

B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

95. ÉVFOLYAM • 2019. • 3. SZÁM



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

77-152 • 2019. június – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

V8

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

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

TARTALOM

95. évf. 2019. 3. szám

<i>Sárdy Miklós dr., Holló Péter dr.:</i>	
Dr. Horváth Attila egyetemi tanár köszöntése 80. születésnapja alkalmából	79
<i>Tamási Béla dr., Tóth Béla dr., Balla Eszter dr., Sárdy Miklós dr.:</i>	
Lymphogranuloma venereum: a nemi gyógyászat és a gasztroenterológia találkozása	81
<i>Koszorú Kamilla, Tamási Béla dr., Sárdy Miklós dr.:</i>	
A bullosus pemphigoid változatos klinikuma	86
<i>Kiss Norbert dr., Anker Pálma dr., Bánvölgyi András dr., Lőrincz Kende dr., Fésűs Luca dr., Bozsányi Szabolcs, Szipőcs Róbert dr., Medvecz Márta dr., Wikonkál Norbert dr.:</i>	
Új képalkotó technikák a bőrgyógyászatban és azok klinikai alkalmazása	90
<i>Poór Adrienn Katalin dr., Péntek Márta dr., Rencz Fanni dr., Sárdy Miklós dr., Holló Péter dr., Hidvégi Bernadett dr., Tamási Béla dr., Bali Gábor dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kinyó Ágnes dr., Kárpáti Sarolta dr.:</i>	
Az életminőség mérése a bőrgyógyászatban: hazai tapasztalatok	100
<i>Nádai Judit, Baranyai Gerda, Vallus Eszter Gabriella, Németh Ilona, Temesvári Erzsébet dr., Sárdy Miklós dr., Pónyai Györgyi dr.:</i>	
Illatérzékenység aktualitásai	109

KAZUISZTIKA

<i>Hidvégi Bernadett dr., Fábán Melinda dr., Kuroli Enikő dr., Hársing Judit dr., Diczig Brigitte dr., Herszényi Krisztina dr., Medvecz Márta dr., Holló Péter dr., Kárpáti Sarolta dr., Sárdy Miklós dr.:</i>	
A malignus atrophias papulosis (Köhlmeier-Degos kór)	117
<i>Kiss Norbert dr., Bozsányi Szabolcs, Fésűs Luca dr., Haluszka Dóra dr., Lőrincz Kende dr., Kuroli Enikő dr., Hársing Judit dr., Mayer Balázs dr., Kárpáti Sarolta dr., Fekete György dr., Szipőcs Róbert dr., Wikonkál Norbert dr., Medvecz Márta dr.:</i>	
Vascularis Ehlers-Danlos szindróma genetikai és nemlineáris optikai vizsgálata	122

THERAPIA

<i>Szakonyi József dr., Tóth Veronika dr., Tóth Béla dr., Szepesi Ágota dr., Marschalkó Márta dr.:</i>	
Első tapasztalataink brentuximab vedotinnal cutan T-sejtes lymphoma kezelésében	129
<i>Pónyai Katinka dr., Fercsik-Tóth Beatrix dr., Hegedűs Beáta dr., Baranyai Fanni dr.:</i>	
Az esztétikai medicinában alkalmazott hyaluronsavas kezelések szövödményei és kezelési lehetőségeik	136
<i>Kárpáti Sarolta dr.:</i>	
In Memoriam Stephen I. Katz	147

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

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

CONTENTS

Vol. 95. N° 3. 2019.

Miklós Sárdy, Péter Holló:

Laudation of Prof. Dr. Attila Horváth on his 80th Birthday 79

Béla Tamási, Béla Tóth, Eszter Balla, Miklós Sárdy:

Lymphogranuloma venereum: intersection between venereology and gastroenterology 81

Kamilla Koszorú, Béla Tamási, Miklós Sárdy:

Diverse manifestations of bullous pemphigoid 86

Norbert Kiss, Pálma Anker, András Bánvölgyi, Kende Lőrincz, Luca Fésűs, Szabolcs Bozsányi, Róbert Szipőcs, Márta Medvecz, Norbert Wikonkál:

Novel imaging techniques and their clinical applications in the field of dermatology 90

Adrienn Katalin Poór, Márta Péntek, Fanni Rencz, Miklós Sárdy, Péter Holló, Bernadett Hidvégi, Béla Tamási, Gábor Bali,

Éva Remenyik, Andrea Szegedi, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Ágnes Kinyó, Sarolta Kárpáti:

Measuring quality of life in dermatological care: experiences from Hungary 100

Judit Nádaï, Gerda Baranyai, Eszter Gabriella Vallus, Ilona Németh, Erzsébet Temesvári, Miklós Sárdy, Györgyi Pónyai:

Actualities of the fragrance hypersensitivity 109

CASE REPORT

Bernadett Hidvégi, Melinda Fábián, Enikő Kuroli, Judit Hársing, Brigitte Diczig, Krisztina Herszényi, Márta Medvecz, Péter Holló, Sarolta Kárpáti, Miklós Sárdy:

Malignant atrophic papulosis (Kohlmeier-Degos disease) 117

Norbert Kiss, Szabolcs Bozsányi, Luca Fésűs, Dóra Haluszka, Kende Lőrincz, Enikő Kuroli, Judit Hársing, Balázs Mayer,

Sarolta Kárpáti, György Fekete, Róbert Szipőcs, Norbert Wikonkál, Márta Medvecz:

Genetic analysis and nonlinear optical imaging of vascular Ehlers-Danlos syndrome 122

THERAPY

József Szakonyi, Veronika Tóth, Béla Tóth., Ágota Szepesi, Márta Marschalkó:

Our first experiences with brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma 129

Katinka Pónyai, Beatrix Fercsik-Tóth, Beáta Hegedűs, Fanni Baranyai:

Complication management of hyaluronic acid aesthetic treatments 136

Sarolta Kárpáti:

In Memoriam Stephen I. Katz 147

Prof. Dr. Horváth Attila egyetemi tanár köszöntése 80. születésnapja alkalmából

Laudation of Professor Dr. Attila Horváth on his 80th Birthday



Dr. Horváth Attila egyetemi tanulmányainak befejezését követően 1963-ban nyert klinikai orvosi kinevezést. Szakképesítéseit bőr-nemigyógyászatból, orvosi kozmetológiából, immunológiából illetve klinikai immunológia és allergológiából szerezte. Ettől kezdve pályája töretlenül ívelt felfele. 1972-ben adjunktusi, 1976-ban docensi, 1987-ben egyetemi tanári kinevezést kapott. 1984-től másodállásban az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet helyettes főigazgató főorvosa, majd 1991 -2005 között, az intézet megszűnéséig annak főigazgató főorvosa volt.

1992 és 2004 között látta el a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr, és Nemikórtani Klinikájának tanszékvezető egyetemi tanári teendőit. 2009-ben emeritus professzor címet kapott a Semmelweis Egyetemen.

Számos tudományos társaság, szakmai testület, nemzetközi tudományos szervezet tagja és tiszteletbeli tagja volt,

ennek megfelelően nemzetközileg is elismert szereplőjévé vált az európai bőrgyógyász társadalomnak. Nevéhez fűződik számos nemzetközi rendezvény megszervezése, melyek közül a legjelentősebb az EADV Tavasz Szimpózium budapesti megrendezése 2004-ben.

Vezetői kvalitásai közül kiemelkedő a stratégiai gondolkodása, mely áthatotta klinika igazgatói és szakmai és szakmapolitikai tevékenységét: beazonosította azokat a kitérési pontokat, melyek a bőrgyógyászat fejlődésének fő motorjai lettek az elmúlt évtizedekben.

Igen korán felismerte az immunrendszer fontosságát a bőrbetegségek kialakulásában, ezt a tudását a mindennapi klinikai gyakorlatba is sikerrel ültette át. Mindez átfogó klinikai ismereteivel és szakmai alázatával együtt vezetett kiemelkedő klinikusi képességeihez. Minden egyes problémát külön kihívásként élt meg, nem nyugodott és kitarított,

amíg nem talált megoldást rájuk. Nagyszámú tanítványa mind a mai napig sikerrel alkalmazza a tőle megszerzett immunológiai szemléletmódot és tudást.

Az onkológiai megbetegedések szakmán belüli súlyának növekedését felismerve a klinika ilyen irányú profilját fejlesztette, melyet a klinika nevének bőronkológiával való bővítése legitimizált.

A dermato-venerológia mikrobiológiai vonatkozásai és az STD betegségek már kezdetektől fogva érdeklődése középpontjába kerültek, ezen kórképek illetve a HIV fertőzés elleni hazai küzdelem megszervezésében és mindennapi kivitelezésében elévülhetetlenek az érdemei. A Magyar STD Társaság megalapítója.

Pályafutása során mindvégig nagy hangsúlyt fektetett a gyógyítás, kutatás, oktatás egyetemi hármasságának mind-egyikére. Tudásának, szemléletmódjának átadása különösen fontos volt számára, az általa fémjelzett időszakra méltán tekintenek tanítványai iskolaként. Munkásságát számos díjjal, kitüntetéssel ismerték el: Kiváló orvos, Kaposi Mór érem,

Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztje, Certificate of Appreciation of Internationale League of Dermatological Societies, MOTESZ-díj, Hőgyes Emlékérem.

Tisztelt Professzor úr! Volt kollégái és tanítványai nevében ezúton köszöntöm sok szeretettel 80. születésnapja alkalmából. Szakmai és vezetői nagyságát díjai és kitüntetései megkoronázták. Mi, volt kollégái és tanítványai azonban ismerjük a szorosán vett szakmai kvalitásokon túlmutató széleslátását, nyitott egyéniségét, emberségességét és példamutató szakmaszeretetét, melyekből szintén sokat merítettünk.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ünnepi lapszámába azon témákból válogattunk egy csokorral, melyek a klinika feltörekvő generációját foglalkoztatják mostanság.

Isten éltesse sokáig jó egészségben!

Hálával és tisztelettel a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika minden dolgozójának nevében:

Sárdy Miklós és Holló Péter

Lymphogranuloma venereum: a nemi gyógyászat és a gasztroenterológia találkozása

Lymphogranuloma venereum: intersection between venereology and gastroenterology

TAMÁSI BÉLA DR.¹, TÓTH BÉLA DR.¹, BALLA ESZTER DR.², SÁRDY MIKLÓS DR.¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikortani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest¹

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Járványügyi Referencia Laboratóriumi Főosztály,
Bakteriális STI Referencia Laboratórium, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A lymphogranuloma venereum egy egykor kizárólag trópusinak gondolt, bakteriális nemi úton terjedő fertőzés. A kórkép azonban a 2000-es évek óta a fejlett világban is egyre gyakoribb, és incidenciája Európában, így hazánkban is, meredeken emelkedik. A körvonalazódó észak-amerikai és európai járványban a kórokozó főként anális szexuális kontaktussal terjed, leggyakrabban primer proctocolitist és ezáltal olykor változatos tüneteket okozva. A szerzők az Országos STD Centrumban 2017-ben és 2018-ban egyre növekvő számban diagnosztizált lymphogranuloma venereum-esetek klinikai jellemzőinek összefoglalásával és bemutatásával kívánják felhívni a figyelmet az ezen fertőzés okozta túlnyomórészt gasztrointesztinális tünetek jelentőségére. Ezek fel nem ismerése a diagnózis késleltetett felállításával komoly járványügyi problémát okozhat.

Kulcsszavak:

**lymphogranuloma venereum, – LGV
– STI – proctitis**

SUMMARY

Lymphogranuloma venereum, a sexually transmitted infection of bacterial origin, has long been considered a tropical disease. Nevertheless, its incidence in the developed world has been on a steep and constant rise since the early 2000s. In the course of the establishing epidemic both in North America and Europe, anal intercourse is the main way of transmission. The resulting condition, typically a primary proctocolitis may present with various symptoms. The authors herein present and emphasise the clinical characteristics of newly diagnosed cases at the National Centre of STIs between 2017 and 2018, which mainly presented with gastrointestinal symptoms. Overlooking them, thus delaying a diagnosis might result in serious public health consequences.

Key words:

**lymphogranuloma venereum – LGV
– STI – proctitis**

Rövidítések jegyzéke

LGV	lymphogranuloma venereum
MSM	men who have sex with men
STI	sexually transmitted infection

A lymphogranuloma venereum (LGV) a *Chlamydia trachomatis* L1, L2 vagy L3 genotípusai által okozott szexuális úton terjedő fertőzés (STI). Ezen, a baktérium fő külső membránfehérjét kódoló gén vizsgálata alapján besorolt genotípusok egyedülálló tulajdonsága a lymphaticus- és szöveti invázióra való képesség, amely az A-K szerotípusoknál

nem figyelhető meg (1, 2). Az LGV endémiásnak tekinthető Délnyugat-Afrikában, Indiában, Délkelet-Ázsiában, illetve a Karibi-térségben; ezeken a területeken a genitális ulcerációval járó kórképek 1-10%-ának háttérében az LGV áll (3). A fejlett világ országaiban, elsősorban Európában és Észak-Amerikában, 2003 előtt LGV-t csupán behurcolt esetként diagnosztizáltak, habár bizonyos LGV-törzsek klonális kapcsolata alapján feltételezik, hogy a kórokozó már korábban, az 1980-as években is okozhatott járványokat az USA-ban (1, 4). Az LGV 2003 óta Európában szinte kizárólag a nagyvárosokban (vagy azok urbanizált környezetében) és az MSM populációban terjed járványszerűen. Az érintettek igen ma-

Levelező szerző: Tamási Béla dr.
e-mail: tamasi.bela@med.semmelweis-univ.hu

gas hányada HIV-fertőzött (2017-ben 64%) (5). A járvány méretét jelzi, hogy 2004-2016 között Európában összesen 10.105 esetet jelentettek hivatalosan (a valós esetszám a hiányos surveillance-adatok miatt ennél vélhetően magasabb), az összes eset közel 90%-át három ország adta: az Egyesült Királyság, Franciaország és Hollandia (1. ábra) (2).

Hazánkban az első LGV-esetet 2012-ben jelentették Nyíregyházáról (8). Az ezt követő évi 2-8 diagnosztizált esetszám 2016-ban igen meredek és töretlen emelkedésbe kezdett. Ma már elmondhatjuk, hogy 2013-hoz képest az éves esetszám több, mint megtízszereződött (2019-ben az összesített eddigi betegszám meghaladta a százat) – erre egy európai országban sincs példa. Mindez a klinikai köztudatban beállt változással és a megnövekedett, célzott vizsgálatszámmal magyarázható, azaz egyre több betegnél indokoltan gondolnak a kórképre (5, 6). Üdvözlendő ugyanakkor, hogy az esetszám-emelkedéssel párhuzamosan az LGV-vel foglalkozó hazai közlemények száma is emelkedik (4, 7-9).

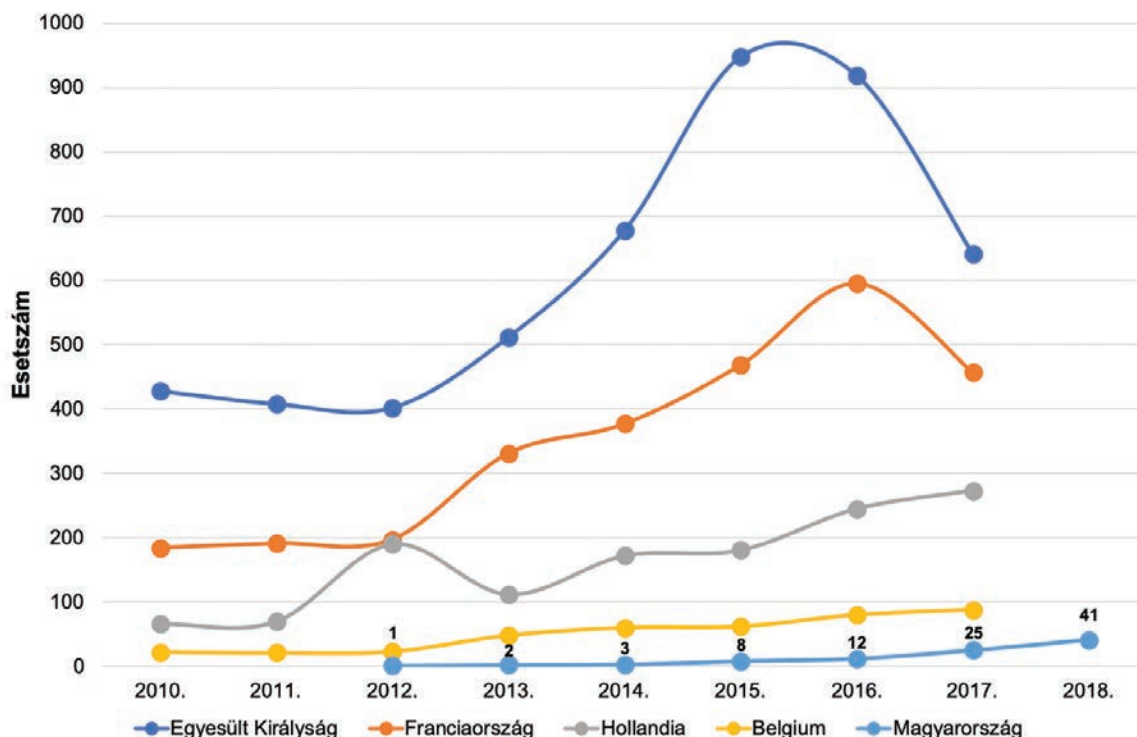
A behatolási kapu lokalizációjától függően az LGV inguinális és/vagy anorectalis tüneteket okozhat (1). A fejlett világban zajló járványra csaknem kizárólag az utóbbi jellemző az esetek 96%-ával, míg 2003 előtt főként az inguinális, genitalis ulcerációval és inguinális lymphadenopathiával járó forma volt az elterjedt, ezt hívják ezért időnként klasszikus vagy típusos formának is (3). Az anorectalis érintettség általában haemorrhagiás proctitis klinikai képében nyilvánul meg, a *Chlamydia trachomatis* direkt intrarectalis inokulációját követően 1-4 héttel (3, 10). Az okozott tünetek – alhasi görcsök, anorectalis fájdalom, vérzés, anális fluor – nem egyszer gyulladással járó bélbetegség, illetve malignus folyamat

gyanúját keltik fel először (10-12). Ez – főleg nem-venerológiai ellátóhelyen történő első megjelenés és téves diagnózison alapuló kezelés esetén – gyakran a diagnózis késői felállításához vezet, amelynek népegészségügyi jelentőségét szükségtelen ecsetelni, ugyanakkor a beteg és az ellátórendszer felesleges terhelését is okozza, a késői, maradó szövődmények kialakulásának veszélyéről nem is beszélve. Összefoglalónkkal a hasonló esetek előfordulására, ezáltal egy STI-kórokozó okozta, nem feltétlenül venerológiai jellegű tünetek jelentőségére kívánjuk felhívni a figyelmet.

Anyag és módszer

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrumának beteganyagából retrospektíve kerültek kiválasztásra a 2017-2018 között diagnosztizált és real-time PCR-alapú, valamint szekvenálással történt genotipizálással megerősített L-genotípusú *Chlamydia trachomatis* okozta LGV-ben szenvedő betegek. A laboratóriumi vizsgálatok a jelenleg érvényes (18/1998. (VI. 3.) NM) járványügyi rendelet alapján centralizáltak, az NNK Bakteriális STI Referencia Laboratóriumában történnek. A betegek demográfiai adatai közül az életkorukat, illetve a nemüket választottuk ki. Ezen kívül, amennyiben rendelkezésre állt, a szexuális orientációjukra, illetve HIV-státuszukra vonatkozó adatokat emeltük ki.

A betegség-specifikus adatok közül az LGV-fertőzés lokalizációját, a tünetek és panaszok objektív, vagy a betegektől származó szubjektív leírását, az első tünetek fellépése és a diagnózis felállítása között eltelt betegségfennállási időt gyűjtöttük össze. Kíváncsiak voltunk továbbá arra, hogy egy betegnél adott éven belül történt-e reinfekció, valamint, hogy az LGV-vel egyidőben más STI diagnosztizálásra került-e, illetve, hogy más szakterület képviselői állítottak-e fel az LGV-től eltérő diagnózist, vagy végeztek-e egyéb diagnosztikus célú beavatkozást.



1. ábra

Hivatalosan bejelentett LGV-esetek a négy legnagyobb incidenciájú európai országban és Magyarországon (az évi magyar esetszámok külön feltüntetve) (ECDC, ÁNTSZ)

Eredmények

Vizsgálatunk eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az Országos STD Centrumban 2017-ben 11, 2018-ban 17 betegnél, összesen 31 esetben diagnosztizáltunk LGV-t (2017-ben egy beteg egyszeri, egy másik beteg kétszeri reinfekciójával). A betegek kizárólag férfiak voltak, átlagéletkoruk 34 év volt. A betegek közel kétharmada elmúlt 30 éves a diagnózis idején. Szexuális orientációjuk alapján 57%-uk MSM volt, és bár a többi beteg is feltehetően ilyen ori-

entáltságú volt, erre vonatkozó adatot nem kaptunk. Deklaráltan heteroszexuális orientációjú beteg nem volt közöttük. A betegcsoport közel 80%-a volt HIV-fertőzött már az LGV diagnózisát megelőzően is.

Az esetek 92,9%-ában az LGV anorectalis lokalizációjú volt, csupán két esetben mutattuk ki a kórokozót genitálsan. Ennek megfelelően a leggyakoribb panasz, illetve tünet az anusból észlelt váladékozás vagy vérzés, haematochezia volt, melyekről a betegek 50-50%-a beszámolt. Gyakori volt még a dyschezia vagy alhasi görcsök észlelése (5 esetben), illetve

ve a nyákos hasmenés (10,7%). Mindkét genitális lokalizációjú LGV a penisen észlelt ulcus formájában manifesztálódott. Teljesen tünetmentes csupán két beteg volt, akiknél reinfekciót (vagy elégtelen kezelést) igazoltunk a kezelést követő kontroll mintavétel ismételt pozitív eredménye alapján.

Az első panaszok kezdete és az LGV diagnózisának felállítása között átlagosan 5 hét telt el. Figyelemre méltó azonban az, hogy egy beteg esetében ez az idő 24 hét volt, további két beteg pedig 12-12 hétig várt az adekvát diagnózisra, igaz, panaszai miatt nem is fordultak más orvoshoz. Mintánkban összesen 9 beteg (32,1%) esetén fordult elő, hogy panaszai miatt először gasztroenterológiai, vagy proktológiai profilú szakrendelést kerestek fel. Ezen megjelenések során hat alkalommal végeztek procto-colonoscopiát, háromszor pedig rectumfal-biopsziát is vettek szövettani vizsgálat céljából. Két betegnél a kivizsgálást követően gyulladáshoz vezető bélbetegség, egy alkalommal pedig aranyeresség diagnózisát állították fel.

Az LGV-vel egyidőben 18 esetben került egyéb STI is felismerésre. A leggyakrabban felállított diagnózisok a proctitis gonorrhoeica (32,1%) és a syphilis latens recens (21,4%) voltak. Egy beteg esetében az LGV diagnózisa vezetett el a HIV kórismezéséhez.

Megbeszélés

A magyarországi járványügyi adatokból kitűnik, hogy vizsgálatunkkal a 2017. évi összes országos LGV-est (N=25) közel 65%-át, 2018-ban (N=41) pedig 41%-át reprezentáljuk, így valós képet alkothatunk az LGV intézetünkön belüli, illetve országos klinikai jellemzőiről is (13). Tekintettel arra, hogy hiányzó vagy helytelen diagnózis vagy a bejelentés elmulasztása is bizonyára elő-

Változó	N	%
életkor (év)		
átlag	34 év	
≤30	11	39,3
>30	17	60,7
férfi nem	28	100
szexuális orientáció		
MSM	16	57,1
ismeretlen	12	42,9
HIV-vel élő	22	78,6
LGV lokalizációja		
genitális	2	7,1
anorectalis	26	92,9
panaszok, tünetek		
anusból váladékozás	14	50
anus vérzés, haematochezia	13	46,4
alhasi görcsök, dyschezia	5	17,9
nyálkás diarrhoea	3	10,7
anorectalis fájdalom	1	3,6
seb a penisen	2	7,1
tünetmentes	2	7,1
panaszok kezdete és az LGV diagnózis között eltelt hetek száma		
minimum	1	
maximum	24	
átlag	5	
reinfekció 1 éven belül	3	10,7
panaszok miatt egyéb szakterület rendeléseinek elvégzett beavatkozások, felállított diagnózisok		
rectocolonoscopia	6	21,4
rectumfal-biopszia	3	10,7
gyulladáshoz vezető bélbetegség	2	7,1
aranyér-betegség	1	3,6
appendicitis	1	3,6
LGV-vel egyidőben diagnosztizált egyéb STI		
proctitis gonorrhoeica	9	32,1
syphilis latens recens	6	21,4
syphilis II.	1	3,6
urethritis gonorrhoeica	1	3,6
HIV	1	3,6
condyloma acuminatum	1	3,6

1. táblázat

LGV-vel diagnosztizált betegek klinikai jellemzői, Országos STD Centrum, 2017-2018 (N=28)

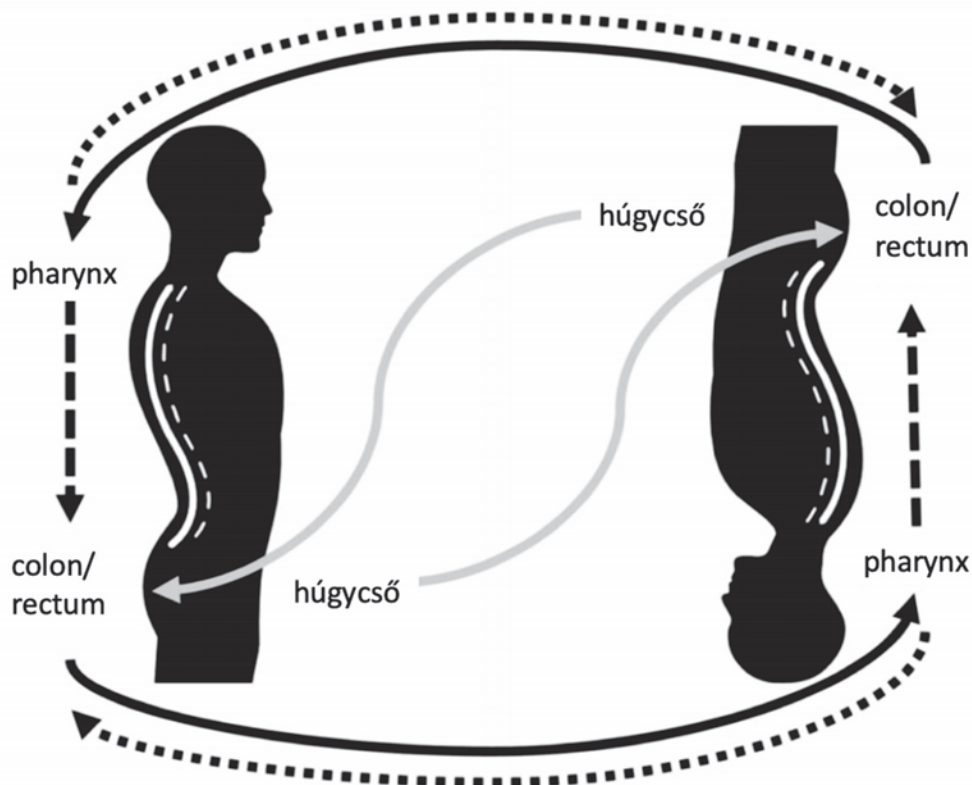
fordul, a fertőzöttek tényleges létszáma jóval magasabb is lehet.

Vizsgálatunk eredményei egybevágnak a magyar, illetve az európai szakirodalmi adatokkal, melyek szerint kontinensünkön az LGV főleg a HIV-vel élő MSM populációban okoz szinte kizárólag primer proctitist, míg a korcsoportos eloszlás egyenletesnek mondható (1, 2, 4, 7, 8). Habár a kórokozó fő rezervoárja, illetve a transzmisszió módja pontosan nem azonosított, elképzelhető, hogy ebben nem csak a barrier nélküli genito-anális kontaktus játszik szerepet, tekintettel az anorectalis kórformák gyakoriságának elsőprő dominanciájára a genitális formákkal szemben. Vizsgálták a szexuális segédeszközök, illetve a fisting (ökölszex) szerepét a recto-rectalis átvitel szempontjából, de nem találtak szignifikáns összefüggést (2, 14). Az utóbbi időben egyre inkább az ano-orális transzmisszió lehetősége látszik körvonalazódni, mint a járvány fő terjedési módja: ezt támasztja alá az egyre gyakoribbá váló pharyngeális lokalizációjú LGV és a már gonorrhoea esetében is leírt nyál „vektor”-szerepe a fertőzés oro-anális átvitelében (2. ábra) (2, 15).

A tünetmentes anorectalis LGV-esetek előfordulási arányáról egymásnak ellentmondó adatokat találunk a szakirodalomban (3). Az LGV okozta proctitis tüneteinek sokszínűségéről és az általuk okozott differenciáldiagnosztikai nehézségekről azonban már több egybevágó közlést olvashatunk. Levy és mtsai. beszámolnak egy vizsgálatukról, mely során 19, korábban gyulladáshoz vezető bélbetegséggel diagnosztizált beteget STI-k irányában újravizsgálva 14 esetben igazoltak *Chlamydia trachomatis*-pozitivitást és 5 esetben proctitis gonorrhoeicát, átlagosan 2 hónappal késleltetve az STI kórisméjét (11). Több esetközlést is találunk, amelyeknél az LGV rectum tumor, vagy rectalis lymphoma képét utánozta, szintén diagnosztikus késlekedést okozva (12, 16, 17). Érdekes módon vizsgálatunkban a nem-venerológiai szakrendeléseken elvégzett vizsgálatok nem okozták az átlagos betegségfennállási idő szignifikáns megnyúlását (4,77 hét vs. 5 hét), ám három beteg esetében 6, vagy annál több hétig tartott az adekvát STI-diagnózis felállítása, részben a kollégák által megalapozottnak gondolt gastroenterológiai kivizsgálás miatt.

Vizsgálatunk eredményei és összefoglalónk alapján több, mind a nemi gyógyász, mind pedig a gastroenterologus és proctologus számára fontos konklúziót vonhatunk le. Elsőként, nem lehet elégszer hangsúlyozni az extragenitális STI-szűrés fontosságát! A gonorrhoea, illetve a *Chlamydia trachomatis*-fertőzések jelentékeny hányada mind az MSM, mind a WSM populációban anorectalis lokalizációjú (15%, ill. 16,5%; 4,8%, ill. 11,8%) (18). És habár az International Union of Sexually Transmitted Infections (IUSTI) európai LGV-guideline-ján kívül egy nemzetközi irányelv sem javasolja expliciten a tünetmentes LGV-esetek anorectalis szűrését, ezt (vagy legalább a *Chlamydia trachomatis* species-szintű szűrését) mégis fontosnak és kivitelezendőnek gondoljuk, különösen akkor, ha anamnesztikus adatok alapján

Vizsgálatunk eredményei és összefoglalónk alapján több, mind a nemi gyógyász, mind pedig a gastroenterologus és proctologus számára fontos konklúziót vonhatunk le. Elsőként, nem lehet elégszer hangsúlyozni az extragenitális STI-szűrés fontosságát! A gonorrhoea, illetve a *Chlamydia trachomatis*-fertőzések jelentékeny hányada mind az MSM, mind a WSM populációban anorectalis lokalizációjú (15%, ill. 16,5%; 4,8%, ill. 11,8%) (18). És habár az International Union of Sexually Transmitted Infections (IUSTI) európai LGV-guideline-ján kívül egy nemzetközi irányelv sem javasolja expliciten a tünetmentes LGV-esetek anorectalis szűrését, ezt (vagy legalább a *Chlamydia trachomatis* species-szintű szűrését) mégis fontosnak és kivitelezendőnek gondoljuk, különösen akkor, ha anamnesztikus adatok alapján



2. ábra

Az LGV lehetséges átviteli módjai MSM kontaktus esetén.

Szürke nyíl: genito-anális kontaktus

Fekete folyamatos vagy szaggatott nyilak: oro-anális kontaktus különböző formái

(de Vries és mtsai. (2))

a beteg részt vett anoreceptív szexuális aktusban. Ezen információ megszerzése természetesen előítélet-mentes, nyitott szemléletű, a beteg bizalmát elnyerni igyekvő venerológust feltételez. Amennyiben pedig nem kapunk megbízható ilyen irányú adatot, akkor az MSM-populációban fel kell tételezni ezt a fajta aktust.

Másodsorban, hasonlóan az urethritis empirikus, tüneti kezeléséhez, fontosnak tartjuk a proctitis tüneteivel jelentkező betegek STI-kivizsgálást célzó mintavételét követő, szimptomatológiai kezelését, mint ahogy ezt egy 2013-as, STI-k által okozott proctitis menedzseléséről szóló európai guideline is javasolja (10). Ezt diktálja az aktuális járványtani érdek, és így biztosítható a minél gyorsabb kezelés is, ami a nemi gyógyászatban a megelőzés egyik sarokköve. A kórkép járványos terjedésének felszámolása érdekében ugyancsak fontos a kontaktuskutatás és -kezelés, ami a tapasztalatok alapján az MSM populációban gyakran akadályokba ütközik. Harmadrészt fel kell hívunk a gastroenterologus és proctologus kollégák figyelmét arra, hogy különösen a veszélyeztetett populációban (főleg MSM férfiak és promiszkuáló nők) csak azután vizsgálódnak irritábilis bél-szindróma vagy colitis ulcerosa irányában, ha a proctocolitis STI-eredetét kizárták. S ugyan szokatlan lehet egy proctológiai vagy gastroenterologia szakrendelésen venerológiai anamnézist venni fel, mégis célravezető lenne proctitis esetén.

Hangsúlyozandó, hogy a rizikócsoportban észlelt *C. trachomatis*-ra pozitív anogenitális minták feltétlenül tovább vizsgálhatóak LGV irányába, ami az NNK és az adott vizsgálólaboratórium közötti együttműködéssel valósítható meg. A pozitív DNS-minták genotipizálása feltétlenül javasolt, mivel ennek eredménye részint a beteg kezelésének tartamát, részint a járványügyi kivizsgálást is döntően befolyásolja. Végül, de nem utolsósorban, adataink azt mutatják, hogy sem a betegek, sem a kollégák nincsenek tisztában az (egyre gyakoribbá váló) LGV jelentőségével és tünettárával. A venerológiai szakma több nemzetközi szaktekintélye ismerte el nem hivatalosan, hogy az utóbbi években olyannyira a HIV, illetve annak gyógyszeres kezelése vagy megelőzése került reflektorfénybe, hogy a klasszikus STI-kről kezdtünk egy kicsit elfeledkezni. Kitartó edukációs és prevenciós munkával nagyrészt a nemi gyógyászok felelőssége, hogy ismét helyreálljon az egyensúly a bakteriális és a vírális STI-k között.

IRODALOM

1. *de Vries H. J., Zingoni A., Kreuter A. és mtsai.*: 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(1), 1-6.
2. *de Vries H. J. C.*: Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis.* (2019) 32(1), 43-50.
3. *White J., O'Farrell N., Daniels D. és mtsai.*: 2013 UK National Guideline for the management of lymphogranuloma venereum: Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV (CEG/BASHH) Guideline development group. *Int J STD AIDS.* (2013) 24(8), 593-601.
4. *Bánvölgyi A., Balla E., Bognár P. és mtsai.*: Lymphogranuloma venereum: első hazai esetek. *Orv Hetil.* (2015) 156(1), 36-40.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. [Internet] [cited 2019 Apr 06]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-lymphogranuloma-venereum%20%281%29.pdf.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Lymphogranuloma venereum. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. [Internet] [cited 2019 May 04]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Lymphogranuloma%20venereum-Annual%20Epidemiological%20Report_0.pdf.
7. *Petrovay F., Balla E., Erdosi T.*: Emergence of the lymphogranuloma venereum L2c genovariant, Hungary, 2012 to 2016. *Euro Surveill.* (2017) 22(5),
8. *Szegedi A., Simola M., Hetesiné Koczó I. és mtsai.*: Harmadik nemi betegséggént diagnosztizált lymphogranuloma venereum esete. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2017) 93(2), 70-73.
9. *Balla E., Petrovay F., Mag T. és mtsai.*: Confirmed cases of lymphogranuloma venereum in Hungary, 2012-2014: supportive diagnostic tool of immunoblotting. *Sex Transm Infect.* (2015) 91(3), 200.
10. *de Vries H. J., Zingoni A., White J. A. és mtsai.*: 2013 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *Int J STD AIDS.* (2014) 25(7), 465-474.
11. *Levy I., Gefen-Halevi S., Nissan I. és mtsai.*: Delayed diagnosis of colorectal sexually transmitted diseases due to their resemblance to inflammatory bowel diseases. *Int J Infect Dis.* (2018) 75(34-38).
12. *Garcia-Mayor Fernandez R. L., Fernandez Gonzalez M., Martinez-Almeida Fernandez R.*: Atypical lymphogranuloma venereum mimicking an anorectal neoplasm. *Rev Esp Enferm Dig.* (2018) 110(10), 676-677.
13. Szexuálisan terjedő fertőzések, 2018. IV. negyedévi adatok. NNK Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály. [Internet] [cited 2019 Apr 7]. Available from: https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/szexfert/HIV_2018_iv_ne.
14. *Macdonald N., Sullivan A. K., French P. és mtsai.*: Risk factors for rectal lymphogranuloma venereum in gay men: results of a multicentre case-control study in the U.K. *Sex Transm Infect.* (2014) 90(4), 262-268.
15. *Fairley C. K., Hocking J. S., Zhang L. és mtsai.*: Frequent Transmission of Gonorrhoea in Men Who Have Sex with Men. *Emerg Infect Dis.* (2017) 23(1), 102-104.
16. *Bancil A. S., Alexakis C., Pollok R.*: Delayed diagnosis of lymphogranuloma venereum-associated colitis in a man first suspected to have rectal cancer. *JRSM Open.* (2017), 10.1177/20542704166660933
17. *Crickx E., Meignin V., Gerard L. és mtsai.*: Rectal Lymphogranuloma Venereum in HIV-infected Patients Can Mimic Lymphoma. *J Clin Gastroenterol.* (2016) 50(5), 414-416.
18. *Bamberger D. M., Graham G., Dennis L. és mtsai.*: Extragenital Gonorrhoea and Chlamydia Among Men and Women According to Type of Sexual Exposure. *Sex Transm Dis.* (2019), 10.1097/OLQ.0000000000000967

Érkezett: 2019. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 21.

A bullosus pemphigoid változatos klinikuma

Diverse manifestations of bullous pemphigoid

KOSZORÚ KAMILLA, TAMÁSI BÉLA DR., SÁRDY MIKLÓS DR.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők ebben az összefoglaló munkában a bullosus pemphigoid epidemiológiáját, klinikai képét, diagnosztikáját és terápiáját foglalják röviden össze. Hangsúlyt kapnak a trigger faktorok közül a gyógyszerek és az egyre gyakoribbá vált atípusos formák, mert a napjainkban tapasztalható incidenci- és prevalencia emelkedés hátterében az öregedő lakosság mellett részben egyes gyógyszerek, másrészt az a tény állhat, hogy a bőrgyógyászok egyre nagyobb számban diagnosztizálják a nem-bullosus formákat. Főleg a ritkább, atípusos formákat számos klinikai fotóval is szemléltetik a szerzők. Összefoglalásra kerülnek továbbá a diagnosztikus teendők mellett a korszerű terápiás elvek is, melyekkel a bullosus pemphigoidban szenvedő betegek hatékonyan, de kevés mellékhatással és szövődésménnyel kezelhetők.

Kulcsszavak:

**bullosus pemphigoid – klinikai kép
– terápia**

SUMMARY

In this review article, the authors describe the epidemiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy of bullous pemphigoid. They emphasize the role of drugs among the trigger factors and the atypical clinical presentations which occur with increasing frequency. Although the aging of population contributes to the currently increasing incidence and prevalence of bullous pemphigoid, this tendency might be in part also due to the widespread use of certain drugs and the fact that dermatologists do diagnose non-bullosus forms with increasing frequency. Uncommon, atypical forms of pemphigoid are illustrated with a number of clinical photographs. Further, the authors review both the diagnostic procedures and the up-to-date therapeutic guidelines which allow efficient treatment with only a few side effects and complications.

Key words:

**bullosus pemphigoid – clinical manifestation
– therapy**

A bullosus pemphigoid (BP) a leggyakoribb hólyagképződéssel járó autoimmun bőrbetegség. A kórkép a pemphigoid betegségcsoportba tartozik és elsősorban az idős, 70 év fölötti korosztályt érinti. Incidenciájában az elmúlt évtizedek során 2-5-szörös növekedés volt megfigyelhető és míg az általános populációban a betegség gyakorisága 2,4-23 eset/millió fő, ez a szám a 80 év fölötti korosztályban 190-312 között mozog (1). A növekvő tendencia oka egyrészt a várható élettartam emelkedése, de egyéb tényezők is valószínűsíthetők mögötte. Egyre gyakoribb ugyanis a BP-t provokáló gyógyszerek (pl. gliptinek) alkalmazása, másrészt a BP különleges manifesztációinak alaposabb ismerete és a diagnosztikus módszerek fejlődése révén ma már könnyebben azonosítható a betegség, ami szintén hozzájárulhat a gyakorisági adatok növekedéséhez (1).

Mindezt figyelembe véve tehát a jövőben valószínűleg a BP gyakoriságának további emelkedésével számolhatunk.

A betegség jelentőségét tovább növeli a vele járó magasabb morbiditás és mortalitás, melyeknek fő tényezői a magas életkor, a kiterjedt bőrelváltozások és a nagy dózisban, sokszor tartósan alkalmazott, szisztémás kortikoszteroid terápia (2, 3).

A komorbiditások jelentőségét mutatja az a megfigyelés is, mely szerint a BP szignifikáns asszociációt mutat bizonyos neurodegeneratív betegségekkel, elsősorban akut cerebrovasculáris történésekkel, Parkinson-kórral, sclerosis multiplex-szel és demenciával. Az összefüggés pontos magyarázata nem ismert, azonban közrejátszhat a tény, hogy a BP patomechanizmusában szereplő autoantigének nem csak a bőrben, hanem a központi idegrendszerben is kimutathatók (2, 4). A BP elvétve előfordulhat paraneoplasziás jelenségeként is, bár ez jóval ritkább, mint ahogy korábban feltételezték és egy esetleges tumoros betegség egyidejű fennállása ma már inkább a geriátriai jelenségekből fakadó komorbiditás-

Levelező szerző: Sárdy Miklós dr.

e-mail: titkarsag.bor@med.semmelweis-univ.hu

nak tekinthető. Az egyidejűleg fennálló betegségek és a magas életkor ugyanakkor megnehezítik a BP kezelését, mely bár nem tartozik a leggyakoribb betegségek közé, de jelentősége egyértelműen növekszik napjainkban.

Patogenezis és klinikai kép

A pemphigoid betegségek fő jellemzője a subepidermalis hólyagképződés, melyet az epidermist a basalmembránhoz rögzítő hemidesmosomák ellen képződő autoantitestek okoznak. BP esetén az IgG-típusú ellenanyagok két hemidesmosomális proteinhez, a BPAg1-hez (dystonin-e) és a BPAg2-höz (XVII. kollagén) kötődnek. Az antitestek által keltett gyulladásos folyamat a hemidesmosomák károsodásához vezet, melynek következménye a rétegek szétválása és a bőrön látható hólyagok képződése. Az autoantitestek jelenléte hisztopatológiai és szerológiai módszerekkel kimutatható, melynek diagnosztikai jelentősége van. Az autoimmun folyamatok hátterében általában genetikai predispozíció mellett bizonyos környezeti provokáló faktorok is állhatnak, így van ez BP-ben is. Ilyen triggerfaktorok lehetnek egyes gyógyszerek (pl. penicillin, cephalosporinok, ACE-gát-

lók, furosemid, gliptinek), infekciók és oltóanyagok vagy az UV-sugárzás (4).

A BP klinikai képére 1-3 cm átmérőjű, feszes falú, szalmasárga bennékű vagy néha haemorrhagiás bullák jellemzők (1. ábra), melyek a végtagokon és a törzsön szimmetrikusan helyezkednek el. Predilekciós terület a végtagok hajlító felszíne, a has, a lágyékhajlatok és az axillák, míg a fej



2. ábra

Gyulladt bőrön ülő bullák és erosiók az alkar volaris felszínén



1. ábra

Feszes falú, serosus folyadékkal telt, épnek tűnő bőrön ülő bullák és egy-egy erosió, valamint vörös, oedemás plakkok a felkar bőrén



3. ábra

Urticariiform papulák és plakkok hólyagképződés nélküli pemphigoidban

bőre, a palmoplantaris regio és a nyálkahártyák általában megkíméltek (kivétel azonban bőven akad). A hólyagokat ép vagy erythemás bőr is övezheti, a hólyagfedél megnyílása után pedig szekunder erosiók alakulnak ki, melyek lehetnek pörkkel, vagy varral fedettek és később hegképződés nélkül gyógyulnak (2. ábra). Jellemző, hogy valamennyi tünet erősen viszket, még az erosiók sem fájdalmasak. Ez a BP klasszikus megjelenési formája, azonban előfordulhatnak különböző atípusos manifesztációk is, melyek időnként differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentenek. Gyakran a hólyagok megjelenése előtt hetekig vagy akár hónapokig is csak viszkető, urticariform vagy ekcémászerű papulák, plakkok láthatók (3. ábra) és ebben a fázisban problémát okozhat az ekcémától, Wells-szindrómától, urticariavasculitistől vagy urticariától való elkülönítés. Később a klasszikus kép megjelenése megkönnyíti a diagnózis felállítását, azonban az esetek mintegy 20%-ában előfordul, hogy a betegség megreked ebben a fázisban, és egyáltalán nem alakulnak ki hólyagok (5). Nem ritka a prurigóra emlékeztető manifesztáció sem, melyben szintén nem láthatók bullák (4. ábra). A hólyagképződéssel egyáltalán nem járó formákat összefoglalóan „nem-bullosus cutan pemphigoidnak” nevezi a szakirodalom. A BP-nek számos egyéb megjelenési formáját is leírták, melyek tovább színesítik a képet. Ilyen pl. a lokalizált BP, ahol



4. ábra
Prurigo klinikai képében jelentkező nem-bullosus cutan pemphigoid



5. ábra
Contact dermatitisre emlékeztető, részben erythemás alapon ülő vesiculákkal és piciny erosiókkal manifesztáló

a hólyagok egy körülírt területre (pl. lábszár vagy hajás fej-bőr) lokalizálódnak, a dyshidrosiform BP, ahol a tenyerek és a talpak érintettek, a vesiculosus BP, ahol bullák helyett vesiculák jelennek meg (5. ábra), az erythrodermás pemphigoid, vagy az elsősorban hajlatokat érintő pemphigoid vegetans.⁵ Ritkán az is előfordul, hogy pruritus sine materia hátterében mutatható ki BP-re jellemző ellenanyag termelődés. További differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhatnak olyan atípusos manifesztációk, melyek orbáncot, kontakt dermatitist, egyéb bullosus autoimmun betegséget vagy éppen lichen ruber planust utánoznak. Fontos tehát, hogy **különösen időskori, tartós, kínzó, nyilvánvaló okkal nem magyarázható viszketés vagy idős korban megjelent, krónikus gyulladáshoz vezető bőrtünetek esetén merüljön fel BP alternatív diagnózisként**, még ha nem is láthatók hólyagos bőrelváltozások (6).

Diagnosztika

A pontos diagnosztikus és terápiás lépések tekintetében nem egységes az európai és pláne nem a globális álláspont. Mi klinikánkon lényegében a német Orvostudományi Társaságok Munkaközösségének (AWMF) szakmai irányelveit követjük, mert tapasztalataink szerint rövid és hosszú távon is optimális ellátást javasol (7, 8). Az irányelv szerint, amennyiben a klinikai kép alapján felmerül a BP gyanúja, három alapvető diagnosztikus vizsgálat elvégzése ajánlott. Elvégzendő egyrészt a bőrből vett biopsziás minta szövettani és direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálata, másrészt az immunszerológiai vizsgálat indirekt immunfluoreszcens módszerrel vagy ELISA-val. Fontos, hogy DIF-hez a biopsziás minta perilesionális területéről származzon, ellenkező esetben álnegatív eredményt kaphatunk, míg a hagyományos hisztopatológiához érdemes egy kisebb, intakt hólyagot egyben kimetszeni vagy egy nagyobb hólyag széli részét küldeni vizsgálatra. A BP diagnózisának felállításához a jellegzetes klinikai kép megléte mellett a fenti vizsgálatok közül legalább kettőnek pozitívnak kell lennie. Az ajánlás szerint, ha külön gyanú nem merül fel, önmagában

a BP diagnóza nem indokolja, hogy átfogó tumorkutatást végezzünk.

Terápia

A BP terápiajának alapja súlyosság szerint lokális és/vagy szisztémás immunszuppresszív kezelés, mely általában valamilyen kortikoszteroid. Az érintett testfelület nagysága alapján beszélhetünk enyhe (<10%), középsúlyos (10-30%), vagy súlyos (>30%) BP-ről. *Enyhe esetben helyi clobetasol-propionát kezelés ajánlott, mely középsúlyos és súlyos esetekben szisztémás prednisolon terápiával kombinálható (7, 8).* Az immunszuppresszió mellett nem szabad megfelekedni a sebkezelésről és az infekciók megelőzésének érdekében a lokális antiszeptikus kezeléssel sem. A magas életkor és a gyakori komorbiditások miatt a betegek sokszor egyéb gyógyszereket is tartósan szednek, ami a BP kezelése során nehézséget okozhat. *A szisztémás prednisolon maximális kezdő adagja 0,5 mg/kg/nap (de sokszor jóval kevesebb is elég), melyet kezdetben napi 2-3-szori adagban, elosztva adunk.* A gyógyszer dózisát a javulás függvényében lassan csökkentjük, általában 1-2 hetente 5-10 mg-mal 10 mg-ig, majd onnan sokkal lassabban. Néhány héttel a kezelés megkezdését követően, a remisszió elérése után, már napi egyszeri és alacsony (a Cushing-küszöb alatti) dózis is elegendő. Amennyiben a szisztémás glukokortikoid kezelés önmagában nem lenne elégséges, szteroid kiváltotta komplikációk jelentkeznek vagy nem lehet kellő tempóban a Cushing-küszöb alá csökkenteni a dózist, akkor valamilyen szteroidspóroló adjuváns készítménnyel is szükséges kiegészíteni a kezelést. Ilyen sze-

rek pl. az azathioprin, dapson, doxycyclin és a methotrexat, melyek többsége szükség esetén (a helyi kezelés mellett) akár szisztémás monoterápiában is alkalmazható.

IRODALOM

1. *Kridin K., Ludwig R. J.*: The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. (2018) Aug 2, 5:220.
2. *Schmidt E., Zillikens D.*: Pemphigoid diseases. *Lancet*. (2013) Jan 26, 381(9863):320-32.
3. *Rzany B., Partsch K., Jung M., Kippes W. és mtsai.*: Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. (2002) Jul 138(7), 903-8.
4. *Bağcı I. S., Horváth O. N., Ruzicka T., Sárdy M.*: Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. (2017) May 16(5), 445-455.
5. *Di Zeno G., Della Torre R., Zambruno G., Borradori L.*: Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol*. (2012) Jan-Feb 30(1), 3-16.
6. *Cozzani E., Gasparini G., Burlando M., Drago F. és mtsai.*: Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev*. (2015) May 14(5), 438-45.
7. *Schmidt E., Goebeler M., Hertl M., Sárdy M. és mtsai.*: S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2015) Jul 13(7), 713-27.
8. *Eming R., Sticherling M., Hofmann S. C., Hunzelmann N. és mtsai.*: S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2015) Aug 13(8), 833-44.

Érkezett: 2019. 05. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 21.

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

Adress 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

Új képalkotó technikák a bőrgyógyászatban és azok klinikai alkalmazása

Novel imaging techniques and their clinical applications in the field of dermatology

KISS NORBERT DR^{1,2}, ANKER PÁLMA¹, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR¹,
LŐRINCZ KENDE DR¹, FÉSŰS LUCA DR^{1,2}, BOZSÁNYI SZABOLCS^{1,2},
SZIPÓCS RÓBERT DR^{2,3}, MEDVE CZ MÁRTA DR¹, WIKONKÁL NORBERT DR¹
Simmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹,
Magyar Tudományos Akadémia Wigner Fizikai Kutatóközpont Szilárdtest-fizikai és Optikai
Intézet, Budapest²,
R&D Ultrafast Lasers Kft., Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtizedekben az orvosi képalkotás fejlődése jelentős előrelépéseket hozott a bőrgyógyászatban. Bár jelenleg a hisztopatológiai vizsgálat az „arany standard” diagnosztikus módszer, a már-már szövettani felbontást lehetővé tévő *in vivo*, *non-invazív* képalkotási módszerek számos bőrgyógyászati kórkép vizsgálatára hatékonyan alkalmazhatók. A szerzők összefoglalják a bőrgyógyászat területén már széleskörűen alkalmazott, valamint az ígéretes, de egyelőre kísérleti stádiumban lévő bőrgyógyászati képalkotó módszereket. Az egyes modalitások elméleti hátterének ismertetése mellett részletezésre kerülnek a különböző technikák klinikai alkalmazásának lehetőségei.

Kulcsszavak:

**bőrgyógyászati képalkotás –
optikai koherencia tomográfia
– reflektancia konfokális mikroszkópia –
nemlineáris mikroszkópia**

SUMMARY

The development of novel medical imaging tools has resulted in significant progression in the field of dermatology. However, histopathological evaluation still remains the gold standard diagnostic method. Novel, *in vivo non-invasive* imaging modalities can provide near histological resolution and can be applied in the assessment of various dermatological diseases. In this paper, the authors review the clinically applied imaging techniques among the newest experimental devices. After the description of the basic principles and imaging properties of these techniques, the authors also discuss their clinical applications.

Key words:

**dermatological imaging –
optical coherence tomography
– reflectance confocal microscopy –
non-linear microscopy**

A bőrgyógyászati *in vivo* képalkotás többszázéves múltra tekint vissza és a technikai fejlesztéseknek köszönhetően eszköztára folyamatosan bővül. Johan Christophorus Colhaus elsőként kísérte meg a bőrfelszín mikroszkópos vizsgálatát 1663-ban, míg a széles körben használt dermatoszkópia csak közel háromszáz évvel később jelent meg. Manapság a bőrgyógyászati diagnosztika lehetőségei túllépik a hagyományos *ex vivo* hisztopatológiai vizsgálatokat (1). A legpontosabb diagnózist továbbra is a különböző elváltozások szövettani vizsgálata

szolgáltatja, azonban az új képalkotó módszerekkel valós időben, mintavétel és szövettani feldolgozás nélkül vizsgálhatók. Továbbá, míg bőrbioopszia során kiterjedt tünetek esetén csupán egy lézió vizsgálata történhet, addig a különböző képalkotó módszerek nagyobb bőrterület vagy több testrégió képleteinek áttekintését tehetik lehetővé (2). A jövőben a szakmai kihívást jelentő esetek diagnózisa az új képalkotó módszerek elterjedésével egyszerűbbé válhat, és egyes esetekben kiváltható lehet a bőrbioopszia elvégzése.

Levelező szerző: Wikonkál Norbert dr.

e-mail: wikonkal.norbert@med.semmelweis-univ.hu

Dermatoszkópia

A dermatoszkóp az 1950-es évektől terjedt el szélesebb körben, Leon Goldman, amerikai bőrgyógyásznak köszönhetően, aki pigmentált bőrelváltozások vizsgálatára sikerrel alkalmazta. Az utóbbi 70 évben a dermatoszkóp a bőrgyógyász „fonendoszkópjává” nőtte ki magát (3). A dermatoszkóp egy epilumineszcens kézi mikroszkóp, mely általában tízszeres nagyítást ad. Segítségével láthatóvá válnak a szabad szemmel nem észlelhető epidermalis és dermalis struktúrák, ezzel további morfológiai információt szolgáltat (1. táblázat) (4). A dermatoszkóp az utóbbi időben nélkülözhetetlenné vált a melanoma és a nem-melanoma bőrtumorok (non-melanoma skin-cancer, NMSC) diagnózisában, követésében és a lokális recidíva értékelésében. A dermatoszkópia dermatoonkológiai alkalmazása mellett általános bőrgyógyászati kórképek diagnózisát is segíti, használható a haj, a periungualis régió kapillárisai és a körömlemez elváltozásainak vizsgálatára (3). A klasszikus, nem-polarizált fényvel működő dermatoszkópok (non polarized dermoscope, NPD) esetén a készülék direkt kontaktusba kerül a bőrrel immerziós médium alkalmazása mellett, hogy csökkentsük a stratum corneumról visszaverődő fény mennyiségét, ezzel „átlássunk” ezen a rétegen. 2001 óta érhető el polarizált fényvel működő dermatoszkópok (polarized dermoscope, PD), melyek esetén nincs szükség immerziós közegre. PD használható kontakt és nem-kontakt módon is (5, 6). Bár a két módszer so-

rán látható képek hasonlóak, mégis előfordulnak különbségek. NPD-val egyes felületes struktúrák jobban vizsgálhatók, mint a pseudoszarucysták seborrheas keratosis esetén. PD segítségével pedig a dermis mélyebb struktúrái vizualizálhatók jobban, például a pigmenthálók és -rögök, illetve a vascularis struktúrák. Azonban a regressziós jelenségek, mint a „peppering” PD-val vizsgálva kevésbé prominensek (7). Egyes szerzők szerint érdemes a NPD és PD technikával is megvizsgálni az elváltozásokat, amelyekre a korszerű, kombinált dermatoszkópok lehetőséget is adnak (8). A videodermatoszkópia elterjedésével az egyes léziók időbeli összehasonlítása, követése is lehetséges, továbbá nagyobb mértékű nagyítás érhető el, így további morfológiai jellemzők válnak láthatóvá, amely növelheti a diagnosztikus pontosságot (9). A digitális képalkotás fejlődése lehetővé tette, hogy egyes rendszerek akár 400x-os nagyításra is képesek, azonban ennek klinikai haszna még nem tisztázott (10). A videodermatoszkópia nagy előnye, hogy lehetővé teszi vizsgálat közben a felismerendő struktúrák bemutatását, így egyszerűsíti a módszer oktatását. Továbbá, a nagyobb nagyításnak köszönhetően a kevésbé gyakorlott vizsgálók könnyebben felismernek egyes képleteket, ezzel is segítve a dermatoszkópia elsajátítását (11). A videodermatoszkópiával kapott jó minőségű digitális kép lehetőséget ad a telemedicina fejlődésére a bőrgyógyászat szakterületén belül is, mely során a készült felvételeket egy dermatoszkópiában jártas szakértő értékeli. A teledermatológia potenciálisan segítheti az alap-

	A kontraszt forrása	A jel keletkezésének módja	Penetrációs mélység	Lateralis felbontás	Axialis felbontás	Eredmény	Longitudinális követés
Hisztológia	Exogén festékek alkalmazása	VIS (fény-mikroszkópia)	Subcutis (ált. 5 mm)	0,1-4 µm	kb. 5 µm	késleltetett	nem lehetséges
Dermatoszkópia	Stratum corneum átvilágítása	Polarizált/nem polarizált fény (VIS)	Dermis	változó	változó	valós időben	lehetséges (videodermatoszkópia)
HFUS	Akusztikus impedancia	ultrahang (ált. 20 MHz)	Subcutis (6-7 mm)	200 µm	80 µm	valós időben	lehetséges
OCT	Fényreflexió, fényszórás és interferencia	IR és NIR lézer (800-1300 nm)	Dermis (1-2 mm)	0,5-10 µm	1-10 (ált. 7,5) µm	valós időben	lehetséges
RCM	Törésmutató	NIR lézer (830 nm)	Dermis felső része (0,25-0,3 mm)	0,5-1 µm	2-5 µm	valós időben	lehetséges
TPF	Két fotonnal gerjeszthető kromofórok	NIR lézer (700-1300 nm)	Dermis (0,5 mm)	0,5 µm	1,5 µm	valós időben	lehetséges
SHG	Nem centroszimmetrikus molekulák	IR lézer	Dermis (1 mm)	0,4-1 µm	2 µm	valós időben	lehetséges

1. táblázat

A bőr vizsgálatára alkalmazható fontosabb képalkotó modalitások jellemzői (rövidítések: VIS: visible spectrum, látható fény; IR: infrared spectrum, infravörös tartomány; NIR: near infrared spectrum, közel-infravörös tartomány,

HFUS: high frequency ultrasound, magas frekvenciájú ultrahang; OCT: optical coherence tomography, optikai koherencia tomográfia; RCM: reflectance confocal microscopy, reflektancia konfokális mikroszkópia; TPF: two-photon absorption fluorescence, kétfoton abszorpciós fluoreszcencia; SHG: second harmonic generation, másodharmonikus keltés (16, 29, 33, 38)

ellátást, amennyiben nincs elérhető szakorvos, továbbá javíthatja a prevenciót és a betegek utánkövetését, különösen bőrdaganatok és egyes foglalkozási bőrbetegségek esetén (12, 13). A gyakran időigényes személyes vizsgálatokat és konzultációkat, a jövőben részint kiválthatják a telemedicina adta lehetőségek, ezzel csökkentve a vizsgálatok idejét, s javítva a betegek együttműködését. Az okostelefonok és teledermatológiai applikációk elterjedésével a beteg saját kezdeményezésére is elérhetővé válhat teledermatológiai konzultáció. Ezt azonban a rendelkezésre álló adatok alapján a személyes konzultációk diagnosztikus pontossága jelenleg még jelentősen felülmúlja. Azonban, a mesterséges intelligenciát használó applikációk fejlődésével ez a jövőben változhat (14). Összességében elmondható, hogy a dermatoszkópia egy költséghatékony, non-invazív diagnosztikai módszer, amellyel bőrdaganatok esetén egyértelműen növelhető a diagnosztikus pontosság. A dermatoszkóp különösen fontos eszköz a korai melanomák felismerésében. A dermatoszkópia segítségével csökkenthető a feleslegesen elvégzett biopsziák száma benignus elváltozások esetén. Nemcsak a kórisme felállítására, hanem pl. basalioma (bazálsejtes carcinoma, BCC) esetén az altípus azonosítására, laphámcarcinoma (laphámrák, SCC) esetén a jól, illetve kevésbé differenciált tumorok elkülönítésére is alkalmazható (8). Hátránya, hogy a dermatoszkópos vizsgálat során észlelhető jellegzetességek, gyakran nem specifikusak, így eltérő eredetű elváltozások is mutathatnak hasonló képet, így a diagnosztikus pontosság nagyban függ a vizsgáló jártasságától. Emellett a dermatoszkópia nem alkalmas a tumorok mélységbeli kiterjedésének meghatározására, amely melanoma esetén a legfontosabb prognosztikus faktor és elengedhetetlen a terápiás terv kialakításához (15).

Magas frekvenciájú ultrahang

Az ultrahang az orvoslás egyes területein széles körben elterjedt, biztonságos és költséghatékony képalkotó módszer. Bár bőrgyógyászati indikációban még leginkább csak centrumokban érhető el, várható a szélesebb körben történő elterjedése is. UH vizsgálat során elektromos feszültség hatására a vizsgálófejen lévő piezoelektromos kristályok hanghullámokat keltenek, amelyek a különböző akusztikus impedanciájú szövetek határán visszaverődnek. A visszaverődött hanghullámokat ugyanaz a vizsgálófej detektálja és elektromos jellé alakítja. Az elektromos jelből a számítógépes szoftver képet generál, amelyet általában B-módban, szürkeárnyalatos kétdimenziós metszeti kép formájában jelenítünk meg. UH esetén az alkalmazott frekvencia nagysága fordítottan arányos a penetrációs mélységgel és egyenesen arányos a felbontással. A bőrgyógyászatan a magas frekvenciájú UH (high frequency ultrasound, HFUS) terjedt el, amely 15-20 MHz frekvenciájú UH alkalmazását jelenti. A leggyakrabban alkalmazott 20 MHz körüli frekvencia penetrációs mélysége 6-7 mm, felbontása 50-200 μm , mellyel a bőr rétegei jól elkülöníthetők (16). A HFUS képeken a bőr keresztmetszeti képét kapjuk, az epidermisz echodús vonalként, a dermisz echodús sávként jelenik meg, a subcután zsírszövet

pedig echoszegény sáv, melyet hosszanti echodús fibrózus szeptumok tagolnak (17). Az alkalmazott fix frekvenciájú UH-hoz képest több információhoz juthatunk flexibilis frekvenciájú UH használatával, mely során a mélyebb rétegek vizsgálata mellett részletgazdagon megjeleníthetők az epidermisz elváltozásai, ezt Doppler-vizsgálattal kiegészítve, további információhoz juthatunk a vizsgált régió véráramlásáról is (18). A bőrbetegségek egy része (scleroderma, egyes tumorok) megváltoztatja a bőr mechanikai tulajdonságait, amelyet UH elasztográfiával vizsgálhatunk. Ekkor UH-gal a bőrt normál állapotában, illetve enyhe nyomás alatt vizsgáljuk, a két UH-os képet egy szoftver veti össze, amely összeállítja a színekódolt elasztogramot (19). HFUS-gal meghatározható a bőr vastagsága, tumorok kiterjedése, továbbá alkalmas terápia követésére és a terápiás hatékonyság megítélésére is. HFUS segítséget nyújt a diagnózis felállításában, illetve pontosításában az esetek több, mint 80%-ban (20). A HFUS különösen hatékonyan bizonyult BCC esetén az invázió kizárására, a mélységi terjedés mértékének meghatározására, illetve a manapság előtérbe kerülő konzervatív terápiák esetén alkalmas a kezelés követésére (21). Újabb irodalmi adatok alapján a HFUS nagyban segítheti a hidradenitis suppurativa (HS) pontos stádiumbeosztását is. Míg klinikai vizsgálat során a HS léziók kiterjedését gyakran alulbecsülik, a HFUS objektív információt ad a folyamat kiterjedésére, sőt bizonyos szubklinikus elváltozások is észlelhetők, amelyek fizikális vizsgálat során rejtve maradhatnak. Egyes adatok szerint a HS súlyosságának és kiterjedésének klinikai meghatározása esetén a HFUS-al kapott plusz információk az esetek 84%-ban módosították a terápiás tervet (22). A HFUS hátránya, hogy a módszer klinikai haszna nagyban függ a vizsgáló jártasságától. Továbbá, számos elváltozás UH-os képen hasonló kontraszttal jelenik meg, például az echoszegény BCC mintegy beleolvad a szintén echoszegény szubkután zsírszövetbe, ezért ehhez hasonló esetekben a tumorhatárok nem határozhatók meg biztonsággal. A korlátozott felbontóképesség miatt önállóan diagnosztikára kevésbé, inkább a más, nagyobb felbontóképességű módszerekkel együtt alkalmazható (20).

Optikai koherencia tomográfia

Az optikai koherencia tomográfia (optical coherence tomography, OCT) segítségével először 1991-ben sikerült leképezni a retina rétegeit, azóta a szemészetben alapvizsgálatnak számít a retina és a cornea vizsgálatára. A technikai finomításoknak köszönhetően megjelent a medicina más területein is és a 90-es évek végén alkalmazni kezdték a bőrgyógyászatan is (23). Az OCT működésének alapja az alacsony koherencia interferometria. A vizsgálandó elváltozást infravörös (infrared, IR) vagy közel-infravörös (near-infrared, NIR) sugárzással megvilágítva a szövetekről visszaverődő sugárzás interferál egy referencia sugárral, az így keletkező interferenciaminta alapján a mélységi profil meghatározható. Ezzel az adott képlet mikrométeres felbontású szürkeárnyalatos keresztmetszeti képét kapjuk (24). Az OCT az UH képalkotás optikai analógiájának tekinthető, azon-

ban itt a szövetek optikai reflektivitása képezi a képalkotás alapját, nem pedig az akusztikus impedancia különbség. Az OCT alkalmas a melanoma és NMSC diagnózisára és a tumorhatárok meghatározására, továbbá gyulladásos bőrbetegségek aktivitásának követésére és a fény okozta öregedés vizsgálatára. Hátránya, hogy csak kb. 1,5 mm mélységben képes leképezni a bőr rétegeit, továbbá a celluláris struktúráról nem nyerhető információ (20). Továbbá, a képek minősége nagyban függ a vizsgáló tapasztalatától. Egy 2018-as tanulmány szerint pörkösödő, ill. hámló folyamatok esetén csak alacsony képi minőség érhető el. Azonban, még közepes képi minőség esetén is nagyobb volt a módszer diagnosztikus pontossága, mint a szabad szemmel történő vizsgálatnak és dermatoszkópiának. Ugyanezen tanulmányban az OCT a BCC-k szubtipusának meghatározásában közel 70%-ban volt eredményes. Megemlítenéd, hogy ebben a tanulmányban klinikailag nem egyértelmű léziókat vizsgáltak, így a gyakorlatban ennél pontosabbnak ígérkezik a módszer (25). Az OCT 1997-es bőrgyógyászati alkalmazása óta sikertörténetnek számít a képalkotók között. A módszerrel a szöveti struktúra jól megjeleníthető bármely kontrasztanyag vagy előkészület alkalmazása és ionizáló sugárzás nélkül. Az OCT mára biztos helyet kapott a klinikum egyes területein, mindemellett sorra jelennek meg a módszer technikai fejlesztései. A dinamikus OCT (D-OCT) a bőr rétegeinek leképezésén túl lehetővé tette az erek 3D leképezését, ezzel segítheti a gyulladásos bőrbetegségek, kötőszöveti betegségek, érmalformációk és daganatok felismerését, továbbá a módszerrel vizsgálhatóak az égési sérülések és a sebgyógyulás (26). A magas felbontású OCT (high definition OCT, HD-OCT) felbontóképessége 3 μm , amellyel celluláris struktúrák is vizsgálhatók. A HD-OCT penetrációs mélysége azonban elmarad az OCT-tól, maximum mindössze 570 μm (27). A polarizáció-szenzitív OCT (PS-OCT) alapja, hogy egyes anyagok képesek a fény polarizációs állapotának megváltoztatására, ez további kvantitatív információt szolgáltat a vizsgált mintáról (28). A bőr polarizációs tulajdonsága nagyrészt a szöveti kollagéntartalom függvénye, így a PS-OCT alkalmas lehet a fibrosissal járó betegségek vizsgálatára (29).

Reflektancia konfokális mikroszkópia

A reflektancia konfokális mikroszkópia (RCM) alapjait 1995-ben fektették le és azóta az OCT-hoz hasonlóan viszonylag szélesebb körben elterjedt a bőrgyógyászati gyakorlatban (29). Az RCM potenciális klinikai jelentőségét és jövőbeli elterjedését jelzi, hogy a módszerrel bőrgyógyászati szakmai konferenciákon már gyakorlati képzés keretei közt találkozhatunk. 2018-ban került először megrendezésre az első önálló konferencia és tanfolyam, melynek célja a módszer bemutatása és az alapismeretek elsajátítása elsősorban bőrgyógyászok és bőrpatólogusok számára. A különböző konfokális mikroszkópok felépítése hasonló, tartalmaznak egy fényforrást, kondenzort, kollimátort, immerziós objektív lencsét és detektort. Az immerziós objektív refrakciós indexe (1,33) közel megegyezik az epidermis refrakciós indexével (1,34). A képalkotás során az objektívet tartalma-

zó vizsgálófejet megfelelő immerziós médium alkalmazásával a bőrhöz kell érinteni. Az objektív merőleges mozgása lehetővé teszi a bőr különböző síkokban történő vizsgálatát. A vizsgálat során a minta egy kis háromdimenziós részletét világítják meg NIR tartományba eső (830 nm), alacsony teljesítményű (1-5mW) lézerrel (30). A fókuszált majd rekollimált gerjesztő lézerfény egy pontba fókuszálását kis átmérőjű blende biztosítja. A fókuszált, térszűrt, rekollimált lézernyaláb foltmérete közel akkora, mint a gerjesztő fény hullámhossza. Ezt a fajta fókuszálást a kollimátor és a kondenzor lencserendszer teszi lehetővé (31). A tárgypontból visszaszóródó fény egy megfelelően elhelyezett szűk résen, a túlyukon keresztül éri el a nagy érzékenységű detektort. A túlyuk kizárja a külső forrásból érkező szórt fényt, így csak a tárgypontból érkező fókuszált fény vetül a detektorra. A képalkotás kontrasztját az egyes struktúrák eltérő törésmutatói adják, a legfontosabb endogén kontrasztanyag a melanin, hemoglobin és az egyéb sejtorganellumok (32). Az RCM-val készült kép sok kis pixel összeillesztésével készül, azáltal, hogy a gerjesztő lézer a meghatározott területet pontrólpontra végigpásztazza. A számítógépes szoftver a pixelek összeillesztésével 2-5 μm vastagságú, szürkeárnyalatos, horizontális (*en face*) metszetet készít, tehát az OCT-val és a klaszikus hisztológiával ellentétben a metszési sík ez esetben a bőrrel párhuzamos (30). A technikával kis méretű, 0,5x0,5 mm^2 nagyságú látóterek vehetők fel, a látótér bővítése érdekében ezen képek mozaikként összeilleszthetők, így akár 8x8 mm^2 nagyságú bőrterület is áttekinthető (33). A pásztázást különböző síkokban is elvégezhetjük, ezt nevezzük „optikai szeletelésnek”, így horizontális metszetekhez juthatunk (32). A módszerrel 250-300 μm mélységig leképezhető az epidermis, papilláris dermis és a retikuláris dermis felső része. RCM vizsgálattal 1 μm laterális és 3 μm axiális felbontás érhető el, ezzel megközelíti egy korszerű fénymikroszkóp 0,2-0,3 μm -es feloldóképességét (30). Tekintettel, hogy a különböző gyulladásos bőrbetegségek főleg az epidermiszt és a dermisz felületet érintik, RCM-val a hagyományos szövettanhoz hasonló felbontással vizsgálhatók. A RCM leginkább a dermatoonkológia területén használatos non-invazív vizsgálati eszköz. A konzervatív és topikális terápiák előtérbe kerülése megkívánja, hogy a diagnózisra és a kezelés követésére alkalmazott módszerek is nem-invazívak legyenek (32). Bár RCM-val azonosíthatók az SCC-t jellemző morfológiai eltérések, a módszer nem teszi lehetővé a dermoepidermális junkció pontos leképezését, ezért az invazív és az *in situ* SCC elkülönítése nehézségekbe ütközik. A melanoma diagnózisánál és stádiumbeosztásánál is limitáló tényezőként szerepel az RCM korlátozott penetrációs képessége. RCM-val az intraepidermális folyamatok jól megítélhetők, azonban a dermális struktúrákról nem ad információt. Melanoma esetén további nehézséget okoz a gyulladásos sejtek és kollagének jelenléte a dermisben, amelyek optikai tulajdonságaik miatt rontják a melanocyták vizualizációját (32). A BCC-kra számos karakterisztikus morfológiai elváltozást írtak le RCM-val. Egy korai, 2004-es tanulmányban *Nori és mtsai.* 5 kritérium prediktív értékeit vizsgálták. Legalább 2 jellemző eltérés jelenléte 100%-os szenzitivitással azonosította a BCC-ket, több kritérium fennál-

lása esetén a specificitás növekedett. A kutatócsoport 4 kritérium teljesülése esetén kapta a leginkább optimális szenzitivitás és specificitás értékeket (82,9% és 95,7%) (34). A RCM dermatoonkológiában betöltött szerepét a penetrációs képesség limitálja, azonban még így is értékes módszer egyéb vizsgálatok kiegészítésére. A RCM eredménye a klinikai képpel és dermatoszkópos lelettel együtt értékelve megbízható módszer, önállóan alkalmazva azonban nő a téves diagnózisok száma. Hátránya, hogy még a korszerű kézi RCM készülékekkel is igen időigényes a vizsgálat, így a rutin diagnosztika helyett egyes szerzők inkább csak kérdéses diagnózis esetén ajánlják. Emellett a készült képek kiértékelése jártasságot igényel, a aminek elsajátítása minimum 4-6 hónapot igényel, mely több ezer lézió értékelését foglalja magában (35). Bár az RCM készülékek a dermatoszkópokhoz képest igen költségesek, a diagnosztikus pontosság növelése, így a felesleges biopsziák csökkentése hosszú távon megtérülhet. 2017 január 1-től az Amerikai Egyesült Államokban az RCM a Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) által finanszírozott vizsgálat, tehát bőrgyógyászok kiszámlázhatják a vizsgálat költségét a biztosítótársaságok felé. Az elszámoláshoz több mozaikkép felvétele és kiértékelése szükséges különböző mélységi síkokban (33).

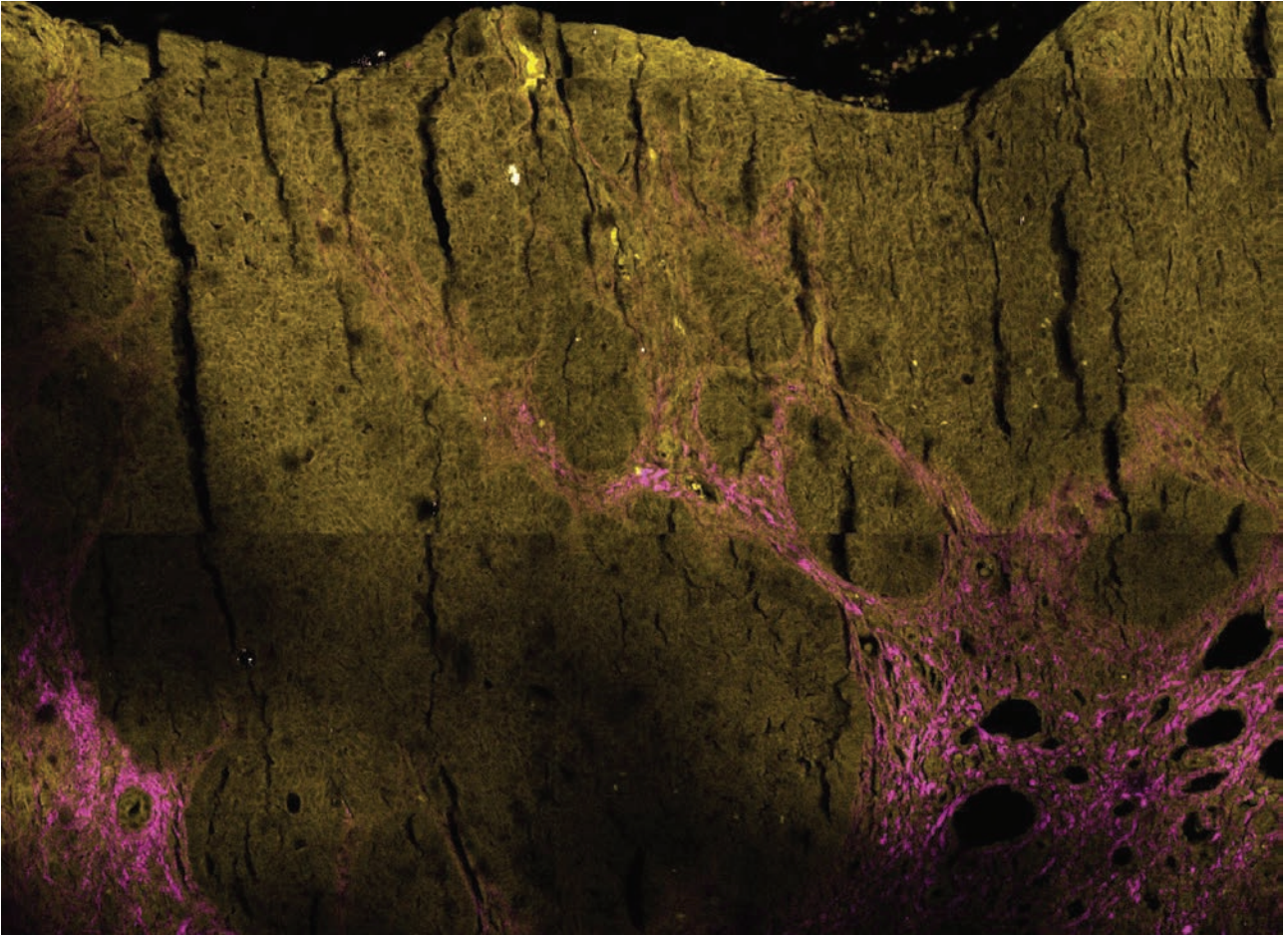
Nemlineáris optikai mikroszkópia

A nemlineáris optika (nonlinear optics, NLO) a fény viselkedését nem lineáris közegben írja le, ahol a polarizáció nem lineáris összefüggést mutat a fény elektromos mezejével. A lineáris optikai technikák egy foton és az anyag kölcsönhatásán keresztül adják a képalkotás kontrasztját. NLO mikroszkópia esetén a képalkotás magasabb rendű fény-anyag kölcsönhatásokon alapul (36). NLO jelenségek a hagyományos mikroszkópok esetén alkalmazott fényintenzitásoknál elenyészően kicsi valószínűséggel fordulnak elő. Nagy fényintenzitások mellett azonban előfordulásuk gyakoribb, így előállításukhoz ultrarövid impulzusüzemű lézerekre van szükség, hogy a gerjesztő fény térben és időben nagymértékben koncentrálva legyen. A NLO módszerek kevésbé érzékenyek a felbontást csökkentő szórt fényre, így kiválóan alkalmasak a szövetek nagy felbontású leképezésére. Az alkalmazott NIR lézerekkel elhanyagolható fototoxicitás mellett az egyfotonos módszerekhez képest nagyobb penetrációs képesség érhető el (37, 38). A NLO mikroszkópia modalitásai közül a bőr *in vivo* vizsgálatára alkalmas a kétfoton abszorpciós fluoreszcencia (two-photon absorption fluorescence, TPF) és a másodharmonikus keltés (second harmonic generation, SHG), melyek már kereskedelmi forgalomban is elérhetőek. *Ex vivo* vizsgálatok folynak a harmadharmonikus keltés (third harmonic generation, THG), a koherens anti-Stokes Raman szórás (Coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS) és a stimulált Raman szórás (stimulated Raman scattering, SRS) klinikai alkalmazását illetően (37). TPF esetén két szimultán (0,5 fs időtartamon belül) érkező foton gerjeszt egy molekulát, mely egy, a gerjesztő fotonoknál nagyobb energiájú fotont emittál. Az előállításához alkalmazott im-

pulzusüzemű módusszinkronizált lézerek egy 0,1 femtoliter térfogatú fókuszpontban hozzák létre a kétfotonos gerjesztéshez szükséges energiasűrűséget egy rövid impulzus idejére. Az impulzusok között nincs energialeadás, így ezen ultrarövid impulzusüzemű lézerek esetén az átlagos energialeadás nagyon alacsony szintű. A minta fókuszponton kívül eső részei nem gerjesztődnek, így minimalizálható a lézer sejtkárosító hatása. A módszer előnye, hogy bár a gerjesztés NIR tartományban történik, az emittált nagyobb energiájú foton az elektromágneses spektrum látható tartományába esik (36). A fontosabb két fotonnal gerjeszthető intracelluláris kromofórok a bőrben a nikotinamid adenin dinukleotid (NADH), a flavin adenin dinukleotid (FAD) és az elasztin (39). A TPF-hoz hasonlóan két foton anyaggal való kölcsönhatásakor jön létre SHG, azonban ez esetben a molekula nem abszorbeálja a két fotont. SHG esetén a két szimultán érkező foton egy nem-centroszimmetrikus molekulával kölcsönhatásba lépve szóródik, az így keletkező foton pedig pontosan a két foton energiájának kétszerese lesz. Így SHG esetén a fotonok anyaggal való kölcsönhatása során nem lép fel energavesztés. A bőrben intenzív SHG jelet ad nem-centroszimmetrikus tripla-hélix szerkezetének köszönhetően a kollagén, így az SHG módszer alkalmas bőrtumorok és a bőr fény okozta öregedésének vizsgálatára (39). Ezek az NLO módszerek alkalmasak a bőr *in vivo* 3D képalkotására, akár együtt alkalmazva is, multimodális képalkotást megvalósítva. A TPF elsősorban a celluláris struktúrák és az elasztin, az SHG pedig a kollagénrostok eltéréseiről ad információt, így a két módszer együttes alkalmazásával leképezhető az epidermisz és dermisz egyaránt (1. ábra). NLO mikroszkópiával vizsgálhatók bőrdaganatok, egyes genetikai betegségek, a metabolikus szindróma okozta bőrelváltozások és a bőroregedés (40). Kutatócsoportunk kísérletei során BCC és kontroll bőrmintákban vizsgálta különböző kvantitatív analízis módszerekkel a kollagénrostok tulajdonságait BCC detektálása érdekében (1). CARS technika alkalmazásával speciális képalkotási beállítások mellett a hagyományos hematoxin-eozin festett szövettani metszetekhez hasonló képalkotás is megvalósítható (41). A kapott képek értékelése így nem igényel külön jártasságot, így a szövettani feldolgozás egy további *in vivo* alternatíváját jelentheti ez a technika a jövőben. A különböző képfeldolgozási algoritmusok nagy segítséget nyújthatnak a NLO mikroszkópia során készült képek értékelésére, objektív diagnosztikai kritériumrendszerek kidolgozására és a sebészi szélek meghatározására. A NLO különböző ritka bőrbetegségek vizsgálatára is alkalmazható, ezek közül munkacsoportunk vizsgálta elsőként az Ehlers-Danlos szindróma karakterisztikus bőrelváltozásait NLO módszerekkel (38). A nemlineáris mikroszkópia fent nem részletezett módszerei a BVSZ 91. évfolyam 1. számában kerültek bemutatásra.

RGB autofluoreszcencia

Klinikánkon kísérleti körülmények között elérhető egy új, non-invazív módszer, az RGB autofluoreszcencia (RGB-AF). Az RGB (Red, Green, Blue) egy olyan additív színmodellt



1. ábra

Noduláris típusú basalioma kétfoton abszorpciós fluoreszcencia (two-photon absorption fluorescence, TPF, sárga színnel) és a másodharmonikus keltés (second harmonic generation, SHG, magenta színnel) képe.

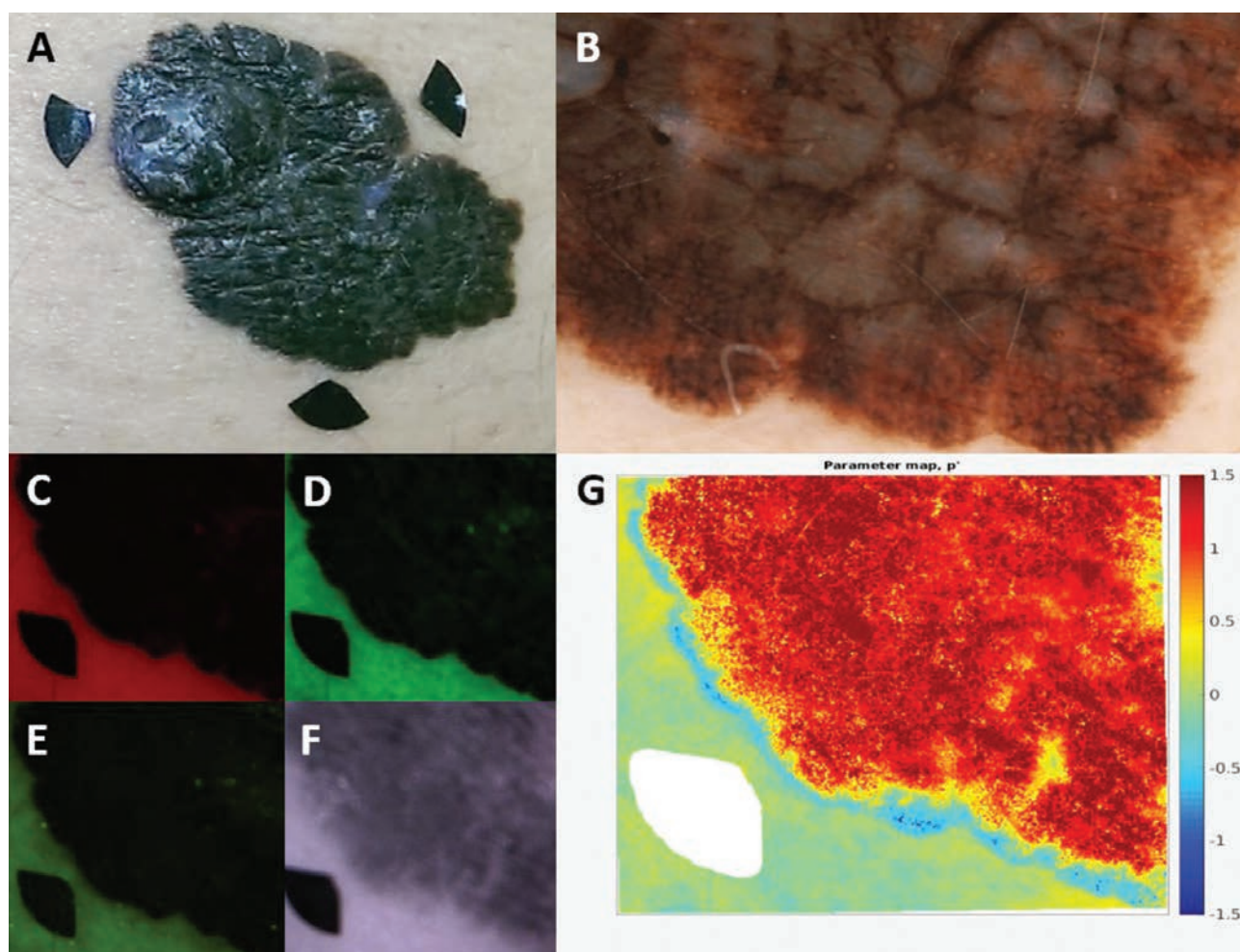
A TPF csatornán a tumorsejtfészkek által adott jel észlelhető, melyek szélein a tumorsejtek jellegzetes paliszád elrendeződése is jól megfigyelhető. Az SHG csatornán a sejtfészkeket körülvevő tumor stroma kollagén rost kötegei adnak jelet

jelent, amely a vörös, zöld és kék színek keverékével hozza létre az összetett színeket, ezen alapul a különböző monitorok képalkotása is. Az AF arra utal, hogy az alkalmazott szűk spektrumú megvilágítással a bőr endogén kromofórai (köztük a hemoglobin, a keratin és a melanin) gerjesztődnek és alacsonyabb energiájú foton kibocsátásával kerülnek alap energiaszintre, tehát fluoreszkálnak. A bőr AF-ja esetén elsősorban az ún. photobleaching effektust vizsgáljuk. Ez a kromofór fotokémiai változásainak következménye, mely során a molekula folyamatos megvilágítás alatt elveszti fluoreszcens tulajdonságait. Folyamatos gerjesztés mellett a bőr kromofórainak AF intenzitása az első 15-20 másodpercben gyorsan, majd lassabb ütemben csökken. A különböző betegségek és az egészséges bőr AF intenzitás csökkenése (fakulás) karakterisztikus, függ a megvilágító fény hullámhosszától, melanin jelenlététől, vérellátástól és a lokalizációtól. Az AF 405 nm hullámhosszú LED fényel történő gerjesztéssel vizsgálható, emellett 526 nm, 663 nm, és 964 nm hullámhosszú LED megvilágítást is alkalmazunk. A különböző csatornákkal kapott képet olyan algoritmussal fuzionáljuk, mely segítségével az endogén kromofórok arányai, el-

oszlása kimutatható (42). Az RGB-AF a kezdeti eredmények alapján igen magas szenzitivitással és specificitással különböztette el a melanomákat egyéb bőrelváltozásoktól, például BCC-től, seborrheás keratosisztól, melanocytar naevusoktól és hemangiomáktól (43). A malignus elváltozások esetén megváltozott endogén kromofór összetétel és ezzel megváltozott fakulási kinetika lehetőséget adhat továbbá BCC diagnózisára, a tumorszélek meghatározására illetve a kezelés követésére, azonban ez további vizsgálatokat igényel (42). Bár az RGB-AF képalkotás szöveti felbontása nem olyan részletes, mint a korábban bemutatott OCT vagy RCM, azonban melanomák szűrésére ígéretes módszernek tűnik, további lehetséges alkalmazási területeit jelenleg is vizsgáljuk klinikánkon (2., 3. ábra).

Terahertzes képalkotás

A terahertzes (THz) sugárzás az elektromágneses spektrum infravörös és mikrohullámú sugárzása közé eső tartománya. A fotonok alacsony energiája a THz sugárzás nem



$$p' = \lg \left(\frac{I(526) \times I_{bőr}(663) \times I_{bőr}(964)}{I_{bőr}(526) \times I(663) \times I(964)} \right)$$

2. ábra

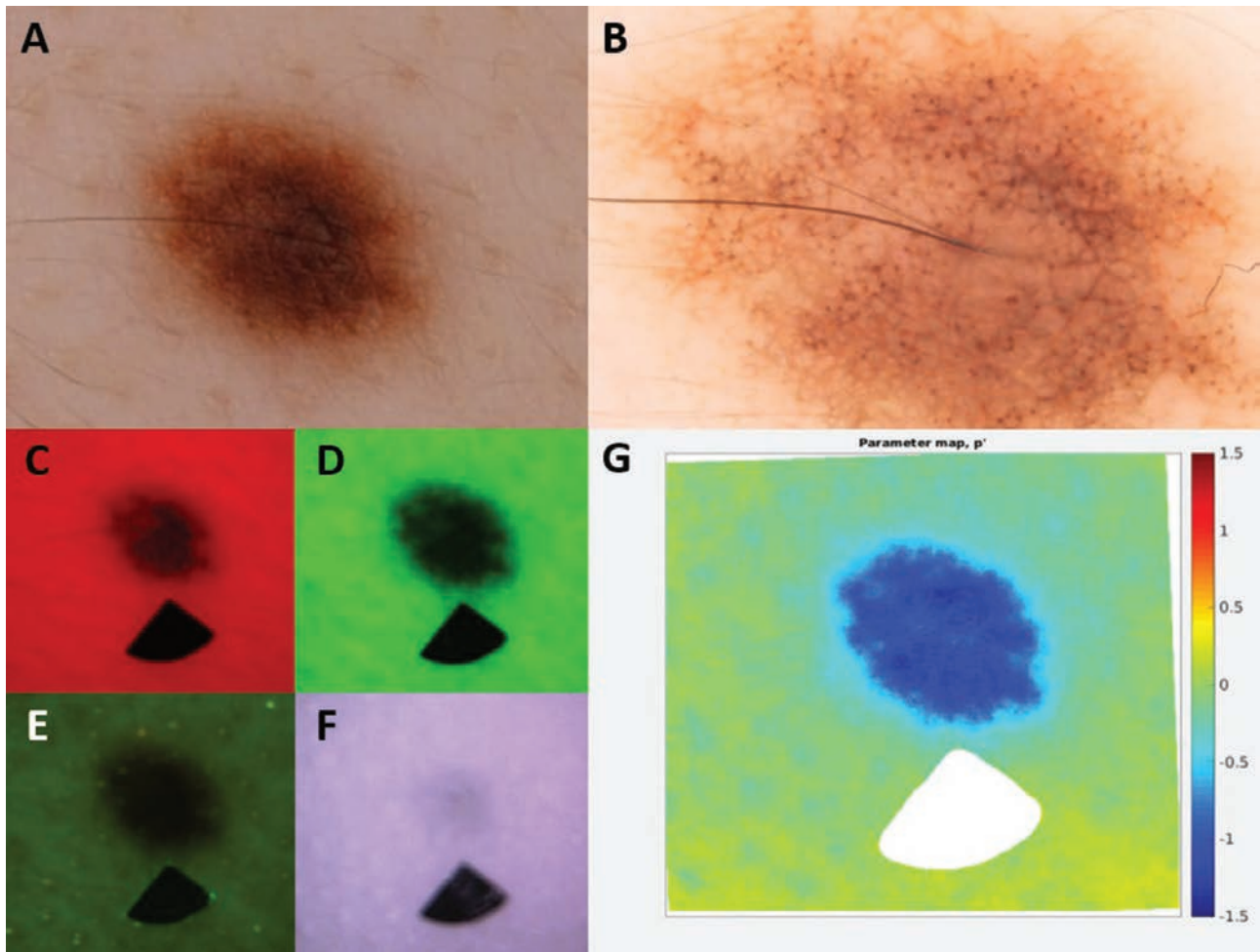
Melanoma malignum RGB autofluoreszcencia (RGB-AF) vizsgálata. A: klinikai fénykép, a lézióra irányuló fekete nyílak a képkalkotást segítik. B: dermatoszkópos kép C-F: RGB-AF vizsgálat során az egyes csatornák képei C: 663 nm; D: 526 nm; E: 405 nm F: 964 nm; G: A 526 nm, 663 nm és 946 nm-en kapott képekből a lent megadott képlettel megkapható az ún. „p’ map”. $I(526)$, $I(663)$ és $I(964)$ az egyes hullámhosszaknál kapott képet jelenti, $I_{bőr}(526)$, $I_{bőr}(663)$ és $I_{bőr}(964)$ a lézió környéki egészséges bőr képe a különböző megvilágításoknál (43)

jár szöveti károsodással. A THz sugárzás előállítására számos módszer létezik, előállítható folyamatos lézersugárral is, azonban előnyösebbek a 100 fs-nél rövidebb időtartamú lézerimpulzusokkal működő rendszerek (44). A THz-es sugárzás lehetőséget kínál a teljes bőrfelület non-invazív 3D képkalkotására, azonban a szövetek víztartalma miatt penetrálóképessége maximálisan 0,3mm (45). Az egészséges bőr és BCC THz-es képkalkotással vizsgálva jelentős különbségeket mutat, például a bőr szabályos rétegződésének zavarát, melynek köszönhetően a módszer a későbbiekben alkalmas lehet a bőrtumorok felismerésére. A THz-es sugárzás vízben nagy mértékben elnyelődik, így igen érzékeny módszer a szövetek víztartalmának változására. Így a THz potenciálisan alkalmas lehet égési sérülések mélységének meghatározására (46). Tekintettel, hogy a tumorok véráramlása gyakran fokozott, ez endogén kontrasztként szolgálhat THz-es képkalkotás során nemcsak bőrtumorok, de em-

lőrák, méhnyakrák és vastagbélrák esetén is. A THz *in vivo* vizsgálatára csak az elmúlt években került sor és a módszer lehetséges alkalmazása a medicinában még csak körvonalozódik. A THz-es képkalkotást számos más területen évek óta sikerrel alkalmazzák, így robbanóanyagok, illetve egyéb kémiai- vagy biológiai anyagok azonosítására (44).

Fotoakusztikus képkalkotás

A fotoakusztikus képkalkotás alkalmas endogén (hemoglobin, melanin, lipidek) és exogén kromofórok (nanopartikulumok, festékek) vizsgálatára. A módszer lényege, hogy lézerimpulzusokkal világítjuk meg a vizsgálandó anyagot, amely a fényt elnyeli, hővé alakítja, következményként az anyag tágul. A termoelasztikus tágulás az anyag felszínén nyomáshullámokat kelt, amely UH transzdúcserrel detektálható.



3. ábra

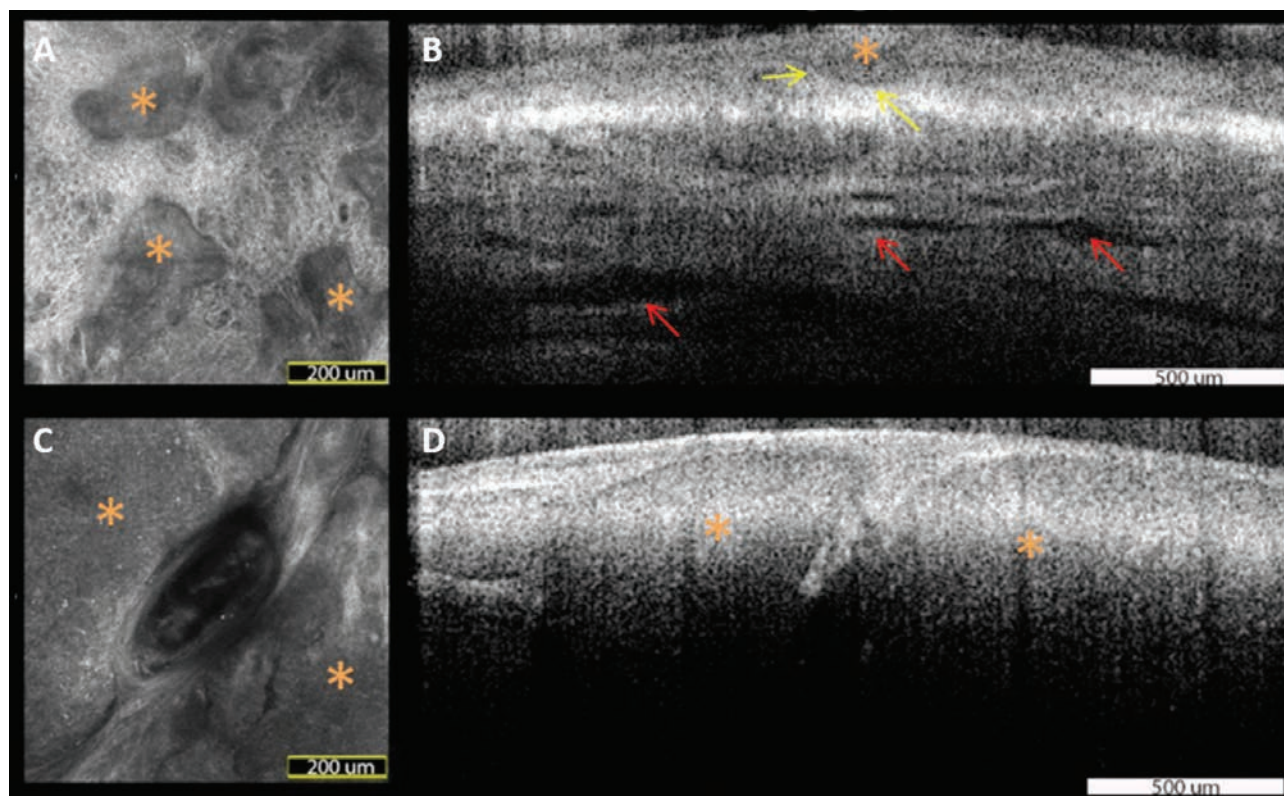
Nevus pigmentosus RGB autofluoreszcencia (RGB-AF) vizsgálata. A: klinikai fénykép B: dermatoszkópos kép C-F: RGB-AF vizsgálat során az egyes csatornák képei; C: 663 nm; D: 526 nm; E: 405 nm F: 964 nm; G: p' map, mely az 1. ábrán látható képlettel kapható meg (43)

A keletkező UH a vizsgált anyag fényabszorpciós profiljától függ (16). A fotoakusztikus képalkotás lehetővé teszi a bőr endogén kromofórijainak 3D leképezését, amely a pigmentációról és vascularisációról ad információt. A technika jelenleg a klinikumban nem érhető el, azonban a bőrtumorok határainak meghatározásában ígéretesnek látszik (47). A módszer penetrációs képessége 1 cm, hátránya, hogy felbontása alacsony, az UH-hoz hasonló. Azonban, az UH-hoz képest további funkcionális információt szolgáltat, és a két módszer kombinálható (20).

Összefoglalás

A különböző képalkotó technikák fejlődése új lehetőségeket nyitott meg a bőrgyógyászat területén. A bőr könnyű hozzáférhetősége miatt a modern képalkotó eszközökkel nagy részletességgel vizsgálható. A szabad szemmel történő vizsgálattal ellentétben objektív lehetőséget nyújtanak az egyes léziók diagnózisára, követésére, illetve továbbítására más szakember felé. A különböző számítógépes szoftverek és a gépi tanulás fejlődésével már a képalkotás folyamán meg-

kezdődhet a kórisme felállítása egyes objektív paraméterek alapján. A mesterséges intelligencia bevonása a diagnosztikus folyamatokba jelentősen növelheti a diagnózisok pontosságát (16). A bőrtumorok határai gyakran nem ismerhetők fel egyértelműen, így növekszik az igény olyan *in vivo* technikákra, mellyel a tumorhatárok műtét előtt biztonságosan leképezhetők. Továbbá, a lokális terápia terjedésének köszönhetően szükség van olyan képalkotó módszerekre, mellyel a kezelés non-invazív módon követhető, így a biopszia és sebészi excízió elkerülésével kedvezőbb kozmetikai eredményhez juthatunk. Egyes technikák, például az OCT és az RCM olyan pontos leképezést tesznek lehetővé, hogy egyes szerzők *in vivo*, non-invazív „optikai biopsziaként” tekintenek ezen módszerekre (24, 48). A részletezett technikák a hisztológiával ellentétben nem igényelnek komoly előkészületeket, a képalkotás jelölés nélkül is informatív. Azonban, számos módszer klinikai haszna még nem egyértelmű, különösen, hogy ezen készülékek gyakran igen költségesek, az üzemeltetéshez és a képek értékeléséhez a személyzet továbbképzése szükséges. Továbbá, a fent részletezett ígéretes képalkotó módszereknek is megvannak a korlátai. A hiányosságok kiküszöbölése a multimodális képalkotás



4. ábra

Basalioma (basal cell carcinoma, BCC) jellemzői reflektancia konfokális mikroszkópia (reflectance confocal microscopy, RCM) és optikai koherencia tomográfia (optical coherence tomography, OCT) képeken.

- A: Horizontális síkban készült RCM kép a dermoepidermális junctionról, ahol tumorsejt fészkek láthatóak (narancssárga csillag) B: OCT-val készült keresztmetszeti kép. Az epidermisben tumoros, hyporeflektív sejtfészkek, mely inváziót mutat (sárga nyilak), a dermisben kitágult erekkel (piros nyilak). C: RCM kép. Egy szőrtüszőt tumorsejtfészkek határolnak (narancssárga csillag). D: Nodularis BCC két nagy sejtfészke a dermisben (narancssárga csillag) (Sahu és mtsai. 2018 (50))

kötés elterjedésével lesz lehetséges, mely során egy készülékben több, egymást kiegészítő technikát alkalmaznak. Égési sérülések súlyosságának vizsgálatára már 2013-ban sikerrel alkalmaztak olyan prototípust, amely egyesíti a PS-OCT és RCM technikákat. PS-OCT-val vizsgálhatók a mélyebb égési sérülések és meghatározható a dermisz károsodása a kollagéndestruktió mértékéből. Ezt kiegészítve a RCM mikrométeres pontossággal tette lehetővé az epidermisz integritásának és a felületes véráramlásnak a vizsgálatát (49). Emellett kézi RCM-OCT készüléket igen magas szenzitivitással alkalmaztak BCC-k felismerésére, azonban klinikai alkalmazásához még további vizsgálatok szükségesek (4. ábra) (50). Ezen kombinált módszerek és a korábban részletezett nemlineáris multimodális képalkotás, bár nagyon ígéretesek, jelenleg még kísérleti stádiumban vannak. További klinikai és egyes esetekben biztonságtechnikai vizsgálatok, illetve további technikai fejlesztések szükségesek, hogy a klinikumban sikerrel alkalmazhassuk őket. Bár a szövettani vizsgálat egyes esetekben megkerülhetetlen, az új képalkotó módszerek a jövőben hatékonyan kiegészíthetik diagnosztikus eszköztárunkat, hasonlóan a dermatoszkópiához, amely közel 70 éves alkalmazása alatt a bőrgyógyászat nélkülözhetetlen kellékévé vált.

IRODALOM

1. Kiss N., Haluszka D., Lorincz K. és mtsai.: Quantitative Analysis on Ex Vivo Nonlinear Microscopy Images of Basal Cell Carcinoma Samples in Comparison to Healthy Skin. *Pathol. Oncol. Res.* (2018).
2. Edlich R. F., Becker D. G., Long W. B. és mtsai.: Excisional biopsy of skin tumors. *J. Long. Term Eff. Med. Implants.* (2004) 14(3), 201-214.
3. Zalaudek I., Lallas A., Moscarella E. és mtsai.: The dermatologist's stethoscope-traditional and new applications of dermoscopy. *Dermatol Pract Concept.* (2013) 3, 67-71.
4. Katz B., Rabinovitz H. S.: Introduction to dermoscopy. *Dermatol. Clin.* (2001) 19, 221-258.
5. Lee J. B., Hirokawa D.: Dermatoscopy: Facts and controversies. *Clin. Dermatol.* (2010) 28, 303-310.
6. Lake A., Jones B.: Dermatoscopy: to cross-polarize, or not to cross-polarize, that is the question. *J. Vis. Commun. Med.* (2015) 38, 36-50.
7. Benvenuto-Andrade C., Dusza S. W., Agero A. L. C. és mtsai.: Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. *Arch. Dermatol.* (2007) 143, 329-338.
8. Weber P., Tschandl P., Sinz C. és mtsai.: Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions. *Curr. Treat. Options Oncol.* (2018) 19, 56.
9. Lacarrubba F., Verzi A. E., Micali G.: Newly described features resulting from high-magnification dermoscopy of tinea capitis. *JAMA Dermatol.* (2015) 151, 308-310.

10. *Dusi D., Rossi R., Simonacci M. és mtsai.*: 2018. Image Gallery: the new age of dermoscopy: optical super-high magnification. In *The British journal of dermatology*, p. e330
11. *Sheu S. L., Cho H. G., Nord K. M.*: Videodermoscopy as a novel tool for dermatologic education. *Cutis*. (2017) *100*, E25-E27.
12. *Chuchu N., Dinnes J., Takwoingi Y. és mtsai.*: Teledermatology for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2018) *12*, CD013193.
13. *Elsner P., Bauer A., Diepgen T. L. és mtsai.*: Position paper: Telemedicine in occupational dermatology - current status and perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2018) *16*, 969-974.
14. *Clark A. K., Bosanac S., Ho B. és mtsai.*: Systematic review of mobile phone-based teledermatology. *Arch. Dermatol. Res.* (2018) *310*, 675-689.
15. *Wolner Z. J., Yelamos O., Liopyris K. és mtsai.*: Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy. *Dermatol. Clin.* (2017) *35*, 417-437.
16. *Schneider S. L., Kohli I., Hamzavi I. H. és mtsai.*: Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2019) *80(4)*, 1114-1120.
17. *Barcaui E. d. O., Carvalho A. C. P., Lopes F. P. P. L. és mtsai.*: High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An. Bras. Dermatol.* (2016) *91*, 262-273.
18. *Wortzman X., Wortzman J.*: Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2010) *62*, 247-256.
19. *DeJong H. M., Abbott S., Zelesco M. és mtsai.*: The validity and reliability of using ultrasound elastography to measure cutaneous stiffness, a systematic review. *Int J Burns Trauma.* (2017) *7*, 124-141.
20. *Schneider S. L., Kohli I., Hamzavi I. H. és mtsai.*: Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2018).
21. *Hernandez-Ibanez C., Blazquez-Sanchez N., Aguilar-Bernier M. és mtsai.*: Usefulness of High-Frequency Ultrasound in the Classification of Histologic Subtypes of Primary Basal Cell Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* (2017) *108*, 42-51.
22. *Martorell A., Wortzman X., Alfageme F. és mtsai.*: Ultrasound Evaluation as a Complementary Test in Hidradenitis Suppurativa: Proposal of a Standardized Report. *Dermatol Surg.* (2017) *43*, 1065-1073.
23. *Zysk A. M., Nguyen F. T., Oldenburg A. L. és mtsai.*: Optical coherence tomography: a review of clinical development from bench to bedside. *J. Biomed. Opt.* (2007) *12*, 1-21.
24. *Adhi M., Duker J. S.*: Optical coherence tomography—current and future applications. *Curr. Opin. Ophthalmol.* (2013) *24*, 213-221.
25. *Holmes J., von Braunmuhl T., Berking C. és mtsai.*: Optical coherence tomography of basal cell carcinoma: influence of location, subtype, observer variability and image quality on diagnostic performance. *Br. J. Dermatol.* (2018) *178(5)*, 1102-1110.
26. *Schuh S., Holmes J., Ulrich M. és mtsai.*: Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2017) *7*, 187-202.
27. *Boone M. A. L. M., Suppa M., Dhaenens F. és mtsai.*: In vivo assessment of optical properties of melanocytic skin lesions and differentiation of melanoma from non-malignant lesions by high-definition optical coherence tomography. *Arch. Dermatol. Res.* (2016) *308*, 7-20.
28. *de Boer J. F., Hitzenberger C. K., Yasuno Y.*: Polarization sensitive optical coherence tomography - a review. *Biomed Opt Express.* (2017) *8*, 1838-1873.
29. *Babalola O., Mamalis A., Lev-Tov H. és mtsai.*: Optical coherence tomography (OCT) of collagen in normal skin and skin fibrosis. *Arch. Dermatol. Res.* (2014) *306*, 1-9.
30. *Nehal K. S., Gareau D., Rajadhyaksha M.*: Skin imaging with reflectance confocal microscopy. *Semin. Cutan. Med. Surg.* (2008) *27(1)*, 37-43.
31. *Nwaneshiudu A., Kuschal C., Sakamoto F. H. és mtsai.*: Introduction to confocal microscopy. *J Invest Dermatol.* (2012) *132(12)*, e3.
32. *Gonzalez S., Gilaberte-Calzada Y.*: In vivo reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. *Int. J. Cosmet. Sci.* (2008) *30*, 1-17.
33. *Rajadhyaksha M., Marghoob A., Rossi A. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers Surg. Med.* (2017) *49(1)*, 7-19.
34. *Nori S., Rius-Diaz F., Cuevas J. és mtsai.*: Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2004) *51*, 923-930.
35. *Levine A., Markowitz O.*: Introduction to reflectance confocal microscopy and its use in clinical practice. *JAAD Case Rep.* (2018) *4*, 1014-1023.
36. *Helmchen F., Denk W.*: 2005. Deep tissue two-photon microscopy. In *Nat. Methods*
37. *Cicchi R., Kapsokalyvas D., Pavone F. S.*: Clinical nonlinear laser imaging of human skin: a review. *Biomed Res Int.* (2014) *2014*, 903589.
38. *Kiss N., Haluszka D., Lorincz K. és mtsai.*: Ex vivo nonlinear microscopy imaging of Ehlers-Danlos syndrome-affected skin. *Arch. Dermatol. Res.* (2018) *310*, 463-473.
39. *Perry S. W., Burke R. M., Brown E. B.*: Two-photon and second harmonic microscopy in clinical and translational cancer research. *Ann. Biomed. Eng.* (2012) *40(2)*, 277-291.
40. *Haluszka D., Lorincz K., Kiss N. és mtsai.*: Diet-induced obesity skin changes monitored by in vivo SHG and ex vivo CARS microscopy. *Biomedical Optics Express.* (2016) *7(11)*, 4480-4489.
41. *Kiss N., Krolopp A., Lorincz K. és mtsai.*: Stain-free Histopathology of Basal Cell Carcinoma by Dual Vibration Resonance Frequency CARS Microscopy. *Pathology oncology research : POR.* (2018) *24(4)*, 927-930.
42. *Lihachev A., Derjabo A., Ferulova I. és mtsai.*: Autofluorescence imaging of basal cell carcinoma by smartphone RGB camera. *J. Biomed. Opt.* (2015) *20*, 120502.
43. *Lihacova I., Boločko K., Plorina E. és mtsai.*: A method for skin malformation classification by combining multispectral and skin autofluorescence imaging. (2018).
44. *Yu C., Fan S., Sun Y. és mtsai.*: The potential of terahertz imaging for cancer diagnosis: A review of investigations to date. *Quant Imaging Med Surg.* (2012) *2*, 33-45.
45. *You B., Chen C.-Y., Yu C.-P. és mtsai.*: Frequency-dependent skin penetration depth of terahertz radiation determined by water sorption-desorption. *Opt. Express.* (2018) *26*, 22709-22721.
46. *Rahman A., Rahman A. K., Rao B.*: Early detection of skin cancer via terahertz spectral profiling and 3D imaging. *Biosens. Bioelectron.* (2016) *82*, 64-70.
47. *Chuah S. Y., Attia A. B. E., Long V. és mtsai.*: Structural and functional 3D mapping of skin tumours with non-invasive multispectral optoacoustic tomography. *Skin Res. Technol.* (2017) *23*, 221-226.
48. *Waddell A., Star P., Guitera P.*: Advances in the use of reflectance confocal microscopy in melanoma. *Melanoma Manag.* (2018) *5*, MMT04-MMT04.
49. *Iftimia N., Ferguson D., Mujat M. és mtsai.*: Combined reflectance confocal microscopy/optical coherence tomography imaging for skin burn assessment. *Opt. Express.* (2013) *4*, 680-695.
50. *Sahu A., Yelamos O., Iftimia N. és mtsai.*: Evaluation of a Combined Reflectance Confocal Microscopy-Optical Coherence Tomography Device for Detection and Depth Assessment of Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* (2018) *154*, 1175-1183.

Érkezett: 2019. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 19.

Az életminőség mérése a bőrgyógyászatban: hazai tapasztalatok

Measuring quality of life in dermatological care: experiences from Hungary

POÓR ADRIENN KATALIN DR.¹, PÉNTEK MÁRTA DR.⁵, RENCZ FANNI DR.⁵,
SÁRDY MIKLÓS DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹, HIDVÉGI BERNADETT DR.¹,
TAMÁSI BÉLA DR.¹, BALI GÁBOR DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.², SZEGEDI ANDREA DR.²,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.³, KINYÓ ÁGNES DR.⁴, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹,
Debreceni Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen²,
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged³,
Pécsi Tudományegyetem, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs⁴,
Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, Budapest⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

Az egészség definiálása magával hozta az életminőség és az egészséggel összefüggő életminőség fogalmát, illetve a mérésük iránti igényt. Az egészséggel összefüggő életminőség mérése történhet általános egészségi állapot, bőrgyógyászat-specifikus és betegség-specifikus mércék segítségével. A hazai kutatócsoportok az egészséggel összefüggő életminőség mérését a bőrgyógyászat számos területén végezték el, melyek közül a psoriasis, az arthritis psoriatica, a pemphigus és a morphea betegségcsoportok emelhetők ki. Az életminőség mérésével kapcsolatos hazai kutatások a betegségteher pontosabb megismerését segítik elő, melyek a klinikai és finanszírozói döntéshozatalt egyaránt segítik.

Kulcsszavak:

egészséggel összefüggő életminőség –
EQ-5D kérdőív –
Bőrgyógyászati Életminőség Index (DLQI) –
psoriasis – pemphigus – morphea

SUMMARY

Defining health has brought about the concept of quality of life, health-related quality of life and the need to measure them. Health-related quality of life can be measured by using general health, dermatology-specific and disease-specific instruments. Hungarian research groups have measured the health-related quality of life in many areas of dermatology, including psoriasis, psoriatic arthritis, pemphigus and morphea patient populations. Hungarian research on measuring health-related quality of life gives the opportunity to better understand the burden of the diseases, which may also contribute to clinical and financial decision-making in the future.

Key words:

health-related quality of life –
EQ-5D –
Dermatology Life Quality Index (DLQI) –
psoriasis – pemphigus – morphea

Az életminőség fogalma

A medicinában az életminőség (quality of life) megjelenését az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) 1946-os egészségdefiníciója alapozta meg, melynek értelmében „Az egészség a teljes testi, szellemi és szociális jólét állapota, nem pusztán a betegség vagy fogyatékoság hiánya.” (1). Az életminőség a szomatikus,

pszichés és szociológiai tényezőkön túlmutat, szocioökonómiai, interperszonális és spirituális dimenziókat is figyelembe vesz, meghatározása szerint „Az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan azt életterének kultúrája, értékrendszerei, valamint saját céljai, elvárásai, min-tái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely bonyolult módon magába foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének

Levelező szerző: Poór Adrienn Katalin dr.
e-mail: poor.adrienn@med.semmelweis-univ.hu

fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet lényeges jelenségeihez fűződő viszonyát.” (2). A tágan értelmezett életminőségnek egyik kiemelkedő része az egészséggel összefüggő életminőség (health-related quality of life).

A hasznosság fogalma

Egészség-gazdaságtani értelemben a hasznosság (utility) egy specifikus egészségi állapot vagy kimenet preferáltságának a mércéje, ahol a preferencia a lehetőségek közötti képzeletbeli vagy tényleges választást jelenti, a halált 0-nak, a teljes egészség hasznosságát 1-nek tekintjük (3). Mérése történhet közvetlenül (direkt módszer) vagy közvetetten (indirekt módszer). A három leggyakrabban alkalmazott direkt hasznosságmérő módszer az időalku (time trade-off, TTO), a standard játszma (standard gamble, SG) és a vizuális analóg skála (visual analogue scale, VAS). Az indirekt módszer esetén egy egészségi állapot kérdőív által leírható, különböző egészségi állapotokat értékelnek direkt preferenciamérő módszerrel, jellemzően nagyobb számú lakossági minta bevonásával. A mércék segítségével így egyidejűleg kapunk információt az egészségi állapotról és ennek preferáltságáról (4).

Az életminőség mérése

A bőrgyógyászati betegségek jelentős testi, pszichológiai, érzelmi, szociális, munkahelyi és pénzügyi terhet jelentenek a betegek életminőségére (5-7). A nagy testfelszint érintő vagy mások számára is látható helyen lévő bőrtünetek esetén a probléma mértéke fokozódhat. Az egészséggel összefüggő életminőség mérése többféleképpen történhet, a kimenet mércék közül megkülönböztetünk általános egészségi állapot, bőrgyógyászati-specifikus és betegség-specifikus mércéket.

Az általános egészségi állapot mércék egyik legismertebb képviselője az EuroQoL Group által 1990-ben felnőttek számára kifejlesztett EQ-5D kérdőív (8). A mérce öt dimenzióban vizsgálja az életminőséget, eredeti verziója, az EQ-5D-3L, mindegyik dimenzióban három válaszlehetőséget tartalmaz (3-level) (9). A továbbfejlesztett verziót, az EQ-5D-5L kérdőívet 2009-ben mutatták be, a válaszlehetőségek számát finomították, számukat minden dimenzióban háromról ötre bővítették (5-level) (10, 11). Mindkét mérce két részből áll, egy úgynevezett leíró részből, mely az általános egészségi állapot öt dimenzióját vizsgálja mozgékony, önállóság, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság (EQ-5D-3L) és szorongás/depresszió (EQ-5D-5L) területén, illetve egy 0-100 pont közötti értéktartományú egészséghőmérőből (vizuális analóg skála, EQ VAS) (8, 9). A leíró rész válaszkáláin kapott számsorokból hasznossági súlyok (értékkészlet) használatával hasznosságérték (EQ-5D index pontszám) számolható (12). A teljes egészségnek az „11111” egészségi állapot felel meg, melynek hasznosság értéke 1, a skála

másik végpontja az EQ-5D-3L esetén „33333”, az EQ-5D-5L esetén „55555”, melyekhez -0,594, és -0,285 hasznosság értékek tartoznak az Egyesült Királyság/Anglia hasznosság értékkészletében, mivel magyar értékkészlettel nem rendelkezünk (12, 13). Az EQ-5D-3L esetén Magyarországon nem és kor szerint reprezentatív populációs norma is rendelkezésünkre áll (14).

Az általános egészségi állapot kérdőívek közé sorolható továbbá a Short Form 36 (SF-36), a Health Assessment Questionnaire (HAQ-100), a World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-100), melyeknek magyar nyelvű validált változatai is elérhetőek (15, 16).

A bőrgyógyászati-specifikus mércék legelső és egyben legerőteljesebb képviselője az 1994-ben publikált Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI), mely a klinikai gyakorlatban és a dermatológiai kutatásokban egyaránt használatos (17-19). A dermatológiában több mint 30 betegségben alkalmazzák, mindezek közül leggyakrabban psoriasisban (17). A kérdőív tíz életminőséget negatívan befolyásoló részterületet ölel fel, mint a bőrtünetek súlyossága, feszélyezettség foka, hétköznapi tevékenységgel kapcsolatos teendők, ruhaviselés, társasági élet/szabadidős tevékenység, sportolás, munka/tanulás, partnerrel/barátokkal való kapcsolat tartása, szexuális nehézség, bőrápolási/kezelési nehézség. Az értékelés során igenlő válasz esetén egy háromfokozatú skáláról választhat a beteg (nagyon – 3 pont, meglehetősen – 2 pont, kissé – 1 pont), emellett egy nemleges és egy „nem vonatkozik Önre” lehetőség is megjelölhető (mindkét esetben 0 pont). Értéktartományának két végpontja 0 (nem terhelt életminőség) és 30 (maximálisan terhelt életminőség) pont (18). Nemzetközi kutatások korábban felvetették, hogy az életkor, a nem, a diagnózis és kulturális szempontok befolyásolhatják a kérdőíven adott válaszokat, megkérdőjelezték továbbá a kérdőív unidimenzionális voltát, és felhívták a figyelmet arra, hogy a DLQI kevésbé alkalmas a bőrgyógyászati betegségek mentális terhének kifejezésére (20). Hazai, normál populáción és psoriasisos betegek körében végzett kutatások egyaránt diszkrepanciát találtak a DLQI értékek és a hasznosság pontszámok között (21, 22).

A bőrgyógyászati-specifikus életminőség mércék kevésbé ismert tagjai közé tartoznak a Skindex-29 és a Skindex-16, melyek a bőrgyógyászati betegségek érzelmre és társadalmi életre gyakorolt hatását monitorozzák, melyek validált magyar verzióval rendelkeznek (23, 24).

A betegség-specifikus mércék közé tartozik az EQ-5D-5L általános életminőség mérce továbbfejlesztésének eredményeképpen 2013-ban létrejött a psoriasis-specifikus EQ-PSO kérdőív (25). Az EQ-5D kérdőívben meglévő öt dimenzió (mozgékony, önállóság, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/depresszió) számát további kettővel növelték, mely így a bőr irritáció és az önbizalom területét is magában foglalja (25).

A betegség-specifikus mércék ritkábban használt tagjai a Psoriasis Disability Index (PDI), a Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI) és a Psoriasis Index of Quality of Life (PSORIQoL), melyek magyar nyelvű validált verzióval nem rendelkeznek (26-28).

A hasznosság mérése

Az életminőséggel korrigált életév (quality-adjusted life year, QALY) 1976-ban jelent meg azon ötlet kapcsán, hogy az élettartamot funkcionalitással, egészséggel összefüggő indikátorokkal korrigálják. A QALY kiszámításához a várható élettartamot megszorozzák a hátra lévő életévek minőségének mértékével, utóbbit értéke 0 (halál) és 1 (teljes egészség) között mozoghat, negatív értékek is elképzelhetőek súlyos rokkantsággal és fájdalommal jellemzett állapotokban. Egy teljes egészségben eltöltött életév, egy minőségi életév megfelel 1 QALY-nak (29, 30).

A hasznosság-mérés klinikai és gazdasági döntéshozatalban betöltött jelentősége alapvető, hiszen a hasznosság értékekből számolják az életminőséggel korrigált életévet (quality-adjusted life year, QALY), mely a költség-hatékonyági elemzésekben a megnyert egészséghasznot fejezi ki, a QALY kiszámolásához pedig leggyakrabban az EQ-5D kérdőív használatos (31).

Az életminőség mérésével kapcsolatos hazai kutatások

A Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, a Debreceni Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika, a Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, a Pécsi Tudományegyetem, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, illetve a Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék szoros közreműködésének eredményeképpen számos kutatás történt (22, 32-44). 2012 és 2018 között életminőség kutatás a psoriasis, ezen belül az arthritis psoriatica, illetve a pemphigus és a morphea betegségcsoportok területén zajlott, melyből négy kutatás kerül majd részletesebb bemutatásra (1. táblázat).

Az életminőség kutatások a psoriasis területén egyrészt az életminőséget, az egészséggel kapcsolatos várakozásokat és a betegségköltséget, másrészt az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L mércék összehasonlító elemzését, harmadrészt a betegpopuláción elvégzett DLQI pontértékek és hasznosság értékek összehasonlítását vizsgálták, emellett az arthritis psoriaticában, pemphigusban, morpheaában szenvedők körére is kiterjedtek.

I. Psoriasis, arthritis psoriatica

A psoriasis felnőttkori prevalenciája hazánkban 2% körüli, gyakorisága ellenére azonban a pikkelysömörös betegpopuláció egészségi állapota, életminősége korábban kevésbé állt a kutatások célpontjában (45). A psoriasis egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatása jelentős, melynek hátterében a bőrtünetek, az ízületi panaszok, a társbetegségek és a pszichoszociális terhek állnak (46, 47).

2012 szeptembere és 2013 májusa között két egyetemi klinikán (Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika és Debreceni Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika) 200 közepesúlyos, súlyos psoriasisos beteg ke-

resztmetszeti kérdőíves felmérése történt (ETT-TUKEB 35183/2012-EKU), melyben az életminőség és a betegségköltség vizsgálata zajlott (32-34).

I/1. Az életminőséget, az életminőséggel kapcsolatos várakozásokat magában foglaló kutatás az EQ-5D-3L, a DLQI, a Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), a Physician's Global Assessment of disease activity visual analogue scale (PGA VAS) és a Patient's Global Assessment of disease activity visual analogue scale (PtGA VAS) közötti kapcsolatot vizsgálta, emellett a DLQI pontértékek, a főbb klinikai, demográfiai és egyéb tényezők (pl: egészségügyi ellátások igénybevétele) hasznosság értékévé történő átalakítását elemezte. A vizsgálatban kapott eredményekben az EQ-5D-3L mérsékelt korrelációt mutatott a DLQI, a PASI, a PGA VAS és a PtGA VAS értékekkel. A DLQI, a PASI, a PGA VAS között erős korrelációt találtak. A DLQI és a PASI az EQ-5D-3L kérdőívénél jobban teljesített a bőrtünetek lokalizációja alapján történő diszkrimináció során, emellett a nyak és a dekoltázs területén jelen lévő psoriasis okozta a legnagyobb egészséggel összefüggő életminőség csökkenést (32).

I/2. A fent említett populációval végzett betegségköltség vizsgálat során az átlagos összköltség 2,637 millió Ft/beteg/év volt, melyből a direkt költség 86%-ot tett ki. A legfőbb költségtényezőnek a biológiai szisztémás kezelés bizonyult (átlag 2,092 millió Ft/beteg/év). Az összköltség szignifikánsan változott a terápiás csoportok között, szisztémás kezelésben nem részesülő betegek esetén 623 ezer Ft, tradicionális szisztémás kezelés esetén 681 ezer Ft és biológiai szisztémás terápia esetén 4,5 millió Ft volt átlagosan. A biológiai szisztémás kezelésben részesülő betegek jobb PASI és DLQI értékekkel rendelkeztek, életminőségük szignifikánsan magasabb, összköltségük pedig nagyobb volt a másik két alcsoporthoz viszonyítva (33).

I/3. Az előző kutatás arthritis psoriaticával rendelkező alcsoportjának további életminőség-, és betegségköltség elemzése történt. A vizsgált 57 beteg esetén az egy betegre jutó éves átlagköltség 2,56 millió Ft volt, amelyből 71% a biológiai terápiához kapcsolódó költség és 21% az indirekt költség, utóbbi jelentős része (95%, 506 ezer Ft/beteg/év) a psoriasis okozta munkából való kiesés miatt jelentkezett. Az egy betegre jutó éves átlagköltség a szisztémás kezelésben nem részesülő betegek esetén 493 ezer Ft, a tradicionális szisztémás kezelés esetén 513 ezer Ft és a biológiai szisztémás terápia esetén 4,84 millió Ft volt. Ez a vizsgálat is alátámasztotta, hogy a biológiai terápia szignifikáns életminőség javulást eredményez (34).

II. Psoriasis

2015 szeptembere és 2016 júniusa között 238 beteg részvételével keresztmetszeti kérdőíves felmérés történt psoriasisos betegek körében a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán (Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi, Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság 58./2015). A kutatás során az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L, a DLQI, illetve a PASI mércéket vizsgálták. A hazai kutatás célkitűzése volt a psoriasisos bete-

Kutatás	psoriasis I. (32, 33)	arthritis psoriatica (34) (psoriasis I. minta alcsoportja)	psoriasis II. (22, 35)	pemphigus (36)	morphea (37)
Időpont	2012.09-2013.05.	2012.09-2013.05.	2015.09-2016.06.	2014.12- 2017.06.	2015.02-2017.08.
Helyszín	Semmelweis Egyetem, Debreceni Egyetem	Semmelweis Egyetem, Debreceni Egyetem	Semmelweis Egyetem	Semmelweis Egyetem, Debreceni Egyetem, Szegedi Tudományegyetem, Pécsi Tudományegyetem	Semmelweis Egyetem
Betegszám	200	57	238	109	101
Életkor – év (szórás)	51,24 (12,9)	54,3 (11,6)	47,44 (15,20)	57,2 (14,8)	56,8 (14,8)
Betegség fennállási idő – év (szórás)	21,96 (11,67)	23,4 (12,0)	18,10 (12,34)	3,8 (4,9)	4,9 (6,4)
Nemi megoszlás	férfi: 68,5% nő: 31,5%	férfi: 64,9% nő: 35,1%	férfi: 62,6% nő: 37,4%	férfi: 35,8% nő: 64,2%	férfi: 15,8% nő: 84,2%
Terápia					
szisztémás kezelésben nem részesülő*	30 (15%)	12 (21%)	99 (41,6%)	13 (11,9%)	72 (71,3%)
tradicionális szisztémás kezelés**	61 (30,5%)	18 (32%)	52 (21,8%)	96 (88,1%)	29 (28,7%)
biológiai szisztémás terápia***	103 (51,5%)	27 (47%)	87 (36,6%)	–	–
Mért terület	életminőség, egészséggel kapcsolatos várakozások és betegségköltség	életminőség és betegségköltség	életminőség	életminőség és betegségköltség****	életminőség
Vizsgált életminőség mérce					
EQ-5D-5L (-0,281-1)	–	–	0,84 (0,19)	0,82 (0,21)	–
EQ-5D-3L (-0,594-1)	0,69 (0,31)	0,48 (0,4)	0,77 (0,26)	–	–
EQ VAS (0-100)	64,43 (21,34)	57,6 (21)	72,46 (20,27)	68,0 (22,3)	–
DLQI (0-30)	6,29 (7,29)	9,3 (7,7)	7,13 (7,36)	5,4 (6,9)	4,0 (4,8)
Saját egészség időalku hasznossága (0-1)	–	–	0,93 (1,60)	0,76 (0,30) ****	–
Vizsgált betegség-súlyosság mérce					
PASI (0-72)	8,01 (10,01)	12,4 (11,5)	8,68 (9,19)	–	–
PGA VAS (0–100 mm)	23,39 (28,24)	35,5 (29,6)	–	26,9 (27,4)	–
PtGA VAS (0–100 mm)	34,84 (33,33)	47,9 (32,8)	–	46,0 (35,5)	–
ABSI (0-206)	–	–	–	11,7 (17,3)	–
mLoSSI (0-162)	–	–	–	–	11,8 (14,7)
LoSDI (0-162)	–	–	–	–	7,9 (9,4)
PGA-A (0-100)	–	–	–	–	16,8 (22,2)
PGA-D (0-100)	–	–	–	–	12,4 (14,6)
Következtetés	1. látható területén lévő psoriasis jelentős életminőség csökkenést okoz 2. biológiai terápiában részesülő betegek jobb PASI és DLQI értékekkel rendelkeznek, életminőségük, összköltségük magasabb	1. biológiai terápia szignifikáns életminőség javulást eredményez 2. arthritis psoriaticával társuló psoriasisban a szisztémás kezelések mindkét kórképben hatásosak, a terápiával elérhető egészséghaszon együtt nagyobb lehet, mint külön vizsgálva	1. EQ-5D-5L psoriasisban alkalmasabb az általános egészségi állapot és életminőség mérésére, mint az EQ-5D-3L 2. DLQI összpontszámok és a hasznosság értékek között psoriasisos betegekben diszcrepancia áll fenn	1. EQ-5D-5L valid mérce az életminőség mérésére pemphigusos betegekben, EQ-5D-5L erősebben korrelál a DLQI és az átlagos fájdalom intenzitás VAS értékekkel, mint az ABSIS 2. rosszabb az életminősége (EQ-5D-5L index pontszáma) a súlyosabb, a több társbetegséggel rendelkező, illetve a szájnyalkahártya tüneteket mutató betegeknek	1. morpheás betegek életminősége terheit 2. rosszabb az életminőség (DLQI) a nők, a generalizált morpheás betegek, a magasabb betegségaktivitást mutatók és a tenyerek és/vagy talpak érintettsége esetén

* Szisztémás kezelésben nem részesülő: nem kap kezelést, csak lokális kezelést.

** Tradicionális szisztémás kezelés: methotrexate, acitretin, ciclosporin, methylprednisolone, azathioprine, cyclophosphamide, dapsone, intravénás immunoglobulin, plasmapheresis, doxycycline, clarithromycin, penicillin, PUVA (psoralen kapszula és UV-A sugárzás).

*** Biológiai szisztémás terápia: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab.

**** Publikálás alatt.

DLQI: Dermatology Life Quality Index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, PGA VAS: Physician's Global Assessment of disease activity visual analogue scale, PtGA VAS: Patient's Global Assessment of disease activity visual analogue scale, ABSIS: Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score, mLoSSI: modified Localised Scleroderma Skin Severity Index, LoSDI: Localised Scleroderma Damage Index, PGA-A: Physician Global Assessment of Activity, PGA-D: Physician Global Assessment of Damage

Magasabb pontszám jobb életminőséget jelez: EQ-5D-5L (-0,281-1), EQ-5D-3L (-0,594-1), EQ VAS (0-100), Saját egészség időalku hasznossága (0-1)

Magasabb pontszám rosszabb életminőséget jelez: DLQI (0-30)

Magasabb pontszám jobb betegség-súlyosságot jelez: PGA VAS (0–100 mm), PtGA VAS (0–100 mm)

Magasabb pontszám rosszabb betegség-súlyosságot jelez: PASI (0-72), ABSIS (0-206), mLoSSI (0-162), LoSDI (0-162), PGA-A (0-100), PGA-D (0-100)

1. táblázat

Az elmúlt években végzett bőrgyógyászati életminőség kutatások összefoglaló táblázata

gek életminőség- és hasznosság-mérése, mely egyrészt magában foglalta az EQ-5D-3L és az EQ-5D-5L kérdőívek mérési tulajdonságainak összehasonlítását, illetve időalku módszer használatával a betegek saját állapotát és a DLQI által definiált egészségi állapotok hasznosságának értékelését (22, 35).

II/1. A kutatás során a pikkelysömörös betegek kitöltötték az EQ-5D-3L, az EQ-5D-5L és a DLQI kérdőíveket, emellett a PASI értékről is információt gyűjtöttek. Az alkalmazhatóság, plafonhatás, inkonzisztencia, informativitás (abszolút és relatív), konvergens validitás, ismert csoportok szerinti validitás (nem, klinikai altípus, klinikai altípusok száma, terápia, korcsoportok) elemzése történt, emellett az EQ-5D, az EQ VAS, a DLQI és a PASI közötti korrelációt vizsgálták. Mindkét EQ-5D kérdőív kiválóan teljesített alkalmazhatóság tekintetében. A plafonhatás vizsgálatok az EQ-5D-5L teljesített jobban, az inkonzisztencia mindkét mérce esetén alacsony volt, az abszolút informativitás tekintetében az EQ-5D-5L index 5/5 dimenzióban, míg a relatív informativitás esetén 3/5 dimenzióban bizonyult jobbnak. Mérsékelt fokú korreláció volt megfigyelhető a bőrgyógyászati mércek (PASI, DLQI) és mindkét EQ-5D index, illetve az EQ VAS és az EQ-5D-5L között, az EQ VAS és az EQ-5D-3L között erős korrelációt detektáltak. Mindkét EQ-5D verzió alkalmasnak bizonyult a nem, a legtöbb klinikai altípus (EQ-5D-5D: 5/7 vs. EQ-5D-3L: 4/7), a klinikai altípusok száma, a terápia alapján való elkülönítésre, de egyik sem volt alkalmas a korcsoportok szerinti differenciálásra. A kutatás során megállapítást nyert, hogy az EQ-5D-5L psoriasisban alkalmasabb az általános egészségi állapot és életminőség mérésére, mint az EQ-5D-3L (35).

II/2. A fenti populációval végzett kutatás másik célkitűzése volt annak a megelőző vizsgálatnak a kiterjesztése és továbbvitele, melyet korábban normál populációs mintán végeztek Magyarországon, és amely diszkrepanciát talált a DLQI összpontszámok és a hasznosság értékek között (21). A psoriasisban szenvedő minta vizsgálatok a minimális klinikailag jelentős különbségnél nagyobb mértékben eltérő DLQI értékek az életminőségre azonos hatást gyakoroltak, illetve azonos DLQI értékkel bíró egészségi állapotok hasznosság értékeinél statisztikailag szignifikáns különbséget találtak (22). A normál populáció után a psoriasisos betegpopuláción végzett eredmények hasonlóan bizonyultak, mely felveti a közép súlyos vagy súlyos psoriasisban szenvedő betegek súlyosságának alulbecslését, illetve az esetlegesen nem teljesen megalapozott klinikai és finanszírozói döntéseket (21, 22).

A két keresztmetszeti vizsgálat psoriasisos betegpopulációját felölelő, 428 beteget magában foglaló kutatás is megkérdőjelezte DLQI validitását. A vizsgált psoriasisos minta 38,8%-ánál fordult elő legalább egy „nem vonatkozik Önre” válasz. A válasz gyakorisága a súlyosabb betegek, a nők, az idősek és az alacsonyan iskolázottak esetén gyakoribb volt (48). Mindezen kutatások eredményeképpen nemrégiben publikálásra került a DLQI módosított pontrendszere (DLQI-R), mely a „nem vonatkozik Önre” válaszokat figyelmen kívül hagyja a DLQI összpontszám

kiszámolásánál. Az újonnan kidolgozott DLQI-R pontozási rendszer így lehetővé teszi, hogy elkerüljük a DLQI kérdőívre adott „nem vonatkozik Önre” válaszok okozta hátrányokat, ezáltal pedig javítsuk a szisztémás kezelésekhez, különösen tekintettel a biológiai terápiához való hozzáférést (49).

III. Pemphigus

Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek közé tartozó pemphigus betegségcsoport súlyos lefolyású, hosszantartó kezelést igénylő, potenciálisan letális kórképeket tartalmaz. A hazai kutatás a betegségterhet és mérésének jelentőségét vizsgálta pemphigusban (pemphigus vulgaris és pemphigus foliaceus). 2014 decembere és 2017 júniusa között beavatkozással nem járó, keresztmetszeti kérdőíves adatgyűjtés történt a négy magyarországi egyetemi bőrgyógyászati klinikai és 109 beteg részvételével (ETT-TUKEB 27416-3/2016/EKU). Célkitűzésük között szerepelt a magyarországi pemphigusos betegek egészségi állapotának és életminőségének, illetve a pemphigus költségeinek felmérése. Előbbihez az EQ-5D-5L, a DLQI, az autoimmun hólyagos bőrelváltozások betegség aktivitási skála (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score, ABSIS), a PGA VAS, a PtGA VAS és az átlagos fájdalom intenzitás vizuális analóg skála (average pain intensity visual analogue scale) volt segítségükre. A betegek életminősége az EQ-5D-5L minden dimenziójában romlott, csökkenő sorrendben a fájdalom/rossz közérzet, mozgékonyosság, szorongás/depresszió, szokásos tevékenység, önellátás dimenziókban. A bőrtünetek súlyossága, a feszélyezettség foka és a ruhaviselés okoztak leggyakrabban problémát a DLQI elemei közül. Az EQ-5D-5L index értéke a társbetegségek számának növekedésével csökkent, emellett az EQ-5D-5L erősebb korrelációt mutatott a DLQI és az átlagos fájdalom intenzitás VAS értékekkel, mint az ABSIS. A vizsgálat nemzetközi szinten elsőként alkalmazta az EQ-5D-5L kérdőívet pemphigusos betegeknél, emellett igazolta a mérce jó gyakorlati alkalmazhatóságát (36).

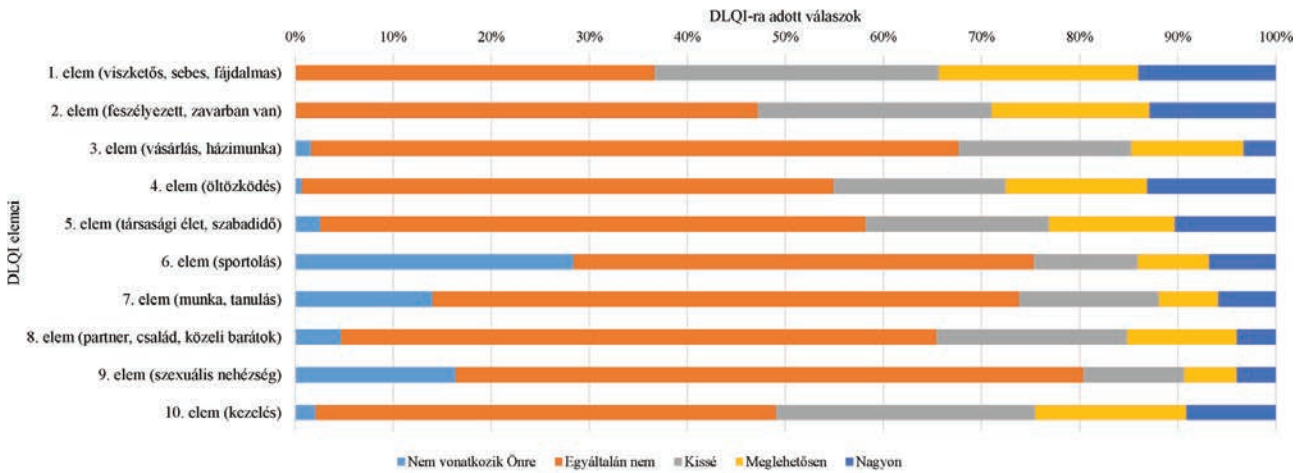
IV. Morphea

A morphea egy kötőszöveti átalakulással járó kórkép, melynek betegségterhe ritkán dokumentált. 2015 februárja és 2017 augusztusa között morpheás betegek körében keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat történt a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 101 beteg bevonásával (Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi, Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság 144./2015). Az egészséggel összefüggő életminőséget a DLQI mérte fel, a betegség aktivitást és károkozást a modified Localised Scleroderma Skin Severity Index (mLoSSI) és a Localised Scleroderma Damage Index (LoSDI) monitorozta. A Physician Global Assessment of Activity and Damage (PGA-A, PGA-D) értékeket szintén rögzítették. A DLQI elemei közül a leginkább érintett területek a feszélyezettség foka, a bőrtünetek súlyossága és a ruhaviselés voltak. Az eredmények között szerepelt továbbá, hogy a női nem, a generalizált morphea, a magasabb betegségaktivitás (PGA-A) és a tenyerek és/vagy talpak érintettsége a je-

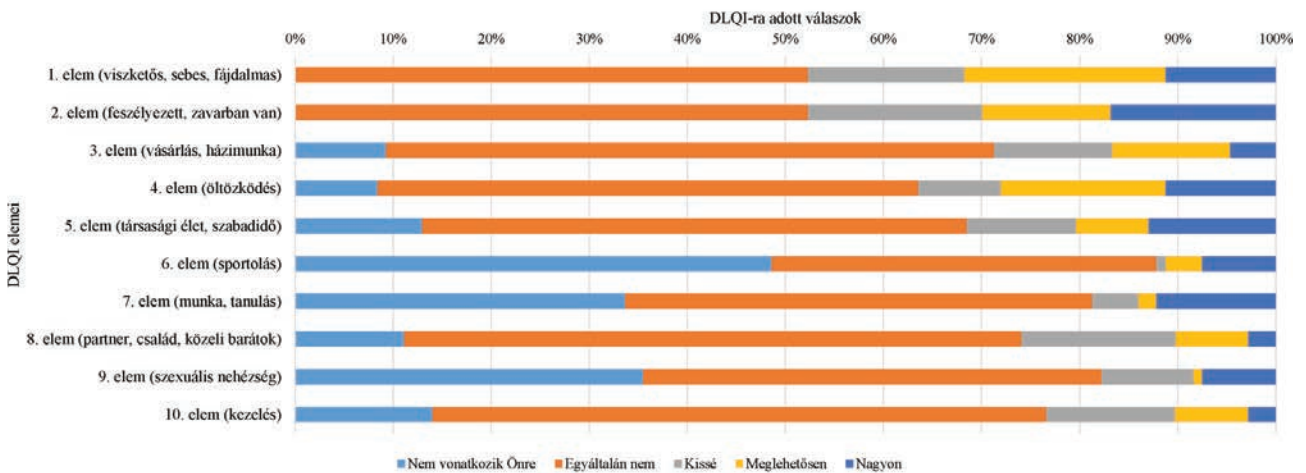
lentősen károsodott életminőséget előrejelzői. Az európai szinten jelentős beteganyaggal rendelkező kutatás a betegek terhelt életminőségére, illetve a funkcionálisan érzé-

keny területek kiemelt jelentőségére és ezek esetleges intenzívebb kezelésére is fel szeretne volna hívni a figyelmet (37).

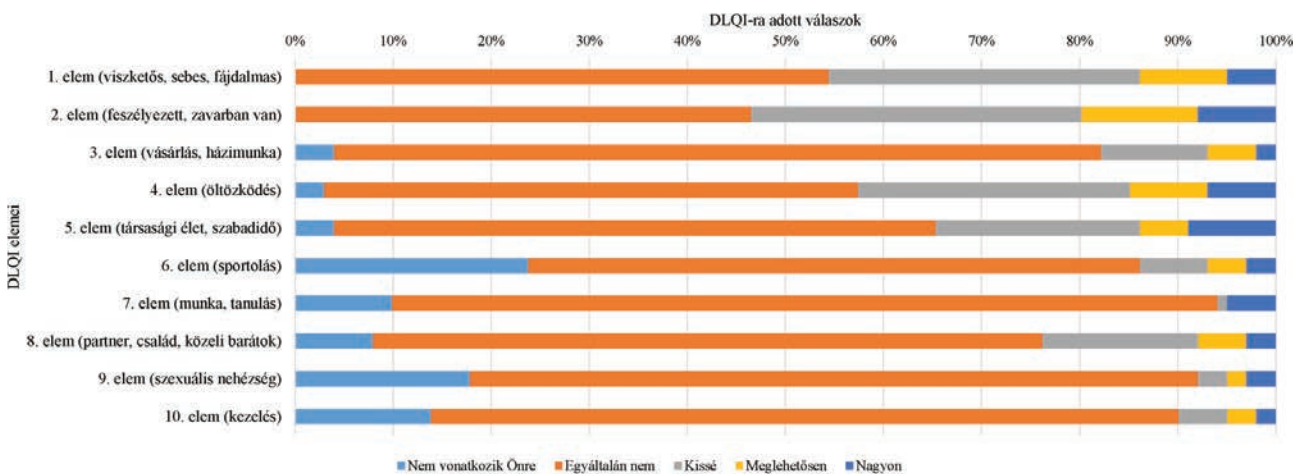
Psoriasis



Pemphigus



Morphea



1. ábra

Magyarországi psoriasis, pemphigus és morphea betegek DLQI-ra adott válaszainak összehasonlítása (37, 48, 50)

V. Az életminőség kutatások DLQI pontértékeinek összehasonlítása

A psoriasis, pemphigus és morphea kutatások DLQI-ra adott válaszok gyakoriságának megoszlását vizsgálták (1. ábra). A psoriasis kutatásokban a DLQI pontértékek 6,29 (7,29) és 7,13 (7,36) voltak, a pemphigus esetén 5,4 (6,9), a morphea esetén 4,0 (4,8) átlagértékkel és szórással bírtak. Kiemelendő, hogy az arthritis psoriatica alcsoportban találták a legrosszabb DLQI pontértéket, 7,13 (7,36). A psoriasisban szenvedő betegek esetén a tízből kilenc DLQI elemnél arányaiban itt jelentkezett a legtöbb probléma a másik két kórképpel való összehasonlítás során, mindösszesen a feszélyezettség problémaköre dominált a morphea betegekénél.

Összefoglalás

2012 és 2018 között a négy egyetemi bőrgyógyászati klinika összesen 644 psoriasis, pemphigus vagy morphea diagnózisú betege vett részt életminőség felmérésekben Magyarországon. Minden kutatás felmérte a DLQI pontszámot, emellett az EQ-5D-3L vagy az EQ-5D-5L kérdőívet is kitöltötte a betegek többsége (psoriasis és pemphigus diagnózissal kezelt betegek). A hazai kutatócsoportok vizsgálatai jelentősen hozzájárultak a psoriasis, az arthritis psoriatica, a pemphigus és a morphea betegcsoportok terhelt életminőségének pontosabb megismeréséhez. Mind a négy kórképben egyaránt vizsgálták a DLQI pontértéket, mely a psoriasis, azon belül az arthritis psoriatica alcsoportban volt a legterheltebb. A kutatások limitáció közé tartozik, hogy a felmérésben csak egyetemi klinikák vettek részt, sok volt a súlyos beteg, melyet a magas szisztémás kezelési és biológiai terápiás arány is tükröz. A kutatások során átfogó képet kaphattunk a hazai betegpopuláció életminőségéről és a betegségköltségekről, mely eredmények reményeink szerint nemcsak a klinikai betegellátásban lesznek használhatóak, hanem a jövőben ezen és más vizsgált kórképek vonatkozásában is hozzájárulhatnak az egészségpolitikai és finanszírozói döntéshozatalhoz.

Köszönetnyilvánítás

A cikk megírásához köszönöm szépen a közös munkáját mindazoknak, akik a hazai bőrgyógyászati életminőség felmérésekben részt vettek. A Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika kötelékéből Prof. Dr. Wikonkál Norbert, Dr. Tóth Veronika, Dr. Jókai Hajnalka, Dr. Gergely László Hunor, Dr. Herszényi Krisztina, a Debreceni Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika kötelékéből Prof. Dr. Szántó Sándor, Dr. Herédi Emese, Dr. Hajdu Krisztina, a Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika kötelékéből Prof. Dr. Kemény Lajos, a Pécsi Tudományegyetem, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika kötelékéből Prof. Dr. Gyulai Rolland, illetve a Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék kötelékéből Prof. Dr. Gulácsi László, Prof. Dr. Brodszky Valentin, Dr. Balogh Orsolya, Beretzky Zsuzsanna, Cserni Tamás, Ruzsa Gábor kollégáknak tartozom köszönettel.

Köszönettel tartozom továbbá a Semmelweis Egyetem rektorának, Prof. Dr. Merkely Bélának a folyamatos szakmai támogatásért.

IRODALOM

1. *World Health Organisation: Constitution.* (Egészségügyi Világszervezet: Alkotmány.) (1946) Elérhető: <https://www.who.int/about/who-we-are/constitution> Letöltés ideje: 2019. 03. 25.
2. *World Health Organisation: Quality of life.* (Egészségügyi Világszervezet: Életminőség.) (1946) Elérhető: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/> Letöltés ideje: 2019. 03. 25.
3. *Torrance G. W.:* Utility approach to measuring health-related quality of life. *J. Chronic. Dis.* (1987) *40*, 593-603.
4. *Péntek M.:* Az egészség értékelése, az egészséggel összefüggő életminőség. In: Gulácsi L. (szerk.), *Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés.* Budapest: Medicina Kiadó, Budapest, (2012) *4.*, 95-133., ISBN: 978 963 226 359 5.
5. *Apfelbacher C. J., Ofenloch R. F.:* The impact of skin conditions on generic health-related quality of life. *Br. J. Dermatol.* (2017) *176*, 1109-1110.
6. *Finlay A. Y.:* The burden of skin disease: quality of life, economic aspects and social issues. *Clin. Med. (Lond)* (2009) *9*, 592-594.
7. *Hay R. J., Johns N. E., Williams H. C. és mtsai.:* The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J. Invest. Dermatol.* (2014) *134*, 1527-1534.
8. *EuroQol Group:* EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* (1990) *16*, 199-208.
9. *Brooks R.:* EuroQol: the current state of play. *Health Policy* (1996) *37*, 53-72.
10. *Herdman M., Gudex C., Lloyd A. és mtsai.:* Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual. Life Res.* (2011) *20*, 1727-1736.
11. *Janssen M. F., Pickard A. S., Golicki D. és mtsai.:* Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual. Life Res.* (2013) *22*, 1717-1727.
12. *Dolan P.:* Modeling valuations for EuroQol health states. *Med. Care* (1997) *35*, 1095-1108.
13. *Devlin N. J., Shah K. K., Feng Y. és mtsai.:* Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ.* (2018) *27*, 7-22.
14. *Rencz F., Gulácsi L., Drummond M. és mtsai.:* EQ-5D in Central and Eastern Europe: 2000-2015. *Qual. Life Res.* (2016) *25*, 2693-2710.
15. *Feldman S., Krueger G.:* Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* (2005) *64*, 65-68.
16. *Kitchen H., Cordingley L., Young H. és mtsai.:* Patient-reported outcome measures in psoriasis: the good, the bad and the missing! *Br. J. Dermatol.* (2015) *172*, 1210-1221.
17. *Basra M. K., Fenech R., Gatt R. M. és mtsai.:* The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br. J. Dermatol.* (2008) *159*, 997-1035.
18. *Finlay A. Y., Khan G. K.:* Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.* (1994) *19*, 210-216.
19. *Lewis V., Finlay A. Y.:* 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* (2004) *9*, 169-180.
20. *Nijsten T.:* Dermatology life quality index: time to move forward. *J. Invest. Dermatol.* (2012) *132*, 11-13.
21. *Rencz F., Baji P., Gulácsi L. és mtsai.:* Discrepancies between the Dermatology Life Quality Index and utility scores. *Qual. Life Res.* (2016) *25*, 1687-1696.
22. *Poór A. K., Brodszky V., Péntek M. és mtsai.:* Is the DLQI appropriate for medical decision-making in psoriasis patients? *Arch. Dermatol. Res.* (2018) *310*, 47-55.

23. Chren M. M., Lasek R. J., Sahay A. P. és mtsai.: Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J. Cutan Med. Surg.* (2001) 5, 105-110.
24. Chren M. M., Lasek R. J., Flocke S. A. és mtsai.: Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch. Dermatol.* (1997) 133, 1433-1440.
25. Swinburn P., Lloyd A., Boye K. S. és mtsai.: Development of a disease-specific version of the EQ-5D-5L for use in patients suffering from psoriasis: lessons learned from a feasibility study in the UK. *Value Health.* (2013) 16, 1156-1162.
26. Fortune D. G., Main C. J., O'Sullivan T. M. és mtsai.: Assessing illness-related stress in psoriasis: the psychometric properties of the Psoriasis Life Stress Inventory. *J. Psychosom. Res.* (1997) 42, 467-475.
27. McKenna S. P., Cook S. A., Whalley D. és mtsai.: Development of the PSORIQoL, a psoriasis-specific measure of quality of life designed for use in clinical practice and trials. *Br. J. Dermatol.* (2003) 149, 323-331.
28. Nijsten T., Whalley D., Gelfand J. és mtsai.: The psychometric properties of the psoriasis disability index in United States patients. *J. Invest. Dermatol.* (2005) 125, 665-672.
29. Drummond M., Brixner D., Gold M. és mtsai.: Toward a consensus on the QALY. *Value Health* (2009), 12 *Suppl. 1*, 31-35.
30. Sassi F.: Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan.* (2006) 21, 402-408.
31. Torrance G. W.: Utility measurement in healthcare: the things I never got to. *Pharmacoeconomics*, (2006) 24, 1069-1078.
32. Herédi E., Rencz F., Balogh O. és mtsai.: Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur. J. Health Econ.* (2014) 15 *Suppl. 1*, 111-119.
33. Balogh O., Brodszky V., Gulácsi L. és mtsai.: Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur. J. Health Econ.* (2014) 15 *Suppl. 1*, 101-109.
34. Rencz F., Brodszky V., Péntek M. és mtsai.: Disease burden of psoriasis associated with psoriatic arthritis in Hungary. (Arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis betegségtérhe Magyarországon.). *Orv. Hetil.* (2014) 155, 1913-1921.
35. Poór A. K., Rencz F., Brodszky V. és mtsai.: Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L in psoriasis patients. *Qual. Life Res.* (2017) 26, 3409-3419.
36. Tamási B., Brodszky V., Péntek M. és mtsai.: Validity of the EQ-5D in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Br. J. Dermatol.* (2019) 180, 802-809.
37. Bali G., Kárpáti S., Sárdy M. és mtsai.: Association between quality of life and clinical characteristics in patients with morphea. *Qual. Life Res.* (2018) 27, 2525-2532.
38. Rencz F., Brodszky V., Gulácsi L. és mtsai.: Time to revise the Dermatology Life Quality Index scoring in psoriasis treatment guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2019) (Epub, nyomtatás előtt)
39. Rencz F., Brodszky V., Stalmeier P. F. és mtsai.: Valuation of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus health states: a convenience sample experiment. *Br. J. Dermatol.* (2016) 175, 593-599.
40. Rencz F., Gulácsi L., Péntek M. és mtsai.: Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* (2016) 175, 561-571.
41. Rencz F., Gulácsi L., Tamási B. és mtsai.: Health-related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* (2015) 173, 1076-1080.
42. Rencz F., Holló P., Kárpáti S. és mtsai.: Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2015) 29, 1398-1405.
43. Rencz F., Kemény L., Gajdócsi J. Z. és mtsai.: Use of biologics for psoriasis in Central and Eastern European countries. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2015) 29, 2222-2230.
44. Poór A. K., Sárdy M., Cserni T. és mtsai.: Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary. (Psoriasisos betegek életminőségének vizsgálata Magyarországon.). *Orv. Hetil.* (2018) 159, 837-846.
45. Michalek I. M., Loring B., John S. M.: A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2017) 31: 205-212.
46. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. és mtsai.: Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. *Epidemiology. J. Am. Acad. Dermatol.* (2017) 76, 377-390.
47. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M. és mtsai.: Psoriasis and Comorbid Diseases Part II. Implications for Management. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2017) 76, 393-403.
48. Rencz F., Poór A. K., Péntek M. és mtsai.: A detailed analysis of 'not relevant' responses on the DLQI in psoriasis: potential biases in treatment decisions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2018) 32, 783-790.
49. Rencz F., Gulácsi L., Péntek M. és mtsai.: Proposal of a new scoring formula for the Dermatology Life Quality Index in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* (2018) 179, 1102-1108.
50. Tamási B.: Disease burden and its importance in patients with pemphigus (Betegségteher és mérésének jelentősége pemphigusban). (2019) Elérhető: http://semmelweis.hu/wp-content/phd/phd_live/vedes/export/tamasibela.d.pdf Letöltés ideje: 2019/04/24.

Érkezett: 2019. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 17.

Illatérzékenység aktualitásai

a Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
Allergológiai Szakambulancia és Laboratórium 2017-es adatainak tükrében,
357 betegen

Actualities of the fragrance hypersensitivity

Due to the data of the Allergology Outpatient Unit and Laboratory of the Dpt. of
Dermatology, Venerology and Dermato-oncology of the Semmelweis University
in 357 patients from the year 2017

NÁDAI JUDIT, BARANYAI GERDA, VALLUS ESZTER GABRIELLA, NÉMETH ILONA,
TEMESVÁRI ERZSÉBET DR., SÁRDY MIKLÓS DR., PÓNYAI GYÖRGYI DR.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők a Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Szakambulancia és Laboratóriumában 2017-ben tesztelt betegek dokumentációját elemezve vizsgálták az illatérzékenység jellegzetességeit. A tesztelt 357 beteg 16,8%-a volt illat szenzibilizált. Az illat túlérzékenyek között az egyes korcsoportok közül a 41-50-éveseknél észleltek feltűnő női túlsúlyt. A teszteltek és a szenzibilizáltakon belül is nők voltak többségben, a nemeken belül az allergiások aránya azonban szinte azonos volt (nők: 16,5%, férfiak: 17,6%). A fakátrány a teszteltek 6,7%-ában, a Fragrance mix II (FM II) és a perubalsam 5,9%-ban, a Fragrance mix I (FM I) 5,3%-ban a kolofónium 1%-ban volt pozitív. Korai teszt reakciókat jellemzően a perubalsam adott, a legtöbb késői reakciót pedig a fakátrány (24 beteg), de ezt a FM II (20), FM I (19) és a perubalsam (18) értékei szorosán követték. Az összes illat-reakció 6,7%-a csak a 7. nappal jelent meg. Az illatérzékeny betegek 35%-a egynél több illat allergénre volt szenzibilizált, leggyakoribb a kettes kombináció, ezen belül a FM I és FM II volt. A kimutatott illat szenzibilizáció és a foglalkozás között nem volt kimutatható összefüggés.

Kulcsszavak:

illat szenzibilizáció – Fragrance mix I –
Fragrance mix II – perubalsam – fakátrány
– kolofónium

SUMMARY

Authors analyzed the data of 357 patients patch tested in the Allergology Outpatient Unit and Laboratory of Dpt. of Dermatology, Venerology and Dermato-oncology of the Semmelweis University in 2017. Altogether 16.8% out of the patients were sensitive to at least one fragrance allergen. More females had been tested and more have had hypersensitivity reactions than men, however; the proportion of sensitised patients were almost identical in both genders (women: 16.5%, men: 17.6%). Wood tar gave hypersensitivity reactions in 6.7% of the tested patients, Fragrance mix II (FM II) and balsam of Peru in 5.9%, Fragrance mix I (FM I) in 5.3% and colophony in 1%. We detected early test reactions typically for balsam of Peru. Most of the late onset reactions gave wood tar (24), but the FM II (20), FM I (19) and the balsam of Peru (18) showed similar results. According to the results 6.7% of all the test reactions developed only on the 7th day. Thirty-five percent of the sensitized patients showed positive reactions for more than one fragrance allergen. Among the combinations the connection of FM I and FM II was the most frequent. According to our data no discoverable correlation could be identified between the fragrance hypersensitivity and the profession of the tested patients.

Key words:

fragrance hypersensitivity – Fragrance mix I
– Fragrance mix II – balsam of Peru –
Myroxylon pereirae – wood-tar – colophony

A kozmetikumok dörzsöléssel, permetezéssel, kenéssel vagy egyéb módon kerülnek a bőrre, hajra, tisztító, szépítő hatás céljából. Az általuk kiváltott allergiás bőrtünetek

okai elsősorban az illatanyagok. Minden komponens, beleértve a természeteseket is, potenciálisan szenzibilizálóknak tekintendő. Az expozíciók száma igen nagy, mivel leggyak-

rabban éppen a személyes higiénia fenntartásához szükséges termékekben (samponok, tusfürdők, szappanok, fogkrémek) található illatok (1,2). A kozmetikumok allergizáló összetevője emellett lehet festék, tartósítószer, antioxidáns, lágyító, felületaktív anyag, fényvédő, vagy körömlakkokhoz, műkörömhöz használt színezőanyag, gyanta, acrylát is. A bőrtünetek lokalizációja sokszor segít annak kiderítésében, milyen összetevők okozhatták a reakciót. A szemhéjak különösen érzékenyek, itt gyakran a kézzel átvitt anyagok is kiváltanak dermatitist, nem csak azok direkt alkalmazása. Napjainkban a kozmetikumok által kiváltott reakciók a népesség egyre nagyobb részét érintik, a kozmetikai termékek összetevőinek száma meghaladja a hatezret (2,3).

Bőrápoló termékek leggyakrabban allergizáló összetevői az illatanyagok: a kozmetikumok által kiváltott reakciónak a felét ezek és a tartósítószeres adják. Illatosított termékek közé tartoznak a parfümök, fürdősók, aftershave folyadékok, testápolók, tusfürdők, samponok, hajápolók, arc- és kézkremek, valamint a sminkek. Az illatallergia Európában a populáció körülbelül 1%-át érinti. A jellegzetes beteg negyvenes éveinek közepén járó nő, arcon és/vagy kézen megjelenő tünetekkel. Az illatallergia nőknél jellemzően korábbi életkorban kezdődik, és nagyobb arányban mutat halmozódást a férfiakhoz képest. Utóbbi években azonban a gyermek-, illetve férfi-populációban is gyakoribbá vált, az illatosított termékek széles körű elterjedése és használata miatt (3-6).

Anyag, módszerek

Vizsgálatunkat a *Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Szakambulancia és Laboratóriumában* végeztük, a 2017-es év során tesztelt 357 beteg adatait értékelve. A betegek közül 266 nő (74,5%) és 91 férfi (25,5%).

A betegek különböző, esetlegesen kontakt allergiára utaló panaszokkal, tünetekkel (dermatitis, ekzema, terápiareszisztencia, kozmetikumok illetve terápiás szerek kiváltotta

bőrtünetek) érkeztek, melyek kivizsgálása céljából minden esetben környezeti rutin sort teszteltünk. A tesztek felhelyezését követően 20-60 perc, 48, 72 és 96 óra után, és a 7. napon regisztráltuk a reakciókat. Jelen vizsgálatban a rutin sorból (*Brial AllergEAZE, „magyar standard sor”*) az illat allergénekre vonatkozó adatokat dolgoztuk fel (perubalzsam, fakátrány, kolofónium, Fragrance mix I /FM I/, Fragrance mix II /FM II/).

Eredmények

Nemek és szenzibilizáltak aránya

A tesztelt 357 betegből 60 főnél legalább egy illat allergénre pozitív eredményt kaptunk (16,8%). Közülük 16 férfi (26,7%), 44 (73,3%) nő. A tesztelt betegeknek tehát 25,5 %-a volt férfi, a szenzibilizáltak közül 26,7%. A tesztelésre kerülők között 74,5%, és a szenzibilizáltak között 73,3%-a nő. A tesztelt férfiak 17,6%-a, a nők 16,5%-a bizonyult illat érzékenynek.

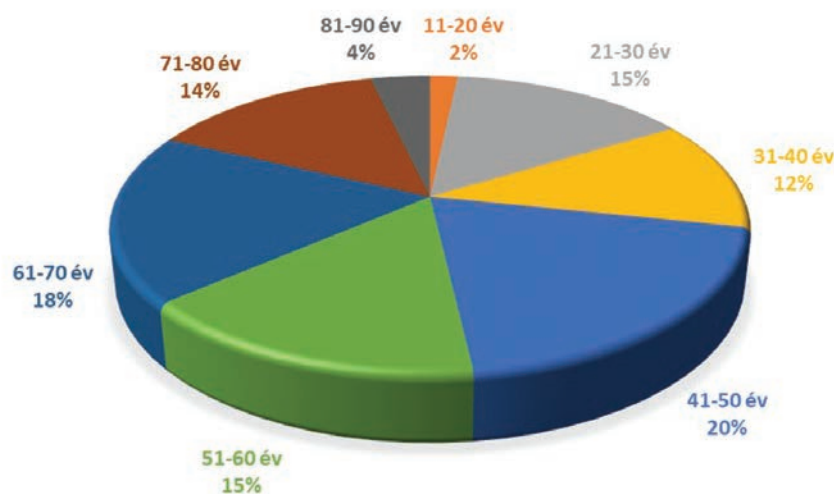
Összes tesztelt beteg életkori eloszlása

A 357 tesztelt beteg életkori megoszlása a következőképpen alakult: 41 éves kor alatt volt a betegek 29%-a, a 41-50 év közöttiek tették ki a beteganyag 1/5-ét, a maradék 51%-ot pedig az 50 év feletti. Ezen belül 15%-ot, 18%-ot, 14%-ot, valamint 4%-ot jelentett az 51-60, 61-70, 71-80 és a 81-90 éves korosztály (*1. ábra*).

Illat szenzibilizáltak életkori megoszlása

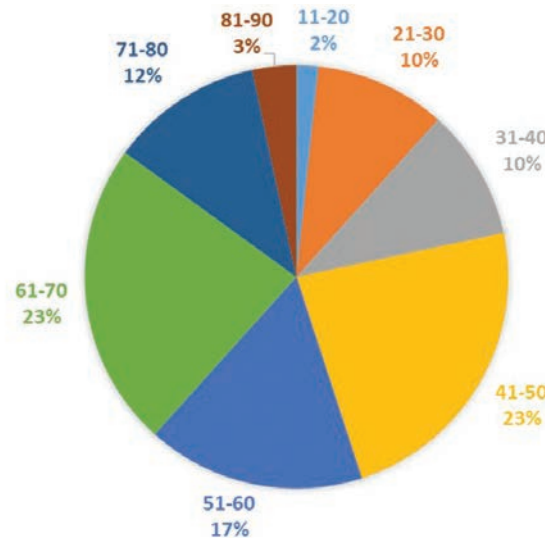
A 60, legalább egy illat allergénre pozitív beteg eloszlását a *2. ábra* mutatja. Ebben a populációban az életkori megoszlás a következő: 22% 41 év alatti, 41-50 éves kor közötti a betegek 23%-a, és 55% 50 év feletti. Köztük a megoszlás 17%, 23%, 12% és 3% az 51-60, 61-70, 71-80 és a 81-90 éves korosztályban.

Nemek előfordulása a különböző korcsoportokban az illat szenzibilizáltak között



1. ábra

Korosztályok szerinti megoszlás a tesztelt betegek között (n=357)



2. ábra

Korosztályok szerinti megoszlás az illatallergiás betegek között (n=60)

Ebben a vonatkozásban azt vizsgáltuk, hogy van-e valamilyen jellegzetes életkori megjelenése az illatallergiának férfiak illetve nők esetén. A 16 férfiből 7-en 61 év alattiak, (44%), ehhez képest 50%-ot tesz ki a 8 fős 61-81 év közötti betegpopuláció, és 1 beteg volt 80 év feletti. A legnagyobb különbség a nemek között a 41-50 év közötti korosztályban volt, ott a női túlsúly nagyon látványos (14-ből 14 beteg nő), szintén jelentős a nők aránya a 61-70 évesek között (3. ábra).

Diagnózisok szerinti megoszlás az illat szenzibilizált betegeknél

A betegeknél a beküldő diagnózisokat a 4. ábra szemlélteti. Az allergiás kontakt dermatitis az igazoltan illat allergiás betegek között a diagnózisok 53%-át tette ki, ennek előfordulása pedig a 61-71 éves korig terjedő korcsoportban volt a legtöbb, 8 esettel. Második helyen állt az atópiás dermatitis és a kézekcéma, 4-4 esettel. Feltűnő volt az AD relatív nagyszámú megjelenése a 21-30 évesek között, itt az esetek felét tette ki ez a diagnózis.

Allergének szerinti megoszlás

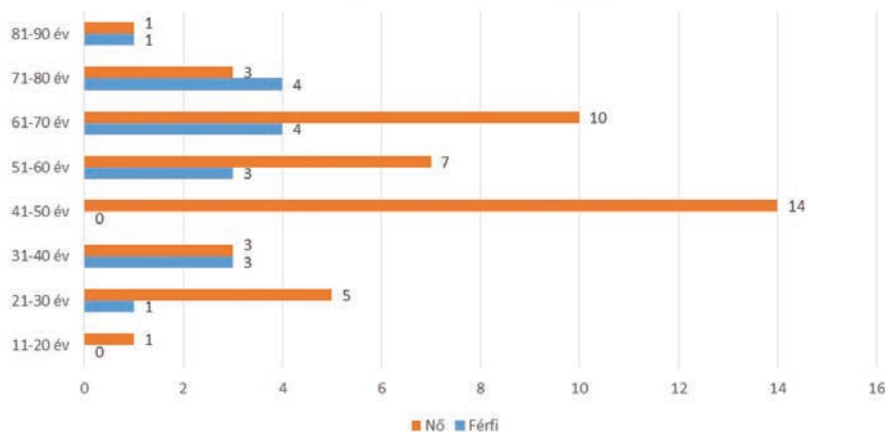
A 60 betegnél összesen 89 pozitivitást találtunk. 24 esetben lett pozitív a fakátrány (teszteltek 6.7%-a, allergiások 40%-a), 21 esetben a FM II és a perubalzsam (teszteltek 5,9%-a allergiások 35%-a), 19 esetben a FM I (teszteltek 5,3%-a, allergiások 31,6%-a), és 4 esetben a kolofónium (teszteltek 1%-a, allergiások 6.6%-a) (5. ábra).

Négy esetben volt igazolható korai pozitivitás, ebből 3 a perubalzsam és 1 a FM II. Összesen 85 késői pozitív eredmény került regisztrálásra (24 fakátrány, 20 FM II, 19 FM I, 18 perubalzsam, 4 kolofónium). Hat esetben jelent meg csak a 7. npra pozitív reakció (az összes reakció 6,7%-a), ebből 2 fakátrány 1-1 pedig a következő allergéneknél: kolofónium, perubalzsam, FM I, FM II.

Társult illat szenzibilizációk

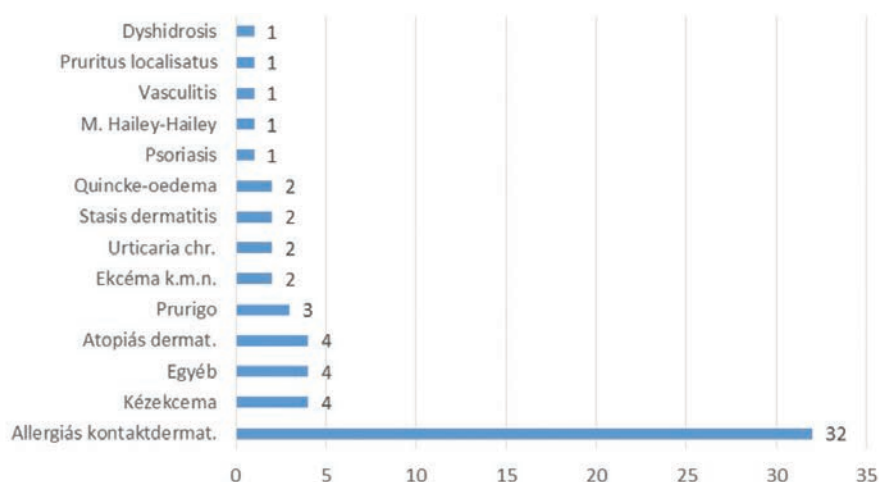
A 60 betegből 39-en voltak (65%), akik csak egy illat allergénre voltak túlérzékenyek, 21-en (35%) pedig kettőre, háromra, vagy négyre is.

Két allergénre 14-en adtak reakciót (illatérzékenyek



3. ábra

Nemek aránya a különböző korosztályokban illat érzékeny betegek között



4. ábra

Diagnózisok megoszlása az illat szenzibilizált betegek között

23%-a), ezek kombinációi a következők voltak: FM I és FM II (6 eset), fakátrány és FM I (3 eset) fakátrány és FM II (1 eset), fakátrány és perubalzsam (2 eset), perubalzsam és FM I, perubalzsam és FM II (1-1 eset) (6. ábra).

Három allergénre 6 fő volt túlérzékeny (illatérzékenyek 10%-a), ezek kombinációi a következők: fakátrány és perubalzsam és FM I (5 eset), FM I és FM II és perubalzsam (1 eset).

Négy allergénre adott pozitív reakció csak egy esetben fordult elő (fakátrány, perubalzsam, FM I és a FM II). Egy betegnél négyenél több allergénre jelentkező túlérzékenységet nem regisztráltunk. A kombinációkban legtöbbször a FM I szerepelt (17), ezt követi a fakátrány (12) és a perubalzsam (11), majd a FM II (10) (6, 7. ábra).

FM I és FM II szenzibilizáció együttes előfordulása

FM I és FM II szenzibilizáció gyakran együtt fordul elő, de nem minden esetben: az összesen 19 FM I pozitívítás 11 alkalommal nem járt FM II pozitívítással, FM II pozitívítás 13 alkalommal nem járt együtt FM I-gyel a 21-ből.

Nyolc alkalommal mindkét Fragrance mixre szenzibilizált volt az adott beteg. Ebből a 8-ból 1 alkalommal vé-

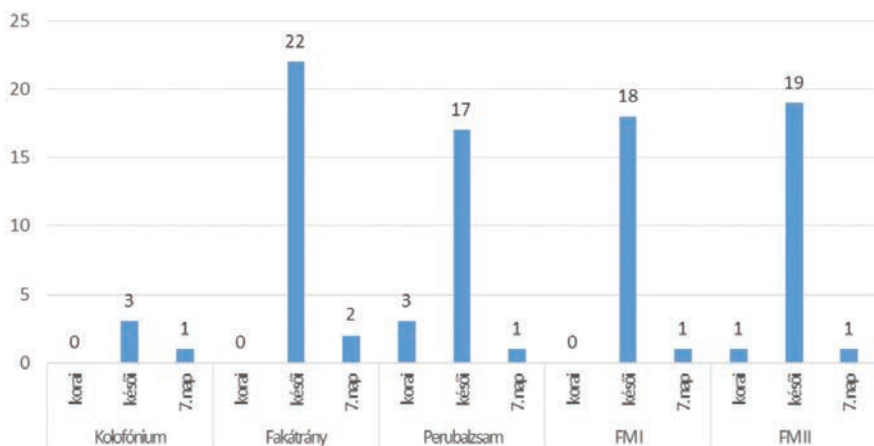
geztek további részletes vizsgálatot, mely során a Fragrance mixek egyes összetevőit is tesztelték: a fahéjalkohol és alfa-hexil-fahéjaldehid mutatott késői pozitívítást, a többi összetevő negatív volt. Csak FM I pozitívítás során két alkalommal tesztelték az összetevőket is, ekkor egy esetben igazoltak fahéjaldehid és izoeugenol szenzibilizációt. Csak FM II pozitívítás során nem történt részletes vizsgálat az összetevőkre.

Életkorra jellemző illatérzékenység

Ebben a vonatkozásban arra kerestük a választ, hogy mutat-e egy adott illat allergén-halmozódást valamely korcsoportban. Feltűnő a fakátrány relatív nagyszámú előfordulása a 61-70 éves korcsoportban, FM II szenzibilizáció pedig a 41-50-es korcsoportban fordult elő nagyobb számban (8. ábra).

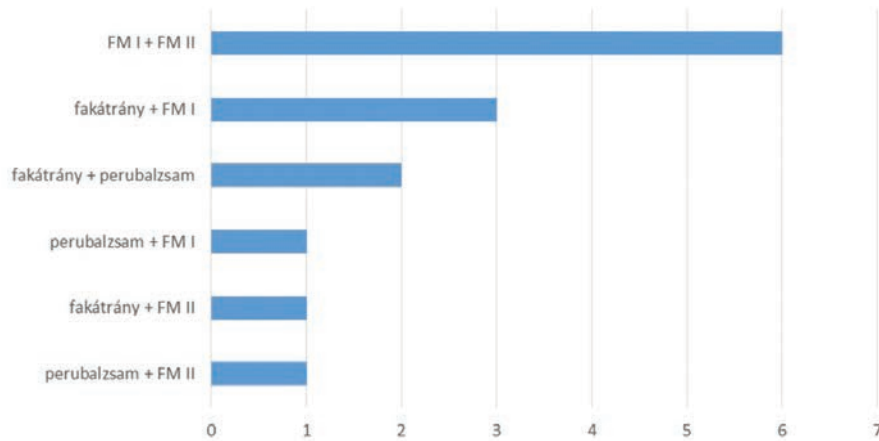
Illat szenzibilizáltak foglalkozás szerinti megoszlása

Az illat szenzibilizáció előfordulása és a foglalkozás között a vizsgálatban nem volt felfedezhető összefüggés, ugyanis a 60 érintett beteg közel 60-féle munkakörbe volt sorolható.

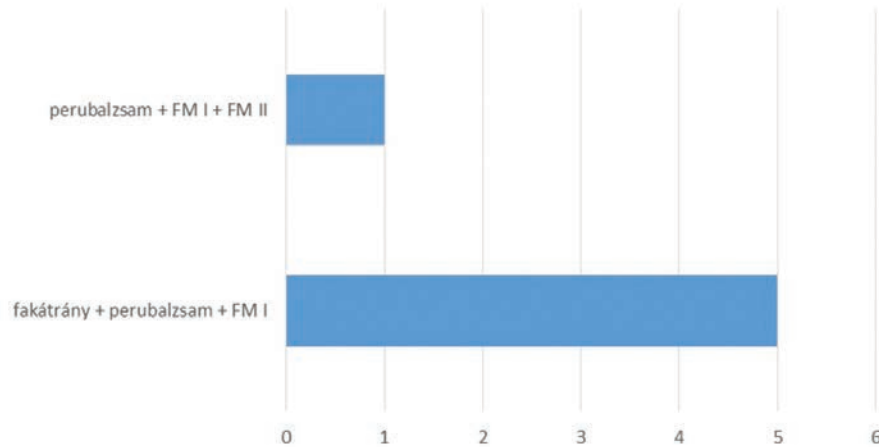


5. ábra

Illat allergének szerinti megoszlás



6. ábra
Illatkombinációk, ha két allergénre allergiás



7. ábra
Illatkombinációk, ha három allergénre allergiás

Megbeszélés

A kozmetikai iparban használt illatok lehetnek természetesek, vagy szintetikusak: a természeteseket tipikusan növényekből nyerik, jellemzően balzsamokban, esszenciális olajokban, koncentrátumokban fordulnak elő. Szintetikus illatokat kémiai összetevőkből állítanak elő. Ezek használata sokkal gyakoribb, költséghatékonyságuk, tisztaságuk, kompatibilitásuk és egyszerű minőségellenőrzési lehetőségük miatt (2,4,5).

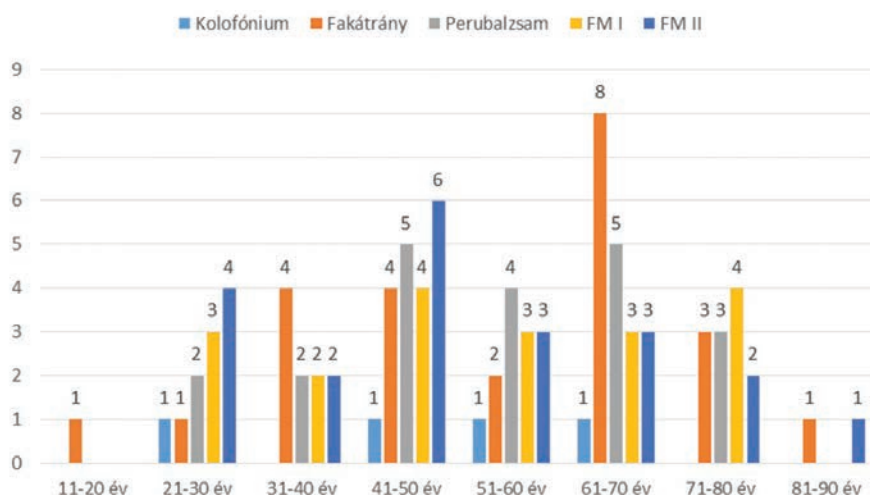
Fakátrány

Kétféle fakátrány ismert; az egyik magas gyantatartalmú fából (fenyő és boróka), a másik keményfából (nyír és bükk) készül. A fenyőkátrányt, amit fakátránynak is hívnak, a *Pinaceae* családba tartozó fenyőkből nyerik ki. Viszkózus, sötétbarna, szemi-likvid anyag, sűrűbb a víznél és karakterisztikus illata, valamint csípős íze van. Keratolitikus, emellett viszketés- és gyulladáscsökkentő, antiszeptikus, adsztringens, keratoplasztikus, citosztatikus és antifungális hatással is rendelkezik. Használják helyi kezelésként viszketés csökkentésére, illetve gyulladáscsökkentő bőrbetegségeknél (ekzema, der-

matitis, psoriasis, lichen simplex, seborreás dermatitis, napégés, rovarcsípések, stb). Hosszú ideje tartó és széleskörű alkalmazása révén az a tapasztalat, hogy helyileg biztonságos és hasznosnak bizonyul a bőrbetegségek széles skáláján (2,7-10).

Kolofónium

Európában a kolofónium, míg Észak-Amerikában a gyanta elnevezés jellemző. Az anyag a fenyőfából kinyert, több összetevőből álló keverék. Sokféle módon használják fel a háztartásban és különféle munkakörökben is. Megtalálható például ragasztószalagban, szappanban, árcédulákon, szemhéjfestékben, fogászati és sebészeti eszközökben, bútorfényezőben, ragasztóban, nyomtató tintában, újságokon, gumiban, műanyagban. A leginkább allergizáló komponensnek az abietikus sav és Abitol tűnik (különböző hidroabietil alkoholok keveréke). Kolofónium expozíciót követően nem specifikus irritáció következtében a kolofónium párából asthma alakulhat ki, kontakt dermatitis pedig szőrtelenítés után, balettcsipők csúszásgátló krémjétől, vagy csellóhoz használt gyanta miatt (2,11-14).



8. ábra
Allergének életkori megjelenése

Perubalzsam

A perubalzsamot (*Myroxylon pereirae*) évszázadok óta használják kozmetikai és gyógyászati kenőcsökben. Vanília és fahéj illata van, és számos összetevőt tartalmaz, amelyek allergiás reakciókat okozhatnak. Nemcsak illata és fixáló hatása miatt, hanem antiszeptikus, antifungális és antiparazita hatása miatt is használják. Három fő felhasználási területe: parfümökben és piperecikkekben illatanyag; ételekben és italokban ízanyag; gyógyászati készítményekben gyógyhatású. Perubalzsamot alkalmaznak égések és sebek lokális kezelésére is. Túlérzékenység esetén perubalzsamot, vagy annak összetevőjét tartalmazó lokális szerre allergiás kontakt dermatitis jelentkezik - kézekzema fellángolása gyakori ilyen esetekben. Orális expozíció (élelmiszer, fogkrém, szájvíz) kiválthat cheilitist és akár szisztémás kontakt dermatitist is. Gyakori a keresztreakció a benzoátokkal. Az elmúlt években emelkedik a perubalzsam szenzibilizáció előfordulása, ami összefüggésben lehet a citrusfélék vegyszeres kezelésével, a természetgyógyászati szerek széles körű alkalmazásával, illetve a férfiak növekvő kozmetikumhasználatával (2, 15-18).

Fragrance mix I, Fragrance mix II

A Fragrance mix I és Fragrance mix II több összetevőből álló keverékek, értékes eszközei az illatallergia tesztelésének. A FM I komponensei: fahéjalkohol, fahéjaldehid, eugenol, amil-fahéjaldehid, hidroxil-citronellal, gerániumolaj, izoeugenol, oak moss. Ezek az alkotóelemek gyakran részei parfümöknek, kozmetikumoknak, testápoló termékeknek és háztartási szereknek. Az FM I-re kialakuló túlérzékenység az elmúlt években mindkét nemből növekedett. A FM II-t 2005-ben adták hozzá a rutin sorhoz, olyan illatanyagokat tartalmaz, melyek általánosan előfordulnak kozmetikumokban, gyakori és ismert allergének: citronellol, farnesol, kumarin, alfa-hexil-fahéjaldehid, hidroxiiizohexil-3-ciklohexén-karboxaldehid (Lyrál®), citrál. Tesztelésének a célja, hogy a korábban nem azonosítható illatanyagokra adott túlérzékenységi reakciókat is detektálhassák (2,19-22).

Nardelli és mtsai 1990 és 2005 között 10.128 személyt teszteltek. A vizsgálat során 14,5% reagált legalább egy illat allergénre, közülük 26% férfi és 74% nő, ez közel megegyezik a mi adatainkkal. Az allergének a következőképpen oszlottak meg: 9% FM I, 6% perubalzsam, 4,8% kolofónium, 2,1% hidroxiiizohexil-3-ciklohexén-karboxaldehid (Lyrál®) és 2,1% FM II (23). A North American Contact Dermatitis Group által, 2011-2012 között végzett vizsgálat során, a perubalzsamra érzékenyek aránya 7,9% volt. Ez a korábbi évekhez képest (2006:11,9%, 2008:11%) csökkenést jelentett, mégis az ötödik leggyakoribb allergénnek bizonyult (5). Spanyolországban egy retrospektív kutatás eredményeit publikálták, melyben 23 spanyol centrum 2011-2015 közötti adatait dolgozták fel. 19 588 személyt teszteltek spanyol rutin sorral, melyből 1590-en (8,1%) adtak pozitív reakciót valamely illat markerre (24).

Szintén Nardelli és mtsai 13 332 beteg adatait dolgozták fel 1990-2011 között. A teljes tesztelt populáció 9,6%-a volt pozitív FM I-re, és a FM II-vel tesztelt 3416 beteg 6%-a volt az utóbbi allergénre pozitív. Mindkét FM-el történő tesztelés esetén az FM I pozitív 349 beteg 30%-a reagált FM II-re is és a 205 FM II pozitív beteg 51,7%-a FM I-re is túlérzékeny volt (25). Krautheim és mtsai 2005-2008 között 35 633 beteg adatait elemezték. Ezen populáció 4,9%-a volt FM II túlérzékeny (19). Bennike és mtsai 24 168 beteg közül 7,8%-ban észleltek FM I szenzitivitást és ezzel párhuzamosan 2011-2015 között a FM I kontakt szenzibilizáció prevalenciájának mindkét nemből tapasztalható emelkedését is (20). Mowitz és mtsai 4430 beteg adatait dolgozták fel, közülük 6,5% volt FM I, és 3,2% volt FM II szenzibilizált (26). Hazánkban a Magyar Kontakt Dermatitis Munkacsoport publikált adatokat illatosított termékek használatával kapcsolatban bőrtünetet mutató 565 betegről: e szelektált populáció 28,8% volt szenzibilizált legalább egy illat-allergénre és 17,2%-a FM II-re (21).

Jelen vizsgálatunkban a 357-ből 60 betegnél (16 férfi, 44 nő) legalább egy illat allergénre pozitív eredményt kaptunk, ez a tesztelt populáció 16,8%-a. A tesztelt betegeknek 25,5

%-a volt férfi, míg a szenzibilizáltak közül 26,7%. A tesztelésre kerülők között 74,5%, és a szenzibilizáltak között 73,3%-a nő. A tesztelt férfiak 17,6%-a, a nők 16,5%-a bizonyult illat érzékenynek, ami a nemek érintettségének arányában való kiegyenlítettét jelzi. A szenzibilizált betegek többsége (55%) 50 év feletti volt. A 60 allergiás betegnél 24 esetben lett pozitív a fakátrány, 21 esetben a FM II és a perubalzsam, 19 esetben a FM I, és 4 esetben a kolofónium. Az összesen tesztelt betegek számához viszonyítva, az illat allergének közül legnagyobb arányban a fakátrány (tesztelték 6,7%-a), a FM II és a perubalzsam (tesztelték 5,9%-a) bizonyult pozitívnak.

A perubalzsam mostani adata (5,9%), csökkenést jelent az elmúlt években laboratóriumunkban észlelt folyamatos szenzibilizációs ráta-emelkedéshez képest (2011:3,5%, 2012: 3,9%, 2013: 4,3%, 2014:9,1%, 2015:9,0%, 2016:9,9%). A perubalzsam magas értékei magyarázhatók a természetes lokál-terapeutikumok széles körű elterjedésével, illetve a férfiak egyre növekvő kozmetikum (és ezen belül illatszert) használatával. Laboratóriumunkban 2011-2016 között a FM I stabilan 3,9%-7,6% közötti értékeket mutatott, emelkedő tendenciával, a 2017-es érték (5,3%) jól illeszkedik ebbe a tartományba. A FM II adatai 2011 óta szinte minden évben a FM I értékei alatt maradtak (3,6%-4,6%), a mostani 5,9% ehhez képest tehát emelkedést jelez. A fakátrány 2011-2016 között 3,9% és 9,2% között mozgott, jelen vizsgálatunkban 6,7%-os szenzibilizációs rátát regisztráltunk, a kolofónium az elmúlt években 1,5-2,4% között volt, a mostani 1% enél alacsonyabb.

Saját vizsgálatunkban a 60 illat szenzibilizált beteg 65%-a csak egy illat allergénre volt érzékeny, 35%-uk pedig kettőre, háromra, vagy négyre is. A kettes kombinációk közül a FM I és FM II volt a leggyakoribb, a hármas illat kombinációk közül pedig a fakátrány és perubalzsam és FM I (5 eset). A kombinációkban legtöbbször a FM I szerepelt (17 eset). Együttes FM I és FM II szenzibilizáció nyolc alkalommal fordult elő.

Vizsgálatunkban illat szenzibilizáció szempontjából leginkább a 41-50 és 61-70 közöttiek voltak érintettek. Feltűnő volt a fakátrány relatív nagyszámú előfordulása a 61-70 éves korcsoportban. Ennek oka lehet, hogy ez a korosztály a korábbi évtizedekben elsősorban ennek az allergénnek lehetett kitéve a különböző illat expozíciók során.

Következtetés

Jelen vizsgálatban a tesztelt 357 beteg 16,8%-a volt illat szenzibilizált. A teszteltekben és a szenzibilizáltakon belül is nők voltak többségben, a nemeken belül az allergiások aránya azonban szinte azonos volt. Az egyes korcsoportok közül a 41-50-esben döntő női túlsúlyt észleltünk.

Korai teszt reakciókat jellemzően a perubalzsamra kaptunk, a legtöbb késői reakciót pedig a fakátrányra, de ezt a FM II, FM I és a perubalzsam értékei is szorosan követte. Ezen eredmények felhívják a figyelmet a késői reakciók lehetőségének kiegyenlítetttségére, a fakátrány, FM I, FM II és perubalzsam, mint illat allergének azonosan fontos voltára.

A vizsgált allergének közül a kolofónium szenzibilizált legkevésbé. Az összes illat-reakció 6,7%-a csak a 7. napra jelentkezett.

Az illatérzékeny betegek 35%-a egynél több allergénre mutatott pozitívítást, leggyakoribb a kettes kombináció, ezen belül a FM I és FM II volt. A többszörös kombinációkban leggyakrabban a FM I szerepelt.

A kimutatott illat szenzibilizáció és a foglalkozás között nem volt felfedezhető összefüggés, ami az illat expozíciók nagyon széles körű, mindennapos, végzett munkától független meglétére utal.

Vizsgálatunk fontosságát adja, hogy napjainkban a második leggyakrabban szenzibilizáló allergéncsoportot a fémek után az illatok adják, az illatanyag túlérzékeny betegek száma pedig folyamatosan nő. Egyre több testápolási, kozmetikai terméket, használati cikket, sőt játékot is illatosítanak, valamint elterjedt a különféle illóolajokkal otthon készített kozmetikumok divatja - a szenzibilizációs értékek emelkedése így a továbbiakban is várható. Gyakori az illatérzékenységek együttes előfordulása, társulása, illetve a keresztreakció, vizsgálatunkban az illat érzékeny betegek mintegy harmadánál egynél több illat allergén mutatott pozitívítást. Kialakult szenzibilizáció esetén a beteg számára csak az elkerülés jön szóba, ami – tekintve az expozíciók sokszínűségét – igen nehéz. Szintén emiatt a jövőben várható újabb, tesztelhető standard illat allergének megjelenése a rutin tesztsorokban (27). Az expozíció csökkentésére többféle módszer kínálkozik: betiltás, vagy egyes illatanyagok koncentrációjának maximalizálása a piacra kerülő új termékekben. A megelőzésnek fontos eleme lenne a termékek megfelelő címkézése, amikor minden összetevő feltüntetésre kerül, megadva ezzel a lehetőséget a fogyasztóknak a rájuk nézve veszélyes allergének elkerülésére (5,25,26).

IRODALOM

1. *Gonzalez-Munoz, P., Conde-Salazar L., and Vano-Galván S.*: Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. *Actas Dermosifiliogr.* (2014) *105*, 822-32.
2. *Kovács R. A., Pónyai Gy., Németh I., Sárdy M., Temesvári E.*: Az illatanyag szenzibilizáció különleges expozíciós lehetőségei, az ehető illatok. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szle.* (2018) *94*,319-325.
3. *Minamoto K.*: [Skin sensitizers in cosmetics and skin care products].abstr. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* (2010) *65*, 20-9.
4. *Larsen W. G.*: Perfume dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* (1985) *12*, 1-9.
5. *Cheng J., Zug K. A.*: Fragrance allergic contact dermatitis. *Dermatitis* (2014) *25*, 232-245.
6. *Gemuneit J., Seibold A. M., Apfelbacher C. J.és mtsai.*: Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*, (2017) *72*, 849-856.
7. *Muller S. A.*: Topical treatment of psoriasis with tar. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* (1984) *112*, 7-10.
8. *Allen L. V. Jr.*: Basics of compounding with tars. *Int J Pharm Compd*, (2013) *17*, 400-10.
9. *Sweetman S. C.*: Martindale: the complete drug reference. London ; Chicago : Pharmaceutical Press, cop. 2009: p. 29-31.
10. *Barnes T. M., Greive K. A.*: Topical pine tar: History, properties and use as a treatment for common skin conditions. *Australas J Dermatol.* (2017) *58*, 80-85.
11. *Hausen B. M., Kuhlwein A., Schulz K. H.*: [Colophony allergy.

- A contribution to the origin, chemistry, and uses of colophony and modified colophony products, 1]. *Derm Beruf Umwelt.* (1982) 30, 107-15.
12. Downs A. M., Sansom J. E.: Colophony allergy: a review. *Contact Dermatitis.* (1999) 41, 305-10.
 13. Sadhra S., Foulds I. S., Gray C. N., és mtsai.: Oxidation of resin ascids in colophony (rosin) and its implications in contact dermatology. *Contact Dermatitis* (1998) 39, 58-63.
 14. Diepgen T. L., Ofenloch R., Bruze M.: Colophony as a marker for fragrance allergy in the general European population. *Br.J Dermatol.* (2016) 174, 695-6.
 15. Aronson J. K.: Meyler's Side Effects of Herbal Medicines. (2009) 126.
 16. Rietschel R. L., Fowler J. F. Jr.: Fisher's Contact Dermatitis. (2007) Pmph Usa 6th edt
 17. Avalos-Peralta P., Garcia-Bravo B., Camacho F. M.: Sensitivity to Myroxylon pereirae resin (balsam of Peru). A study of 50 cases. *Contact Dermatitis.* (2005) 52, 304-6.
 18. Scheman A., Rakowski E. M., Chou W. és mtsai.: Balsam of Peru: past and future. *Dermatitis.* (2013) 24, 153-60.
 19. Krautheim A., Uter W., Frosch P. és mtsai.: Patch testing with fragrance mix II: results of the IVDK 2005-2008. *Contact Dermatitis* (2010) 63, 262-9.
 20. Bennike N. H., Zachariae C., Johansen J. D.: Trends in contact allergy to fragrance mix I in consecutive Danish patients with eczema from 1986 to 2015: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* (2017) 176, 1035-1041.
 21. Ponyai G., Németh I., Altmayer A., Nagy G., Irinyi B., Battyáni Z., Temesvári E. *Hungarian Contact Dermatitis Group*: Patch tests with fragrance mix II and its components. *Dermatitis.* (2012) 23, 71-4.
 22. Heisterberg M. V., Andersen K. E., Avnstorp C. és mtsai.: Fragrance mix II in the baseline series contributes significantly to detection of fragrance allergy. *Contact Dermatitis.* (2010) 63, 270-6.
 23. Nardelli A., Carbonez A., Ottoy W. és mtsai.: Frequency of and trends in fragrance allergy over a 15-year period. *Contact Dermatitis.* (2008) 58, 134-41.
 24. Silvestre J. F., Mercader P., González-Pérez R. és mtsai.: Sensitization to fragrances in Spain: A 5-year multicentre study (2011-2015). *Contact Dermatitis.* (2019) 80, 94-100.
 25. Nardelli A., Carbonez A., Drieghe J., Goossens A.: Results of patch testing with fragrance mix 1, fragrance mix 2, and their ingredients, and Myroxylon pereirae and colophonium, over a 21-year period. *Contact Dermatitis.* (2013) 68, 307-13.
 26. Mowitz M., Svedman C., Zimerson E. és mtsai.: Simultaneous patch testing with fragrance mix I, fragrance mix II and their ingredients in southern Sweden between 2009 and 2015 *Contact Dermatitis* (2017) 77, 280-287.
 27. Wilkinson S. M., Gonçalo M., Aerts O., Badulici S. és mtsai.: The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis.* (2019) 80,1-4.

Érkezett: 2019. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 20.

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.

A malignus atrophias papulosis (Köhlmeier-Degos kór)

Malignant atrophic papulosis (Kohlmeier-Degos disease)

HIDVÉGI BERNADETT DR., FÁBIÁN MELINDA DR., KUROLI ENIKŐ DR.,
HÁRSING JUDIT DR., DICZIG BRIGITTE DR., HERSZÉNYI KRISZTINA DR.,
MEDVECZ MÁRTA DR., HOLLÓ PÉTER DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.,
SÁRDY MIKLÓS DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők két malignus atrophias papulosisban szenvedő betegük kórtörténetét mutatják be. A betegek részletes kivizsgálásával a kórkép benignus formája igazolódott, belső tünetet nem mutattak ki. Áttekintik a kórkép pathomechanizmusát, formáit, differenciáldiagnosztikáját, terápiás alternatívákat a legújabb irodalmi adatok alapján.

Kulcsszavak:

malignus atrophias papulosis – Degos-kór – benignus atrophias papulosis – vasculopathia – pathogenesis – szövettan – prognózis – kezelés

SUMMARY

The authors describe two cases with benign atrophic papulosis, the benign variant of Degos-disease, distinguished by the absence of systemic disease. Clinical picture, pathomechanism, differential diagnosis and therapy are summarised.

Key words:

malignant atrophic papulosis – Degos-disease-benign atrophic papulosis – vasculopathy – pathomechanism – histology – prognosis – treatment

A malignus atrophias papulosis, Köhlmeier-Degos kórt a két szerző egymástól függetlenül írta le 1941-ben és 1942-ben. Bár 70 éve ismert a kórkép, pathomechanizmusa részleteiben nem feltárt és nincsen egyértelműen hatékony terápia sem, ebben a potenciálisan letális betegségben. Ritka kórkép, 200 körüli esetet publikáltak, ebből 30 gyermek és 13 familiáris forma. Ez utóbbi csoportban autoszomális domináns öröklésmenetet jellemző, magas penetranciával, és változó expresszivitással (1). A malignus atrophias papulosis, leggyakrabban a 2. és 4. évtizedben alakul ki, férfiakban és nőkben egyforma gyakoriságú. Vasculopathia, thrombotikus microangiopathia mely leginkább a bőrt, gastrointestinalis traktust és a központi idegrendszeret érinti. A típusos bőrtünetek apró 2-5 mm-es erythemás papulák formájában jelentkeznek a törzsön, végtagokon, kb. 2-4 hét alatt centrális besüppedést alakítanak ki, majd létrejön a porcelánfehér heg, szélein teleangiectasiákkal, atrophie blanche-hoz hasonlóan. A bőrtünetek megelőzik a bél- és központi idegrendszeri tüneteket. A mortalitást meghatározó tényezők a bélperforáció, a következményes peritonitis vagy a központi idegrendszeri tünetek (2).

Pathogenezis

Három hypothesisit feltételeznek a betegség pathogenezisében. A vasculitis teória szerint a betegség korai fázisában egy lymphocytá domináns nekrotizáló vasculitis/vasculopathia alakul ki. Magro és mtsai C5b-9 depozitumokat mutattak ki, négy malignus atrophias papulosisban meghalt beteg bőrében, gastrointestinalis traktusában és agyában. Ezzel együtt az interferon- α expresszió is nagyon magas volt vizsgálatukban a perifériás vér mononuklearis sejtekben (3). A Degos-betegség mint coagulopathia teória esetén mélyen a dermisben kialakuló thrombus a primer tényező. A véráramlás lassulása, majd a kialakuló endothelkárosodás vezet a mucin depozícióhoz és a később megjelenő lymphocytás infiltrátumhoz. Egyes szerzők a fibrinolízis károsodását is feltételezik (4.). A primer vagy secunder endothel-sejt dysfunkció elméletét alátámasztja, hogy *Howard és Nishida* az endothelsejtekben elektronmikroszkópos tubuloretikularis aggregátumokat figyeltek meg, mely eltéréseket vírus vagy baktérium provokáló hatásának tulajdonítják. *Magro* és munkatársai szerint a komplement aktiváció és a

Levelező szerző: Hidvégi Bernadett dr.
e-mail: hidvegi.bernadett@med.semmelweis-univ.hu

fokozott endothelsejt apoptózis nagyban hozzájárul az akut thrombotikus események kialakulásához, de a nagyobb erek esetén úgy tűnik, hogy az kialakuló intima proliferáció, fibrobliteratív arteriopathia esetén komplement aktivációtól független mechanizmus is részt vesz a vasculopathia kialakulásában (5). Feltételezhetően a fenti folyamatok együttállásáról van szó, és a pathomechanizmus összetettsége magyarázhatja a nagyfokú terápiarezisztenciát.

A diagnózis felállítása

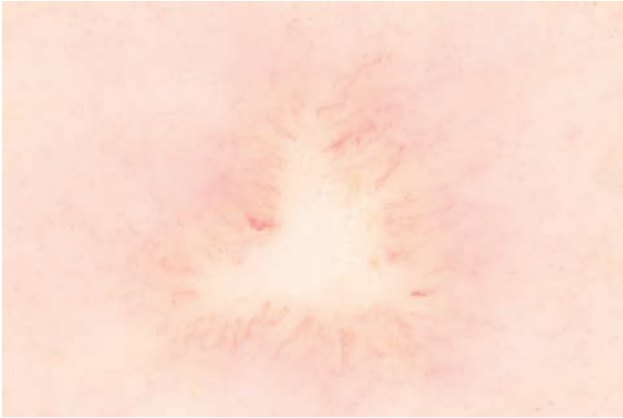
A diagnózis felállítása a jellegzetes klinika tüneteken alapszik, a dermatoscopia a diagnózist segíti. A dermatoscopos képen a centralisan sárgásfehér területet erythemás alapon, vékony sugaras elrendeződésű erek gyűrűje veszi körül, töviskoronához hasonlóan. Típusos esetben szövettanilag a dermisben az artériák thrombotikus elváltozása, ék alakú nekrosis, mucin felszaporodás látható. A lézió széli részein lévő superficialis vagy mély perivascularis lymphocytás infiltrátum nem típusos a betegségre, de a korai léziókban előfordulhat, együtt a mucin depozíciójával, így utánozhat lupus erythematosust, egyes szerzők szerint annak speciális formája is lehet. (2.) A teljesen kialakult léziók esetén a legkifejezettebb elváltozások a dermoepidermalis junctionál vannak, az

epidermis atrophijával és a papilláris dermis sclerosisával, tehát a szövettani kép lichen sclerosus et atrophicus-szerű. Összefoglalva, ha a szövettani mintában nem a jellegzetes ék alakú nekrosis látható, a lymphocytás vasculitis vagy lichen sclerosus-szerű szövettani kép is a kórképbe beilleszthető (6). A jellegzetes ék alakú nekrosis hiánya a szövettani képen, késlelteti a diagnózist. Nincs olyan laboratóriumi eltérés mely alapján a diagnózis egyértelműen felállítható, de autoimmun szerológia vizsgálatok, koagulációs vizsgálatok, egyéb kórképek kizárása miatt szükségesek. Tekintettel a kórkép különböző lefolyást mutató formáira, felmerült az igény a kórkép felosztására: autoimmun, coagulopathia-asszociált, vírus-indukált, benignus (7). A sokszervi érintettséggel járó malignus forma 2-3 éven belül halálos kimenetelű lehet. Ebben a formában is a bőrtünetek hónapokkal, évekkel megelőzhetik a szisztémás tüneteket. A gastrointestinalis traktust érinti leggyakrabban a betegség, akut súlyos hasi fájdalommal, lázzal. A betegeken gyakran exploratív laparotómia történik, a kialakuló összenövések, peritonitis miatt a laparotómia szükségessége ismétlődik. A bél sárgásfehér hyperaemiás szegéllyel övezett léziók láthatók, bélperforáció gyakori. Crohn betegség kizárása szükséges (8). A központi idegrendszer az esetek 20%-ában érintett, paresthesia, fejfájás, hemiplaegia, stroke, epilepsia, nem specifikus neurológiai tünetek képében. Pericarditis, pleuritis,



1.a, b ábra

Jellegzetes klinikai tünetek: 4-8 mm-es porcelánfehér centrumú papulák erythemás teleangiectasiás szegéllyel övezve (1. beteg)



2. ábra

A Degos-kór jellegzetes dermatoscopos képe (1. beteg)
Centralisan sárgásfehér terület körülveve erythemás
alapon, vékony sugarasan töviskoronához hasonlóan
elhelyezkedő erek gyűrűjével

veseérintettség is jelentkezhet, és a szemet is érintheti az ér-elzáródás. A leggyakoribb halálhoz vezető ok a bélperforáció, peritonitis, sepsis és a haemorrhagiás vagy ischaemiás stroke. (9)

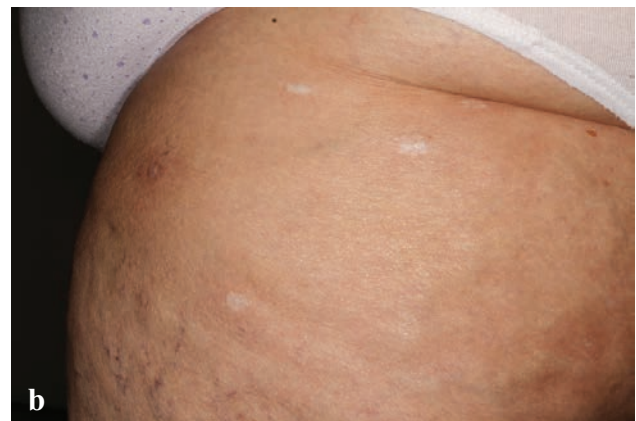
A benignus, csak bőrre korlátozódó forma is ismert mely gyakoribb megjelenésű (70%) a malignus fatális kimenetelű formánál (30%). A benignus forma gyakoribb nőkben (10).

Terápia

Nincs egyértelműen hatékony terápia. A malignus atrophias papulosis súlyos formáiban a fibrinolitikus vagy immun-suppresszív (cyclosporine A, azathioprine, cyclophosphamide, corticosteroid) terápiákkal rendre kudarcot vallanak. Az ecilizumab egy C5 gátló terápia, hatékony a bél és egyéb belszervi tünetek tekintetében, de nem előzi meg a további szisztémás manifesztációk kialakulását. Az ecilizumab fő hatása az endothelsejteken megnyilvánuló anti-apoptotikus hatás (5). Az antikoagulánsok és a véráramlást fokozó szerek, úgymint az aspirin, pentoxifyllin, dipyridamole, ticlodipine, heparin egyes esetekben a bőrtünetek regresszióját okozták, ezért az újonnan diagnosztizált betegek első terápiás alternatíváját képviselik. Az ecilizumab kombinációban alkalmazott prostacyclin analóg, vasodilatator hatású treprostinil alkalmazásával a kezdeti tapasztalatok kedvezőek (11).

Esetismertetés

A 65 éves nőbeteg anamnézisében appendectomia, glaukoma, mitrális prolapsus szerepel. 3 éve vannak bőrtünetei a karon, dekolatásban, centralisan porcelánfehér szélén teleangiectasiákkal övezett papulák formájában (1.a,b ábra). Dermatoscopos vizsgálat jellegzetes képet mutatott (2. ábra). Bőrtünetei lassan terjedtek. A klinikai kép felvetette Degos-kór lehetőségét. Az elvégzett szövettani vizsgálat atrophias hámat, vacuolás degenerációt írt le, lupus erythematodesnek megfelelt.



3.a, b ábra

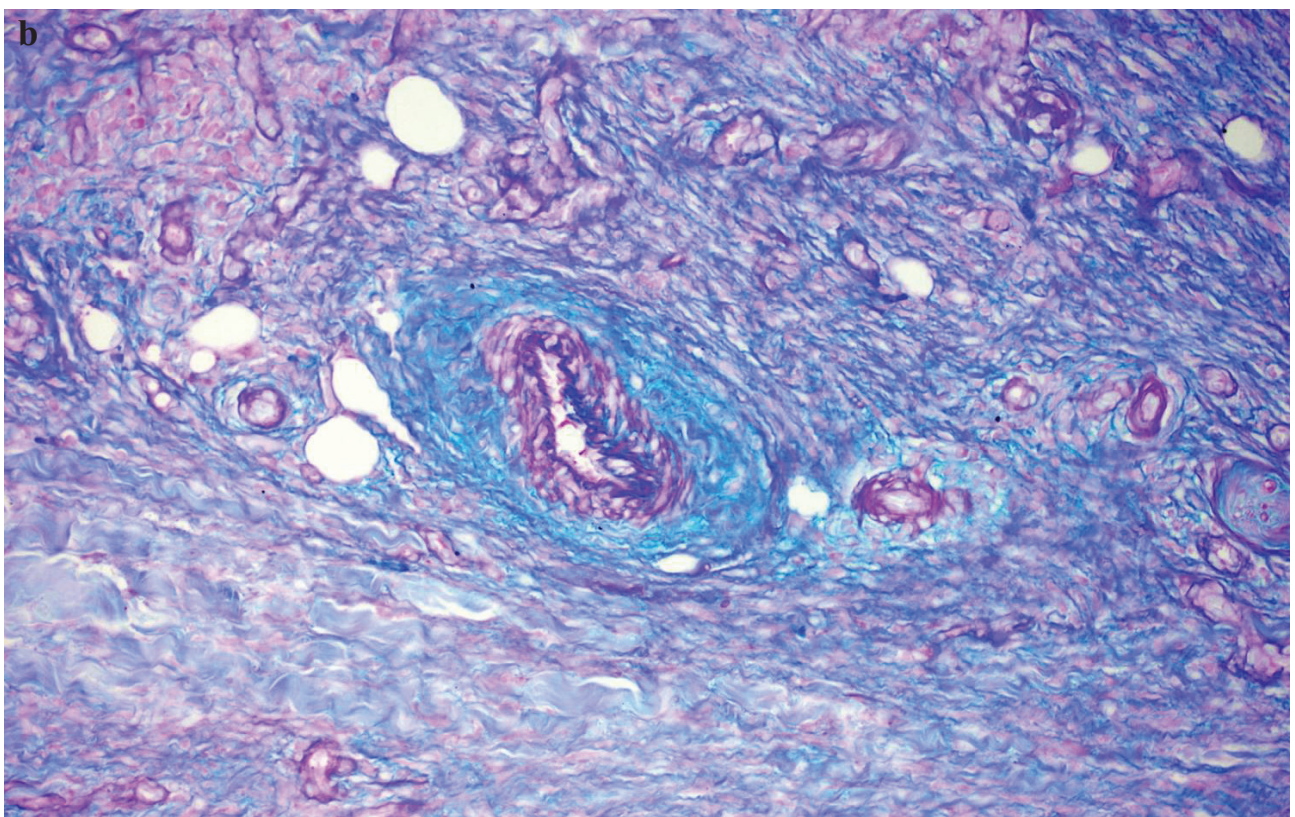
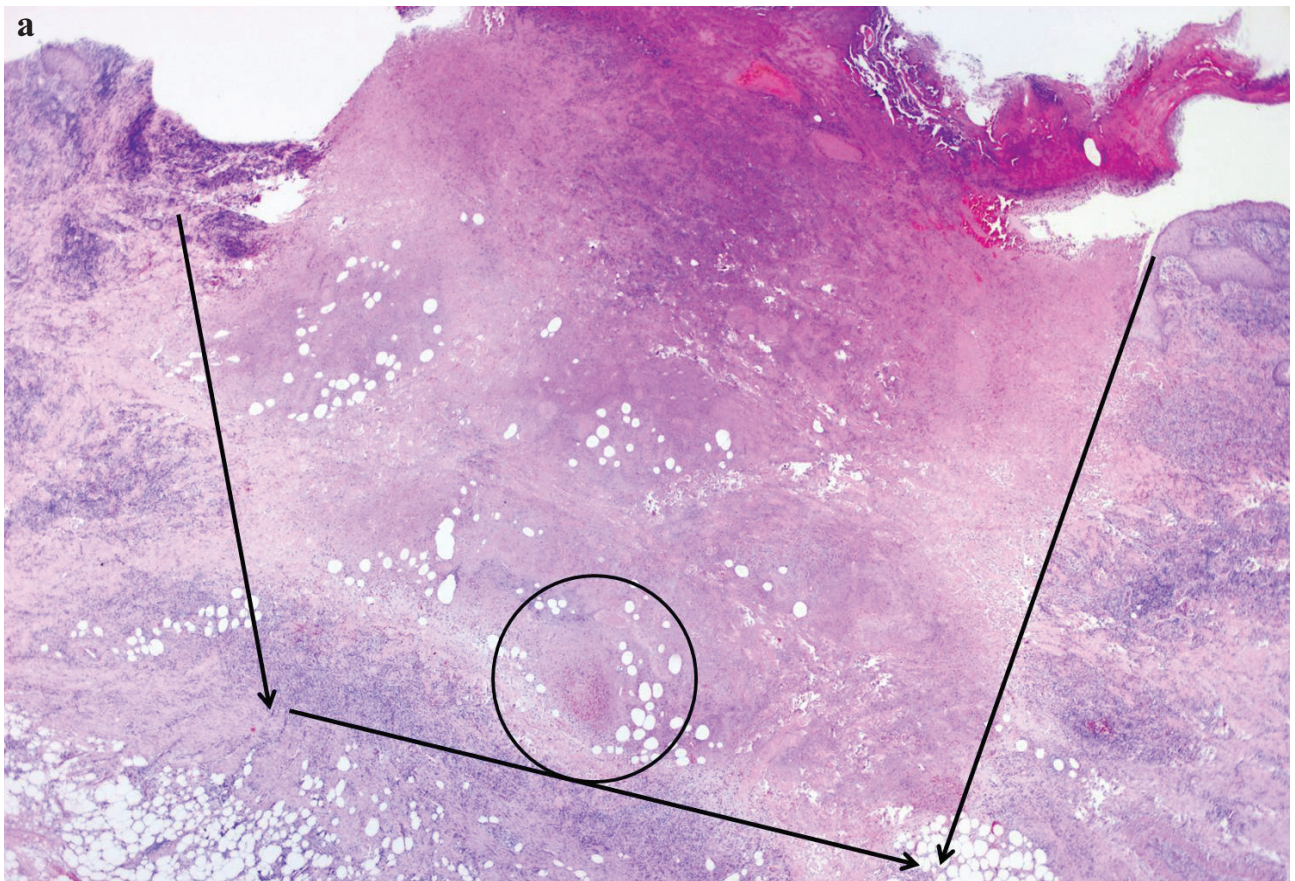
Akut bőrtünetek (a) és hypopigmentált
maradványtünetek (b) (2. beteg)

A Degos-kórra típusos klinikai kép miatt a szövettan, egy későbbi stádiumú papulából ismételtük, mely lichen sclerosus et atrophicusnak megfelelő képet mutatott. A jellegzetes klinikai kép és a nem típusos, de beilleszthető szövettani vizsgálatok alapján a Degos-kór diagnózist állítottuk fel. A szemészeti és neurológiai vizsgálat, koponya MR és MR angiographia eltérést nem mutatott. Immunszerológia negatív volt, thrombophilia panelben heterozigóta formában Leiden-mutáció igazolódott. Gastroscopia során az antrum és a fornix területén erosiókat írtak le, colonoscopia negatív volt. Aspirin, pentoxifyllin, sulodexide kezelés mellett a bőrtünetek javultak. Tekintettel a belszervi tünetek hiányára benignus atrophias papulosis diagnózist állítottuk fel.

A 74 éves nőbeteg anamnézisében hypertonia, diabetes mellitus, hypothyreosis szerepel. 5 éve jelentkeztek először bőrtünetei erythemás, centralisan behúzódtó, majd necrotikus papulák formájában, melyek később hypopigmentált hegeket hagytak (3.a,b ábra). Szövettani vizsgálat a dermalis artéria elzáródását, ék alakú nekrozist írt le, mucin felszaporodással, mely Degos-kórnak megfelelt (4.a,b ábra). Részletes kivizsgálás történt, immunszerológia negatív volt, thrombophilia panelben kissé elevált D-dimer és fibrinogén szint volt észlelhető. Gastroscopia bulbitist, és erosiones ventriculit, colonoscopia diverticulosis-t mutatott. Koponya MR vizsgálat szisztémás manifesztációt nem mutatott. Thrombocytá aggregáció gátlást és pentoxifyllint kezdünk, lokális kezelés mellett, tünetei lassan maradványtünetekkel regredáltak. 2016-ban majd 2017-ben ismét kevés számú új bőrtünettel jelentkezett a beteg, melyet belszervi tünetek nem kísértek, legutóbbi 2018. novemberi kontrolljakor egy éve tünetmentes volt.

Megbeszélés

Két nőbetegünkben a Degos-kór benignus bőrre lokalizáló formáját diagnosztizáltuk, a jellegzetes bőrtünetek mel-



4.a, b ábra

a: az artériák tromboticus elzáródása ék alakú necrozis
b: mély perivascularis lymphocytás beszűrődés, mucin felszaporodás (alciánkék-PAS)
(2. beteg)

lett a szövettani vizsgálat csak az első esetben volt típusos, a második esetben két mintavétel is történt, különböző „korú” léziókból. Először lupus erythematosus-szerű, majd lichen sclerosus et atrophicus-szerű volt a szöveti kép, mindkettő megfelelhet Degos-kórnak, de a típusos kép hiánya a diagnózis felállítását késleltette. Differenciál diagnosztikailag lupus erythematosustól, egyéb vasculitisektől, PLEVA-tól, livedoid vasculopathiától, perforáló dermatitisektől, artefact dermatitistől, prurigitól, morsustól kell elkülöníteni a malignus atrophias papulosist. A betegek kivizsgálása során autoimmun szerológia, coagulopathia irányú kivizsgálást el kell végezni. Malignus atrophias papulosis társulhat lupus erythematosussal, antifoszfolipid szindrómával, szisztémás sclerosisissal, dermatomyositis (12). SLE-ben Degos-szerű bőrtünetek alakulhatnak ki (13). Betegeinknél az 3 illetve 5 éves követési idő alatt belszervi tünet nem alakult ki, gastroscopia, colonoscopia, koponya MR vizsgálatok rendre negatívak voltak. Aspirin, pentoxifillin, sulodexide kezelést alkalmaztunk, mely mellett az egyes szubok esetén lassan leállt az új bőrtünetek kialakulása. A bőrtünetek hypopigmentált foltokkal regrediáltak, melyek évekig kimutathatók voltak. A betegek rendszeres követése szükséges a hosszútávú prognózis meghatározására.

IRODALOM

1. Katz S. K., Mudd L. J., Roenigk H. H. Jr.: Malignant atrophic papulosis (Degos disease) involving three generations of a family. *J Am Acad Dermatol* (1997) 37, 480-484
2. Theodoridis A., Makrantonaki E., Zouboulis C. C.: Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease) – A review. *Orphanet Journal of Rare Disease*. (2013) 8, 10
3. Magro C. M., Poe J. C., Kim C., Shapiro L., Nuovo G., Crow M. K., Crow Y. J.: Degos disease a C5b-9 /interferon alpha endotheliopathy syndrome. *Am J Clin Pathol* (2011) 135(4), 599-610
4. Paramo J. A., Rocha E., Cuesta B. és mtsai.: Fibrinolysis in Degos disease. *Thromb Haemost.* (1985) 54, 730
5. Magro C. M., Wang X., Garrett-Bakelman F.: The effect of Eculizumab on the pathology of malignant atrophic papulosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2013) 8, 185
6. Kim E., Motaparthy K.: Benign atrophic papulosis (Degos disease) with lymphocytic vasculitis and lichen sclerosus-like features. *Am J Dermatopathol* (2018) 40, 272-274
7. Heymann W. R.: Degos disease: Considerations for reclassification. *J Am Acad Dermatol* (2009) 61(3), 505-506
8. Pirolla E., Fregni F., Miura I. K. és mtsai.: Degos-disease-malignant atrophic papulosis or cutano-intestinal lethal syndrome: rarity of the disease. *Clin Exp Gastroenterol* (2015) 8, 141-147
9. Oliver B., Boehm M., Rosing D. R. és mtsai.: Diffuse atrophic papules and plaques, intermittent abdominal pain, paresthesias and cardiac abnormalities in a 55-year-old woman. *J Am Acad Dermatol*. (2016) 75, 1274-1277
10. Theodoridis A., Konstantinidou A., Makrantonaki E., Zouboulis C. C.: Malignant and benign forms of atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease): systemic involvement determines the prognosis. *Br J Dermatol* (2014) 89, 521-2
11. Shapiro L. S., Toledo-Garcia A. E., Farrell J. F.: Effective treatment of malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos betegség) with treprostinil-early experience. *Orphanet J Rare Dis* (2013) 8, 52
12. Keshavamurthy V., Sawatkar G., Dogra S. és mtsai.: Systemic lupus erythematosus with Degos disease: role of dermatoscopy in diagnosis *Int J Dermatol* (2017) 56, 770-772
13. Wallace M. P., Thomas J. M., Meligoni G. és mtsai.: Systemic lupus erythematosus, following prodromal idiopathic thrombocytopenic purpura, presenting with skin lesions resembling malignant atrophic papulosis *Clin Exp Dermatol* (2017) 42, 774-776.

Érkezett: 2019. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 20.

Vascularis Ehlers-Danlos szindróma genetikai és nemlineáris optikai vizsgálata

Genetic analysis and nonlinear optical imaging of vascular Ehlers-Danlos syndrome

KISS NORBERT DR.^{1,2}, BOZSÁNYI SZABOLCS^{1,2}, FÉSŰS LUCA DR.^{1,2},
HALUSZKA DÓRA DR.^{1,2}, LŐRINCZ KENDE DR.¹, KUROLI ENIKŐ DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, MÁYER BALÁZS DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹,
FEKETE GYÖRGY DR.³, SZIPÓCS RÓBERT DR.^{2,4}, WIKONKÁL NORBERT DR.¹,
MEDVE CZ MÁRTA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest¹,
Magyar Tudományos Akadémia Wigner Fizikai Kutatóközpont Szilárdtest-fizikai és Optikai
Intézet, Budapest²,
Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest³
R&D Ultrafast Lasers Kft., Budapest⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a ritka, örökletes kötőszöveti betegségek közé tartozó, multidiszciplináris jelentőségű vascularis Ehlers-Danlos szindrómára vonatkozó korszerű ismereteket foglalják össze. A szindróma vezető tünetei - az ízületi hiper mobilitás, a bőr hiperextenzibilitás és az általános szöveti fragilitás - elsősorban az életminőséget rontják, azonban szövődményei súlyos, fatális kimenetelű komplikációkhoz vezethetnek. A szerzők a genotípus-fenotípus korreláció vizsgálata során klinikai, valamint a nemlineáris optikai képalkotás szolgáltatotta adatok elemzése mellett molekuláris genetikai vizsgálatokat végeztek. A bőrgyógyászati gyakorlatban a vascularis Ehlers-Danlos szindróma által érintett betegek azonosítása a gondozás feladatainak meghatározását és ezáltal a szövődmények prevencióját szolgálja.

Kulcsszavak:
**Ehlers-Danlos szindróma –
nemlineáris mikroszkópia
– kollagén szerkezet**

SUMMARY

The authors summarize the recent understanding of a rare, hereditary connective tissue disorder with multidisciplinary significance, vascular Ehlers-Danlos syndrome. Leading symptoms of the disease – articular hypermobility, skin hyperextensibility and general tissue fragility – mainly impair quality of life, however they can lead to severe, fatal complications. During genotype-phenotype correlation analysis the authors conducted extensive clinical examination, nonlinear optical imaging and molecular genetic tests. The identification of patients affected by Ehlers-Danlos syndrome in dermatology practice serves the determination of tasks in medical care and thus, the prevention of complications.

Key words:
**Ehlers-Danlos syndrome –
nonlinear microscopy
– collagen structure**

Az Ehlers-Danlos szindróma (EDS) jellemzőit mutató betegekről már *Hippokratész* is említést tett „A levegőről, a vizokről és a helyekről” című művében, a szindróma első pontos leírására azonban csak a XX. század elején került sor *Edward Ehlers* és *Henri-Alexandre Danlos* által (1). Az EDS örökletes kötőszöveti betegségek heterogén csoportja, mely-

re ízületi hiper mobilitás, bőr hiperextenzibilitás és általános szöveti fragilitás jellemző számos egyéb eltérés mellett. Gyakori szövődményei a különböző mértékű ízületi ficamok, a lassú sebgyógyulás, és az életminőséget talán a leginkább rontó fájdalom (2). Az EDS ún. ritka betegség, amely 5000 emberből egyet érint világszerte (3).

Levelező szerző: Medvecz Márta dr.
e-mail: medvecz.marta@med.semmelweis-univ.hu

Az évek során számos klasszifikáció született a klinikailag és genetikailag igen különböző EDS típusok csoportosítására. Az 1986-ban megjelent „*Berlini Nozológia*” az örökletes kötőszöveti betegségeket kategorizálja, az EDS-en kívül egyebek mellett a Marfan-szindróma és a pseudo-xanthoma elasticum klasszifikációját is tartalmazza. Ez a nozológia 11 különböző EDS altípust különböztet meg (4). Ezt a besorolást az 1997-ben megjelent és közel 20 éven át világszerte széleskörűen alkalmazott *Villefranche Nozológia* követte (3), amely hat klinikai altípust különített el egymástól. Ezek a klasszikus (cEDS), hipermobilis (hEDS), vascularis (vEDS), kyphoscoliosis (kEDS), arthochalias (aEDS) és dermatosparaxis (dEDS) altípusok voltak. A legújabb nemzetközi konszenzuson alapuló EDS klasszifikáció 2017-ben jelent meg, amelyben a korábbi *Villefranche Nozológiát* egészítették ki a klasszikus-szerű (clEDS), cardio-valvularis (cvEDS), a Brittle Cornea szindróma (BCS), a spondylo-displastikus (sEDS), a musculocontracturalis (mcEDS), myopathias (mEDS) és a periodontalis (pEDS) altípussal a legújabb genetikai kutatások eredményei alapján (5-14).

A legtöbb EDS altípus kollagenopátia, így háttérükben valamely kollagén típus szintézisét meghatározó gén mutációja áll, ugyanakkor egyes altípusok háttérében a myomatrix funkcióját vagy a glükózaminoglikán szintézist befolyásoló, valamint a komplement rendszer elemeit alkotó vagy egyéb extra- és intracelluláris folyamatokban résztvevő molekulák génjeinek mutációi állnak (5). Az új nozológiában mindegyik klinikai altípust major és minor kritériumok alapján definiálták, melyek között azonban nagy az átfedés és ezek alapján sokszor az altípusok elkülönítése egymástól nehézséget okoz. (15, 16).

A vascularis típusú Ehlers-Danlos szindróma (vEDS; OMIM 130050) egy viszonylag ritka, autoszomális domi-

nánsan (AD) öröklődő forma. A vEDS diagnózisára gyakran későn, csak egy súlyos szövődményekkel járó artériaruptúra után derül fény (17). A vEDS genetikai hátterét leggyakrabban a *COL3A1* gén (az alpha 1(III) prokollagén láncokat kódolja) valamelyik heterozigóta statusban hordozott mutációja határozza meg, amely, de a betegek kisebb hányadában a *COL1A1* mutáció oki szerepe is igazolható (5). A vEDS fenotípus háttérében így döntően a III. típusú, kisebb részben az I. típusú kollagén szintézisének zavara vagy hibás fehérje keletkezése áll, ezek felelősek a vEDS jellegzetes klinikai tüneteinek kialakulásáért (18). A vEDS major és minor klinikai kritériumai az 1. táblázatban olvashatók (5).

Az EDS molekuláris genetikai diagnosztikájában elsősorban az új-generációs szekvenálás (next-generation sequencing, NGS) alkalmazandó, amely számos különböző gén párhuzamos szekvenálására ad lehetőséget, mint például a *COL5A1*, *COL5A2*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL3A2*, további, EDS-ban szerepet játszó gének mellett. Ha NGS technikával a klinikai gyanú ellenére nem azonosítható genetikai eltérés, akkor gén kópiaszám variáció analízis végezhető (copy number variation, CNV), amellyel nagyobb deléciókat vagy duplikációkat tudunk vizsgálni. Ezt követheti, illetve kiegészítheti a teljes exom (whole exome sequencing - WES) vagy a teljes genom szekvenálás (whole genome sequencing - WGS). Ha a klinikai fenotípus alapján valamely EDS típus egyértelműen azonosítható, akkor a releváns gént direkt bidirekcionális Sanger-szekvenálással vizsgálják (19).

A nemlineáris optika mikroszkópiai módszerek olyan új, neminvazív képalkotó technikák, melyek jelenleg preklinikai bőrgyógyászati kutatások tárgyát képezik, és megjelenésük a klinikumban a következő évtized során várható. A der-

EDS altípus és rövidítése	Klinikai tünetek		Öröklődés	Érintett fehérje	Genetikai háttér		
	Major kritériumok	Minor kritériumok					
Vascularis EDS (vEDS)	1.	pozitív családi anamnézis: kimutatott <i>COL3A1</i> mutáció	1.	zúzódások traumás behatás nélkül és/vagy szokatlan helyeken (orca, hát)	AD	III. típusú kollagén	<i>COL3A1</i>
	2.	artéria ruptúra korai életkorban	2.	vékony, áttetsző bőr, áttűnő vénákkal		I. típusú kollagén	<i>COL1A1</i>
	3.	spontán colon sigmoideum perforáció diverticulosis vagy más bélbetegség hiányában	3.	karakterisztikus arci megjelenés			
	4.	méh ruptúra a harmadik trimeszterben előzmények (császármetszés és/vagy súlyos gátszakadás) nélkül	4.	spontán pneumothorax			
	5.	carotideo-cavernosus sinus fistula	5.	acrogeria			
		6.	pes equinovarus				
		7.	veleszületett csípőficam				
		8.	kisízületi hypermobilitás				
		9.	ín- és izomruptúra				
		10.	keratoconus				
		11.	gingivasorvadás				
		12.	korai életkorban kialakuló visszértágulat				

1. táblázat

A vaszkuláris típusú EDS major és minor kritériumrendszere, az Ehlers-Danlos szindrómák 2017-es Nemzetközi Klasszifikációja (*Malfait* és mtsai közleménye) alapján (5)
EDS Ehlers-Danlos szindróma; AD autoszomális domináns

matológiában alkalmazható képalkotó modalitások közül a nemlineáris optika a magas szöveti felbontási képességével, kiemelkedő molekuláris szelektivitásával és a jelölésmentesen végezhető, gyors *in vivo* képalkotási módjával emelkedett ki (20). Nemlineáris optikai jelenségek igen magas térbeli és időbeli fotonűrűség esetén jönnek létre, melyet ultrarövid impulzusüzemű, ún. femtoszekundumos lézerekkel állíthatunk elő. A nemlineáris mikroszkópiai módszerek közül a kétfoton abszorpciós fluoreszcencia (two-photon absorption fluorescence, TPF) és a másodharmonikus keltés (second harmonic generation, SHG) a két legszélesebb körben alkalmazott nemlineáris optikai technika. A TPF optikai folyamata során két foton szimultán ér el egy elektront, melyet magasabb energianívóra juttat, ahonnan az relaxálva egy, a két eredeti fotonnál kisebb energiájú foton ad le, amely TPF jelként detektálható. Mivel így feleakkora fényintenzitás is elégséges az adott elektron ingerléséhez a képalkotás során, kétszeres hullámhosszúságú lézertény alkalmazható. Utóbbi az alacsonyabb hordozott energia miatt *in vivo* biztonságosan használható, és további előnye, hogy nagyobb penetrációs készséget jelent a képalkotás szempontjából. A TPF különböző endogén fluorofórok *in vivo* detektálását teszi lehetővé, mint az elasztin, a NADH, melanin és a keratin. Az SHG optikai alapja a TPF-től annyiban különbözik, hogy itt a két gerjesztő foton egy speciális szerkezetű, nagy térbeli rendezettséget mutató nem-centroszimmetrikus molekulával lép kölcsönhatásba. SHG esetén egy a gerjesztő fotonok energiájának összegével megegyező energiájú foton jön létre, így nem történik energiavesztés (21). Ilyen nem-centroszimmetrikus molekulák az emberi szervezetben a kollagén, a miozin és a mikrotubulusok (20). Az SHG technika a bőrben lévő I. és a III. típusú kollagén mennyiségi és minőségi analizésére egyaránt alkalmas módszer. Különböző örökletes eredetű ritka kötőszöveti betegségeket, mint például az osteogenesis imperfectát, a Marfan-szindrómát és a pseudoxanthoma elasticumot már korábban is vizsgálták nemlineáris mikroszkópia segítségével. E kórképek egyes szövettani jellegzetességeinek megjelenítésére a nemlineáris optikai kiválóan alkalmasnak bizonyult (22-24).

Jelen vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy vEDS-ben érintett betegek fenotipizálását, majd genotipizálását követően bőrbioptiás mintáikon hagyományos szövettani, valamint nemlineáris mikroszkópiai vizsgálatokat végezzünk a rendellenes kötőszöveti morfológia vizualizálása érdekében.

Eszközök és módszerek

A vizsgálatba bevont betegek

Jelen vizsgálatba két vEDS-ben érintett beteget vontunk be. 1. betegünk (index beteg III/5) egy 42 éves nő, akinek testmagassága alacsony, súlyos scoliosisa, pes planusa, acrogeriája és jellegzetes facialis diszmorfiaja van, sclerája kék, kisizületei hipermobilisak, bőre vékony, hiperextenzibilis és fragilis, a szubkután erek feltűnően átlátszanak a bőrén. Anamnézisében artéria ruptúra, haemopneumothorax és spontán colon perforáció szerepelnek. A 2. beteg (III/7) egy 40 éves nő, az 1. beteg testvére, vékony, áttetsző, fragilis bőrrel, facialis diszmorfiaival, kék sclerával, acrogeriával, kisizületi hipermobilitással, ala-

csony termettel, scoliosissal, magas szájpaddal és pes planussal. A beteg anamnéziséből perinatális spontán nyelöcsőperforáció, intrapartum méhruptúra és hydronephrossal társuló ureterszűkület, valamint plakkos psoriasis emelhető ki.

Molekuláris genetikai diagnosztika

A molekuláris genetikai vizsgálatokra történő vérvétel mindkét beteg esetén klinikai genetikai tanácsadást követően, tájékozott, írásbeli beleegyező nyilatkozat tétele után történt. Perifériás vér leukocitáiból genomiális DNS izolálása történt. Tekintettel arra, hogy az index beteg fenotípusa vEDS-nek megfeleltethető volt, *COL3A1* (OMIM 120180) teljes gén bidirekcionális Sanger-szekvenálást végeztünk (Centogene AG, Rostock, Németország). A 2. beteg és a család többi tagja esetében genetikai szűrővizsgálat, a *COL3A1* 43. exon célzott Sanger-szekvenálása történt.

Bőrbioptiás mintavétel és szövettani vizsgálat

Bőrbioptiás mintavételt végeztünk 4 mm-es punch késsel az 1. és 2. beteg, valamint két korban és nemben illesztett kontroll személy bőréből. Ezt követően a bőrbioptiás mintákat formalinban fixáltuk és paraffinba ágyasztuk be. A szövettani feldolgozás során az általános szöveti morfológia megítélésére hematoxinin és eozin (H&E) festés, a kollagénrostok vizsgálatára Van Gieson (VG) festés készült. A szövettani leletezést bőrszövetben jártas patológus szakorvosok végezték.

Nemlineáris optikai vizsgálatok

A nemlineáris mikroszkópiai képalkotást egy speciálisan átalakított Axio Examiner LSM 7 MP pásztázó kétfoton mikroszkóppal (Carl Zeiss AG, Németország) végeztük. A mérésekhez egy széles tartományban hangolható Titán-zafir lézert (FemtoRose 100TUN NoTouch, R&D Ultrafast Lasers Kft.) alkalmaztunk, mely 796 nm-es hullámhosszon működött. Az SHG jel elkülönítésére 405/20 nm-es sáv szélességű, míg a TPF szignál elkülönítésére egy 525/50 nm-es sáv szélességű szűrőt használtunk. A leképezés egy 20X-os nagyítású, víz-immersiós objektívvel történt (W-Plan-POCHROMAT 20x/1,0 DIC (UV) VIS-IR, Carl Zeiss AG, Németország), az egyes látóterek nagysága 420 × 420 μm²-es volt. A nemlineáris optikai képalkotási elrendezésről részletes leírás az alábbi hivatkozásban érhető el: (25).

Eredmények

Fenotípus vizsgálata

A vizsgálatba bevont két vEDS beteg fenotípusának meghatározására az új, módosított nemzetközi kritériumrendszer alapján, a genetikai eredmények figyelembevételével került sor. *1. beteg (III/5): pozitív major kritériumok* (pozitív családi anamnézis: kimutatott *COL3A1* mutáció; artéria ruptúra; spontán colon sigmoideum perforáció diverticulosis vagy más bélbetegség hiányában) és *pozitív minor kritériumok* (zúzódások traumás behatás nélkül és /vagy szokatlan helyeken (orca, hát); vékony áttetsző bőr, áttűnő vénákkal; jellegzetes arcforma (kraniofaciális diszmorfia); spontán pneumothorax; acrogeria; veleszületett csípőficam; kisizületi hipermobilitás; gingivasorvadás) (*1. ábra*)

A 2. beteg (III/7): pozitív major kritériumok (pozitív családi anamnézis: kimutatott *COL3A1* mutáció; méh ruptúra a harmadik trimeszterben előzmények (császármetszés és/vagy súlyos gátszakadás) nélkül) és *pozitív minor kritériumok* (zúzódások traumás behatás nélkül és /vagy szokatlan helyeken (orca, hát); vékony áttetsző bőr, áttűnő vénákkal; jellegzetes arcforma (kraniofaciális diszmorfia); acrogeria; veleszületett csípőficam; kisizületi hipermobilitás; gingivasorvadás)



1. ábra

A vascularis EDS jellegzetes klinikai tünetei (1. beteg III/5). A: kék sclera, B: vékony, áttetsző bőr, melyen jól láthatók az áttűnő vénák. C: acrogeria, és kisízületi hipermobilitás, D: pes planus

Molekuláris genetikai vizsgálat

Az 1. beteg esetében (III/5) a *COL3A1* teljes gén szekvenálás során egy új, korábban a vEDS fenotípus háttérében nem leírt, c.3124_3141dup (p.Ala1042_Gly-1047dup) heterozigóta statusban hordozott variáció igazolódott. A mutáció következménye a 3124-es és a 3141-es bázispár közötti 18 bázispár megkettőződése, így 6 aminosav, köztük két glicin duplikációja prediktálható a tripla hélix régióban (Ala-Pro-Gly-Ala-Pro-Gly) (2. ábra). A legtöbb patogén *COL3A1* variáns egy glicin szubsztitúciót okoz a III. típusú prokollagén tripla helikális régiójának valamely ismétlődő Gly-X-Y szekvenciájában. Ugyanakkor kereteltolódással nem járó inszerciót is már azonosítottak korábban a Gly-X-Y ismétlődő szekvenciában mint patogén variánst (26). ACMG guideline alapján prediktálható volt, hogy az általunk detektált Gly-X-Y ismétlődő szekvenciát érintő variáns patogén mutáció. In silico analízissel ellenőriztük, hogy a mutáció korábban adatbázisokban nem szerepelt (Exome Aggregation Consortium, Exome Sequencing Project, 1000 Genomes

Browser). Az 1. beteg (III/5) fenotípusa és a detektált *COL3A1* variáns alapján megerősítettük a vEDS diagnózisát.

A 2. beteg (III/7) esetén az 1. beteggel megegyező heterozigóta statusban hordozott mutáció (c.3124_3141dup; p.Ala1042_Gly1047dup) volt azonosítható. Ez az eddig ismeretlen mutáció ko-szegregált a vEDS fenotípussal, és a család 3 generációjában volt kimutatható. Az esetek elosztása a családfán vertikális volt az autoszomális domináns öröklődésmentnek megfelelően (3. ábra).

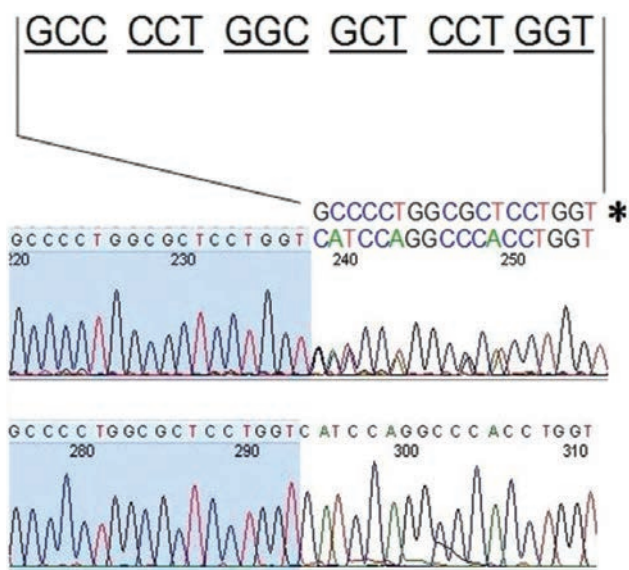
Szövettani vizsgálat

A H&E festett szövettani képeken a vEDS-ben érintett betegek bőrmintái nem voltak érdemben elkülöníthetők az egészséges kontroll bőrmintáktól. A kollagénrostok vizsgálatára készült VG festett metszeteken az egészséges bőrrel összehasonlítva a vEDS-ben szenvedő betegek mintáiban a látóterek egy részében halványabb festődésű és hézagos elhelyezkedésű kollagén rostok ábrázolódtak (4. ábra).

1042

1047

Ala - Pro - Gly - Ala - Pro- Gly



2. ábra

Az index személy (III/5) COL3A1 gén bidirekcionális Sanger-szekvenálása frame shiftet jelzett.

* a c.3124_3141dup (p.Ala1042_Gly-1047dup) heterozigóta variációt tartalmazó allél, alul a kontroll szekvencia látható

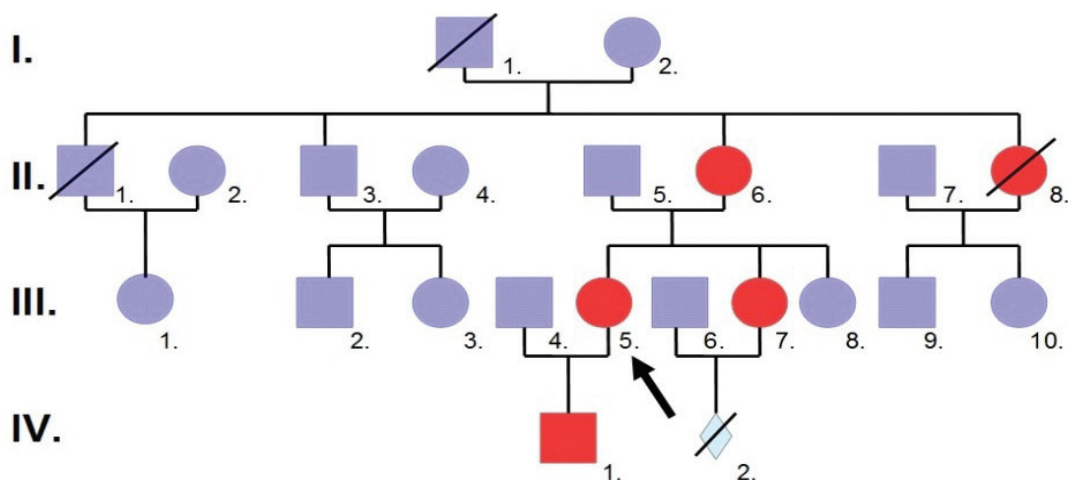
Nemlineáris mikroszkópiai képalkotás

Az egészséges bőrminta SHG jeléhez képest a vEDS betegek dermisének az SHG jel intenzitása szembetűnően alacsonyabb, a kollagénrost szerkezet igen laza és irreguláris megjelenésű, az egyes kollagénrostok vékonyabbnak imponálnak (5. ábra). Ezzel szemben az elasztin szerkezetben nem észlelhető morfológiai és intenzitásbeli különbség a kontroll bőrhöz képest.

Megbeszélés

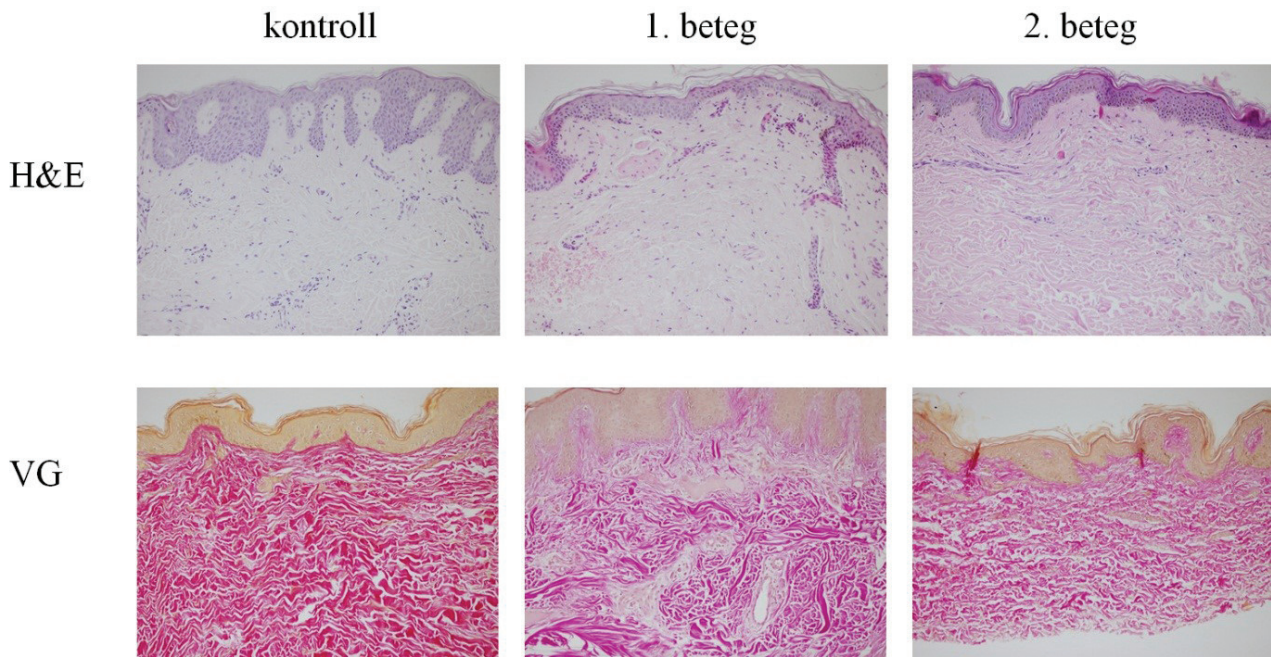
A vEDS az EDS ritka, multidiszciplináris jelentőségű altípusa. A vEDS-ben érintett betegekben gyakran súlyos belszervi szövödmények alakulnak ki, melyek igen magas mortalitással járnak és nehezen kezelhetők (15). A sokszor fiatal életkorban kialakuló, gyakran fatális kimenetelű kardiovaszkuláris történések miatt a betegek átlagos élettartama alacsony (27). A vEDS diagnózisát követően többféle kezelési lehetőség is rendelkezésre áll a betegek rizikójának csökkentésére. Ezek közül kiemelhető a beta-blokkoló terápia, amely a szívfrekvencia és a vérnyomás kontrolljával csökkenti a szív- és érrendszeri szövödmények kialakulását (28).

Az vEDS diagnosztikája jelentős kihívást jelenthet a klinikusok számára és nagy jártasságot igényel, így gyakran hosszú idő alatt születik csak meg a diagnózis. A diagnózis alapvetően a major és minor klinikai tünetek, anamnesztikus adatok meglétének vagy hiányának alapul. A vEDS diagnózisát támogathatja a hagyományos bőrszöveti vizsgálat. Az EDS szövettani jellemzőit már az 1970-80-as években publikálták (18, 29, 30), azonban az egyes altípusok közötti eltérő szövettani jellegzetességekről kevés adatot közöltek (29). További diagnosztikus lehetőséget jelent az elektronmikroszkópos képalkotás és a kollagén elektroforézis. Történetek erőfeszítések különböző laboratóriumi tesztek kifejlesztése irányában is, mint a vizeletben lévő kollagén bomlástermékek arányának meghatározása, melyek alkalmazásáról azonban csekély evidencia áll rendelkezésre, és nem terjedtek el (2, 14, 31, 32). A bőrszöveti vizsgálaton kívül a különböző diagnosztikai módszerek a korlátozott hozzáférhetőségük és magas költségük miatt jelenleg még nem terjedtek el a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor ezen vizsgálatok mindegyikéhez bőrbioopszia vétele szükséges. A bemutatott nemlineáris mikroszkópia azonban a hagyományos szövettani vizsgálathoz hasonló felbontású képalkotást lehetővé tévő, *in vivo* is alkalmazható modalitás, bőrbioopsziás mintavételi igény nélkül. Ráadásul, molekuláris selektivitása révén részletesebb képet alkothatunk a kötősző-



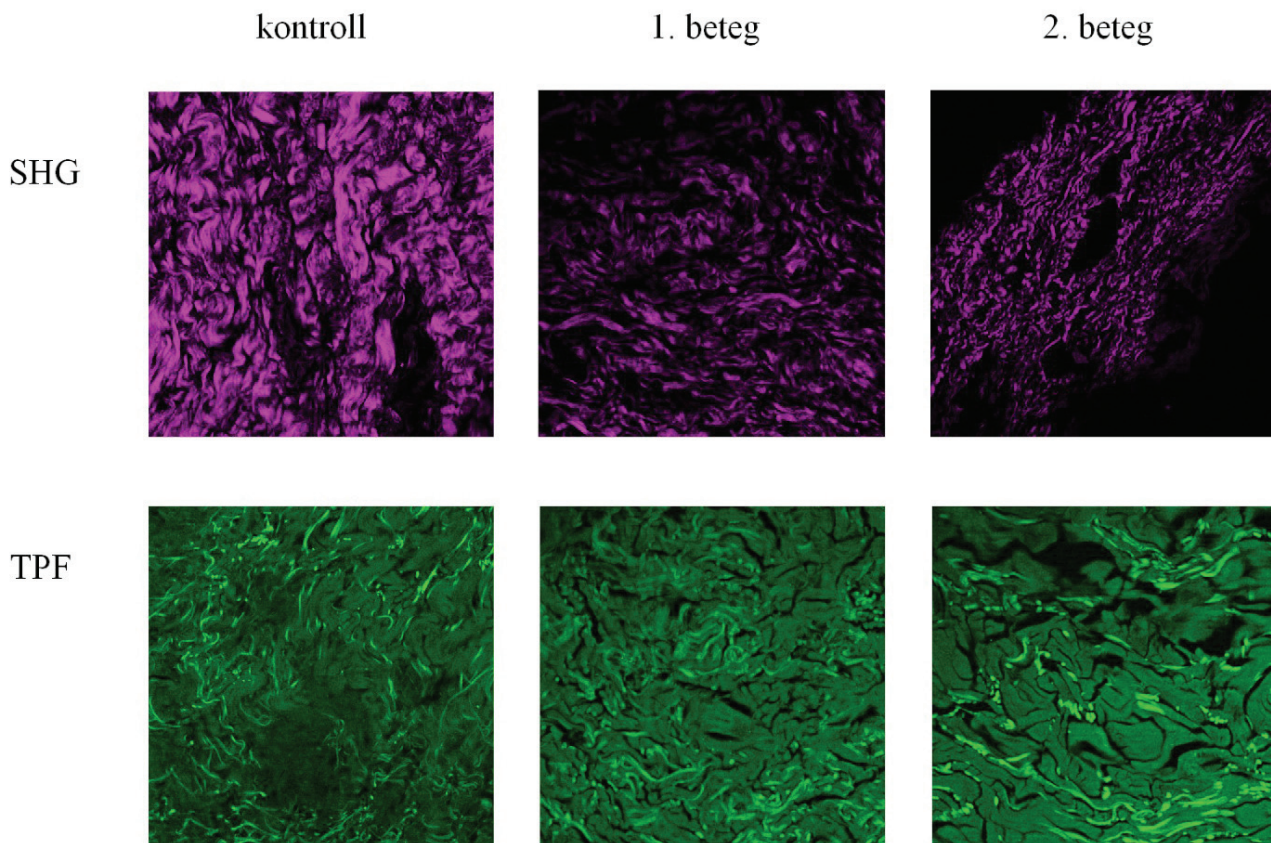
3. ábra

A két vizsgált beteg (index személy: III/5. és III/7.) családfája, melyen pirossal jelöltük a vEDS tekintetében érintett családtagokat. A fenotípus a család 3 egymást követő generációjában jelent meg, és jól mutatja az autoszomális domináns öröklésmentet



4. ábra

A vizsgált vEDS-ban szenvedő betegek és egy korban és nemben illesztett kontroll személy bőrszöveti metszeteinek jellemző látóterei (HE, VG 200x)



5. ábra

Egészséges bőr és vEDS-ben szenvedő betegek bőrének nemlineáris mikroszkópiai képei.

SHG: second harmonic generation (másodharmonikus keltés) kollagénrostokból származó jele.

TPF: two photon absorption fluorescence (kétfoton abszorpciós fluoreszcencia) jel, mely jelet a dermisben főként az elasztin adja. Az egyes képkockák nagyított látótereket mutatnak $200 \times 200 \mu\text{m}^2$ -es méretben

veti rostok morfológiájáról, mint a hagyományos szövettani vizsgálattal, melyet eredményeink is mutatnak. Így a jövőben, mint új neminvazív képpalkotó modalitás segítheti a vEDS diagnózisának felállítását. További kutatások tárgyát képezheti, hogy egyéb nemlineáris mikroszkópiai módszerek alkalmasak-e egyes EDS altípusok elkülönítésére, valamint a beteg gondozása során bőrstátuszuk monitorozására.

IRODALOM

1. Parapia L. A., Jackson C.: Ehlers-Danlos syndrome—a historical review. *Br J Haematol.* (2008) *141*(1), 32-5.
2. Carlesimo M., Cortesi G., Gamba A. és mtsai.: Ehlers–Danlos syndrome: case report and an electron microscopy study. *Rheumatol Int.* (2012) *32*(6), 1507-10.
3. Beighton P., Paepe A. D., Steinmann B. és mtsai.: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* (1998) *77*(1), 31-7.
4. Beighton P., De Paepe A., Danks D. és mtsai.: International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* (1988) *29*(3), 581-94.
5. Malfait F., Francomano C., Byers P. és mtsai.: The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Proc. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 2017*, 175:8-26: Wiley Online Library
6. Baumann M., Giunta C., Krabichler B. és mtsai.: Mutations in FKBP14 cause a variant of Ehlers-Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. *Am J Hum Genet.* (2012) *90*(2), 201-16.
7. Micheal S., Khan M. I., Islam F. és mtsai.: Identification of Mutations in the PRDM5 Gene in Brittle Cornea Syndrome. *Cornea.* (2016) *35*(6), 853-9.
8. Al-Owain M., Al-Dosari M. S., Sunker A. és mtsai.: Identification of a novel ZNF469 mutation in a large family with Ehlers-Danlos phenotype. *Gene.* (2012) *511*(2), 447-50.
9. Fukada T., Civic N., Furuichi T. és mtsai.: The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. *PLoS one.* (2008) *3*(11), e3642.
10. Miyake N., Kosho T., Mizumoto S. és mtsai.: Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat.* (2010) *31*(8), 966-74.
11. Muller T., Mizumoto S., Suresh I. és mtsai.: Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mol Genet.* (2013) *22*(18), 3761-72.
12. Faiyaz-Ul-Haque M., Zaidi S. H., Al-Ali M. és mtsai.: A novel missense mutation in the galactosyltransferase-I (B4GALT7) gene in a family exhibiting facioskeletal anomalies and Ehlers-Danlos syndrome resembling the progeroid type. *Am J Med Genet. Part A.* (2004) *128a*(1), 39-45.
13. Malfait F., Karimnejad A., Van Damme T. és mtsai.: Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder. *Am J Hum Genet.* (2013) *92*(6), 935-45.
14. Burch G. H., Gong Y., Liu W. és mtsai.: Tenascin-X deficiency is associated with Ehlers–Danlos syndrome. *Nat Genet.* (1997) *17*(1), 104.
15. D’Hondt S., Van Damme T., Malfait F.: Vascular phenotypes in

nonvascular subtypes of the Ehlers–Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med.* (2018) *20*(6), 562-73.

16. Ralovich F. V., Kiss N., Horvath K. és mtsai.: [Up-to-date classification and multidisciplinary symptoms of Ehlers-Danlos syndromes]. *Orv Hetil.* (2019) *160*(16), 603-12.
17. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. és mtsai.: Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* (2000) *342*(10), 673-80.
18. Pope F. M., Martin G. R., Lichtenstein J. R. és mtsai.: Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc Natl Acad Sci.* (1975) *72*(4), 1314-6.
19. Weerakkody R. A., Vandrovцова J., Kanonidou C. és mtsai.: Targeted next-generation sequencing makes new molecular diagnoses and expands genotype–phenotype relationship in Ehlers–Danlos syndrome. *Genet Med* (2016) *18*(11), 1119.
20. Kiss N., Haluszka D., Lőrincz K. és mtsai.: Quantitative Analysis on Ex Vivo Nonlinear Microscopy Images of Basal Cell Carcinoma Samples in Comparison to Healthy Skin. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2018 Jul 6; 1-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29981012>
21. Chen X., Nadiarynkh O., Plotnikov S. és mtsai.: Second harmonic generation microscopy for quantitative analysis of collagen fibrillar structure. *Nat Protoc.* (2012) *7*(4), 654.
22. Cui J. Z., Tehrani A. Y., Jett K. A. és mtsai.: Quantification of aortic and cutaneous elastin and collagen morphology in Marfan syndrome by multiphoton microscopy. *J Struct Biol.* (2014) *187*(3), 242-53.
23. LaComb R., Nadiarynkh O., Campagnola P. J.: Quantitative second harmonic generation imaging of the diseased state osteogenesis imperfecta: experiment and simulation. *Biophys J.* (2008) *94*(11), 4504-14.
24. Murata T., Honda T., Miyachi Y. és mtsai.: Morphological character of pseudoxanthoma elasticum observed by multiphoton microscopy. *J Dermatol Sci.* (2013) *72*(2), 199-201.
25. Haluszka D., Lőrincz K., Kiss N. és mtsai.: Diet-induced obesity skin changes monitored by in vivo SHG and ex vivo CARS microscopy. *Biomed Opt Express.* (2016) *7*(11), 4480-9.
26. Yang J. H., Lee S. T., Kim J. A. és mtsai.: Genetic analysis of three Korean patients with clinical features of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Korean Med Sci.* (2007) *22*(4), 698-705.
27. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. és mtsai.: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* (2000) *342*(10), 673-80.
28. Ong K. T., Perdu J., De Backer J. és mtsai.: Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet (London, England).* (2010) *376*(9751), 1476-84.
29. Pierard G., Pierard-Franchimont C., Lapière C. M.: Histopathological Aid at the Diagnosis of the Ehlers-Danlos Syndrome, Gravis and Mitis Types. (1983) *22*(5), 300-4.
30. Sulica V. I., Cooper P. H., Pope F. M. és mtsai.: Cutaneous histologic features in Ehlers-Danlos syndrome: study of 21 patients. *Arch Dermatol.* (1979) *115*(1), 40-2.
31. Kiss N., Haluszka D., Lorincz K. és mtsai.: Ex vivo nonlinear microscopy imaging of Ehlers-Danlos syndrome-affected skin. *Archives of dermatological research.* (2018) *310*(5), 463-73.
32. Steinmann B., Eyre D. R., Shao P.: Urinary pyridinoline cross-links in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Am J Hum Genet.* (1995) *57*(6), 1505.

Érkezett: 2019. 05. 09.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 14.

Első tapasztalataink brentuximab vedotinnal cutan T-sejtes lymphoma kezelésében

Our first experiences with brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma

SZAKONYI JÓZSEF DR.¹, TÓTH VERONIKA DR.¹, TÓTH BÉLA DR.¹,
SZEPESI ÁGOTA DR.², MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹, Semmelweis Egyetem I. sz.
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet²

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan T-sejtes lymphomák ritka, többnyire gyógyíthatatlan, indolens lefolyású lymphoproliferatív megbetegedések, melyek a bőrérzékenység révén és az általuk okozott szubjektív panaszok által jelentősen befolyásolják a bennük szenvedő betegek életminőségét, szisztematizáció, illetve többnyire fertőzéses szövődmények kialakulása miatt csökkenthetik életkilátásukat. A betegségcsoport kezelése diagnózis- és stádiumfüggő, ugyanakkor mindig individuális. A kis kiterjedésű kórképek kezelésére sokszor megfelelőek a bőrre irányuló kezelések önmagukban. Az előrehaladott esetek kezelése szisztémásan történik. A brentuximab vedotin egy CD30-ellenes monoklonális IgG1 antitesthez kötött toxin, mely 2018 januárjában került jóváhagyásra CD30 pozitív cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) másodvonalbeli kezelésére. Az alábbiakban a brentuximab vedotinnal kezelt első két betegünkkel szerzett tapasztalatainkat osztjuk meg.

Kulcsszavak:
cutan T-sejtes lymphoma
– brentuximab vedotin

SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphomas are rare, mostly incurable lymphoproliferative diseases with an indolent course, which strongly influence the quality of patients' life due to subjective symptoms and reduce life expectancies due to systematization and mostly to infective complications. Treatment of this group of diseases is determined by the diagnosis and staging but is always individual. For the treatment of early stage, localized diseases, skin directed therapies are usually sufficient alone. Advanced cases should be treated systemically. Brentuximab vedotin is an anti-CD30 monoclonal IgG1 antibody – toxin conjugate which was approved for the second-line treatment of CD30 positive cutaneous T-cell lymphomas in January 2018. We share our experiences with our first two patients treated with brentuximab vedotin.

Key words:
cutaneous T-cell lymphoma
– brentuximab vedotin

Rövidítések:

ASCT: allogén őssejt-átültetés
BIK: bőrre irányuló kezelések
BSA: érintett bőrfelület százalékos aránya
CHOP: cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon
ECP: extracorporalis photopheresis
HBV PCR: hepatitis B vírus polimeráz láncreakció
HL: Hodgkin-lymphoma
IFN: interferon
KT: kemoterápia
LyP: lymphomatoid papulosis
MF: mycosis fungoides
NHL: non-Hodgkin lymphoma

MMAE: monometil-aurisztatin E
mSWAT: modified severity weighted assessment tool
MTX: methotrexat
nb-UVB: keskeny hullámhosszspektrumú UVB
ORR: objektív válaszarány
pcALCL: primer cutan anaplasias nagysejtes lymphoma
pcCTCL: primer cutan T-sejtes lymphomák
PUVA: psoralen + ultrabolya A-fény
RT: radioterápia
sALCL: szisztémás anaplasias nagysejtes lymphoma
TSEB: teljes bőrfelület elektron besugárzása
WHO-EORTC: World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer

Levelező szerző: Szakonyi József dr.
e-mail: szakonyi.jozsef@med.semmelweis-univ.hu

A primer cutan lymphomák közé soroljuk azon lymphoproliferatív kórképeket, melyek esetén (a diagnóziskor és az azt követő ½ évben) nincs extracutan manifesztáció. Az összes non-Hodgkin lymphoma (NHL) kb. 1/20-a tartozik ide. A T-sejtes folyamatok teszik ki a csoport nagyobb részét, mintegy 75-80%-át. Ez 6,4-9,6/1.000.000 éves incidenciát jelent. A legismertebb, leggyakoribb cutan T-sejtes lymphoma (CTCL) a mycosis fungoides (MF), melynek incidenciája 5-5,6/1.000.000 (ez a hámeredetű bőrtumorokkal szemben nem növekszik). Leginkább az 55-60 éves korosztály érintett, bár ritkán akár gyermekkorban is előfordulhat. A betegek között férfi predominancia figyelhető meg (2:1 férfi:nő arány) (1).

A cutan T-sejtes lymphomák legfrissebb, 2018-ban átdolgozott, WHO-EORTC által elfogadott klasszifikációját mutatja az 1. táblázat (2).

Külön csoportját teszik ki a primer cutan T-sejtes lymphomáknak (CTCL) a CD30 pozitív kórképek. Ide tartozik a lymphomatoid papulosis (LyP) és a primer cutan anaplasziás nagysejtes lymphoma (pcALCL). Jellemző rájuk a jó prognózis (10 éves túlélés: LyP: 100%, pcALCL: 90%), ugyanakkor nincs kuratív kezelésük. CD30 expresszió előfordulhat még mycosis fungoidesben, Sézary szindrómában (SS), de számos további T- és B-sejtes folyamatban is (3,4).

A cutan T-sejtes lymphomák kezelése a pontos patológiai besorolástól és a betegség stádiumától függ. Utóbbit a bőrtünetek jellege (folt-plakk-tumor-erythroderma), a folyamat kiterjedése (testfelület érintettség 10% alatti – 10% feletti – 80% feletti), illetve a nyirokcsomó és belső szervi érintettség határozza meg. A keringésben megjelenő patológiás sejtek megléte, ill. koncentrációja csak a IV. stádium esetén módosítja a besorolást.

Korai (IA-IIA) stádiumok kezelésében a bőrre irányuló kezelések játszanak döntő szerepet. Előrehaladott (>IIB) stádiumban lévő betegség szisztémás kezelést igényel. A kezelési eljárások részben immunmoduláció, részben citotoxikus, proliferáció-gátló hatásuk révén korlátozzák a patológiás lymphoma-sejt klónokat. Első vonalbeli szerek az interferon, methotrexat (MTX) és a retinoidok. Másodvonásban feltűnik a bexaroten, mint rexinoid, illetve a kemoterápia (5, 6).

Szelektívebbé tehető a tumorelles hatása, ha a toxikus hatóanyagot összekötjük az elpusztítandó sejtekre jellemző receptorhoz kapcsolódó liganddal. Az interleukin 2-höz kapcsolt diftériatoxin (denileukin-difitox, Európában nem jóváhagyott kezelés) mellett ebbe a gyógyszercsoportba tartozik a brentuximab vedotin, ami egy CD30-ellenes monoklonális IgG1 antitest és ahhoz kovalens kötéssel kapcsolódó antitubuláris szer, a monometil-aurisztatin E (MMAE) kombinációjából áll. A CD30-markert hordozó daganatsejtekhez történő kötődést követően az antitest-gyógyszer konjugátum-CD30 fehérje alkotta komplex a sejtbe kerül, majd a lizoszomális enzimek lehasítják a toxint (vedotin vagy MMAE), amely gátolja a tubulin polimerizációját, roncsolja a sejtben belüli mikrotubuláris hálózatot, így a mitózis megreked, a sejt apoptotizál (7, 8).

A CD30 egy tumornekrózis faktor receptorcsaládba tartozó sejtmembrán-fehérje (TNF receptor superfamily member 8), mely aktivált T és B sejteken expresszálódik és az NF-

Cutan T-sejtes lymphomák

Mycosis fungoides

Mycosis fungoides altípusok

- Folliculotrop MF
- Pagetoid reticulosis
- Granulomatous slack skin

Sézary szindróma

Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma

Primer cutan CD30 pozitív lymphoproliferatív megbetegedések

- Primer cutan anaplasziás nagy sejt lymphoma
- Lymphomatoid papulosis

Subcutan panniculitis-szerű T-sejtes lymphoma

Extranodalis NK/T-sejtes lymphoma, nasalis típus

Krónikus EBV infekció

Primer cutan perifériás T-sejtes lymphoma, ritka altípusok

- Primer cutan γ/δ T-sejtes lymphoma
- Primer cutan agresszív epidermotrop CD8 pozitív T-sejtes lymphoma (provizionális)
- Primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés (provizionális)
- Primer cutan acralis CD8+ T-sejtes lymphoma (provizionális)

Primer cutan perifériás T-sejtes lymphoma, másképp nem osztályozható

Cutan B-sejtes lymphomák

Primer cutan marginális zóna lymphoma

Primer cutan folliculus centrum lymphoma

Primer cutan nagy B-sejtes lymphoma, lábszári típus

EBV pozitív mucocutan ulceráció (provizionális)

Intravascularis nagy B-sejtes lymphoma

1. táblázat

Primer cutan lymphomák WHO-EORTC klasszifikációja (2018)

kappaB aktiváción keresztül az apoptózis indukciójában és az autoreaktív cytotoxicus CD8+ T sejt válasz regulációjában játszik fiziológiásan szerepet.

Hematológiai megbetegedések közül a CD30 molekula a Hodgkin-lymphoma tumor sejteinek jellemző markere, ezen kívül anaplasziás nagysejtes lymphomában (ALCL) és számos további T- és B-sejtes kórképben expresszálódik. A CD30 expresszió jelentette terápiás célpont kihasználása kiújuló és terápiarezisztens klasszikus HL és szisztémás anaplasziás nagysejtes lymphomában (sALCL) szenvedő betegek mellett logikus próbálkozás kórkép kezelésében, így a CD30 + cutan lymphomák esetén is. Jelenleg CD30 pozitív CTCL kezelésére második vonalban van törzskönyvezeve, ugyanakkor a European Society for Medical Oncology (ESMO) legújabb ajánlása IV stádiumú MF esetén az első vonalba helyezi a brentuximab vedoint (2. táblázat) (6).

A brentuximab vedotin CTCL kezelésében mutatott hatékonyságát és biztonságosságát egy III. fázisú, nyílt, randomizált, multicentrikus vizsgálatban értékelték. A bevont 128, szövettanilag igazolt, 10% feletti CD30 expresszi-

CTCL	stádium	1. vonalbeli kezelés	2. vonalbeli kezelés
MF	IA-IIA	Obszerváció Lokális szteroid (IV, A) Nb-UVB (III, A) PUVA (III, A) Lokális mechlorethamin (II, B) Felületi RT (IV, A)	(BIK+) retinoidok (III, B) IFN- α (III, B) Retinoid+IFN (II, B) TSEBT (IV, A)
	IIB	(BIK+) Felületi RT (III, A) IFN- α (III, B) Retinoidok (II, B) TSEBT (IV, A)	Gemcitamin (IV, B) Liposzomális doxorubicin (IV, B) Brentuximab vedotin (II, B) Kombinált KT (IV, B) ASCT (IV, C)
	III	(BIK+) Retinoidok IFN- α ECP \pm IFN \pm retinoidok Alacsony dózisu MTX (IV, B)	TSEB (IV, B)
	IV	Gemcitamin (IV, B) Liposzomális doxorubicin (IV, B) Brentuximab vedotin (II, B)	Kombinált kemoterápia (IV, B) ASCT (V, C)
Sézary szindróma		ECP \pm IFN \pm retinoidok PUVA + IFN- α Prednisolone (+chlorambucil) Alacsony dózisu MTX (IV, B)	Kisdózisu alemtuzumab (IV, B) Gemcitamin (V, B) Liposzomális doxorubicin (IV, B) Brentuximab vedotin (II, B)
Lymphomatoid papulosis		Obszerváció	Alacsony dózisu MTX PUVA (IV, A)
pcALCL	solitaer	Felületi RT Excisio (IV, A)	
	multifocalis	Alacsony dózisu MTX Alacsony dózisu RT (IV, A)	Brentuximab vedotin (II, B)

Evidenciaszintek (ESMO alapján)

- I. Legalább egy nagy jól tervezett, randomizált, kontrollált vizsgálatból, vagy jól vezetett randomizált vizsgálatok metaanalíziséből származó evidencia
- II. Jól szervezett kisebb, vagy alacsonyabb módszertani színvonalú nagyobb vizsgálatból vagy ezek metaanalíziséből származó evidencia
- III. Prospektív kohorszvizsgálatok
- IV. Retrospektív kohorszvizsgálatok, vagy eset-kontroll vizsgálatok
- V. Kontrollal nem rendelkező vizsgálatok, esettanulmányok, szakértői vélemények.

Ajánlási szintek

- A Magas szintű evidencia alapján igazolt a hatékonyság és jelentős, ebből származó klinikai előny, erősen ajánlott.
- B Magas vagy mérsékelt magas szintű evidencia igazolta hatékonyság, behatárolt klinikai előnnyel, általában ajánlott
- C Az hatékonyságot, klinikai előnyt igazoló evidencia elégtelen, nem ellensúlyozza a lehetséges kockázatot, vagy hátrányokat, opcionális
- D Mérsékelt evidencia igazolja a hatástalanságot, vagy a kedvezőtlen kimenetelt, általában nem ajánlott
- E Erős evidencia igazolja a hatástalanságot, vagy a kedvezőtlen kimenetelt, soha nem ajánlott

2. táblázat

Brentuximab vedotin szerepe a cutan T-sejtes lymphomák kezelésében az ESMO 2018-as ajánlása alapján

öt mutató CTCL-ben szenvedő, első vonalbeli kezelés után progrediáló beteget betegség típusokon (MF, pcALCL) belül 1:1 arányban brentuximab vedotint, illetve a kezelő-

orvos választása alapján methotrexatot vagy bexarotent kapó csoportokba randomizálták. A készítményt 1,8 mg/kg dózisban intravénásan, 30 perc alatt, 3 hetente kap-

ták a betegek legfeljebb 16 cikluson vagy 48 héten keresztül.

Az elsődleges végpont a legalább 4 hónapig tartó terápia választ mutatók arányának (ORR4) meghatározása volt. A megfigyelések szerint az ORR4 mind MF, mind pcALCL esetén magasabb volt a brentuximab vedotin karon a kezelőorvos által választott gyógyszerrel (MTX vagy bexaroten) kezelt betegeknél tapasztaltnál képest (MF 50% vs. 10,2%, pcALCL 75% vs 20%). Az életminőség indexek nem mutattak különbséget a kezelési modalitások között. A későbbiekben két további, nyílt vizsgálatba bevont 108 beteg adatai alapján a teljes válaszadási arány MF esetében 54-66%, pcALCL esetében 67%, SS esetében 50%, LyP esetében 92% és kevert CTCL szövettan esetén 82-85% volt (9).

Az ALCANZA vizsgálat eredményei alapján 2017 novemberében az amerikai hatóság (Food and Drug Administration - FDA), 2018 januárjában az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) hagyta jóvá a készítményt terápia-rezisztens vagy relabáló pcALCL és CD30 + MF kezelésére, másodvonalban.

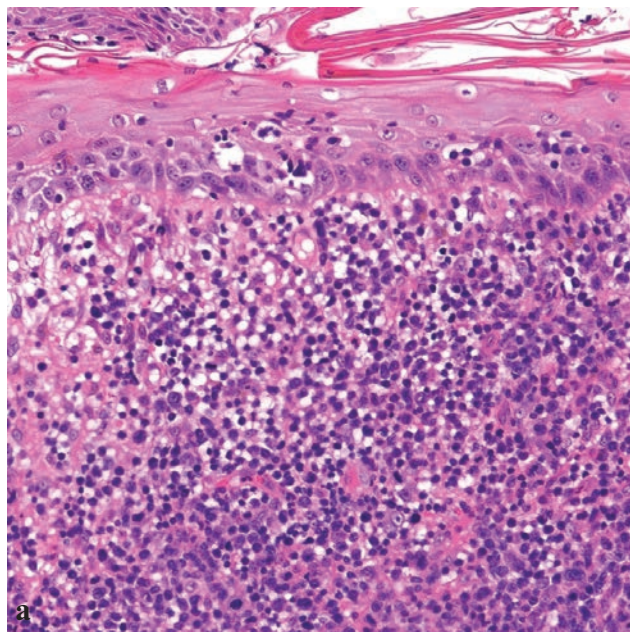
Ezt a lehetőséget kihasználva - egyedi méltányosság alapján finanszírozva - két kezelési nehézséget jelentő betegünkönél döntöttünk brentuximab vedotin alkalmazása mellett.

Esetbemutató

1. eset

A 74 éves nőbeteg anamnéziséből gyermekkori TBC pulmonum, 51 évesen diagnosztizált hepatitis-B (tenofovir prophylaxist kapott, HBV PCR neg.), hipertónia, hypothyreosis, krónikus pyelonephritis, nephrológiai gondozás emelendő ki. 56 éves korában indultak bőrtünetei a mons pubison. 2 év múlva progresszív (>10% BSA), plakkos bőrtünetekből végzett biopszia szövettani vizsgálata mycosis fungoidest igazolt.

St. IB MF indikációval kezdetben PUVA, majd RePUVA (acitretin+PUVA) kezelést kapott. Progresszió miatt heti 3x3 ME interferon-



1.a ábra

Mycosis fungoides, plakk stádium, nagysejtes transzformáció (HE 20x)

alfa 2a kezelést indítottunk, melyet 8 hónap után transzamináz-emelkedés miatt leállítottunk. Később ismételt PUVA, majd interferon kezelést kapott, kevés effektussal. A diagnózis felállítását követően 3 évvel a bőrtünetek progressziója mellett axillaris lymphadenopathia alakult ki, melynek szövettana MF-es infiltrátumot mutatott (St. IIA). Kiterjedt bőrtünetek (>80% BSA St. IIIA) miatt 20 Gy teljes bőr elektronbesugárzást (TSEB) kapott, mely után a javulás csak átmeneti volt. Áramlási cytometria keringő tumorsejteket mutatott (St. IVA1). Emiatt extracorporalis photopheresis (ECP), majd bexaroten terápia indult. Közvetlen évig parciális remisszió állapotában volt, majd a bőrtünetek kiterjedt relapsusát észleltük. Rebiopsia nagysejtes transzformációt véleményezett. PET-CT a bőr mellett axillaris, inguinális nyirokcsomó-érintettséget mutatott, emiatt 5 ciklus CHOP kezelést kapott, melyet a bőrtünetek progressziója miatt állítottak le. ECP kezelést újraindítottuk, majd MTX került bevezetésre (20 mg/hét). A bőrtünetek kiterjedése csökkent, ugyanakkor mindkét lábszáron tumorok alakultak ki, melyeket irradiáltunk. Az új tünetekből végzett biopszia CD30-pozitivitást mutató nagysejtes transzformációt jelzett (1. ábra). Emiatt onkoteam és a Cutan Lymphoma Munkacsoport brentuximab vedotin kezelés bevezetését javasolta.

Egyedi méltányosság alapján 2018 júniusában (a tünetek kezdete után 18 évvel) kezdtük a brentuximab vedotin kezelését, az anamnézisben szereplő B-hepatitis miatt csökkentett (1,2 mg/kg) dózisban. A kezelés hatására bőrtápusza jelentősen javult, a diffúz erythema, a korábban rapidan terjedő infiltrált csomók és a makacs tenyéri hyperkeratotikus, rhagadiform infiltrátum nagy méretékben regresszióba ment (2. ábra)

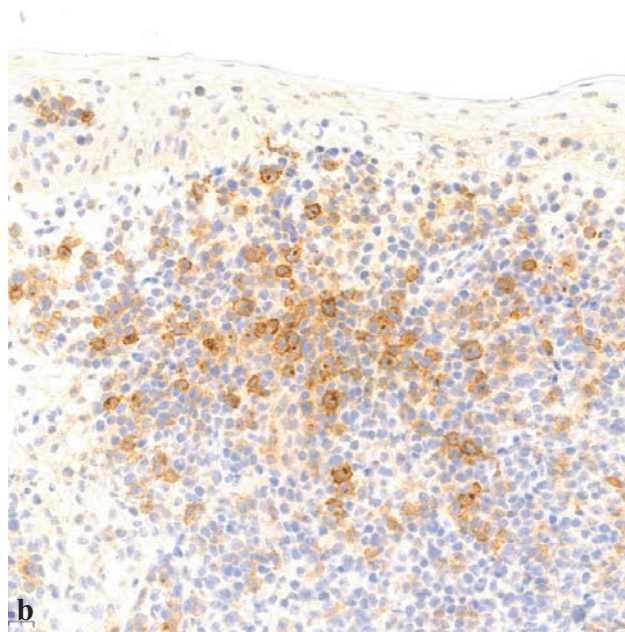
A 11. infúzióig a szinte teljes remisszióba került, majd a 13. infúzió után kis mértékű visszaromlást észleltünk. A beteg közérzete jó, szubjektív panaszai nincsenek.

Érdemi mellékhatás nem jelentkezett.

2. eset

Az 57 éves férfi anamnézisében gyógyszeresen kezelt hipertónia, hyperuricaemia, gerincsérv, 2-es típusú diabetes mellitus szerepel.

45 éves korában homlokán kialakult tumorok szövettani vizsgálata folliculotrop MF-t igazolt. Staging nyirokcsomó-, vér-, belső szervek érintettségét nem mutatott (St. IIB). A tumorok alacsony dózisu irradiációra gyógyultak. Később a végtagokon, törzsen, fejbőrön jelentkező karéjos plakkok, nodusok miatt (több megerősítő szövettan után) interferon-alfa 2a kezelést kezeltünk be az infiltráltabb nodusok, tumorok felületi radioterápiája mellett. A fokozatos dózisemelés (max. 3x9 ME) ellenére progressziót észleltünk, ugyanakkor a be-



1.b ábra

CD30 pozitívítást igazoló immunhisztokémiai reakció a nagysejtes komponensen (20x)



2. ábra

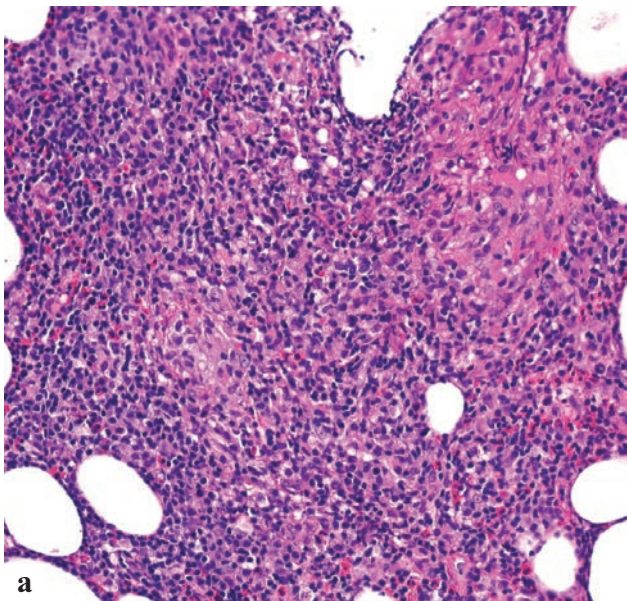
A klinikai kép változása az 1. beteg esetében a brentuximab vedotin kezelés alatt

teg 19 kg-os súlyvesztést és nyelési nehézség kialakulását jelezte. Emiatt az interferon dóziscsökkentése mellett bexaroten kezelést vezetünk be. 3,5 év után a Roferont elhagytuk, a bexaroten dóziséjét 300 mg/m²-re emeltük, mellyel részleges remisszióban maradt (mSWAT: 20). További 2,5 év monoterápia után a bőrtünetek progresszióját tapasztaltuk (mSWAT:40). Restaging szisztematizációt nem mutatott (St. IIB). Mivel az állapot rosszabbodott interferon ismételt bevezetése mellett, egy rebiopszia során leírt CD30 pozitivitás (3. ábra) alapján az onkoteam brentuximab vedotin bevezetését javasolta. Emelkedett transzaminázok, GGT, kreatinin kináz (CK) miatt a kezelést csökkentett dózisban (1,2 mg/kg) kapta 5 alkalommal. Az utolsó infúzió után anaphylaxiás reakció indulását észleltük kiterjedt urticák, torokban gombócérzés, nehézlégzés formájában. Parenterális epinephrin, szteroid és antihisztamin mellett tünetei megszűntek, az obszerváció alatt nem ismétlődtek. A brentuximab kezelés 3 hónapja alatt a korábbi tumorosan infiltráltabb tünetek visszahúzódtak, a mérsékelt infiltrált plakkok perzisztáltak (4. ábra). Felmerült a deszenzibilizáció lehetősége, de ezt annak kockázata és az elért klinikai javulás mérlegelése után elvetettük, bexaroten ismételt bevezetése mellett döntöttünk.

Összefoglalás

A cutan T-sejtes lymphomák kezelése továbbra is komoly kihívást jelent az ezzel foglalkozó szakembereknek. A betegségecsoportba tartozó kórképek többsége indolens, azaz lassú progressziót mutató, de terápiareszisztens megbetegedés. Végleges gyógyulás csak kivételesen fordul elő. Az agresszív, cytotoxicus kezelések (kemoterápia) alkalmazása nem jár túlélési előnnyel, ugyanakkor súlyos szövődményekhez vezethet. Emiatt korai stádiumokban a bőrre irányuló kezelések alkalmazása javasolt, később pedig az első vonalbeli szisztémás kezelések általában jól tolerálható, uralható mellékhatásokat okozó, a beteg immunkompetenciáját megőrző entitások.

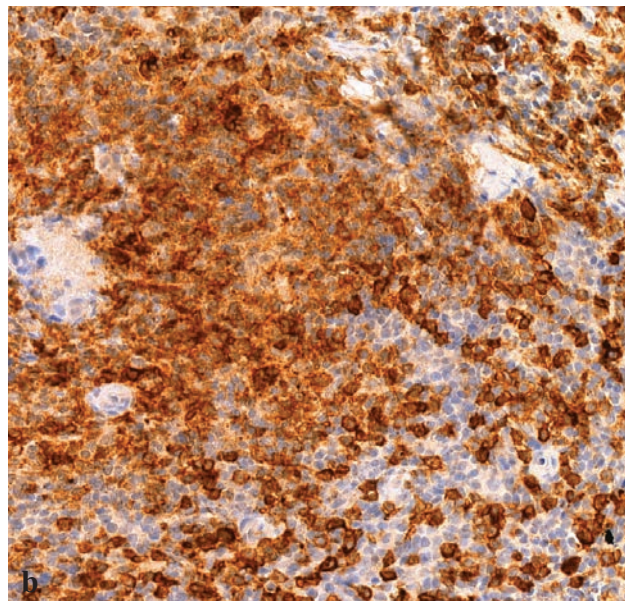
Mivel jellemzően hosszabb-rövidebb idő után az esetek többségében hatásvesztés, progresszió jelentkezik, fontos,



a

3.a ábra

Folliculotrop mycosis fungoides (HE 20x)



b

3.b ábra

CD30 pozitívítást igazoló immunhisztokémiai reakció (>50%)



1. kezelés



2. kezelés



4. kezelés

4. ábra

A jellemző klinikai tünetek változása az 2. beteg esetében a brentuximab vedotin kezelés alatt

hogy másod- és többedvonalban is a fenti kritériumoknak többé-kevésbé megfelelő kezelések álljanak rendelkezésre. A progresszió, CD 30 pozitív CTCL-ben szenvedő betegek kezelése esetén a brentuximab vedotin továbblépési lehetőséget jelent.

A szignifikánsnak nem nevezhető betegszámon szerzett első tapasztalatainkat a következőkben tudjuk összefoglalni:

Bár mindkét beteg esetén a kezelés csökkentett dózisban történt, a klinikai javulás már az első infúzió után észlelhető volt. Az 1. beteg esetén a 13. infúzióig egyöntetű volt a javulás, majd mérsékelt számban, de új tünetek jelentkeztek. Ezek dinamikája még nem megítélhető. A 2. betegnél az 5 infúzió alatt elért javulás részleges volt, de a kezelés elhagyását követő kb. 3 hónapos kezelésmentes időszakban is stabil volt. Mindkét beteg jelentős javulást ért meg a kezelés hatására, mely az alapbetegsége jellemző szubjektív panaszokat teljes mértékben megszüntette.

Az első beteg esetén érdemi mellékhatást nem észleltünk sem a csökkentett, sem az előírás szerinti dózisú kezelés esetén. A beteg vesefunkciója javulást mutatott, májenzim értékei normál tartományban voltak, B-hepatitis fellángolása (a tenofivir prophylaxis mellett) nem következett be. Vérképe stabil, infekciót nem tapasztaltunk, perifériás neuropatiára utaló panasz nem alakult ki.

A 2. betegnél a brentuximab-vedotin kezelést túlérzékenységi reakció miatt kellett elhagyni. Az induló tüneteket időben észlelve tünetei kontrollálhatóak voltak, de ez az epizód is felhívja a figyelmet a kezelés utáni obszerváció fontosságára. Egyéb mellékhatást a betegnél kezelése során nem tapasztaltunk.

Összességében úgy véljük, hogy az első szisztémás kezelés után progressziót mutató CTCL-ben szenvedő betegek kezelésére, 10% feletti CD30 pozitivitás esetén a brentuxi-

mab vedotin megfelelő biztonsággal adható, jó terápiás választ ígérő szer.

IRODALOM

1. *Jawed S. I., Myskowski P. L., Horvitz S. és mtsai.*: Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* (2014) Feb 70 (2), 205-16.
2. *Willemze R., Cerroni L., Kempf W. és mtsai.*: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* (2019) Apr 133(16), 1703-1714
3. *Prieto-Torres L., Rodriguez-Pinilla S. M., Onaindia A. és mtsai.*: CD30-positive primary cutaneous lymphoproliferative disorders: molecular alterations and targeted therapies. *Haematologica.* (2019) Feb 104(2), 226-235.
4. *Martin J. M., Wu H., Barta S. K.*: CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Chin Clin Oncol.* (2019) Feb 8(1), 4.
5. *Jawed S. I., Myskowski P. L., Horvitz S. és mtsai.*: Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* (2014) Feb 70(2), 223-17
6. *Willemze R., Hodak E., Zinzani P. L. és mtsai.*: Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2018) Oct, 30–40
7. *Van Der Weyden C., Dickinson M., Whisstock J. és mtsai.*: Brentuximab vedotin in T-cell lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* (2019) Jan 12(1), 5-19.
8. *Scarlsbrick J.*: Brentuximab vedotin therapy for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a targeted approach to management. *Future Oncol.* (2017) Nov 13(27), 2405-2411.
9. *Prince H. M., Kim Y. H., Horovitz S. M. és mtsai.*: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* (2017) Aug 390(10094), 555-566.

Érkezett: 2019. 05. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 22.

Az esztétikai medicinában alkalmazott hyaluronsavas kezelések szövődményei és kezelési lehetőségeik

Complication management of hyaluronic acid aesthetic treatments

PÓNYAI KATINKA DR.¹, FERCSIK-TÓTH BEATRIX DR.², HEGEDŰS BEÁTA DR.³,
BARANYAI FANNI DR.¹

Dermat Klinika Budapest¹, Porta Bella Vita Klinika Pécs², DrBeauty Klinika Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A hyaluronsavas esztétikai kezelések száma az elmúlt 3 év-tizedben robbanásszerűen emelkedett nem csak külföldön, hanem Magyarországon is. A hyaluronsav az egyik legnépszerűbb és legbiztonságosabb anyag, amelyet az esztétikai medicinában használnak bőr revitalizációra, vagy volumenpótlásra. A kezelések szövődményei leginkább a beadási technikák és a rossz anyagválasztásnak köszönhetően alakulhatnak ki. Ezekkel a szövődményekkel nem csak a kezelést végző orvosok, hanem vélhetően egyre több társszakma, és az alapellátás is találkozhat, ennek érdekében jelen ismertetőnkben szeretnénk rövid áttekintést nyújtani az esztétikai hyaluronsavas kezelések indikációjáról, lehetséges szövődményeiről, és ezen komplikációk menedzseléséről. Cikkünkben a teljesség igénye nélkül részletezzük a hyaluronsavas kezelések során előforduló szövődmények ellátási lehetőségeit, amelynek magyarországi protokollja jelenleg még nem kidolgozott, annak ellenére, hogy elsősorban az esztétikai kezeléseket végzők felelőssége az okozott szövődmények egységes ellátása. A szerzők javasolják az alap ellátás mellett egy multidiszciplináris betegút kidolgozását is.

Kulcsszavak:

hyaluronsav – szövődmény – mellékhatás
– embolia – granulomatosus reakció – filler –
komplikáció – esztétika – töltőanyag
– hyaluronidase – allergia

SUMMARY

The number of hyaluronic acid fillers procedures has increased rapidly in the past years in Hungary as well as abroad. Hyaluronic acid is one of the most popular and safest substance used in aesthetic medicine to revitalize the skin and replace the loss of volume due ageing processes. The complications of the treatment are mostly due to incorrect material choice or injection technique and not to the hyaluronic acid itself. In the future a wider circle of medical and – because of the lack of regulation - also non-medical staff is likely to encounter these adverse reactions beside the trained and prepared aesthetics professionals, this is the reason why we would like to offer a short overview of the indications of hyaluronic acid fillers, and management of the complications.

Key words:

hyaluronicacid – side effects – adverse events
– embolia – granulomatous reaction – filler –
complication – aesthetic medicine
– hyaluronidase – allergy

Az invazív sebészi beavatkozások számának csökkenésével egy időben a minimál invazív esztétikai beavatkozások száma és így a hyaluronsavas kezelések száma az elmúlt 30 évben óriási mértékben emelkedik. A töltőanyagokkal történő beavatkozások száma 2011-ben 1.6 millió, 2015-ben 2.4 millió volt évente (1). Ezt az *American Society for Aesthetic Plas-*

tic Surgery (ASAPS) statisztikái szerint csak a botulinum toxinos kezelések előzik meg (2).

A hyaluronsavat nem-kereszt kötött formában bőr revitalizációra, míg kereszt kötött formában az öregedési folyamatok során involúcióba kerülő szövetek volumenpótlásra használják (3). Elsődleges indikációja az arc ráncainak és finom vona-

Levelező szerző: Pónyai Katinka dr.
e-mail: p_katinka@yahoo.com

lainak kezelése, de nagyon kifinomultan kivitelezhető vele az arc volumenének, és ideális arányainak rekonstrukciója is (2). Újabban genitális rejuvenációra való alkalmazása is teret nyert. A hyaluronsav egyre népszerűbbé válásának hátterében az anyagok hatékonysága, sokoldalú és viszonylag biztonságos felhasználhatóságuk áll, amelyet számos klinikai tanulmány is alátámaszt (4).

Bár a szövödmények, komplikációk incidenciája alacsony, az „adverse event”-ek többsége mérsékelt súlyosságú, azonban a beavatkozások számának rapid növekedése, és az ampullák laikus kezébe kerülése a szövödmények előfordulását fokozza (5, 6, 7). A súlyos szövödmények szerencsére ritkák, de az események aluljelentettsége is valószínű (3).

Az esztétikai medicinában használt volumenpótló anyagok

Az első töltőanyag, az 1981-ben FDA (Food and Drug Administration) által törzskönyvezett marha kollagén volt (Zyderm® 1), aminek felhasználhatósága jelentősen korlátozott volt, tekintve rövid életidejét és a gyakran jelentkező allergiás reakciókat. Ezt követően különböző, más és más összetételű anyagok jelentek meg (8). Elérhetőek permanens, nem-felszívódó töltőanyagok, mint a szilikon, polymethacrylate, polyacrylamide és az aquamid, melyek nevüknek megfelelően valóban tartós hatást biztosítanak, de a szövödmények előfordulása gyakoribb, és a kezelésük is nehezebb feladat. Átmenetet képeznek a semi-permanens töltőanyagok, mint a calcium hydroxylapatite, illetve a poli-L-lactic sav, amelyekre a lassú biodegradabilitás, felszívódás jellemző, általában 1-2 évig perzisztálnak a szövetben (9) (1. táblázat).

Az ideális töltőanyag (nem emberi eredetű, nem allergizál, nem vándorol el a beadás helyéről, steril, nem pirogén, biokompatibilis, könnyen injektálható, kevésbé fájdalmas a beadása, természetes kinézetet kölcsönöz, elérhető árú) sajnos nem létezik, legközelebb ehhez a kritériumhoz a nem faj- és nem szövet specifikus, ezáltal nem immunogén hyaluronsav áll (10).

Az arc öregedése

Az arc öregedése összetett folyamat, hiszen nemcsak bőrünk öregszik, hanem változik az arc zsírszövet-, izom-, és csontállománya is. Bármelyik komponens változása érinti a többi is. A genetikai adottságok után talán az UV ártalom játszik szerepet leginkább a bőr öregedésében. A fénykárosodott bőr tünetei alatt értjük a ráncokat, pigmentfoltokat, hypopigmentált területeket, a solaris keratosist (11, 12). A stratum corneum megvastagodik, a dermis elvékonyodik, a bőr veszít rugalmasságából, tömörségéből és barrier funkciója romlik. Számos folyamat megy végbe sejtszinten is, csökken a sejtproliferáció, így a keratinocyták mennyisége, a DNS láncok rövidülésével passzív sejthalál következik be. A hyaluronsav jelenléte alapvető a fiatalos arc megjelenéséhez. Minden 10 évben megközelítőleg 6%-át elveszítjük az endogén hyaluronsav készletünknek, emellett a dermalis kollagén, a hyaluronsavak mérete és vízmegkötő képessége is csökken, az elasztikus rostok pedig töredezetté válnak, felhalmozódnak (elasztózis). A viszko-elasztikus tulajdonsága a bőrnek romlik (12).

Az arcon a felszínes és mély zsírpárnák fiatal korban egyenletesen helyezkednek el a homlok, a szemkörnyék, az orcák és a száj régiójában. Az öregedés folyamán a kontúrok változnak, a zsírpárnák átrendeződnek, volumenvesztés és növekedés (hyper- és hypotrófia) következik be, megereszkedett vagy beesett arcot, bőrt eredményezve. A buccalis és orbitális zsírpárnák atrofíája végett az arc elveszíti fiatalos kontúrjait, a bőr megereszkedetté válik, a gravitációnak megfelelően (13, 14).

Az arccsontok is változnak, számos tanulmány szerint az orbita és a középarc csontjainak öregedése tehető elsősorban felelőssé a morfológiai változásokért. A csontreszorpció következtében az os maxillaris és a mandibula általi szöveti alátámasztás csökken, a szemüreg és az orrüreg kitágul, amelynek következtében egy fentről-lefelé és anterior-posterior irányba történő szöveti átrendeződés figyelhető meg (Lambro's teória) (15).

Az öregedés folyamata egyénenként változó és sajátos, de az öregedés két folyamata mindenkinél felfedezhető. A kronológiai öregedés során a természetes kollagén- és zsírpár-

Felszívódó, biodegradábilis töltőanyagok (<1 év)	Szemi-permanens, biodegradábilis töltőanyagok (1-2 év)	Permanens, nem biodegradábilis töltőanyagok (> 2 év)
autológ zsír transzplantáció	calcium-hydroxylapatite (CaHA)	kollagén implant - sertés
hyaluronsav (HA)- bakteriális vagy avian eredetű	dextrán részecskék (DEAE)	szilikon olaj (LIS)
kollagén- humán, marha, sertés	hydroxyethylmethacrylate (HEMA)	polyacrylamid gél (PAAG)
fibroblast kultúra-humán	polylactic sav (PLA)	polymethylmethacrylate (PMMA)
fascia autograft-humán	polyvinyl alcohol (PVA)	kiterjesztett polyetrafluoroethylene (ePTFE)
		polytetrafluoroethylene (PTEE)

1. táblázat

A volumenpótló anyagok klasszifikációja (9)

nák mennyisége csökken, így megjelennek a ráncok, a bőr veszít rugalmasságából. Ezzel egyidőben hormonális változások is bekövetkeznek, a bőr veszít hidratáltságából, vékonyodik. Míg a kronológiai öregedést nem állíthatjuk meg, a folyamat lassítható esztétikai beavatkozásokkal. Ezzel szemben az életmóddal járó öregedést befolyásolhatjuk, kerülve az UV ártalmat, dohányzást, alkoholt és a nem kiegyensúlyozott táplálkozást (12).

A hialuronsav

A hialuronsav egy glükózaminoglikán, ami a dermalis extracelluláris mátrixnak természetes módon is alkotórészét képezi. Bőrünk tartalmazza szervezetünk hialuronsav készletének 50%-át. Biztosítja a bőr struktúráját, tápanyagokkal látja el a szövetet és az extrém magas vízmegkötő-kapacitása révén volument, teltséget, és fiatalos megjelenést kölcsönöz a bőrnek. Ezerszeres vízmegkötő kapacitással rendelkezik, így nélkülözhetetlen a bőr hidratáltságához, teltséghez. Kiemelten fontos szerepet tölt be a tápanyagok szállításában, a gyógyító-, és immunfolyamatokban. Elengedhetetlen a megfelelő sebgyógyuláshoz. Serkenti a kollagén szintézist és segíti a bőr fiziológiás funkcióinak működését. Főszerepet tölt be az epidermis keratinizációjában. Nagy koncentrációban megtalálható az extracelluláris mátrixban, ahol vizet köt meg a sejtek, kollagén és elasztin számára, biztosítva a viszko-elasztikus egyensúlyt. A hialuronsavat lebontó enzim a hialuronidáz, mely a hialuronsavhoz hasonlóan természetesen is megtalálható a szervezetben és fontos szerepet tölt be számos biokémiai reakcióban (12, 16).

Manapság számos mesterségesen előállított hialuronsav készítmény érhető el, különböző koncentrációkban, formulákban, és eltérő mértékű keresztkötésekkel. A keresztkötések száma meghatározza a készítmény tartósságát, valamint a beavatkozás után a duzzanat mértékét. A készítmények steril, ampullákba csomagolva, tiszta, szintelen gél formátumban kaphatóak, némelyikük lidokainnal kombinálva, ezzel növelve a páciens komfortérzetét a beavatkozás során (2). A keresztkötéseket kémiai és fizikai módszerekkel is létrehozhatják. A leggyakrabban használt kémiai anyag az *1,4-butanediol diglycidial ether* (BDDE) (17).

Az esztétikai orvoslásban alkalmazott hialuronsavat felhasználhatjuk subcutan beadva a finom és mérsékelt ráncok kezelésére, vagy intradermálisan, esetleg a periosteumra helyezve a mélyebb volumenhiányok pótlására. A töltőanyagok között egyedülállóan az arc bármely anatómiai területén (beleértve az ajkakat, az orrot és a periorális régiót) alkalmazható. A javasolt injekciós terület és a kezelési indikáció, valamint az adott hialuronsav márkát gyártó cég ajánlásai alapján lehet a felszínes subcutan régió, a mély dermis vagy a suprapariosteális réteg.

A beadáshoz tűt, vagy tompa végű kanült használhatunk. A beadás leggyakrabban az ún. *lineáris retrográd* technikával történik, amikor a szűrőcsatornát töltjük fel a tű/kanül visszahúzásával párhuzamosan. A bólus technikát leginkább suprapariosteálisan alkalmazzuk, amikor nagyobb volumenizáció vagy a tartósabb eredmény elérése a cél (8).

A hialuronsavas kezelések kontraindikációi

A beavatkozás előtt meg kell győződnünk a tervezett kezelés esetleges ellenjavallatairól. Abszolút kontraindikáció az akut/krónikus bőrbetegség, aktív infekció, gyulladás, herpes labialis, kezeletlen aktív acné a kezelendő területen, ismert allergia az összetevőkkel szemben, terhesség, szoptatás. Nem adható injekció a csontba, érbe, inakba. A kezelés relatív kontraindikációját képezi az immunszupprimált állapot, kezeletlen diabetes, 18 év alatti páciens, keloid hajlam, aktív non-szteroid gyulladáscsökkentő terápia, kötőszöveti betegségek, vékony, atrófiás bőr, antikoaguláns terápia mellett, véralvadási defektus esetén (10). Kontraindikáció még a granulomatosus reakciók jelenléte vagy anamnézise és értelemszerűen a meglévő urticaria tünete is. Lidokain allergia ismeretében ezen érzéstelenítőt tartalmazó készítmények kerülendőek.

A hialuronidáz

A hialuronidáz egy mukolitikus enzim, amely természetesen is jelen van a szervezetben és részt vesz számos biokémiai reakcióban. Képes a keresztkötött hialuronsav hidrolizálására is, így segítséget nyújthat a hialuronsavas töltések korrekciójánál, a szövődmények kezelésénél. Eredetét tekintve többféle hialuronidázt különböztetünk meg, az emlősök hialuronidáza, mely néhány emlős spermáiban megtalálható, a chondroitin, dermatatan szulfát, pióca hialuronidáz a piócák mirigyeiből, valamint a mikrobiológiai hialuronidáz. A napjainkban orvosi célra használt hialuronidázok állati eredetűek (marha heréből) vagy rekombináns technikával készülnek. A készítmények vagy hígítandó hialuronidáz porként (1500 IU-ig, 2-3 ml fiziológiás sóhoz), vagy már hígított 300-400 IU-t tartalmazó folyadékként elérhetőek. Nincs egységes irodalmi adat a szükséges mennyiséget illetően, függ a szövődménytől és a kezelendő területtől, 150 U-tól akár ezres nagyságrendig. Használata többször ismételhető, ha szükséges (16).

Hozzávetőlegesen 30 egység hialuronidáz hatékony 0.1 cc keresztkötött hialuronsav lebontásában, azonban az egyes termékek keresztkötéseinek száma és a töltőanyag sűrűsége, valamint a beadás után eltelt idő is befolyásolja a bontás sebességét, hatékonyságát.

Számításba kell venni, hogy az enzim gyorsan képes a keresztkötött makropeptideket oligopeptidekre bontani, de ezek után már szervezetünk saját endogén hialuronidáza dolgozik tovább, így a folyamat végeredményének kialakulása több hetet is igénybe vehet. Irodalmi adatok alapján az exogén hialuronidáz nincs hatással a fibroblastok működésére, így az egészséges bőrszövet nem károsodik hatására (18).

Kontraindikációt jelenthet, ha a páciens allergiás a méhcsípésre. A *Hymenoptera* család mérge is tartalmaz hialuronidázt, ill. foszfolipáz A2-t, az allergiás reakciót a keresztreaktív carbonhydrate determinánsok okozzák. Kontraindikáció természetesen az ismert hyperszenzitivitás a hialuronidázra. A szakirodalom 0.05%-ra becsüli a hialuronidáz által kiváltott – korai-késői típusú - allergiás reakciókat a szemeszteti beavatkozások kapcsán, míg bőrgyógyászati vagy

esztétikai alkalmazás kapcsán nem közöltek még le allergiás szövődményt (19, 20).

Beadás előtt – nem sürgősségi esetben - intradermális teszt javasolt, amely során 3 egység hyaluronidázt kell injektálni az alkar hajlító felszínére. Amennyiben 5 percen belül nem jelentkezik 30 percig perzisztáló urticariform reakció, a teszt negatívnak tekinthető. Erythema önmagában nem jelent pozitív reakciót. Sürgősségi esetben a szakirodalom az anafilaxiára való felkészülést, ill. az azonnali ellátást javasolja (19). Aktuálisan furosemid, epinehrine, benzodiazepin, heparin vagy phenytoin terápia alatt álló betegek esetében nagyobb dózisú hyaluronidáz szükséges, terhességben nem adható (2).

Mellékhatások és szövődmények

Az ASAPS 2013-as jelentése szerint kb. 30%-al nőtt a töltőanyagokkal végzett minimál-invazív beavatkozások száma, ami így csaknem elérte a 2 milliós értéket, de a rendelkezésre álló adatok szerint mindösszesen az esetek 0,0001 %-ában számoltak be nem kívánatos eseményekről. Az igen alacsony százalék háttérben az adatgyűjtési rendszer hibája is feltételezhető (21, 22).

Nagyon fontos tisztázni a különbséget a mellékhatás és a szövődmény fogalma között.

Mellékhatás alatt azokat az eseményeket értjük, amik a beavatkozás után jelentkeznek és ugyan nem előnyösek, lehetnek fájdalmasak, nem kívántak, szorosán összekapcsolódnak az injekció által okozott szöveti traumával (mely érthető, hogy elkerülhetetlen). Közülük leggyakoribb az erythema, ami normálisan néhány óráig tart és a túból kiáramló töltőanyag szövetekre gyakorolt hatásának tekinthető. Mellékhatás a post-injekciós haematoma a tű által traumatizált

erek sérüléseként. A szövődmények/nem kívánatos események, az-az az „adverse event”-ek alatt a nem kívánt, de véletlen, váratlanul jelentkező eseményeket értjük, de sokszor az esemény súlyossága és időtartama alapján is sorolhatjuk egyik, vagy másik kategóriába. Például a beavatkozást követő erythemát, amennyiben néhány nap alatt szanálódik, mellékhatásnak nevezhetjük, ha azonban perzisztál és beavatkozást igényel, már szövődménynek értékelhetjük (21).

A kiváltott tüneteket csoportosíthatjuk súlyosságuk (enyhe, közepes, súlyos), eredetük (ischaemiás, nem-ischaemiás), vagy időbeli megjelenésük szerint (azonnali – 24 órán belül jelentkező; korai – 24 óra és 4 hét között jelentkező; késői – 4 héttel később jelentkező) (1) (2. táblázat).

Egyelőre nem készült egységes *guideline* a szövődmények ellátására, annak ellenére, hogy az ezzel foglalkozó cikkek száma az elmúlt években szintén robbanásszerűen megnőtt (1).

A szövődmények leggyakoribb formái

a, Haematoma

A haematoma az egyik leggyakoribb, az esetek 68%-ában előforduló tünet, az ereket ért traumatizáció következtében (21) (1. ábra). A leggyakrabban a dermalis-, subdermalis- illetve a tüvel való töltéseknél jelentkezik, kanülös technikánál ritkább (9). Fontos a bevérzés észlelése esetén azonnal nyomást gyakorolni a területre, amíg a vér megalvad (30-60 másodperc), majd hideget, lehetőleg jeget helyezni a felületre. A mély haematomák nem feltétlenül láthatóak, és mivel a superficialis fascia alatt gyűlnek fel, később jelentkező oedemaként észlelhetőek (24). Kompressziós jelentőségük nem elhanyagolható – ld. vascularis történések.

Adverse event	Tünetek	
	azonnali/korai	késői
injekciós reakció	erythema, oedema, fájdalom/érzékenység, bevérzés, viszketés	erthyema, oedema, fájdalom/érzékenység, szisztémás reakció, biofilm
infekció	erythema, oedema, fájdalom/érzékenység, aknék, csomók, tályogok, herpes exacerbatio	biofilm, herpes exacerbatio, idegentest-granuloma
hiperszenzitivitás	erythema, oedema, fájdalom/érzékenység, nem-gyulladásos csomók	immunreakció
technikai, elhelyezési hibák	rögök, csomók, asszimetria, irregularis kontúrok, dysesthesia, paresthesia, anesthesia	töltőanyag migráció, izomfunkció veszteség, dysesthesia, paresthesia
bőr elszíneződések	vörös, fehér, hyperpigmentáció	perzisztáló elszíneződés, hegek
vascularis történések	homályos látás, látásvesztés, fájdalom, halványodás	szöveti nekrozis

2. táblázat

A hyaluronsavas feltöltésekhez köthetően megjelenő nem kívánatos események (23)



1. ábra
Ajaktöltés utáni haematoma

A haematomák számos esetben perzisztálnak, inkomplett reszorpciójuk észlelhető, mely később az érintett bőr hyperpigmentációjához vezethet. A hyperpigmentáció megelőzésére, és az abszorpció elősegítésre K vitamin, heparin, laktoferrin, ketoprofen tartalmú krémek alkalmazása javasolt. Amennyiben kiterjedt a haematoma, úgy a töltést követő ötödik naptól az érintett területre glükózamin szulfát injektálható, mely segíti a vízdékony bilirubin-diglukuronid képződését. Egyes kiterjedt esetekben IPL, lézer és rádiófrekvenciás terápia is szóba jöhet (9, 21). A megelőzésében segíthet a kis átmérőjű tű, kíméletes beadási technika, az aspirin illetve egyéb anti-inflammatorikus gyógyszerek kerülése, ill. K-vitamin tartalmú krémek használata 3 nappal a beavatkozás előtt (1, 2). Az orális antikoaguláns terápiával kapcsolatban megoszlanak a közlések, míg egyes adatok szerint növelik a bevézések gyakoriságát, más adatok szerint lényeges nem befolyásolják. Összességében egy jól beállított INR érték mellett nagyobb kockázatot jelent elhagyni az antikoaguláns terápiát, a növekvő trombózis rizikó miatt, mint a lehetséges vérzés, bevézés kockázata. Szükség esetén megfontolandó lehet az orális antikoaguláns terápiát kis molekulatömegű heparin kezelésre (LMWH – low molecular weight heparin) váltani, a fogorvosi- és kissebészeti beavatkozások esetén alkalmazott protokoll szerint. (9)

b, Oedema, hosszantartó oedema

A pár napig tartó postintervencionális oedema normális velejárója a hyaluronsavas dermatofiller kezeléseknél, már csak a hyaluronsav hidrofíliájából adódóan is. Azonban több okból is jelentkezhet oedema: pl. fizikális urticaria, azonnali típusú allergia, malaris oedema, vagy késői típusú allergia. Ezek időbeli megjelenése és terápiája minden esetben különböző.

A korlátozott nyirokkeringésű területek oedemája nagyobb mennyiségű hyaluronsav beadása után, vagy felszínes beadás esetén hetekig, hónapokig is megmarad (21) (2. ábra). A súlyosságtól függően a terület hűtése ajánlott, a gyógyszeres terápiát tekintve, H1 blokkolók, nem-szteroid gyulladáscsökkentők (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs- NSAIDs), súlyosabb esetben orális szteroidok jönnek szóba (pl. prednison 1mg/kg/nap) (9). Az alsó szemhéj esetében, jel-



2. ábra

Túl felületesen beadott hyaluronsav a malaris régió tartós oedemáját okozta, ami a hyaluronidáz után megszűnt

lemzően a könnyárrok feltöltése kapcsán a túl felszínesen beadott hyaluronsav, vagy túl sok anyag beadása miatt következményes nyirokáramlási zavar és ún. malaris oedema alakulhat ki, mely igen nehezen reagál a kezelésekre. Javasolt napi többszöri manuális masszáz, limfatikus drenázs, de legtöbbször a hyaluronidáz, azaz a hyaluronsavat bontó enzim nyújt csak megoldást (25). Megelőzhető a suprapariostealisán adott, vizet nem megkötő hyaluronsavak beadásával, illetve a könnyárrok alul-korrigálásával (1).

Fontos megkülönböztetni az oedemat, az angiooedemától, ami egy hyperszenzitivitási reakció, a fillerekre adott IgE mediált immunválasz. Általában néhány óra alatt megjelenik és súlyos esetekben hetekig is megmaradhat. Antihisztaminok, orális szteroidok alkalmazása mellett néhány nap alatt megszűnik. Elkülönítendő a késői hyperszenzitivitási reakciótól, mely antihisztaminra nem reagál és hyaluronidázos beavatkozást tehet szükségessé (26, 27).

Az I. típusú hyperszenzitivitás helyett inkább a fizikális urticaria vagy a hereditár angiooedema valószínűbb a hyaluronsavas töltőanyagok szöveti feszítő hatása következtében. IgE típusú allergiás reakciók hátterében inkább a fertőtlenítésre használt szerek (chrohexidin pl.), érzéstelenítő szerek (töltőanyaghoz kevert lidokain) vagy a keresztkötéshez használt kémiai anyagok állhatnak (1,4-butanediol diglycidyl ether -BDDE). Az oedema lehet lokalizált vagy generalizált, kifejezetten súlyos és elhúzódó. Kezelésében orális kortikoszteroid és antihisztamin jön szóba (28).

c, Infekciók

Minden beavatkozás, ami a bőrbarrier megsértésével jár, magába hordozza a fertőzések esélyét. Az infekciók előfordulása az aszepszis, antiszepszis betartásával minimálisan csökkenthető. A kezelendő bőrfelület, alapos tisztítása, fertőtlenítése alapvető feladat. (3, 21) Nemcsak a kezelés előtt, hanem utána is fontos a kezelt terület tisztán tartása, és legalább 12 órán keresztül semmilyen saját bőrápolási termék, vagy smink felvitele nem engedélyezett. Gyulladt bőrön a terápia nem végezhető el, és a kezelés során gyakori tücsere javasolt nemcsak a tű kopása, hanem a fertőzések bevitel-továbbvitel szempontjából is. A vékonyabb injekciós tűk kimutatottan kisebb eséllyel okoznak adverz reakciót, így fertőzést is (29).

A legmegfelelőbb fertőtlenítés esetén is kb. 8%-ra tehető a lokális infekciók esélye, ezzel együtt profilaktikus antibiotikumok alkalmazását nem javasolják (10). Tovább mérsékelhetjük a fertőzés veszélyt, ha a beavatkozás közben több alkalommal cserélünk tűt és folyamatosan fertőtlenítjük a kezelt területen kialakult infekció esetén a minél előbb megkezdett antibiotikum terápia javasolt. Általában *Staphylococcus aureus* és *Streptococcus pyogenes* infekciókkal kell számolni, így a választandó antibiotikumok az amoxicillin-klavulánsav (4g/24h 15 napig) vagy ciprofloxacín (2x 500-750 mg/nap, 2-4 hétig) (1). A fent említett kórokozók akár erysipelas, cellulitis és phlegmoné kialakulásához is vezethetnek (30) (3. ábra).

A késői típusú krónikus infekciók két vagy több héttel az injekció beadását követően jelentkeznek. Kialakulásukban főként atípusos kórokozónak van szerepük, mint *atípusos Mycobaktérium*, vagy *E.coli*. Ezek a fertőzéseket, mint diagnosztikailag, mint a terápiát illetően kihívást jelentenek. Fontos a hyperszenzitivitástól történő differenciáldiagnosztikájuk. Antibiógram elvégzése javasolt. Szuszpekt mycobaktérium fertőzés esetén az antibiógram eredményének megérkezéséig empirikus antibiotikum terápia javasolt. Ha igazolódik a gyanú clarythromycin (2x500mg/nap) adása szükséges, ethambutollal vagy rifampicinnel kombinálva (1).

A tályogképződés nagyon ritka szövődmény, előfordulása permanens hidrogél töltőanyagoknál várható. A beavatkozás után 1 héttel, de sokszor évekkkel később is jelentkezhet, sebészi megnyitása és kitisztítása javasolt. Antibiotikum kezelés mindenképpen a tenyésztési eredményeknek megfelelően adandó. Figyelembe kell venni, hogy az középarcot és a periorbitális területet érintő abszcesszusok intracerebrális szövődményekkel is járhatnak (30).

A késői típusú szövődmények közé sorolhatjuk a biofilm képződést. Minden implantátum, beleértve a fillereket is növeli a bakteriális infekciók lehetőségét. Bizonyos baktériu-



3. ábra

Hyaluronsavas mezoterápia után kialakult típusos erysipelas nem ismert diabeteses páciensen



4. ábra

Laikus injektor által a vermillionba beadott ismeretlen eredetű hyaluronsav, amely pungálás után spontán ürült

mok polimereket szekretálnak, amivel egy biztonságos mikrokozonyezetet teremtve maguk köré ellenállóvá válnak az immunrendszerrel és az antimikrobális terápiával szemben is. Az itt alvó baktériumok nagyon sokáig perzisztálhatnak, majd optimálisnak tűnő helyzetben aktivizálódnak, granulomatosus gyulladást, tályogokat, nodulusokat okozva. A terápia elsősorban az anyag eltávolítása, ami a hyaluronsav esetén hyaluronidázzal kivitelezhető, míg a nem biodegradábilis esetekben sebészi kimetszésre is szükség lehet. Fontos, hogy aktív gyulladás esetében azonban a hyaluronidáz ellenjavallt, mert facilitálhatja az infekció terjedését a környező szövetekre is (31). A gyógyszeres terápia 5-fluorouracil, triamcinolon ill. clarythromycin moxifloxaccinnal, vagy ciprofloxacinnal is megkísérélhető (4. ábra).

Herpes infekciókkal, a vírus fellángolásával, sokkal gyakrabban kell számolni. Ebben az esetben a legfontosabb a megelőzés. Az pácienseket, akiknek anamnézisében szerepel herpes infekció, preventív antivirális terápiában kell részesíteni: valacyclovir (1g/24h) javasolt 24 órával a kezelés előtt és 3 napig a kezelés után (1).

d, Dysestesia, paraesthesia, anaesthesia

Az idegek sérülése ritkán, de előfordulhat hyaluronsavas feltöltések során, vagy direkt trauma, vagy indirekt kompresszió miatt. A sérülés okozta érzészavar lehet átmeneti és lehet tartós. Leggyakrabban a *nervus infraorbitalis* sérül, de több hétig tartó- az esetek 29%-ában fennmaradó egyoldali arcgyengeséget okozó – Bell-féle paraesis, vagy a *nervus marginalis mandibulae* diszfunkció is kialakulhat.

A szaruhártya mesterséges védelme mellett nagy dózisú rövid per os kortikoszteroid terápia (1mg/ttkg), a kompresszáldott ideg sebészi felszabadítása, antivirális terápia, elektroterápia, és akupunktúra is megkísérélhető, egyértelmű bizonyíték nincs ezen kezeléselek hatékonyságára azonban nincs (30, 32, 33, 34).

e, Hyperpigmentáció és Tyndal effektus

A gyulladás utáni hyperpigmentáció (PIH- post inflammatory hyperpigmentation) is következménye lehet a töltéseknek, leggyakrabban a Fitzpatrick IV-VI. bőrtípusúakat érin-

ti, de többi bőrtípusnál is jelentkezhet (35, 36). A bőrt ért trauma következtében alakul ki és fontos megkülönböztetni a nagyobb bevérzés után kialakuló haemosziderin lerakódástól. A kezelési stratégia első lépése a lokális depigmentáló krémek alkalmazása (hydroquinon 2-8%, tretionin 0.1%, kojic sav, azelaic sav, egész napos fényvédelem SPF 50+) mellett. PIH esetén szóba jöhetnek még a hámlasztások, ill. 3 hónap sikertelen kezelés esetén I-IV. Fitzpatrick bőrtípusnál IPL, V.-VI. Fitzpatrick bőrtípusnál Nd:Yag lézeres terápia (16, 21, 23).

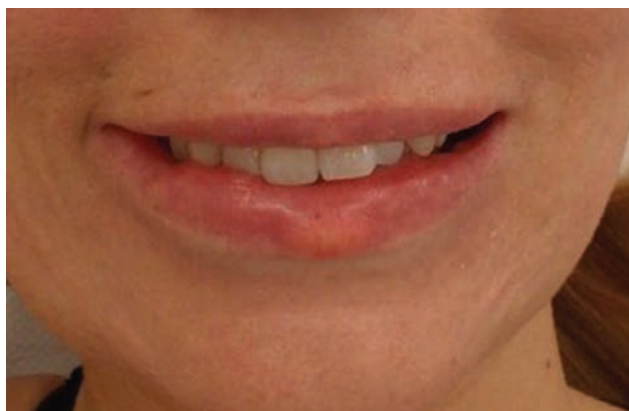
A PIH megkülönböztetendő a Tyndall effektustól, amely a túl felszínesen, a bőrfelszínhez közel beadott hyaluronsav következménye. A bőr elszíneződést a hyaluronsav eltérő fénytörési tulajdonsága okozza, amely a vörös fényt elnyeli és a rövid hullámhosszú kék fény visszaverődését okozza, amely miatt a töltőanyag kékes színűnek tűnik. Első ránézésre a tünet mérsékelt intenzitású, mélyen elhelyezkedő bevérzésnek tűnhet, ami nem szanálódik. A terápia ez esetben is az anyag hyaluronidázzal történő eliminálása, az alatta lévő szövetek gyenge masszázssával. Nincs egységes érték a szükséges beadandó hyaluronidáz mennyiségét illetően, azonban 15-50 U-tól jó eredmény várható (16).

Túl gyorsan beadott, vagy túl viszkózus anyag beadása során a környező bőrben a nyomásváltozás miatt kapillárisok nyílhatnak meg – legtöbbször a nasolabialis régió kezelése után alakul ki. Feltételezhető, hogy hyaluronsav lebomlási termékek angiogenetikus tulajdonságának köszönhetően alakul ki neovascularizáció, általában napokkal, vagy hetekkel a kezelés után. Az újonnan képződő erek jellemzően 3-12 hónap alatt terápia nélkül is felszívódnak, de lézer vagy IPL kezelés is megfontolandó a kezelésükre (1).

f. Csomók, granulomatosus reakciók, korai- és késői immunreakciók

Bizonyos fokú idegentest reakció nemcsak természetes, hanem kívánatos is a hyaluronsav pozitív kötőszövet stimuláló hatása céljából, azonban az immunrendszer inadekvát stimulációja, folyamatos makrofág stimulációval granuloma képződéséhez és fibrózishoz vezethet.

A súlyos granulomatosus reakciók kialakulásának hátterre nem teljesen tisztázott, de az egyén immunrendszerével



5. ábra

Laikus injektor által beadott ismeretlen eredetű hyaluronsav után kialakult fájdalommentlen fehéresen áttűnő nodulusok



6. ábra

Hyaluronsav kezelés után 12 hónappal fájdalmas oedema és kemény tapintatú csomók az ajakban

szorosan összefüggésben hozható. Kialakulását magyarázhatja, hogy a különböző lánchosszúságú hyaluronsav komponensek különbözőképpen aktiválják a makrofágokat, de genetikai hátteret is feltételeznek ezen reakciók megjelenésében. Egyes infekciók (influenza vagy gastroenteritis) szintén késői immunreakciót tudnak beindítani, az interferon kezelés (pl. hepatitis C vírus [HCV] terápia) szintén granulomatosus folyamatokat indíthat a töltőanyag beadási helyén.

Megkülönböztetünk hideg/nem-gyulladásos és meleg/gyulladásos, infekzív csomókat. Kialakulásuk idejét tekintve lehetnek korai és késői szövödmények is (9).

A hideg, azaz a nem gyulladásos eredetű csomók jellemzően fehérek, fájdalommentesek és általában a túlzott mennyiségben vagy túl felszínesen beinjektált töltőanyag következményei. Enyhe esetekben a csomó masszázsa illetve pungálása is elegendő lehet, de súlyosabb esetekben hyaluronidáz alkalmazása javasolt (9) (5. ábra).

Ezzel szemben a gyulladásos csomó meleg tapintatú, a bőr felette erythemas, fájdalmas, nem könnyen demarkálható, kezelése a korábban leírt infekciós szövödményekhez hasonlóan a kombinált antibiotikum terápia (9, 21), kiegészítve szükség esetén a nodulus incíziójával, tisztításával és lokális antiszeptikumok használatával, esetlegesen szisztémás kortikoszteroid terápiával (21).

A késői szövödményként jelentkező nodulusok, vagy granulomák általában hónapok, évek után jelentkeznek és hátterükben késői típusú, T-sejtes immunmediált reakció áll a hyaluronsavval szemben (9) (6. ábra).

Hamilton és tsai. egy 433 beteget felölelő tanulmányban a NASHA (nonanimal-stabilized hyaluronic acid – nem állati eredetű stabilizált hyaluronsav) immunogenitását vizsgálták: a szérum anti-NASHA IgE és IgG megjelenését nézték immunoassay és intradermalis bőr teszt segítségével a beadás napján és az azt követő 24. héten – bőr biopsziával megerősítve. IgE szenzitivizáció egy esetben sem igazolódott, a páciensek 91.8%-a IgG anti-NASHA negatív, míg 7.8%-a eredményesen pozitív volt, az IgG szint nem változott a 24 hét alatt. Az elvégzett intradermalis tesztek és bőr biopsziák sem IV., sem I. típusú hyperszenzitivitást nem igazoltak, tehát sem allergén, sem immunogén tulajdonsága nem volt a készítménynek (37). Immunreakciós incidenciáját tekintve egy 4

éves retrospektív vizsgálatban 0,6-0,8 %-ot írtak le. Idegtest granuloma 0.01-1%-ban fordult elő. Rizikófaktorok számíthatók a páciens oldaláról, ha autoimmun betegség áll fent, mint rheumatóid arthritis, atópiás bőrbetegségek, immunmoduláns, kortikoszteroid, citotoxikus vagy hematológiai terápia alatt áll - ezért számíthatnak ezek az állapotok a hyaluronsavas kezelés relatív kontraindikációjának. Triggerként szerepelhet a reakció kiváltásában nikkkel érzékenység esetén maga a tű, esetleges HA fragmentumok, vagy előző töltésekből a szövetekben maradt anyag maradványok (38).

A késői típusú allergiás reakciók akár 1-2 nappal a kezelés után jelentkezhetnek, de van, hogy hónapokkal később alakulnak ki. Kezelésükben a rövid ideig adott per os kortikoszteroidok mellett a hyaluronidáz enzim bontás jön szóba.

A késői megjelenésű hideg nodulosok, leggyakrabban a hyaluronsav migrációja, illetve nem megfelelő helyre történő bejuttatása következtében alakulnak ki. Megoldás lehet a mechanikai elmozdításuk és diffúziójuk fiziológiás sóval, vagy lidokainnal. A késő megjelenésű meleg nodulosok antibiotikummal kezelendők, legalább két hétig, lehetőség szerint kombinációban, ha így nem történik szignifikáns javulás, hyaluronidáz alkalmazása válik szükségessé (1).

g. Vascularis események, ischemia, nekrosis, arteria retinae oclusio

A vascularis oclusiók, relatív ritka, de veszélyes és azonnali beavatkozást igénylő szövödmények. Két módon alakulhat ki oclusio, egyrészt a filler injekció után, az extravascularis szövetek nyomást gyakorolhatnak az érre, másrészt lehetséges közvetlenül az injekció intravascularis térbe jutásakor, aminek során a hyaluronsav embólust képez (9, 22). Ezen szövödmények incidenciája gyakoribb, mint gondolnánk, egy internetes kutatás szerint 52, kifejezetten tapasztalt töltőanyag felhasználóból 62%-uk jelentette már legalább egyszer az intravascularis injekció adását (9). A kezelt régiók pontos anatómia ismerete elengedhetetlen, de még ennek birtokában is előfordulhatnak váratlan események. Különös körülményekkel kezelendők az ún. „veszély” zónák (danger zones), ahol a legnagyobb a vascularis oclusio és a nekrosis valószínűsége, gazdag érzettségükre, vagy éppen a kollaterális hálózat hiányára. Ezek a glabella, a centrális homlok, a perinasális rész, a nasolabialis rész és az ajkak, de gyakorlatilag bármely anatómiai terület. A neovascularizáció és a hegek miatt egyes műtétek után – pl. orr rekonstrukció, a vascularis szövödmények esélye fokozottabb (39).

A sérülésnek kitett erek az *arteria supralabialis* és *infralabialis*, *arteria angularis*, *arteria dorsalis nasalis*, *arteria infra* és *supraorbitalis*, *arteria temporalis superficialis*, *arteria ophthalmica*, és az *arteria facialis*.

Ezen szövödmények időben történő felismerése nélkülözhetetlen a sikeres megoldásukhoz. A bőr azonnali fehér elszíneződése, majd halvány hálószerű livid erythema kialakulása, erős fájdalommal, vagy anélkül, általában másodpercekkel vagy órákkal az injekció beadását követően jelentkezik (22).

Az artériák elzáródása sokkal kellemetlenebb, mint a vénáké. Tünet a hirtelen intenzív fájdalom, és a terület elfe-



7. ábra

Kanüllel történt magas viszkozitású hyaluronsav kezelés után másnapra jelentkező kompressziós tünetek

héredése. Az elzáródás után akár órákkal már láthatóvá válik a Felület lilás elszíneződése, bevérezésekkel. Apró vesiculák, vagy steril pustulák is kialakulhatnak az elzárt ér által el nem látott bőrfelületen (7. ábra). Az elhanyagolt, nem kezelt elzáródás legtöbbször nekrotizhoz vezet, főleg a rossz kollaterális hálózattal bíró területeken. A korai tünetek differenciál diagnózisában az egyszerű haematoma illetve a *herpes simplex* akár *herpes zoster* mellett a kontaktallergia és pyogen infekció is felmerülhet, de a pontos anamnézis és a szubjektív panaszok mindenképpen fel kell, hogy vessék a vascularis esemény lehetőségét (22) (8.a, b ábra).

Pulmonológiai szövödményként nem-thrombotikus eredetű pulmonáris emboliát illetve diffúz alveoláris haemorrhagiát közöltek le egy-egy esetben, hyaluronsav véletlenszerű érbe történő fecskendezése, intra-artikuláris kezelés, vagy vagina rejuvenáció kapcsán. Respiratorikus tünetek kialakulása esetén az anamnézisben szereplő hyaluronsavas injekció oki szerepe is feltételezhető (40).

Az egyik legrettegettebb szövödmény az arteria carotis interna felé retrográd történő a. centralis retinae oclusió.

2015-ig összesen 98 esetben jelentettek azonnali egyoldali látótérkiesést, illetve vakságot a töltőanyag beadását követően (41). A retina artériájának oclusiója a hyaluronsav retrográd áramlásának következtében alakul ki. Irodalmi adatok szerint leggyakrabban a glabella (38.8%), az orr (25.5%), a nasolabialis redő (13.3%) és a homlok (12.2%) töltésekor fordulhat elő (1). Ilyenkor az *arteria ophthalmica* vagy *arteria centralis retinae* elzáródása a supratrochleáris vagy supraorbitális artériák felől történik, vagy az anguláris és a nasális artéria anasztomózisán következik be (22, 42). Fő tünete néhány másodperccel az injektálás után a látásvesztés, vagy látásromlás az érintett szemben, melyhez jellemzően nem társul fájdalom. Egyes esetekben kísérheti fájdalom, fejfájás (43, 44, 45, 46). A látásvesztés észlelése esetén azonnal meg kell kezdeni a beavatkozást,



8.a ábra

Glabellaráncok hyaluronsavas injektálása után 1 órával később kialakuló fájdalmas elszíneződés és hólyagok – az injektor nem ismerte fel az artériás elzáródást



8.b ábra

2 hónappal a kezelés után, ellátásra jelentkező beteg homlokán, a nekrosis területén heg

mert a folyamat 60-90 perc múlva már irreverzibilissé válik (47). Minden, az eddigi szakirodalomban leírt kezelési próbálkozás inkább a szerzők tapasztalatait írja le, és valódi terápiás eredményük kérdéses. Mindannyian kihangsúlyozzák a mielőbbi – 90 percen belüli - szemészeti ellátást, és a retrobulbáris hyaluronidáz beadását, amely azonban csak képzett szakemberek által elvégezhető eljárás. Az azonnali hospitalizációig a páciens lefektetése, majd zárt szemhéjon keresztül oculáris nyomás és felengedés, 0.5% timolol szemcsepp, acetazolamid tabletták, sublingvális nitroglicerinnel, iv. 20% mannitollal. A szemnyomás csökkentése érdekében az elülső szemcsarnok paracentesis is szóba jöhet (3, 48). További terápiás lehetőség a perifériás ischaemia kivédésére vénás prostaglandin E1 (PGE1), pentoxifyllin, alacsony molekulású heparin (low molecular weight heparins - LMWH) és hiperbárikus oxigén és vérlemezékben gazdag plazma (platelet rich plasma – PRP) kezelés javasolt (bár ezen kezelések terápiás hatása nem egyértelmű) (3, 48).

Mivel az *arteria ophthalmica* a Willis-körrel kommunikál ezért embolizáció esetén intracerebrális infarktus is előfordulhat, következményes eszméletvesztéssel, és vertigoval (48).

A vasculáris történések felismerésének pillanatában már nem teljesen reverzibilis a folyamat, hegek, fekélyek, hyperpigmentáció maradhat. A vasculáris szövődményeket tehát jobb



9 ábra

Pozitív aspirációs teszt a temporális veszélyzónában

megelőzni, mint kezelni (22). A megelőzéshez szükséges legfontosabb szabályok: türelvő bólus injekció beadása előtt 10 másodpercig tartó aspiráció szükséges (9. ábra), javasolt kisebb volumenek beadása és a szöveti reakciók folyamatos monitorozása a veszély zónák területén. A bőr összecsiszolásával növelhetjük az artériák feletti területet, ill. a supratrochleáris artéria eredésének manuális occlusiója szintén segíthet. A tompa végű kanül technika biztonságosnak tekinthető, de fontos figyelembe venni, hogy a nagyon vékony, (27G, 30G) kanülok szintén tűként viselkedhetnek – főleg agresszív technika mellett – illetve másodlagos érkompresszió itt is előfordulhat nagyobb mennyiségek beadásánál. Legbiztonságosabbnak a lineáris retrogád technika tűnik, ennek használata csökkenti a vasculáris események rizikóját (9).

Az injektálás közben jelzett hirtelen éles fájdalmat minden esetben komolyan kell venni és nem szabad a tű által normálisan okozott diszkomfortnak tekinteni (22).

Vasculáris elzáródás észlelése esetén azonnal fel kell függeszteni az injektálást, és ha lehetséges aspirálni az anyagot. A következő lépés az intenzív masszázs, a meleg alkalmazása a területre (49). Az erek dilatációja adrenalin nélküli lidokain infiltrációjával is megkísérrelhető, a nitroglicerinnel paszta gyakorlati hasznát állatkísérletek nem igazolják, ezért használata a továbbiakban nem ajánlott.

A kezelési stratégia kulcsfontosságú a hyaluronidáz enzim mielőbbi használata, az elzáródást okozó anyag mielőbbi megsemmisítésére (22). Intravasculáris elzáródás esetén 300 IU hyaluronidáz javasolt, az egész érintett ischaemiás területet érintve, óránként ismételve egészen a látható javulásig. Az egyszeri beadott dózis 1500 U-ig emelhető (32, 33, 50). A hyaluronidáz a kezelés után másnap és harmadnap is meg kell ismételni. Acetylsalicilsav vagy heparin is javíthatja az állapotot, antiinflammatorikus és thrombocytá aggregáció gátlásának köszönhetően. Bőrnekrosis esetén lokális sebtoilette, orális antibiotikum terápiával kiegészítve (22).

h, A szubjektivitás, mint szövődmény – a testkép zavar

Bár szövődményként orvosi szempontból semmiképpen nem tekinthető, mégis az érintett páciensek – és az ellátó orvosok – számára legalább olyan terhet ró a testkép zavar. A Body Dysmorphic Disorder (BDD) egy pszichiátriai rendellenesség, amelynél a páciens egy valós minimális, vagy kép-

zeletbeli testi defektust hatványozottan szorongással él meg. A BDD páciensek nagy része ezeket a „defektusokat” esztétikai beavatkozásokkal kívánja orvosoltatni, a pszichátriai kezelés helyett. Értelemszerűen az esztétikai profilú rendelések patientúrája között nagy számmal vannak jelen a BDD problémával küzdők. A nemzetközi tanulmányok 3.2-16.6% közé teszik a BDD arányát az esztétikai ill. plasztikai sebészetben részesülők között (51).

Mivel a BDD szindróma nem mindig egyértelmű a páciens kezelése előtt, érdemes azokra a jelekre figyelni az anamnézisben, amelyek erre utalhatnak. Ilyen pl. a „surgiholizmus”, azaz a többszöri műtéti beavatkozás akár ugyanazon a testrészen, a nem látható elváltozások drasztikusként való feltüntetése, a mindennapi életet korlátozó minimális elváltozások (napokig nem hagyja el a szobát), a nem reális elvárások, a „probléma-váltás” a megoldott defektus ellátása után, illetve ha a páciens feltételezi, hogy a megfelelő kezelést az előző orvosnál nem kapta meg (51).

A kezelő orvos számára fontos felismerni ezeket a pácienseket, ugyanis a szakirodalom adatai alapján nagyon alacsony az elégedettségi rátájuk, illetve általában újabb-és- újabb „defektust” fedeznek fel magukon. E mellett jelentős az orvos ellen irányuló erőszakos cselekedetek és a jogi útra vitt esetek száma, ezért a BDD szindróma az esztétikai beavatkozások kontraindikációi közé sorolt (51).

Összefoglalás

A töltőanyagok használata rendkívüli mértékben emelkedik, népszerűségét hatékonyságának és viszonylagos biztonságosságának köszönheti. De mint összefoglalónkból látszik, míg magával a hyaluronsavval immunogenitás és tolerálhatóság szempontjából nincs kiemelkedő probléma, beadási technikája számtalan veszélyt és lehetséges szövődményt hordoz magában, amelyeknek rendkívül fontos az időben történő felismerése és a kezelése. Mint mindenhol, itt is legfontosabb a prevenció, aminek alappillére, a töltőanyaggal, hyaluronsavval dolgozó orvos maximális anatómiai ismerete a kezelt régiókban, valamint az optimális beadási technika megválasztása, és a szövődmények időben történő felismerése és korrekt ellátása. A szövődmények differenciál diagnosztikája és ellátása multidiszciplináris feladat és mindenképpen túlmutat a privát ellátáson, ezért ezek protokolljának kidolgozása - tekintve a kezelések népszerűségét és a sokszor laikusok által végzett beavatkozások kiszámíthatatlanságát – mindenképpen szükséges.

IRODALOM

1. *Urdiales-Galvez F., Delgado N.E., Figueiredo V. és mtsai.*: Treatment of Soft Tissue Filler Complications. Expert Consensus Recommendations. *Aesth Plast Surg* (2018) 42, 498–510
2. *Small R., Hoang D.*: Dermal Filler Procedures (2012) ISBN 978-1-60913-148-7
3. *De Boule K., Heydenrych I.*: Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol* (2015) 8, 205–214
4. *Ferneini EM, Ferneini AM.*: An overview of vascular adverse

- events associated with facial soft tissue fillers: recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* (2016) 74 (8), 1630–1636
5. *Chiang Y. Z., Pierone G., Al-Niaimi F.*: Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) <https://doi.org/10.1111/jdv.13977>
6. *Theda C. Kontis, Victor G. Lacombe*: Cosmetic Injection Techniques (2013) ISBN 978-1604067125
7. The Royal Australasian College of Surgeons, Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical, Permanent and Semi-Permanent Dermal Fillers ASERNIP-S REPORT NO. 55 (2009)
8. <https://www.restylane.com/en/facial-ageing-process>
9. *Sattler G., Sommer B.*: Bildatlas der ästhetischen Augmentationsverfahren mit Fillern (2010) ISBN 978-3-940698-16-2
10. *Cavallini M., Molinari P.*: Managing errors and complications in aesthetic medicine (2016) ISBN 978-88-97986-19-5
11. *Minkis K., Whittington A., Alam M.*: Dermatologic surgery emergencies, Complications caused by occlusion and blood pressure. *J Am Acad Dermatol.* (2016) 75(2), 243-62. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.013.
12. *Funt D., Pavicic T.*: Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches (2015) *Plast Surg Nurs* 35, 13–32
13. *Funt D. K.*: Avoiding malar edema during midface/cheek augmentation with dermal fillers. *J Clin Aesthet Dermatol* (2011) 4(12), 32–36
14. *Van Dyke S., Hays GP., Caglia AE. és mtsai.*: Severe acute local reactions to a hyaluronic acid-derived dermal filler. *J Clin Aesthet Dermatol* (2010) 3(5), 32–35
15. *Geisler D., Shumer S., Elson M. L.*: Delayed hypersensitivity reaction to Restylane. *Cosmet. Dermatol* (2007) 20(12), 784–786
16. *Taylor S. C., Burgess C. M., Callender V. D.*: Safety of nonanimal stabilized hyaluronic acid dermal fillers in patients with skin of color: a randomized, evaluator-blinded comparative trial. *Dermatol Surg* (2009) 35(2), 1653–1660
17. *Heath C. R., Taylor S. C.*: Fillers in the skin of color population. *J Drugs Dermatol* (2011) 10(5), 494–498
18. *King M., Bassett S., Davies E. és mtsai.*: Management of Delayed Onset Nodules. *J Clin Aesthet Dermatol* (2016) 9(11), E1–E5. PMID: 28210391
19. *Fitzgerald R., Bertucci V., Sykes J. M. és mtsai.*: Adverse reactions to injectable fillers. *Facial Plast Surg* (2016) 32(5), 532–555
20. *Lin W., Xiaoming L., Xingling J. és mtsai.*: Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment of granulomatous hyaluronic acid reaction. *Journal of Cosmetic Dermatology* (2017) 17, 6
21. *Signorini M., Liew S., Sundaram H. és mtsai.*: Global aesthetics consensus group. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers-evidence and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* (2016) 137(6), 961e–971e
22. *Cohen J. L., Biesman B. S., Dayan S. H. és mtsai.*: Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations. *Aesthet Surg J* (2015) 35(7), 844–849
23. *Park S. W., Woos S. J., Park K. H. és mtsai.*: Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. *Am J Ophthalmol* (2012) 154(4), 653–662
24. *Snozzi P., Jani A. J. van Loghem*: Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers—an Algorithm-based Approach (2018) 6(12), e2061
25. *Beleznyay K., Carruthers J. D., Humphrey S. és mtsai.*: Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature. *Dermatol Surg* (2015) 41(10), 1097–1117
26. *Loh K. T., Chua J. J., Lee H. M. és mtsai.*: Prevention and management of vision loss relating to facial filler injections. *Singap Med J* (2016) 57(8), 438–443
27. *Carruthers J. D., Fagien S., Rohrich R. J. és mtsai.*: Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plast Reconstr Surg* (2014) 134(6), 1197–1201
28. *Fidalgo J., Deglesne P. A., Arroyo R. és mtsai.*: Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluron-

- ic acid hydrogels by LC–MS analysis. *Med Devices* (2018) *15*(11), 367–376.
29. *M. de Maio, Swift A., Signorini M., és mtsai.*: Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: focus on the upper face. *Plastic and reconstructive surgery* (2017) *140*(2), 265–276
 30. *Hayreh S. S., Zimmerman M. B.*: Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol* (2005) *140*(3), 376–391
 31. American Society for Aesthetic Plastic Surgery Cosmetic surgery national data bank statistics (2012) Available from: <http://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-2011-Stats.pdf>.
 32. *Carruthers J., Fagien S. és mtsai.*: Retro or peribulbar injection techniques to reverse visual loss after filler injections. *Dermatol Surg* (2015) *41*(1), S354–7
 33. *DeLorenzi C.*: Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J.* (2013) *33*(4), 561–75
 34. *Cavallini M., Antonioli B. és mtsai.*: Hyaluronidases for treating complications by hyaluronic acid dermal fillers: evaluation of the effects on cell cultures and human skin. *European Journal of Plastic Surgery* (2013) *36*(8), 477–484
 35. *DeLorenzi C.*: Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J.* (2014) *1*;34(4), 584–600
 36. *Greg J. G., Phillip B., Michael R.*: A comparison of the efficacy, safety, and longevity of two different hyaluronic acid dermal fillers in the treatment of severe nasolabial folds: a multicenter, prospective, randomized, controlled, single-blind, within-subject study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* (2011) *4*, 197–205
 37. *Townshend A.*: Blindness After Facial Injection. *Journal of clinical and aesthetic dermatology* (2016) *9*, 12
 38. *Redaelli A., Braccini F.*: *Facial Aging* (2018) ISBN-13: 978-8890503399
 39. *Martin P.*: Wound Healing-aming for perfect skin regeneration. *Science April* (1997) *276*, 530975–81
 40. *Han S. W., Park M. J., Lee S. H.*: Hyaluronic acid – induced diffuse alveolar haemorrhage: unknown complication induced by a well known injectable agent. *Annals of Translational Medicine* (2019) *1*, 7–13.
 41. *Urdiales-Galvez F., Delgado N. E., Figueiredo V. és mtsai.*: Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesth Plast Surg* (2018) *42*, 498–510
 42. *Shaw R. B. Jr. és mtsai.*: Aging of the facial skeleton: aesthetic implications and rejuvenation strategies. *Plast Reconstr Surg.* (2011) *127*(1), 374–83.
 43. *Kahn D. M., Shaw R. B.*: Overview of current thoughts on facial volume and aging. *Facial Plast Surg* (2010) *26*(5), 350–5
 44. *Landau M.*: Hyaluronidase caveats in treating filler complications. *Dermatol Surg* (2015) *41*, 347–353.
 45. *Funt D., Pavicic T.*: Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (2013) *6*, 295–316
 46. *Rzany B., DeLorenzi C.*: Understanding, avoiding, and managing severe filler complications. *Plast Reconstr Surg* (2015) *136*(5), 196S–203S
 47. *De Bouille K., Heydenrych I.*: Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol* (2015) *8*, 205–214
 48. *Prado G., Rodrigez-Feliz J.*: Ocular pain and impending blindness during facial cosmetic injections: Is your office prepared? *Aesth Plast Surg* (2017) *41*, 199–203
 49. *Hamilton R. G., D'Ambli, Strobos J. és mtsai.*: Immunogenicity Studies of Cosmetically administered nonanimal-stabilized hyaluronic acid particles. *Dermatol Surg* (2007) *33*(2), 176–185
 50. *Christiansen D., Stebbins W.*: A guide to safety in dermatologic cosmetic procedures: avoidance and management of common pitfalls and perils. *Curr Derm Rep* (2013) *2*, 125–134
 51. *Crerand C., Menard W., A. Phillips K. A.*: Surgical and Minimally Invasive Cosmetic Procedures among Persons with Body Dysmorphic Disorder. *Ann Plast Surg* (2010) *65*(1), 11–16.

Érkezett: 2019. 05. 06.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 15.

In Memoriam Stephen I. Katz, MD, PhD

1941. január 26. – 2018. december 20.



New Yorkban (Brooklyn) született, és Bethesdában nőtt fel. Belgyógyászati és bőrgyógyászati képzés birtokában, angliai immunológiai kutatásait követően szerzett PhD-t. 1974-ben vezető kutatóként került a National Institute of Health (NIH) bőrgyógyászati kutatólaboratóriumába (Dermatology Branch, National Cancer Institute), ahol a bőr immunológiája témában átfogó tudományos programot indított. 1980-tól a Branch igazgatója, és már a bőrgyógyászati immunológia nemzetközileg elismert vezető kutatója. 1995-től haláláig igazgatója az NIH-ban a National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) intézetének, mely az USA-ban a medicina, a klinikai és kutatói aktivitások egyik fő irányítója.

Klinikánkról magam 1991-94 között Fogarty ösztöndíjas, majd visiting scientist, *Sárdy Miklós*, a Klinika jelenlegi igazgatója 2005-2007 között szintén Fogarty ösztöndíjasként kutatott az USA ezen kiemelt, központi klinikai és tudományos intézetében. Mindkettőnk további életútját jelentősen meghatározták az NIH-ban töltött évek, mely után rögtön, illetve évek kihagyásával tértünk haza, a Semmelweis Egyetemre.

Dr. Katz a Branch ösztöndíjasainak aktivitását az NIH-ben végzett kutatásuk után is követte. Szakmai és baráti látogatásai során megismerkedett a magyar bőrgyógyászokkal, munkájukkal és az MDT vezetőségével.

Horváth Attila professzor úr szervezésében 1998-ban zajlott a Semmelweis Egyetemen a Masters of Dermatology konferencia. Ő elnökölte 2004-ben az EADV tavaszi szimpóziumát, mely rendezvényeknek *dr. Stephen Katz* meghívott előadója volt és kettejük között baráti kapcsolat szövődött.

A 2009-ben Budapesten, a Semmelweis Egyetemen rendezett ESDR kongresszus során a Kelet-Európai Szekció ülésén rendkívül dinamikus és motiváló előadásában követke-

zőképpen fogalmazta meg a bőrgyógyászati szakma legfontosabb közös céljait és kihívásait. Döntő a diagnosztika javítása, a terápiák fejlesztése, a prevenció, az információ terjesztés, és a jövő generáció oktatása. A végső, talán nem is távoli cél pedig, hogy egy napon a krónikus bőrgyógyászati kórképek gyógyítása is megvalósuljon. A szakma vezető kutató újságjában külön is foglalkozik a kelet-európai bőrgyógyászok szerepével: hogyan segíthetik e célok elérését, a szükséges kompetíció, koordináció és kollaboráció megteremtésével. Arra a kérdésre, hogy a limitált forrásokkal és a jelen szakmai szervezethez van-e remény a kelet-európai országokban, hogy elérjék ezeket a célokat, minden kérdésére határozottan igen a válasza (*Kárpáti S, Katz, SI, J Invest Dermatol.* 2010 Jun;130(6):1475-7. Common goals and challenges in dermatological research in Eastern Europe).

Szerepe a nemzetközi bőrgyógyászat összefogásában és baráti, támogató aktivitása egyedülálló volt. A Magyar Dermatológiai Társulat a tiszteletbeli tagságot és a Társulat legmagasabb kitüntetését, a Nékám Medalliont, a Semmelweis Egyetem legmagasabb elismeréséül a Doctor Honoris Causa címet adományozta részére. Hirtelen és vártalan halála nagy vesztesége a bőrgyógyászatnak hazájában, itthon és az egész világon.

Munkatársai és tanítványai kezdeményezésére a nemzetközi bőrgyógyászati kutatótársaságok (SID, ESDR, JSID, ISID) *dr. Stephen Katz* emlékére minden évben nevével jelzett előadás és díj kiadását tervezik (Stephen Katz Lecture), melyet egy fiatal, de már nem kezdő kutató nyerhet el. A négy kutatótársaság évente felváltva adományozná ezt a kitüntetést.

Dr. Kárpáti Sarolta
egyetemi tanár

A Nékám Alapítvány 2018. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

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

2018. évben a Bőrklubon betegellátáshoz szükséges orvosi műszereket, eszközöket, reagenseket, nyomtatókat, festékkazettákat vásároltunk. Pályázatokból és adományokból támogattuk a „125 éves Bőrklub” rendezvénysorozatot: továbbképzés, ismeretterjesztő előadások – fiataloknak is –, kiállítások, emlékkönyv, emlékpad. Fiatal orvosok külföldi tanulmányútját támogattuk, PhD hallgató kutatómunkáját finanszíroztuk.

2018. évi eredmény (adatok e Ft-ban)

Közhasznú tevékenység bevétele:	24870
Közhasznú tevékenység ráfordításai:	24424

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

az Alapítvány kuratóriuma

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

Az Alapítvány a befolyt összeget (2018. évben **576.161 Ft**, amely a 2017. évi SZJA 1%-a) az alapító okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordítja:

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

az Alapítvány kuratóriuma

KÖNYVISMERTETÉS

Anton C de Groot

Fragrances and essential oils

Monographs in Contact Allergy Volume 2

CRC Press Taylor-Francis Group Boca Raton-London-New York 2019

ISBN 13:978-0-367-14980-2

Az illatanyagok a környezet leggyakoribb allergénjei. Egyetlen allergénről, allergén csoportról sem állíthatjuk ilyen biztosan azt a halmozott napi gyakoriságú érintkezést, mely kiterjed az egyéni tisztálkodó-, tisztítószeres, a háztartási szerek és nem utolsósorban a kozmetikumok használatára. Az illatanyagok Fragrance mix I-el nevezett csoportja kiváltotta szenzibilizáció az általános felnőtt populációban 3,5% gyakorisággal igazolható. E mellett az általános felnőtt populáció 4,4%-a egyéb, illatanyagra bizonyítottan szenzitív. Bőrgyógyászati betegségeken végzett tesztek szerint az illat szenzibilizáció a vizsgált betegek közel 1/3-ában igazolható.

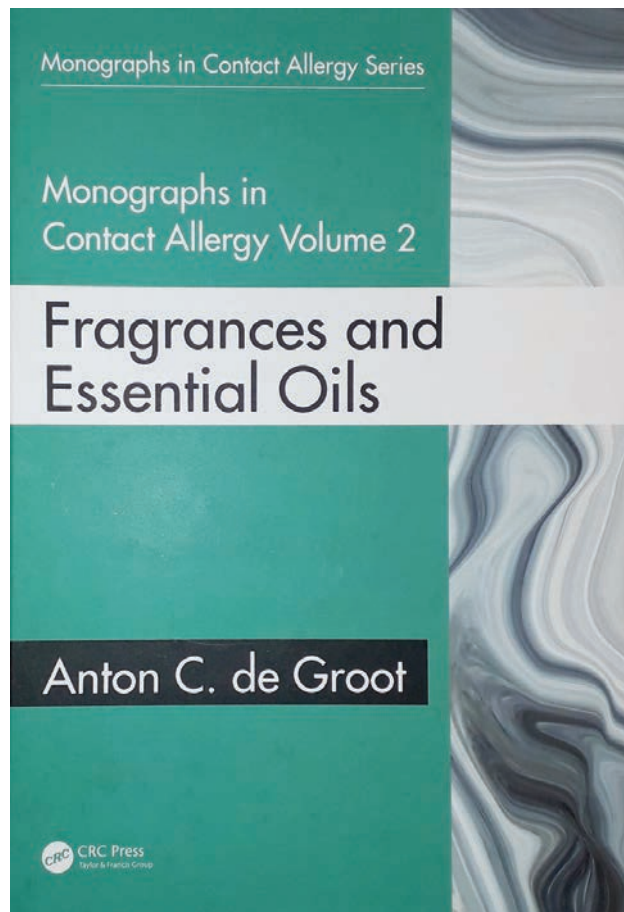
Az ismertek mellett a szakirodalom hétről hétre új illat allergének, azok provokálta klinikai tünetekről számol be. Anton C de Groot 945 oldalas monográfiája egyedülként foglalja össze az ismert 165 illat kemikália és extraktum, valamint 79 esszenciális olaj tulajdonságait. Megadja az egyes allergének azonosításához szükséges adatokat (INCI), a kémiai (IUPAC) nevet, szinonimákat, CAS regisztrációs számot, az European Community számát, a molekuláris és strukturális jellemzőket, továbbá a felhasználásra vonatkozó nemzetközi szabályokat (köztük az IFRA 2019-es standardját), valamint az egyes allergénekre megalkotott EU szabályozásokat és ajánlásokat.

Az allergéneként megjelölt elérhetőség, az epicutan próbák elvégzéséhez ad nagy segítséget. Ezen adatok kiegészülnek az egyes allergén szenzibilizációs jellemzőivel, penetrációs tulajdonságával, a keresztreakciók, valamint a leggyakoribb provokált klinikai tünetek felsorolásával, hangsúlyozva a kontakt, foto kontakt, az azonnali és a szisztémás reakciókat is. Külön fejezet foglalkozik az egyéb nem ekzematikus contact reakciókkal (pl. *pigmented cosmetic dermatitis*, *oral lichen planus*, *psoriasis*). A szerző különös körültekintéssel kezeli a szakembereknek is nagy fejtörést okozó irritatív reakciókat.

A. C. de Groot szerint diagnosztikus értékelésként, illatallergia vizsgálatára bőrteszt kivitelezésénél szűrőtesztként a Fragrance mix I, Fragrance mix II, a *Mynoxylon pereirae* (perubalsam) és kolofonium az ajánlott, természetesen az egyes, az anamnézis megkívánta allergének kiegészítésével.

Az egyes allergének lexikon szerű felsorolása az allergének kémiai jellemzőit, az aktuális irodalommal alátámasztott szenzibilizációs tulajdonságait, a tesztre vonatkozó speciális javaslatokat, valamint az expozíció lehetőségeit tartalmazza. Az esszenciális olajok ismertetésénél az összetevő allergének százalékos megoszlását is megtalálhatjuk.

A könyv adta információk nem kizárólag a dermatológusokat érintik, hanem az illatanyagok számos egyéb expozíciós lehetőségeit tekintve (per os, airborn, inhalatív stb.), egyéb szakmák művelőit is. Ezt



bizonyítja, hogy a szerző az egyes allergének esetében milyen nagy jelentőséget tulajdonít a respiratórikus mellékhatások kialakulásának. A könyv ismeretanyaga a kozmetikai iparban dolgozó nem medicinális kör, a kozmetikai ipar, valamint a kozmetikumok piaca számára is számos értékes adatot nyújt.

A könyv megjelenésével ismét precíz lexikális adok birtokába jutottunk, melyek ismerete sajátos korrajzot ad betegeink (és saját magunk) környezetéről, és nem mellesleg a klinikai tüneteket adó allergének újabb és újabb csoportjáról is.

dr. Temesvári Erzsébet

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 Helsinkai deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti.

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

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review 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 nélkül¹**
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, értelem szerűen, 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 egyszerű 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 *köszönetnyilvánítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül *petit* jelzéssel.

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

Hivatkozásminták:

1. *Folyóirat:*

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

2. *Könyv:*

Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.

3. *Internetes megjelenés:*

Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A *táblázatokat, ábrákat* külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és **külön JPG fájl** formátumban is kérjük megküldeni. Az ábraalírás 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 kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

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

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

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

A szerzőktől kérjük, hogy a 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 közzélni.

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

AAD 2019 Summer Meeting

Rendezvény időpontja: 2019.07.25.-28.

Helyszín: New York

Információ: <https://www.aad.org/meetings/summer-meeting>

Clinical and Experimental Dermatology, 2019

Rendezvény időpontja: 2019.08.02.-03.

Helyszín: Chicago

Információ: <https://dermatology.conferenceseries.com/conference-brochure.php>

5CC - 11th 5-Continent-Congress

Rendezvény időpontja: 2019.08.29.-09.01.

Helyszín: Barcelona

Információ: <https://www.5-cc.com/en/home/>

2019 Diversity Champion Workshop of the AAD

Rendezvény időpontja: 2019.09.12.-13.

Helyszín: Chicago

Információ: <https://www.aad.org/meetings/diversity-champion-workshop>

Hands-On: Cosmetics

Rendezvény időpontja: 2019.09.14.-15.

Helyszín: Downers Grove US

Információ: <https://www.aad.org/meetings/hands-on-cosmetics>

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 STI Társaság XXIV. Nagygyűlése és VIII. Venerológiai Továbbképző Tanfolyama

Rendezvény időpontja: 2019.11.07.-09.

Helyszín: 1074 Budapest, Rákóczi út 90., Hotel Hungária City Center

Információ: <https://convention.hu/Rendezveny/Reszletek/STI19/Koszonto>

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>

EADV Training courses for residents 2019

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

Melanoma from A to Z

Rendezvény időpontja: 2019.09.05.-07.

Helyszín: Prága

Pregnancy Dermatology

Rendezvény időpontja: 2019.09.19.-21.

Helyszín: Pozsony

Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2019.09.27.-28.

Helyszín: Bécs

Cutaneous Ultrasound

Rendezvény időpontja: 2019.10.24.-26.

Helyszín: Madrid

STIs & Prostitution

Rendezvény időpontja: 2019.11.08.-09.

Helyszín: Bukarest

EADV Training courses for specialists 2019

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

Visual Literacy

Rendezvény időpontja: 2019.09.05.-07. Helyszín:

London

Melanoma from A to Z

Rendezvény időpontja: 2019.09.05.-07. Helyszín:

Prága

Pregnancy Dermatology

Rendezvény időpontja: 2019.09.19.-21. Helyszín:

Pozsony

Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2019.09.27.-28. Helyszín:

Bécs

Cutaneous Ultrasound

Rendezvény időpontja: 2019.10.24.-26. Helyszín:

Madrid

STIs & Prostitution

Rendezvény időpontja: 2019.11.08.-09. Helyszín:

Bukarest