcer-related pathomechanism and therapy

SZOLNOKY GYÓZŐ DR., ERŐS GÁBOR DR., DEGOVICS DÖNIZ DR.,
NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR., KUI RÓBERT DR., PASCHALI EKATERINE DR.,
VASAS JUDIT, KOROM ESZTER, VARGA MÓNICA, KEMÉNY LAJOS DR.
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Ez az áttekintés a krónikus sebek és a nyiroködéma patomechanizmusának és kezelésének legfrissebb ismereteivel foglalkozik, kiemelve azt is, hogy a nyirokkeringési zavar mindkét esetben jelentős szereppel bír a két betegség kialakulásában. Habár továbbra is a kompresszió terápia képviseli a legalapvetőbb konzervatív kezelési módszert mind a vénás lábszárfekély, mind pedig a nyiroködéma esetén, az elmúlt időszakban néhány olyan új eredmény látott napvilágot, amelyek reménnyel kecsegtetnek a terápia eredményességének javításában.

Kulcsszavak:
vénás lábszárfekély – ödéma
– kompresszió – Th2 sejtek –
ryanodine receptor

SUMMARY

This review outlines the novel pathomechanical and therapeutic properties of chronic wounds and lymphedema stressing the important role in the development of both disease. However compression therapy still represents the cornerstone of all treatment modalities of chronic venous wounds and lymphedema, recent reports brought up challenging results that may possess new perspectives in the improvement of therapy.

Key words:
venous leg ulcer – lymphedema
– compression – Th2 cells –
ryanodine receptor

A vénás lábszárfekély a típusos krónikus sebek fő képviselője és egyben a krónikus vénás elégtelenség legsúlyosabb formája. Ellentétben az egészséges visszerekkel, vénás megbetegedés során a lábszárban járáskor nem vagy alig csökken le a nyomás; izom összehúzódás alatt a vénák területén az egyirányú helyett akár kétirányú áramlás jöhet létre, ami a vénás nyomás további növekedéshez vezet. A vénás lábszárfekély másik fő oka, a vénabillentyűk elégtelen működésén túl, az izompumpa hatásának elmaradása vagy gyengesége. A magas vénás nyomás a hajszálerekben is megjelenik, s így kapilláris hipertónia, mikroangiopátia, a belső glyocalix borítás károsodása és szöveti hipoxia alakul ki, a károsodott endotélsejtek falán a fehérvérsejtek kitapadnak és sok helyen mikrotrombusok képződnek (1). Magas kapilláris filtrációs nyomás miatt szöveti ödéma jelentkezik és a vér sejtjei, többek között a vörösvértestek is kijutnak. Egy idő után

a nyirokkapillárisok nem vagy alig tudják a szövetek közötti térből a nyirokköteles folyadékot elszállítani, így kísérő nyirokkeringési zavar is kialakul. (1). A krónikus sebek a sebgyógyulás során a gyulladáshoz fázisban maradnak.

A nyiroködéma alapvetően a nyirokelfolyás zavara nyugalmi állapotban, amelynek okai a kialakulásuk alapján lehetnek genetikailag meghatározott módon veleszületettek (nyirokér és/vagy nyirokcsomó fejlődési zavar) vagy szerettek, melyek leggyakoribb okai a sebészi és komplex onkológiai beavatkozások és a krónikus vénás elégtelenség. Ugyan a nyiroködéma leggyakrabban az elszállító útvonalak károsodása miatti mechanikai okok miatt alakul ki, semmiképpen sem hagyhatjuk figyelmen kívül az ún. dinamikus okokat, azaz a nyirokköteles intersticiális folyadék mennyiségének – általában valamilyen gyulladás miatti – növekedését, mint fontos kóros tényezőt (2).

Levelező szerző: Szolnoky Győző dr.
e-mail: szolnokygyozo@gmail.com

A közlemény első szerzőjét Dobozy Attila Professzor Úr 1997-ben bízta meg a komoly nemzetközi jelentőségű magyar hagyományokkal bíró limfológiai szakterület felügyeletével és röviddel ezután a krónikus sebek kezelésében is szerepet kapott. Az áttekintés elsődleges célja a legfrissebb saját és nemzetközi eredmények bemutatása szemléltetve a két rokon diszciplína folyamatos fejlődését.

A nyiroködéma és vénás fekélyek új kóroki tényezői

Babak Mehrara és munkatársai egereken végzett kísérletek során azt találták, hogy a nyiroködémában észlelhető gyulladás kiváltásáért főleg a Th2 sejtek okolhatóak és ezáltal egy új terápiás célpont lehetősége merült fel (3-6). A farok, illetve lábszár területén alakítottak ki nyirokkeringési zavart és azt észlelték, hogy Th2-hiányos (STAT6KO) egerekben nem alakult ki érdemi ödéma, a fibrózis mértéke igen enyhe volt, jelentős kollaterális érhalózat fejlődött ki, sőt a gyűjtő nyirokerek pumpa funkciója is nagyrészt épségben maradt. Ezzel ellentétben a Th1-hiányos (T-betKO) egerek a kontroll csoporthoz hasonló mértékű nyiroködémát alakítottak ki (3).

A vénás lábszárfekélyekhez társuló nyirokkeringési zavarra számos korábbi közvetlen és közvetett bizonyíték utalt, ugyanakkor munkacsoportunk nemrégiben megjelent közleménye alapján a fekélyek körül és az érintett végtagon végzett kézi nyirodrenázs kezelés hatékony kiegészítő terápia a fekélyek gyógyításában (7). Egy másik, kiválóan illusztrált vizsgálat egy viszonylag új módszerrel, az indocianin zölddel végzett fluoroszkópia segítségével a fekélyek körüli nyirok pangást tudták ábrázolni, illetve azt találták, hogy a végtagon végzett intermittáló pneumatikus kompresszió a nyirok pangás mértékét számottevően csökkenteni tudta (8). Egy nemrégiben közölt esetbemutatásban a bőrátültetést követően a nyirokerek újdonszövődését tudták kimutatni a gyógyult krónikus seb területén (9).

A nyiroködéma új, nem invazív kezelési lehetőségei

A nyiroködéma fenntartó kezelésében az éjszakai kompresszió alkalmazása eddig nem számított teljesen megoldottnak, ugyanakkor a nemrégiben piacra került tépőzáras harisnya, amely a rétegei között szivacscockákkal biztosítja a tömött ödémás szövetek tartós puhítását, jelentősen fokozza a terápiás hatékonyságot és nem mellékesen a könnyű kezelhetőség és a kényelmes viselhetőség optimális beteg adherenciát biztosít (10).

Filariasis és annak gyanúja miatt alkalmazott per os doxycyclin kezelés olyan betegekben is a nyiroködéma számottevő javulását okozta, akiknél valójában nem igazolódott az aktív fertőzés (11). Ez az érdekes adat arra hívja fel a figyelmet, hogy a doxycycline multimodális gyulladáscsökkentő hatása esetlegesen nyiroködéma fennállása esetén is kipróbálható lehet.

A nyiroködéma invazív kezelési lehetőségeinek megítélése

Limfo-limfatikus és limfo-venosus anastomosisok létesítése (12), valamint az erezett nyirokcsomó átültetés (13) meglehetősen heterogén, de többségében sikeres eredményt adnak, míg a legsúlyosabb stádiumú nyiroködémában a nyirok pangás miatti zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírszívás a hosszú távú kedvező eredmények miatt mára elfogadott kezelési eljárássá vált (14).

A vénás lábszárfekélyek oki kezelésének új elemei

A vénás lábszárfekélyek esetén kiemelten fontos az oki kezelés, azaz a meglévő keringési zavar minél nagyobb mértékű javítása.

Gyógyszeres kezelés

Reneszánszát éli egy korábban felfedezett készítmény, a sulodexide, egy glükózaminoglikán, amely 80%-ban heparán szulfát és 20%-ban dermatán szulfát. Igen összetett aktivitással bír: gátolja az artériás és vénás trombozisos kialakulásának lehetőségét, bizonyos mértékig csökkenti a vénás tromboembolizáció veszélyét, igyekszik visszaállítani a glikokalix bélést, javítja az értónust, csökkenti a gyulladást és mátrix metalloproteináz aktivitást. A klinikai vizsgálatokban a sulodexide alkalmazása szignifikánsan gyorsította a sebgyógyulást (15).

A visszerek invazív kezelése

Különös jelentőséggel bír a vénás lábszárfekélyek esetén a károsodott visszerek megfelelő kezelése. Mélyvénás eltérések esetén – különösen a proximális területeken – az elzáródások és szűkületek feloldása és tágítása biztosítja a megfelelő átfolyást. Mélyvénás elégtelenséghez társuló tágulatok é billentyű elégtelenség miatt még mindig a végtag kompressziós kezelése a standard terápiás eljárás, ugyanakkor a kompresszióra nem reagáló eseteknél nagyon ritkán szóba jöhet az elégtelen vénabillentyűk nyitott sebészi technikával történő cseréje, az ún. valvuloplasztika. Az elégtelen felület és perforáns vénák megszüntetése továbbra is esszenciális a fekélyek gyógyításában, ráadásul bizonyos technikák esetén az egyszeri magas bekerülési költség ellenére hosszú távon az eljárások költséghatékonyak bizonyultak (16, 17). A legegyszerűbb és meglehetősen olcsó eljárás az ultrahang vezérelt habos visszér tömeszelés (18). A beavatkozás nem igényel sem tumescens, sem általános anaesthésiát. Ugyanez igaz a következő módszerre, ahol az elégtelen felületes visszerekbe injekciózott szöveti ragasztókkal gyorsítják a lábszárfekélyek gyógyulását. A kedvező eredmények egyelőre viszonylag rövid távúak (tartósan magas oklúziós ráta) és az eljárás költséges (19).

A hőhatáson alapuló technikák már érzéstelenítést igényelnek és ennek során az érbe vezetett katéter lézersugárral vagy radiofrekvenciával roncsolja az erek belső falát, amelyek ezután összetapadnak és megszűnik a keringés (19).

A legfrissebb összehasonlító vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az előbb bemutatott technikák esetén a korai beavatkozásoknak van igazán értelme, hiszen a gyógyulási idő lerövidítése mellett a fekélyek kiújulási hajlama is csekélyebb (17).

A vénás lábszárfekélyek helyi kezelésének új elemei

Természetesen a megfelelő helyi kezelés sem elhanyagolható, hiszen meglehetősen gyakran tapasztaljuk, hogy sem a megfelelő oki, sem a helyi terápia ellenére sem mutat a seb gyógyhajlamot, így még hatékonyabb helyi kezelések kidolgozására van igény.

Fehérvérsejt-vérlemezke gazdag fibrin zselé

A legújabb módszerek széles körű elterjedését gyakran az árak gátolja meg. Ugyanakkor ezek között is találni szinte mindenki számára hozzáférhető, a régi időkbe visszanyúló, de mégis új terápiás lehetőséget. *Nelson Pinto és munkatársai* a könyökvénából vett autológ perifériás vérből centrifugálás segítségével, majd a vörösvértesteket tartalmazó állomány eltávolításával egy fehérvérsejt- és vérlemezke gazdag fibrin zselét készítenek és ezekkel kezelik a krónikus sebeket, amelyeknél gyors gyógyulásokat tudnak bemutatni (20).

Őssejt kezelés

A vénás lábszárfekélyek őssejt terápia továbbra is jelentős potenciált hordoz magában és ennek egyik érdekes módszere a csontvelő biopsziát követően végzett helyi fekélykezelés (21). A csontvelőből kinyert sejteket az eljárás során végül gerincvelő érzéstelenítés mellett a fekélyalapba fecskendezik. Általában a fekélyek területének csökkenését eredményezi a kezelés, de a nagy kiterjedésű fekélyeknél lassú a változás. Egy másik izgalmas módszer a fagyasztással tartósított aszeptikus humán méhlepény lokális alkalmazása a standard terápiás megközelítésekre egyébként refrakter vénás lábszárfekélyeknél (22). A 24 hetes multicentrikus vizsgálatban az addig terápia rezisztens fekélyek több mint fele teljesen begyógyult és a fekélyek átlagos területe majdnem egyötödére csökkent.

A zsírszövetből kinyert őssejtekkel történő vénás lábszárfekély gyógyításnak meglepően korlátozott az irodalma, de egy friss német vizsgálat alapján fél éven belül az összes tisztán vénás eredetű aktív lábszárfekélyt be lehetett gyógyítani az autológ, zsírszövetből szeparált őssejtek egyseri alkalmazásával a fekélyalapba fecskendezve (23).

Nagyon fontos kiemelni, hogy rögvést az alkalmazás után az előbb felsorolt kezelések hatására gyorsan javult az életminőség.

Helyi oxigén kezelés

Nem csak az Európai Sebkezelő Társaság (EWMA) hirdeti a krónikus sebkezelésben az oxigén fontosságát, hanem széles körű irodalmi adatok is egyértelműen alátámasztják a helyi oxigénterápia hatékonyságát (24).

Ryanodine receptorok gátlása dantrolennel

A ryanodine receptorok szerepe régóta igazolt az izmok és az idegrendszer intracelluláris kalcium szintjének szabályozásában, de ezen kívül befolyásolják a hámsejtek migrációját, proliferációját, differenciációját, gyulladáscito-kin termelését és a barrier homeostasis. Az előbbiekből felsorolt jellemzők vetették fel a ryanodine receptorok akut sebgyógyulásra kifejtett szerepét. SKH-1 szőrtelen egerekben teljes vastagságú körkörös sebek kialakítását követően a sebeket bőrredőre illesztett fenesztrolt titánium lemez kamrával borítottuk és az egereket randomizálást követően három csoportba osztottuk: a kontroll csoportban a sebekre csak steril fiziológiás sóoldatot, a második csoportban ryanodine receptor antagonistá dantrolen oldatot, a harmadik csoportban pedig ryanodine receptor agonista 4-CMC oldatot alkalmaztunk napi rendszerességgel. A sebek állapotát fotodokumentációval, intravitális mikroszkópos és laser doppler hajszálér-keringés vizsgálattal követtük, majd az állatok túlaltatását követően a sebekből vett mintákat normál szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat alá is vetettük. Ezen felül immortalizált összefüggő keratinocita kultúrán sebést ejtve megvizsgáltuk az előbb leírt vegyületeket. A ryanodine receptor antagonistá dantrolen jelentősen fokozta mind az egerek hátán, mind a hámsejt kultúrában ejtett sebek gyógyulását, valamint szignifikánsan javította a sebek perfúzióját, illetve csökkenti a szabadgyökök képződését. A következő lépés a sebkezelésre alkalmas externában feloldott dantrolen humán kipróbálása lesz különböző típusú krónikus sebeknél (25).

Megbeszélés

A vénás eredetű keringési zavarokban az oki terápia, azaz a vénás keringés helyreállítása széles körben elfogadott, de hasonlóan fontos a kísérő nyirokkeringési zavar kezelése.

Mindkét keringési rendszert érintő megbetegedés esetén a kompressziós terápia alkalmazása a legmagasabb evidencia szinttel rendelkező nem invazív beavatkozás. Ugyanakkor mind a nyirokködémák, mind a vénás eredetű lábszárfekélyek nem elhanyagolható hányada nem vagy alig reagál a szakszerűen alkalmazott kompressziós terápiára. A nyirokkeringési zavarok esetén a különböző ér anastomosisok létesítése, valamint a nyirokcsomó átültetés nagyrészt sikeres eredményt adnak, míg előrehaladott nyirokködémában a zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírleszívás mára elfogadott kezelési eljárássá vált. A nyirokködéma immunológiai mechanizmusainak felderítése eddig nem várt terápiás beavatkozási lehetőségekkel kecsegtetnek. A vénás eredetű lábszárfekélyeknél mind a költség hatékonysági elemzés, mind pedig a korai-késői időpontban végrehajtott sebészi beavatkozások összehasonlító vizsgálata a minél előbb elvégzett modern sebészi beavatkozásokat támogatja, de a fenntartó kompressziós kezelés az eredményes intervenciók ellenére alkalmazandó. A vénás lábszárfekélyek új helyi terápiás lehetőségei (őssejt terápia, lokális oxigén, dantrolen, stb) megfelelő kiegészítői lehetnek a standard eljárásoknak. Nagyon fontos a költséghatékony és megfizethető technikák

kidolgozása, hiszen utóbbi a széles körű elérhetőséget biztosítaná.

IRODALOM

1. *Filkor K., Németh T., Nagy I. és mtsai.*: The expression of inflammatory cytokines, TAM tyrosine kinase receptors and their ligands is upregulated in venous leg ulcer patients: a novel insight into chronic wound immunity. *Int Wound J* (2016) *13*, 554-562.
2. *Szolnoky G., Dobozy A., Kemény L.*: Towards an effective management of chronic lymphedema. *Clin Dermatol* (2014) *32*, 685-691.
3. *Ly C. L., Nores G. D. G., Kataru R. P., Mehrara B. J.*: T helper 2 differentiation is necessary for development of lymphedema. *Transl Res* (2018) *21*, 1931-5244 (18) 30234-2.
4. *Ly C. L., Cuzzone D. A., Kataru R. P., Mehrara B. J.*: Small numbers of CD4+ T cells can induce development of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* (2018) Dec 26.
5. *García Nores G. D., Ly C. L., Cuzzone D. A. és mtsai.*: CD4+ T cells are activated in regional lymph nodes and migrate to skin to initiate lymphedema. *Nat Commun* (2018) *179(1)*, 1970.
6. *García Nores G. D., Ly C. L., Savetsky I. L. és mtsai.*: Regulatory T Cells Mediate Local Immunosuppression in Lymphedema. *J Invest Dermatol* (2018) *138*, 325-335.
7. *Szolnoky G., Tuczai M., Macdonald J. M. és mtsai.*: The adjunctive role of manual lymph drainage in the healing of venous ulcers: a comparative pilot study. *Lymphology* (2018) *54*, 148-159.
8. *Rasmussen J. C., Aldrich B. M., Tan I. és mtsai.*: Lymphatic transport in patients with chronic venous insufficiency and venous leg ulcers following sequential pneumatic compression. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* (2016) *4*, 9-17.
9. *Ngo Q., Suami H., Koelmeyer L. és mtsai.*: lymphatic reconstruction possible after meshed skin grafting? *Lymphology* (2018) *51*, 132-135.
10. *Mestre S., Gaillard G., Benhamou M. és mtsai.*: An Auto-Adjustable Night Garment to Control Early Rebound Effect of Edema Volume After Intensive Phase of Decongestive Lymphedema Therapy. *Lymphat Res Biol* (2017) *15*, 364-370.
11. *Mand S., Debrah A. Y., Klarmann U. és mtsai.*: Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* (2012) *55*, 621-630.
12. *Scaglioni M. F., Fontein D. B. Y., Arvanitakis M., Giovanoli P.*: Systematic review of lymphovenous anastomosis (LVA) for the treatment of lymphedema. *Microsurgery* (2017) *37*, 947-953.
13. *Scaglioni M. F., Arvanitakis M., Chen Y. C. és mtsai.*: Comprehensive review of vascularized lymph node transfers for lymphedema: Outcomes and complications. *Microsurgery* (2018) *38*, 222-229.
14. *Schaverien M. V., Munnoch D. A., Brorson H.*: Liposuction Treatment of Lymphedema. *Semin Plast Surg* (2018) *32*, 42-47.
15. *Carroll B. J., Piazza G., Goldhaber S. Z.*: Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost* (2019) *17*, 31-38.
16. *Epstein D., Gohel M., Heatley F., Davies A. H.*: Cost-effectiveness of treatments for superficial venous reflux in patients with chronic venous ulceration. *BJS Open* (2018) *2*, 203-212.
17. *Epstein D. M., Gohel M. S., Heatley F. és mtsai.*: Cost-effectiveness analysis of a randomized clinical trial of early versus deferred endovenous ablation of superficial venous reflux in patients with venous ulceration. *Br J Surg* (2019) Feb 11
18. *Cuffolo G., Hardy E., Perkins J., Hands L. J.*: The effects of foam sclerotherapy on ulcer healing: a single-centre prospective study. *Ann R Coll Surg Engl* (2019) *3*, 1-5.
19. *Gohel M. S., Heatley F., Liu X. és mtsai.*: A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med* (2018) *378*, 2105-2114.
20. *Pinto N. R., Ubilla M., Zamora Y. és mtsai.*: Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets* (2018) *29*, 468-475.
21. *Otero G., Agorio C., Sujanov A. és mtsai.*: Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: a pilot study. *Cytotherapy*. (2019) Jan 28. pii: 1465-3249(19)30002-7.
22. *D'Costa W. F., Kurtz Phelan D. H.*: Surgical Application of Viable Cryopreserved Placental Membrane for the Treatment of Chronic Wounds in 12 High-risk Patients. *Wounds* (2018) *30*, 324-328.
23. *Konstantinow A., Arnold A., Djabali K. és mtsai.*: Therapy of ulcer cruris of venous and mixed venous arterial origin with autologous, adult, native progenitor cells from subcutaneous adipose tissue: a prospective clinical pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2017) *31*, 2104-2118.
24. *Kaufman H., Gurevich M., Tamir E. és mtsai.*: Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience. *J Wound Care* (2018) *27*, 426-433.
25. *Degovics D., Hartmann P., Németh I. B. és mtsai.*: A novel target for the promotion of dermal wound healing: Ryanodine receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* (2019) *366*, 17-24.

Érkezett: 2019. 03. 11.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 14.

Új terápiás lehetőségek a plasztikai sebészet és a dermatológia határterületén

New therapies at the boundaries of plastic surgery and dermatology

VARGA JÁNOS DR., BENDE BALÁZS DR., ALTMAYER ANITA DR., GAÁL MAGDOLNA DR., KIS ERIKA DR., KOCSIS ÁDÁM DR., MOHOS GÁBOR DR., VARGA ÁKOS DR., VAS KRISZTINA DR., VERÉB ZOLTÁN DR., KEMÉNY LAJOS DR.
Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Napjaink felgyorsult tempójában a plasztikai és rekonstrukciós beavatkozások, kezelések terén jelentős változások jelentek meg. A korábban alkalmazott radikális sebészeti beavatkozások háttérbe szorulása mellett a kevésbé megterhelő kezelési módszerek térnyerése jellemző. A gyors, könnyen kivitelezhető, akár „ebéidőben” is alkalmazható, jó esztétikai eredménnyel járó kezelések rohamos növekedése észlelhető napjainkban. Mindig törekedni kell a legmegfelelőbb eljárás kiválasztására, mely mind a beteg mind a kezelő orvosa számára megelégedéssel szolgál.

Kulcsszavak:
rekonstrukció – zsírszívás
– mikrostrukturált zsírtöltés –
botulinum neurotoxin – szálbehúzás

SUMMARY

Significant changes have emerged in the field of plastic and reconstruction procedures in the last couple of years due to accelerated lifestyle and higher demands of patients. In addition to the previously widely used treatment alternatives often including radical surgical interventions, there is a clear tendency observable towards less invasive methods. The number of fast, easily manageable „lunch time” surgeries providing appropriate aesthetical outcome has significantly risen lately. One should always try to choose the most appropriate procedure that will satisfy both the patient and the surgeon.

Key words:
reconstruction – liposuction
– microstructured fat grafting –
botulinum neurotoxin – thread lifting

A plasztikai sebészet és az esztétikai dermatológia területén jelentős változás figyelhető meg az utóbbi évtizedben; a radikálisabb beavatkozások háttérbe szorulásával a figyelem egyre inkább a kevésbé invazív eljárások irányába tolódik el. A plasztikai sebészetben újabb lebenyek alkalmazása főleg a rekonstrukciót szolgálja. A szöveti regenerációban a zsírszövetből szeparált őssejtek alkalmazása széles lehetőséget biztosít mind a rekonstrukciós mind a regeneratív medicina területén.

Botulinum toxin bőrgyógyászati és esztétikai alkalmazásai

A botulizmus kórokozójának, a *Clostridium botulinum*-nak toxinját, a botulinum toxint ma már egyre szélesebb kör-

ben gyógyászati (izom spaszticitással járó neurológiai kórképek kezelése, fokális hiperhidrózis kezelése), valamint esztétikai célokra (mimikai ráncok csökkentésére) is használják (1). A gyógyászatban a toxin A és B típusát is használják. Számos készítmény van forgalomban, melyek sok szempontból különbözhetnek. A-típusú botulinumtoxin az onabotulinumtoxin, az abobotulinumtoxin, illetve az inco-botulinumtoxin. B-típusú botulinumtoxin a rimabotulinumtoxin.

Mimikai ráncok kezelése során a beadási pontokat az adott toxin alkalmazási előírása rögzíti, ezek a pontok maximális ráncolás mellett könnyebben beazonosíthatóak. Glabella mimikai ráncainak kezelésénél a felső szemhéj átmeneti ptóziisa a leggyakoribb komplikáció, ennek oka lehet az orbita pereméhez túl közel, vagy túl mélyre (izom alá a csonthoz) adott toxin, mely elérheti a m. levator palpebrae-t, illetve a m. le-

Levelező szerző: Varga János dr.
e-mail: varga.janos@med.u-szeged.hu

vator palpebrae előzetesen fennálló relatív gyengesége, melyet korábban a m. frontalis kompenzált. A m. frontalis alsó részébe adott toxin a szemöldök ptózisához vezethet. A szarkalábak kezelésénél ügyelni kell arra, hogy az injektálás ne a zygomaticus major vagy -minor izmokba történjen, így megelőzhető a száj félrehúzóda és aszimmetrikus mosoly kialakulása (2). A fokális hiperhidrózis kezelésében átörös volt a botulinum toxin alkalmazásának bevezetése. Egyéb kezelések sikertelensége vagy akár nehézsége, mellékhatása miatt a botulinum toxin kezelés jó alternatíva.

Alakformálás töltőanyagok alkalmazásával

Az injektálható töltőanyagok a legkelendőbb minimál-invazív beavatkozássá váltak az arc volumenvesztésének korrigálására. Permanens (pl. polimetil-metakrilát/PMMA) és lebomló (kollagén, hialuronsav, kalcium-hidroxiapatit, poli-L-tejsav/PLLA) töltőanyagok is vannak. Biostimuláló hatású a kalcium-hidroxiapatit és a PLLA. A hialuronsav tartalmú töltőanyagok bevezetése óriási előrelépés volt, mivel lebomlóak, illetve hialuronidáz enzim segítségével lebonthatóak. Az injektálható töltőanyagok használhatóak a nazolabiális, mentolabiális (“marionett”) redő, vagy akár kisebb ráncok (pl. periorális ráncok, szarkalábak) csökkentésére, illetve volumenpótlásra (orca, temporális régió, ajakdúsítás), bőrmegújításra (pl. nem kereszt kötött hialuronsav tartalmú termékek). Az injektálás történhet lineárisan (anterográd, retrográd), bólusban (akár mély depo injekció), pontozó technikával, legyező alakban, rács technikával. Kanül használatával csökkenthető az intravaszkuláris komplikáció és bevérzés esélye. A leggyakoribb töltőanyag mellékhatások enyhék és átmenetiek, mint a fájdalom, duzzanat, eritéma a beadás helyén, tömörség, bevérzés. A túl felületesen lévő töltőanyag Tyndall effektust okozhat, kékesen átlátszik. Fertőzés ritkán előfordulhat. Bizonyos anyagok esetén gyakrabban előfordulhat késői mellékhatásként granulomaképződés vagy késői hiperszenzitivitás. A legrettegettebb szövödmény az érelzáródás, főleg az artériás embolizáció, amikor az artériába jut a töltőanyag. A beavatkozásban való jártassághoz a szövödmények elkerüléséhez a szükséges anatómiai tudás is hozzátartozik, illetve azt is meg kell tanulni, hogy mi a teendő szövödmény esetén (3).

Alakformálás bioszálak alkalmazásával

Korábban a face-lifting műtétek jelentették az egyetlen lehetőséget a rejuvencióhoz, ma már sokkal inkább a gyors felépülési idővel, minimális kellemetlenséggel és kockázattal járó, természetes szépséget adó „lunch-time” kezeléseket részesítik előnyben a páciensek. Kezdetben a szálak nem felszívódó polypropylene fonalak voltak (APTOS, Woffles thread, Silhouette), amelyek a behelyezés után gyakran láthatóak és tapinthatóak voltak, aszimmetriát okoztak, valamint korlátozták a mimikai mozgásokat (4). Ezen okok miatt fejlesztették ki a mai felszívódó fonalakat (5). A Fine Thread

Contour (FTC) biofonál technikák a kevésbé invazív kezelések közé tartoznak. Az FTC kezelés a laza bőrszövet megemlése, feszesítése felszívódó antimikrobiális varratszálakkal, melyek újradefiniálják a kontúrokat és kollagéntermelést indukálnak. A biofonalak alkalmazhatóak az arc minden régiójában, de használják a fonalakat a nyak, dekoltázs, felkar, comb, hasfal feszesítésére is. A dermisbe helyezett szálak feszesítik a szöveteket, valamint az adott régió volumenizációjára is képesek. A többszörös tűszúrások sebgyógyulási folyamatot indítanak a célzott területen. A kezelés hatására angiogenesis, fibroblaszt stimuláció, kollagén indukció következik be, így javul a bőr tónusa, fesszednek a szövetek, csökken a pórusok tágassága. A szálak mechanikus támasztást biztosítanak 6 hónapon keresztül. A papillaris dermis megvastagszik, így tartósítja a szövetek tömörségét, fessességét (6).

Alakformálás és bőrfeszesítés Nd:YAG és Er:YAG lézer alkalmazásával

Klinikánkon az utóbbi években egy kettős hullámhosszú (1064 nm Nd:YAG, 2940 nm Er:YAG, Fotona Tightsculpting®) lézerkészülék alakformáló és bőrfeszesítő hatékonyságát vizsgáltuk. A vizsgálatba 10 nőbeteget vontunk be, akiknek látványos és mérhető zsírfelesleg volt az alhas és a derék területén. Az alakformáló kezelést 4 alkalommal, 2 hetente végeztük. A kezelés első lépésében a lézerrel a bőrt 42 C-ra felmelegítettük, és ezen a hőmérsékleten tartottuk 8 percig, ezt követően alkalmaztuk a bőrfeszesítő kezelést. A zsírszövet méretének csökkenését és a bőr fessességét objektív vizsgálatokkal is követtük (2D-B mód UH, elasztográfia és low-dose CT). Eredményeink alapján a Tightsculpting® kezelés a zsírréteg vastagságát csökkentve hatékonyan alkalmazható alakformálásra és bőr feszesítésére (1. ábra). A kezelés során nincs jelentősebb fájdalom, szövetkárosodás, így lábadozási idő sincs. A Tightsculpting® egy olyan kombinált eljárás, mely napjainkban az egészséges életmód bevezetése mellett vezető technikának ígérkezik az alakformálásban és bőrfeszesítésben.

Alakformálás zsír szívással és zsíratültetéssel

A zsír szívás a test kontúrformálására alkalmas, korszerű módszer. A zsír szívás alkalmazásának módja függ a beavatkozás céljától. Amennyiben esztétikai kontúrjavítás, az elődomborodó területek kontúrjavítása, a zsírfelesleg eltávolítása miatt történik, akkor negatív nyomással ellátott szívógéppel és szívókanüllel végezzük, a bőr alatti zsírszövetet vákuum segítségével távolítjuk el. A teljesítmény fokozása a hagyományos vákuumos szívás mellett ultrahangos, lézeres vagy a kanül vízszintes, tengely irányú motor mozgásával érhető el. A különböző módszerek lényege a zsírsejtek roncsolása, majd vákuum segítségével azok eltávolítása. Abban az esetben, ha az eltávolított zsírszövetet szeretnék felhasználni rekonstrukciós, esztétikai célokra, mik-



1. ábra

A kombinált 1064/2940 nm FOTONA lézer kezelés klinikai hatékonysága. Önkéntes (N.T.) összehasonlító fénykép oldalnézetből a kezelés előtt és után

rostruktúrált zsírszövet átültetésére akkor a zsírszívást alacsony vákuummal vékony kanüllel és a hozzá csatlakoztatott fecskendővel végezzük el. A zsírszövet nyerését végezhetjük folyadék befecskendezése nélkül, vagy folyadék infiltrációjával, tumescens technikával, mely megkönnyíti a zsírszövet kinyerését. A kinyert mikrostruktúrált zsírszövetet mosással, centrifugálással vagy szedimentációval ülepítjük, dúsítjuk, elkerülve a sírsejtek nagyobb mérvű károsodását. Mikrostruktúrált zsírszövet alkalmazásának indikációja: karikás, beesett szemek korrekciója, ajak feltöltés, arcfiatalítás, járomív hangsúlyozása, intim műtétek (penis nagyobbitás, nagyajak feltöltés), beültetett implantátum gyűrődés, kontúregyenetlenség korrekciója, tumoros emlők korrekciója, hegek, fekélyek regenerációja.

Autológ szövetpótlás új lehetősége: kapszulalebeny

A lágyszövetpótlás kihívásaival gyakran szembesülnek a plasztikai sebészek. Az autológ szöveti pótlás egy újabb lehetőségét jelenti a kapszulalebeny felhasználása (7). A kapszula kialakulása a szervezet válasza egy beültetett ide-

gen anyagra. Fibroblasztot, collagént tartalmaz és saját vér-ellátása van. Korábban a kapszula formáció kialakulása nem képezte felhasználás indikációját szöveti pótlás céljából. Napjainkban több publikáció jelent meg a felhasználás más területéről, mint pharyngealis rekonstrukció (8), az emlő áthajlási redő újraképzése (9), implantátum redőzés, gyűrődés korrekciója (10), szabaddá váló implantátum fedése (11).

Az egy lépéses azonnali emlőpótlás széles körben elterjedt módszere az emlő rekonstrukciós sebészetének. Előnyei mellett gyakran számos komplikáció kíséri. A szabaddá váló implantátum fedése, megmentése nagy kihívást jelent a rekonstrukciós sebészek számára, és gyakran az implantátum eltávolítása válik szükségessé. A kapszulalebeny egy jól alkalmazható, megbízható technika a szabaddá váló implantátum fedésére, megmentésére, növelve a fedőanyag vastagságát azokban az esetekben, amikor a fedőszövet vékony és károsodott (2. ábra). A kapszulalebeny nyerhető az emlő borítás elülső-anterior felszínéről, a mellkasfalról, mely függ a szövetek életképességétől és a defektus elhelyezkedésétől. Osztályunk gyakorlatában eddig számos alkalommal sikeresen alkalmaztuk a lebenyt szabaddá váló implantátum mentésére, fedésére.



2. ábra

A kapszula lebeny alkalmazása a két alsó quadráns határán lévő hiány rekonstrukciója során

Autológ szövetpótlás új lehetősége: cutan-subcutan nyelű, rotációs-csúsztatott lebeny

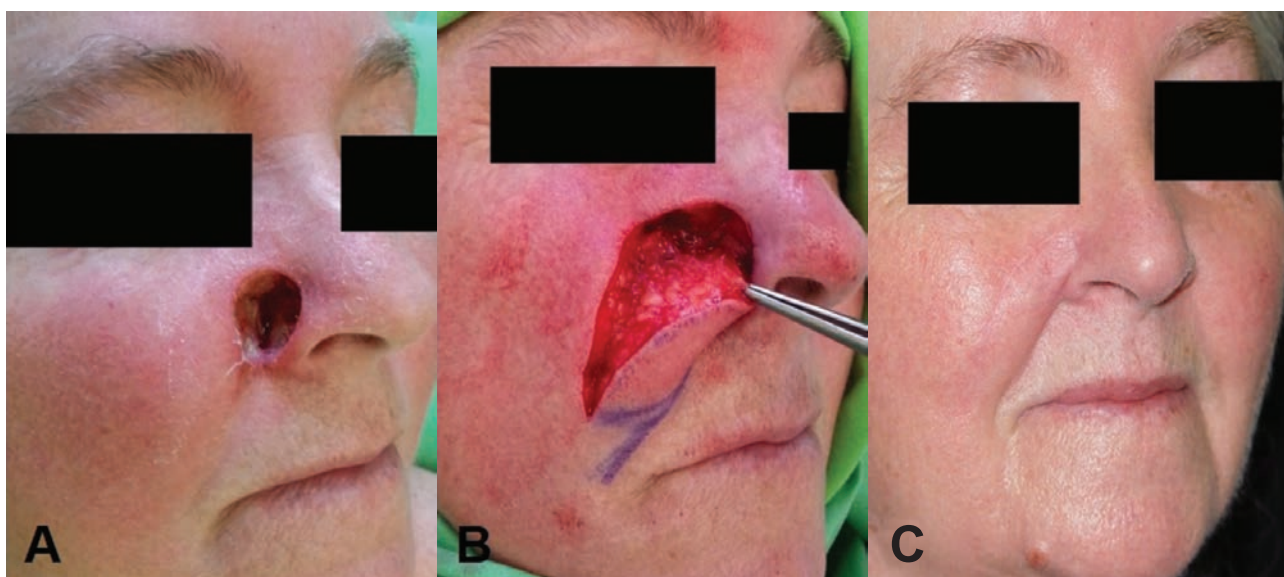
Az arcon lévő bőrdaganatok gyakran helyezkednek el az orrszárny és az ezzel szomszédos régiókban. A lágyrészhiányok szűkössége miatt primer zárás sok esetben nem lehetséges, a defektusok fedésére leggyakrabban alkalmazott lebenyek a nasolabiális subcutan nyelű szigetlebeny, valamint a nasolabialis transzpozíciós lebeny (12). Ezen fenti lebenyek gyakran okoznak aszimmetriát a természetes bőrredők megtörése miatt, a nasolabialis szigetlebeny esetében pedig a körkörös heg miatt túpárna effektus alakulhat ki (13).

Osztályunkon a szövődmények elkerülése, valamint az optimális esztétikai eredmény elérése céljából egy kombinált cutan-subcutan nyelű, rotációs-csúsztatott lebenyt dolgoztunk ki és alkalmaztunk több esetben (14). A műtéti eredményeket betegelégedettségi kérdőívvel is értékeltük, melyek igen jó eredményt adtak (3. ábra). A különböző lebenyek keringésének ellenőrzésére noninvaszív, szemikvitatív módszert (Laser Doppler Flowmetria) alkalmazunk. A mérés során nem a perfúzió abszolút értékét mérjük, hanem

a keringésben bekövetkező változásokat figyeljük, ezért szükséges egy viszonyítási alap meghatározása. Az eljárás tökéletesen alkalmas a perfúzió gyors változásainak a detektálására. Ezen tulajdonságai és könnyű alkalmazhatósága miatt a kapszulalebenyek mellett más rekonstrukciós esetekben is használtuk osztályunkon korábban, így orr rekonstrukció esetén új eljárások kidolgozásakor, vagy egyéb emlőrekonstrukciós eljárásokkal kapcsolatban, mint DIEP vagy TRAM lebenyek esetén.

Autológ szövetpótlás autológ sejterápiával: regeneratív medicina térfoglalása

Az első sejterápiás eljárások alapjait klinikánkon 30 évvel ezelőtt Hunyadi János és Dobozy Attila professzor urak rakták le a tenyésztett keratinocita graftok transzplantációjával (15). A keratinocita graftok használata az első sejterápiás eljárások egyike és radikálisan új terápiás alkalmazásnak számított nem gyógyuló fekélyek, bőrdefektusok és égési sérülések gyógyításában. Klinikánkon megalapozott sejterápiás kutatások és klinikai vizsgálatok tették lehetővé, hogy



3. ábra

Kombinált cutan-subcutan nyelű, rotációs-csúsztatott lebeny.

A: preoperatív állapot, B: lebeny mobilizálása subcutan-cutan nyélen, C: végleges eredmény

évekkel később Hunyadi János professzor révén Debrecenben is megjelenjenek ezek az eljárások és alapításra kerüljön egy mai napig is működő sejterápiás központ (16).

Közel 20 évet kellett várni, hogy új sejterápiás eljárások jelenjenek meg a bőrgyógyászati ellátásban is. Megjelentek a dermális fibroblasztokat tartalmazó készítmények, majd a csontvelői őssejtek alkalmazására is sor került. Elsősorban a nehezen gyógyuló fekélyek, egyes autoimmun betegségek esetében került sor az őssejtek felhasználására. A csontvelőben található őssejtek helyet az utóbbi években a plasztikai sebészek által gyűjtött zsírszövet eredetű mesenchymális őssejtek kerültek a figyelem középpontjába, mely sejtek megfelelő körülmények között mind csont-, zsír-, porcszövet, myeloblast, neuron, glia, hepatocytá, melanocytá és epithel sejtek irányába képesek differenciálódni ugyanakkor immunszuppresszív tulajdonsággal is bírnak. Számos klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a terápia során bejuttatott MSC-k minden esetben gyorsították és elősegítették a nem gyógyítható sebek, fekélyek, hegek, égési sérülések gyógyulását, javították az adott szövet mikrocirkulációját is. A regeneratív medicina tudományterület egyik legnagyobb felhasználója napjainkban a bőrgyógyászat és a jövőben is hasonló trend lesz megfigyelhető az előrejelzések szerint. A sejterápiás eljárások azonban kiegészülnek a nanotechnológiával, géntechnológiával és a háromdimenziós szövetnyomatással (3D bioprinting) is. Ezen technológiák meghonosítása és klinikai implementálása jelenleg zajlik klinikánkon.

IRODALOM

1. Chen S.: Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins*. (2012) 4(10), 913–939.
2. Flynn T. C.: Advances in the use of botulinum neurotoxins in facial esthetics. *J Cosmet Dermatol*. (2012) 11(1), 42–50.
3. Haneke E.: Managing complications of fillers: rare and not-so-rare. *J Cutan Aesthetic Surg*. (2015) 8(4), 198–210.
4. Kang S. H., Byun E. J., Kim H. S.: Vertical lifting: a new optimal thread lifting technique for Asians. *Dermatol Surg*. (2017) 43(10), 1263–1270.
5. Sulamanidze M. A., Paikidze T. G., Sulamanidze G. M. és mtsai.: Facial lifting with “aptos” threads: featherlift. *Otolaryngol Clin North Am*. (2005) 38(5), 1109–1117.
6. Suh D. H., Jang H. W., Lee S. J. és mtsai.: Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. *Dermatol Surg*. (2015) 41(6), 720–725.
7. Varga J., Mohos G., Varga A. és mtsai.: A possible technique for the complex reconstruction of exposed breast implant: applicability and microcirculation of the capsule flap. *J Invest Surg*. [Internet]. 2018 Mar 6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08941939.2018.1442532>
8. Persichetti P., Francesco M. G., Gigliofiorito P. és mtsai.: Myocapsular pectoralis major flap for pharyngeal reconstruction after cervical necrotizing fasciitis. *Plast Reconstr Surg*. (2010) 126, 2279–2281.
9. Persichetti P., Langella M., Filoni A. és mtsai.: How to redefine the inframammary fold: the „slingshot” capsular flap. *Ann Plast Surg*. (2013) 70, 636–638.
10. Persichetti P., Segreto F., Pendolino A. L. és mtsai.: Breast implant capsule flaps and grafts: a review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. (2014) 38(3), 540–548.
11. Planas J., Carbonell A., Planas J.: Salvaging the exposed mammary prosthesis. *Aesthetic Plast Surg*. (1995) 19(6), 535–540.
12. Li J. H., Xing X., Liu H. Y. és mtsai.: Subcutaneous island pedicle flap: variations and versatility for facial reconstruction. *Ann Plast Surg*. (2006) 57(3), 255–259.
13. Szolnoky G., Mohos G., Dobozy A. és mtsai.: Manual lymph drainage reduces trapdoor effect in subcutaneous island pedicle flaps. *Int J Dermatol*. (2006) 45(12), 1468–1470.
14. Mohos G., Kocsis Á., Erős G. és mtsai.: Reconstruction of alar-perialar defects with a combined subcutaneous and cutaneous pedicled rotation-advancement nasolabial flap. *J Invest Surg*. [Internet]. 2019 Jan 15. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08941939.2018.1538397>
15. Hunyadi J., Farkas B., Bertényi C. és mtsai.: Keratinocyte grafting: covering of skin defects by separated autologous keratinocytes in a fibrin net. *J Invest Dermatol*. (1987) 89(1), 119–120.
16. Hunyadi J., Farkas B., Bertényi C. és mtsai.: Keratinocyte grafting: a new means of transplantation for full-thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol*. (1988) 14(1), 75–78.

Érkezett: 2019. 03. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 19.

KÖNYVISMERTETÉS

Theda C. Kontis, Victor G. Lacombe
Cosmetic Injection Techniques. A Text and Video Guide to Neurotoxins and Fillers
 Edition. Thieme; New York-Stuttgart-Delhi-Rio de Janeiro 2019.
 ISBN 978-1-62623-457-4
 eISBN 978-1-62623-458-1
 doi:10.1055/b-006-160134

A könyv immár második kiadását éri meg, 5 éven belül, amely hűen tükrözi az esztétikai medicina robbanásszerű fejlődését az elmúlt évtizedben.

A szerkesztők a legismertebb és legnépszerűbb esztétikai kezeléseket, a botulin toxin, a hyaluronsav kezeléseket, és a deoxcholsavval történő submentalis zsírolást veszik végig.

A tankönyv az esztétikai páciens vizsgálatával és anamnézis felvételével kezdődik, amelyben külön kiemelik a test dismophobia felismerésének fontosságát, és a helyes betegdokumentáció elvégzését. Mellékletként mindhárom beavatkozás beleegyező nyilatkozatát is felhasználhatjuk.

A szerzők, a *Physicians Aesthetic Coalition* eszméit képviselve külön kihangsúlyozzák, hogy a bemutatott technikák és elméleti tudás az esztétikában jártas orvosoknak készültek, és az amerikai FDA által elfogadottak.

A könyv következő fejezete a neurotoxinek bemutatását célozza meg. Az általános áttekintés után az előkészítés és a készítmény elkészítése következik. Ezt követően fejezetekben részletes bemutatás következik, amely minden egyes régiónál magába foglalja az indikációt, az anatómiai tudást, az injekciós technikát, a szövődmények lehetőségét, és azok elkerülését, a kezelés előtti – és utáni beteg instrukciókat, illetve a fejezet végén azokat a fontos pontokat, amelyeket gyorsan áttekinthetünk akár a páciens mellett is végig tudjuk gondolni a kiválasztott kezelést. A fejezet tartalmazza a klinikai képeket, mely mozgása közben ábrázolja a páciens, illetve az anatómiai rajzokat, melyeken nem csak az injekciós pontok vannak feltüntetve, hanem az injektálási mélység és a beadandó dózis mennyiség is, több – az egyéni eltérésekhez alkalmazkodó – variációban is. A fejezet végén további javasolt szakirodalom cím is olvasható.

A neurotoxin fejezet nem csak a klasszikus on-label és az arc ismert off-label kezeléseit veszi végig, hanem a kóros izzadás (axillaris-, frontális-, gustatorikus, talpi-tenyéri izzadás), a migrén, a dekoltázs, és a „Nefertiti” nyak kezelést is. Külön alfejezet tárgyalja a neurotoxin okozta mellékhatások és szövődmények ellátását is.

A könyv negyedik fejezete a töltőanyagok világába kalauzol el bennünket. A töltőanyagok áttekintése után, a kezelés előtti érzéstelenítési technikák részletes tárgyalása következik, amely részről sem maradtak el a hasznos gyakorlati tanácsok, és trükkök. A töltőanyagok bőr alá juttatásának eszközei és módjai nem csak szövegesen, hanem ábrákkal is részletezve láthatók.

Az esztétikai beavatkozások egyik kulcs mozzanata a megfelelő töltőanyag kiválasztása a megfelelő betegnek, és megfelelő indikációban. Az anyagok fizikai és kémiai tulajdonságai és ezek klinikai felhasználása a gyakorlatban szintén hatalmas segítség a kezdő esztétikai orvosnak.

Az ötödik fejezet az egyes anatómiai területek és indikációk töltési technikáját mutatja be, nem csak a hyaluronsav, hanem egyéb engedélyezett töltőanyagok felhasználásával. A technikák között ott van-



nak a legklasszikusabb ráncöltések, és az arc komplett emelése is, illetve a legújabb trendeknek megfelelően a nem-sebészeti szemhéj emelés, és rhinoplastica ill. az állív kiemelése is. Bőrgyógyászati indikációk, pl. a bőr revitalizációja és az acnes hegek kezelése is a fejezet része. Külön kiemelendő, hogy a szerzők figyelmet fordítottak a férfi arc kezelési útmutatására is.

Természetesen a kezelési szövődmények itt is kiemelt figyelemmel és részletességgel vannak tárgyalva.

Az egyes fejezetek itt is – a neurotoxinhoz hasonlóan – egységes szerkezetet követnek: a technika nehézségi foka, a páciens elégedettség, a szövődmények esélye egyszerű pontozással van jelölve. Az indikáció, az anatómiai tudás, az injekciós technika ill. annak alternatívája, a lehetséges szövődmények felsorolása és azok elkerülése, a kezelés előtti és utáni teendők, és a legfontosabb tudnivalók összefoglalása minden alfejezetben egyformán kifejtésre kerül. Ez nagyon könnyen kezelhetővé és érthetővé teszi a tankönyvet.

A befejező fejezetben az FDA által engedélyezett deoxycholsav kezelést veszik végig a szerzők az eddigi tematika szerint a submentalis zsír eltávolítás indikációjában.

A könyvhöz egyedi azonosítót kap az olvasó, amely az E-könyv formátumhoz ad hozzáférést. Ezen belül nem csak a komplett tankönyv válik online is elérhetővé, hanem 75 rövid lényegre törő, a technikát bemutató videóhoz is hozzáférhetünk. Az online formátum másik előnye, hogy a fejezetek végén megjelenített irodalom jegyzékben az egyes tételekre kattintva azonnal az eredeti forrás elérhetővé válik, így a további kutatás, vagy információ is rögtön elérhető.

Mindenkinek javasolom, aki orvosi esztétika iránt érdeklődik, és aki – akár kezdő, akár haladó – de már gyakorlatban is végzi ezeket a beavatkozásokat. A könyv előnye a gyorsan áttekinthető klinikailag hasznos információhordozás, amely márkától független, így teljesen objektív. Mint az első kiadás tulajdonosa, maximálisan ajánlom a megvételét, mert a benne található kiegészítések és frissítések számottevőek.

Pónyai Katinka dr.

Ár: EUR /D/ 104,99, EUR /A/:108,00

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 nevük 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**¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹;
- 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

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, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások 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 kettes 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 módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *köszönetyilvánítás* 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. Betegek 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 kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

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

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

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

A szerzőktől kérjük, hogy a 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 átirás, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2019

77th Annual SID Meeting

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

Bőrgyógyászat a XXI. században – Prof. Dr. Dobozy Attila köszöntése 80. születésnapja alkalmából

Rendezvény időpontja: 2019.05.22.
Helyszín: MTA Székház Nagyterem1051 Budapest,
Széchenyi István tér 9.
Információ: office.derma@med.u-szeged.hu

MH-EK Honvédkórház Bőrgyógyászati Osztályának jubileumi rendezvénye

Rendezvény időpontja: 2019.05.24.
Helyszín: 1134 Budapest, Róbert Károly krt.44.,
MH Egészségügyi Központ
Információ: <http://www.honvedkorhaz.hu/cikk/1772>

WCD 2019 – 24th World Congress of Dermatology

Rendezvény időpontja: 2019.06.10.-15.
Helyszín: Milano
Információ: <http://www.wcd2019milan.org/>

MDT Kozmetológiai Kongresszus

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

49th ANNUAL ESDR MEETING

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

28th EADV Congress

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

44th ANNUAL JSID MEETING

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

Magyar Dermatológiai Társulat 92. Nagygyűlése – Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XVIII. Dermato-Pharma Kiállítás

Rendezvény időpontja: 2019.11.28.-30.
Helyszín: Kölcsey Központ
4026 Debrecen Hunyadi u. 1-3.
Információ: <https://convention.hu/Rendezveny/Reszletek/MDT19/Koszonto>

AAD 2019 Summer Meeting

Rendezvény időpontja: 2019.07.25.-28.
Helyszín: New York
Információ: <https://www.aad.org/meetings/summer-meeting>

5CC - 11th 5-Continent-Congress

Rendezvény időpontja: 2019.08.29.-09.01.
Helyszín: Barcelona
Információ: <https://www.5-cc.com/en/home/>

EADV Training courses for residents 2019

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

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

Pregnancy Dermatology

Rendezvény időpontja: 2019.09.19.-21.
Helyszín: Pozsony

EADV Training courses for specialists 2019

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

Mohs Micrographic Surgery

Rendezvény időpontja: 2019.05.16-18.
Helyszín: Trieste

Botulinum Toxin

Rendezvény időpontja: 2019.05.24-25.
Helyszín: Athén

Summer School: Epidemiology

Rendezvény időpontja: 2019.06.24.-28.
Helyszín: Rotterdam

Summer School: Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2019.06.24.-28.
Helyszín: Vis