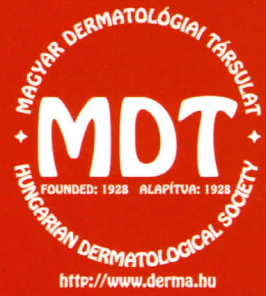


BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

95. ÉVFOLYAM • 2019. • 4. SZÁM



1c ábra

A beteg vállán, hátán különböző stádiumú
ulcusok, környezetükben kisebb nodusokkal



1e ábra

A jobb felkaron lévő lézió közelebbi felvétele

BRUNNER ALEXANDRA DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR., TAMÁSI BÉLA DR.,
MARSCHALKÓ MÁRTA DR., SÁRDY MIKLÓS DR., TÓTH BÉLA DR.

Lues maligna (noduloulceratív szifilisz) HIV-fertőzött betegben

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. 4. szám

<i>Várkonyi Viktória dr.:</i>	
Bevezető	155
<i>Várkonyi Viktória dr.:</i>	
Szexuális úton terjedő betegségek. Diagnosztikai algoritmus	156
<i>Melczér Zsolt dr.:</i>	
HPV-asszociált méhnyakrák-megelőző állapot pontosabb diagnosztizálása új típusú immunfestéssel	164
<i>Csire Márta dr.:</i>	
A humán cytomegalovírus fertőzés klinikai jelentősége, laboratóriumi diagnosztikai lehetőségei	168

KAZUISZTIKA

<i>Brunner Alexandra dr., Bánvölgyi András dr., Tamási Béla dr., Marschalkó Márta dr., Sárdy Miklós dr., Tóth Béla dr.:</i>	
Lues maligna (noduloulceratív szifilisz) HIV-fertőzött betegen	178
<i>Kerner Tünde Zsuzsanna dr., Tamási Béla dr., Tóth Béla dr., Sárdy Miklós dr., Balla Eszter dr.:</i>	
Klasszikus lefolyású lymphogranuloma venereum esete homoszexuális betegen	184
<i>Mihalik Noémi dr., Tóth Béla dr., Sárdy Miklós dr.:</i>	
Tineaként kezelt szifilisz eset tanulságai	187
Könyvismertetés	193

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° 4. 2019.

Viktória Várkonyi:

Introduction 155

Viktória Várkonyi:

The know how of STDs diagnostics 156

Zsolt Melczer:

A new immune-staining procedure for the better diagnosis of HPV-associated cervical precancerous condition 164

Márta Csire:

The clinical significance, laboratory diagnostics possibilities of human cytomegalovirus infection 168

CASE REPORTS

Alexandra Brunner, András Bánvölgyi, Béla Tamási, Márta Marschalkó, Miklós Sárdy, Béla Tóth:

Lues maligna (ulceronodular syphilis) in a patient with HIV infection 178

Tünde Zsuzsanna Kerner, Béla Tamási, Béla Tóth, Miklós Sárdy, Eszter Balla:

Classic lymphogranuloma venereum case of a patient who belongs to the MSM population 184

Noémi Mihalik, Béla Tóth, Miklós Sárdy:

Secunder syphilis treated as tinea 187

Book review 193

Gondolatok a szexuális érintkezéssel közvetített betegségek hazai ellátásáról

Some ideas about the management of sexually transmitted diseases in Hungary

Tisztelt Kollégák!

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2018 novemberében megtartott szerkesztőbizottsági ülésen főszerkesztő asszony javasolta egy STD-vel foglalkozó tematikus szám összeállítását. Mint a Magyar STI Társaság elnöke vállaltam a feladatot.

Engedjék meg, hogy rövid eszmefuttatást végezzek a venerológiai/STD betegek ellátási problémájával kapcsolatban. A jelenlegi helyzet megértése véleményem szerint nélkülözhetetlen a rövid történelmi visszatekintést. Magyarországon 1952 óta egységes szakmai alapelvek mentén hatékonyan működő bőr-nemibeteg gondozó (BNG) hálózat gondoskodott a nemi betegek ellátásáról az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (OBNI) irányítása mellett. Az OBNI nem csak a BNG hálózat szakmai felügyeletét látta el, hanem a hálózatban keletkező statisztikai adatok folyamatos feldolgozása és értékelése, a surveillance rendszer működtetése révén kulcsfontosságú járványügyi feladatok leteleményese is volt. Az OBNI igazgató helyettese, későbbi igazgatója Horváth Attila professzor úr már a '80-as évek elején felismerte, hogy a klasszikus venerológia területét jóval meghaladó STD (napjainkban már STI) fogalomkör bevezetése és meghonosodása hazánkban sem várat sokáig magára. Ennek egyenes következménye lett, hogy a tágabb értelemben vett nemi érintkezéssel közvetített fertőzések ellátása részben átkerült más orvos szakmák, a nőgyógyászat, az urológia, az infektológia területére. Szakmánk eddigi fejlődéstörténete és az általunk végzett klasszikus venerológiai ellátás szigorú elvei alapján azonban nyugodt szívvel állíthatjuk, hogy *mi venerológusok vagyunk a leteleményesei az STD széleskörű művelésének*. Ezt támasztja alá azoknak a nemi gyógyász orvosoknak a tevékenysége is, akik az OBNI-ban már az 1986. évtől a nemi betegek ellátása mellett a tünetmentes HIV-fertőzöttel kapcsolatos teendőket is lelkesen felvállalták, ezzel mintegy megalapozták *1991-ben a valóban országos hatáskörű STD centrum létrejöttét*.

Napjainkban sem vonható kétségbe, hogy egyedül a nemi gyógyászati rendelésben valósulhat meg a) a megfelelő anamnéziszfelvétel, ami kiterjed a fertőződés körülményeire, b) a kenetvizsgálat, amelynek elmulasztása rendkívül fontos információktól fosztja meg a vizsgáló orvost, c) a kon-

taktuskutatás és a partner bevonása a kivizsgálásba, a kezelésbe és a tanácsadásba. A fertőzőforrás-kutatás, mint tudjuk, egyre nehezebb! A korábban jól körülhatárolt „jogositványai” a BNGk-nek ma már csak illúzió. Amire építeni lehet, az az empátia, a szaktudás és meggyőzőkészség!

Az OBNI 2005-ben történő felszámolása után nagy szükség van ma a nemi gyógyászok szakmai és emberi elkötelezettségére és összetartására, hiszen a nemi beteg / szexuális úton terjedő fertőzések ellátó rendszere hazánkban az ezredfordulót követően súlyos vérvesztéseket szenvedett, és ez a kedvezőtlen folyamat napjainkban is folytatódik.

Quo vadis, magyar venerológia? Sok kérdés foglalkoztatja az embert, többek között az, hogy a társszakmák képesek-e átvenni annak terhét, hogy ezen betegek egy része nőgyógyászati és urológiai, esetleg házi orvosi rendeléseken jelenik meg? Vajon a társszakmák kollégái képesek és hajlandók-e elsajátítani és alkalmazni a venerológiai ellátás klasszikus irányelveit, melyek segítségével olyan hatékonyan sikerült annak idején a klasszikus venereás betegségek által okozott járványokat megfékezni? Vajon a társszakmák szakképzési és továbbképzési terveiben kellő súllyal szerepel-e az STD oktatása? Felkészültek-e arra, hogy a szexuális szokásokkal, a rizikós magatartásformákkal kapcsolatos kérdéseket tegyenek föl betegeknek? Képesek-e arra, megbecsülnék az STD kockázatot, és a megfelelő ellátó helyre irányítsák páciensüket?

És mi a helyzet saját házunk táján? Megfelelő-e az oktatás? Hol van a hazai módszertani irányelv? Gördülékeny-e a sokszor akut ellátást igénylő esetek ellátása (pl. gonorrhoeas urethritis!)?

Remélem, hogy a Bőrgyógyászati Szemle ez évi 4. számát érdeklődéssel fogják olvasni.

Szeretném megköszönni *Melczert tanár úrnak*, hogy a közleménye a HPV-méhnyakrák finomabb diagnosztikájában alkalmazható CinTec Plus módszert közérthetően mutatta be. *Csire tanárnő* közleménye a nemi gyógyászkótlól kissé távolabb álló CMV fertőzést taglalja. Minden új ismeretre szükség van a napi munkában. *Brunner Alexandra, Mihalik Noémi* és *Kerner Tünde* esetismertéseit nekem is élmény volt olvasni. Köszönöm szépen a szerzők együttműködését.

*Dr. Várkonyi Viktória
a Magyar STI Társaság elnöke*

Szexuális úton terjedő betegségek. Diagnosztikai algoritmus

The know how of STDs diagnostics

VÁRKONYI VIKTÓRIA DR.
Belvárosi Orvosi Centrum, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A nemi érintkezéssel közvetített fertőzések okozta tünetekkel jelentkező betegeknél a pontos kóroki diagnózis felállítása nélkülözhetetlen a terápia megtervezése szempontjából. Ma már egyértelmű, hogy a hasonló, gyakran azonosnak tűnő tünetek hátterében részben különböző mikrobák okozta infekciók húzódnak meg, részben a betegek által elmondott szubjektív és objektív panaszok a háttérben csendesen megbújó felső genitális traktus érintettségére is utalhatnak.

A XXI. században az orvosok rendelkezésére állnak mindazon mikrobiológiai, szerológiai és non-invazív vizsgálatok, amelyek segítségével az aktuális probléma aetiológiai szempontból jobban megközelíthető. A laboratóriumi diagnosztika mellett azonban gyakran szükséges a különböző társzakkal való konzultáció, tapasztalatcsere. A szerző több, mint három évtizedes tapasztalattal a háta mögött, a klinikai tünetekből és a betegek panaszaiból kiindulva az irodalmi ajánlásokat is figyelembe véve próbálja meg összefoglalni a teljesség igénye nélkül a gyakorlatban hasznosítható ismereteket.

Kulcsszavak:
**STD – urogenitoanalízis fluor –
tünetmentes fertőzések –
szerológiai szűrések**

SUMMARY

For patients with signs and symptoms of sexually transmitted infections it is a must to establish exact etiological diagnosis to give adequate treatment. Nowadays it seems to be obvious that behind very similar symptoms we can find different microbes and objective and subjective complaints mentioned by patients may be due to silent upper genital tract infections.

In the XXI. century physicians are supplied with microbiological, serological and non-invasive technologies, by means of which etiology may be approached more precisely. Besides using laboratory diagnostics it might be necessary to consult with other medical specialists. -Author with more than 30 years experience summarizes practical knowledge based on clinical symptoms and patients complaints with respect to guidelines from literature.

Key words:
**STD – urogenitoanalízis –
asymptomatic infections –
serological screening**

A dermatovenerológia klasszikus felosztásában a nemi betegségek közé soroljuk a syphilit, a gonorrhoeát, a lymphogranuloma venereum-t, az ulcus molle-t és a granuloma inguinale-t. A 70-es évek közepén számos új, elsődlegesen nemi érintkezéssel átvihető kórokozó felfedezése szükségessé tette új fogalomként a szexuálisan terjedő betegségek (STD) fogalmának a bevezetését, amely az Egészségügyi Világszervezet javaslatára 1999-ben újból változott. Széles körben elterjedt a szexuálisan átvihető fertőzések (STI) elnevezés, ami magában foglalja nemcsak a betegségeket, ha-

nem a tünetmentes fertőzéseket is. A tünetmentes fertőzések a transzmisszióban rendkívül fontos szerepet játszanak, mondhatjuk úgy is, hogy ezek a személyek a „láthatatlan, rejtett” járvány motorjai.

Az STD kérdéskörhöz tartozó betegségek a maguk komplexitásában számos szakterületet érintenek. Ebből következik, hogy egyre nagyobb az igény a szakmai konszenzus alapján történő hatékony együttműködések kialakítására. A klinikai tünetek sokszínűsége, a több, mint 30 kórokozó, a folyamatosan fejlődő laboratóriumi diagnosztika, a ren-

Levelező szerző: Várkonyi Viktória dr.
e-mail: varvik@t-online.hu

delkezésre álló terapiás eljárások megkövetelik az STD-vel foglalkozó orvosoktól, hogy igen széleskörű, a társszakmák szakterületére is átnyúló ismeretekkel rendelkezzenek.

A venerológiai-dermatológiai képzés STD szempontjából egyik legfontosabb részét mindazok az ismeretek alkotják, amelyek révén az elődeink által jól kimunkált és napjainkban is alkalmazható ún. *venerológiai szemléletet* sajátítják el a leendő szakorvosok.

Mi teszi ezt a szemléletet speciálissá? A nemi gyógyszerek az urogenitoanalízis tünetekkel (*sebképződés, diszkomfort érzés, fluor stb.*), *disszeminált vagy lokalizált, nem viszkető kiütésekkel* jelentkező betegeket mindaddig „*nemi betegség-re gyanús állapotban lévők*”-nek tekintik, amíg az elvégzett vizsgálatokkal ennek az ellenkezőjét be nem bizonyítják.

Az STD betegek ellátásának számos sarokpontja van. Ismernie kell az egyes kórokozók által előidéztet betegségek természetes lefolyását, a klinikai tünetek sokszínűségét (gyakran hasonló szimptomák különböző kórokozókval), a transzmisszió különböző formáit, a diagnosztikus és a kezelési eljárásokat. Fontos a járványügyi helyzet ismerete is.

Tanácsokat kell adni a veszélyes szexuális magatartás méréselése érdekében. Az STD tüneteivel jelentkező betegek ellátásának az alapja a személyes és intim kérdésekről történő hatékony és nyílt kommunikáció. Ahhoz, hogy a beteg megnyíljon az orvos előtt, biztosítani kell a zavartalan körülményeket is. A négy szemközti kórelőzmény felvétele, a betegre való odafigyelés, a megfelelő „test-beszéd”, a kommunikáció stílusa és tartalma elősegíti a beteg bizalmának megnyerését (1). Előfordulhat olyan szituáció, amikor már a betegek kikérdezésénél és vizsgálatánál szükségünk van gondozónő jelenlétére (nemi betegek). Különösen a nemi betegek és HIV-fertőzöttek ellátásához ismerni kell a hatályos jogszabályokat (1).

Jelen közlemény a teljesség igénye nélkül az STD-betegek ellátásával is foglalkozó kollégáknak kíván segítséget nyújtani. *Az egyes szakterületek mindenkori, hatályos szakmai irányelveinek az ismeretét azonban ez az összeállítás nem helyettesíti!*

A kórelőzmény felvétele

Az anamnézis felvételének legfontosabb szempontjait az 1. táblázat tartalmazza.

A kórelőzmény ilyen részletes felvétele természetesen nem minden esetben sikerül, azonban, ha megismertük a beteg panaszait, akkor már egyszerűbb a célzott kikérdezés.

Mikor gondoljunk szexuális érintkezéssel közvetített fertőzésre (STI) vagy betegségre (STD) (2)? Mi a teendőnk és milyen vizsgálatokat végezzünk el a tünetmentes fertőzöttség gyanúja esetén, vagy a már klinikai tünetekkel jelentkező betegeknél? Hogyan tudjuk a vizsgálatokat a célzott kórokozó(k) keresése szolgálatába állítani? Van-e jelentősége a szexuális identitásnak vagy a szexuális érintkezés kivitelezésének (szexuális praktikáknak)?

A kikérdezés szempontjait, az elvégzendő vizsgálatokat nagyban befolyásolja, hogy gyulladáshoz vezető tünetekkel vagy sebképződéssel jelentkezik-e a beteg. Az is fontos szempont, hogy a páciens csak saját állapotát szeretné felmérni, vagy felmerül, hogy *tünetmentes fertőzőforrás*. Az alábbiakban röviden külön-külön tárgyaljuk a férfiak és nők urogenitoanalízis folyással járó problémáit.

Urethritis tüneteivel jelentkező férfiak vizsgálata

Miért kerül sor a beteg vizsgálatára? A betegnek húgycső folyása van (purulens, mucopurulens), fájdalmas a vizelés vagy húgyúti diszkomfort érzésről panaszok. A beteg lehet tünetmentes *fertőzőforrás* is. Az urethritis diagnózis felállítható, ha a húgycsőből vett kenetben 5 vagy több látómezőben 5 polymorphonuclearis fehérvérsejtet találunk.

Lehetséges kórokozók (3, 4): *N. gonorrhoeae* (Gram negatív diplococcusok intracellulárisan), okozhatja *Chlamydia trachomatis* (csak leukocytákat látunk), *Mycoplasma genitalium*. *Állhat a háttérben Ureaplasma urealyticum* infekció is, azonban ehhez magasabb kórokozó szám igazolása

Milyen panaszai vannak? Mennyi ideje?
Mikor volt az utolsó nemi kapcsolat és annak formája (orális, anális, „klasszikus hüvelyi”, anorális)?
Az állandó partnerrel volt együtt vagy alkalmi kapcsolatot létesített? (Prostituált? Diszkrét kapcsolat?)
Magyar állampolgárral volt-e vagy külföldivel? Ha külföldivel, melyik országban, ill. mely országból származott a partner?
Barrier-típusú védekezést alkalmazott-e? Minden testhelyzetben?
Kapott-e kezelést vagy önkezelést végzett? Ha kezelték, mikor? Meg tudja nevezni a készítményeket?
Volt-e korábban nemi és/vagy egyéb STI okozta betegsége? Volt-e valaha szűrővizsgálata (syphilis és HIV!)?
Intravénás vagy egyéb kábítószer szokott-e használni?
Hány éves korában kezdte el szexuális életét és sok partnere volt-e?

1. táblázat

A kórelőzmény felvételének legfontosabb szempontjai

szükséges. Nem hagyhatjuk figyelmen kívül a *Trichomonas vaginalis* kóroki szerepét sem, bár a férfiaknál extrém ritkán vezet tünetekhez. Vírusok (pl. adenovírus, HSV1,2), ill. különböző uropathogén baktériumok, és adott esetben a háttérben lappangva kialakuló krónikus prostatitis szerepét sem szabad azonban elfelejteni. Utóbbiak inkább dysuriát okoznak.

Urethritis tüneteivel jelentkező férfiak kivizsgálásához ajánlott algoritmus (1. ábra).

Urethritisben szenvedő betegek ellátása

A gonorrhoeas férfi betegek akut ellátást igényelnek és ez a nemi gyógyászok feladata.

A kezelési elveket a nemi gyógyászok ismerik (5). Kötelező a húgycső váladékából készített Gram szerint festett kenet vizsgálata.

A kezelési elvek:

A gonorrhoea biztonságos kezeléséhez *ceftriaxon* injekció szükséges! (6, 7, 8, 9, 10, 11).

A *macrolid* és *quinolon* készítmények adása kankó esetén *szakmai hiba* (12, 13)!

Minden egyes beteget tájékoztatni kell a betegségéről, és a járványügyi rendeletben leírtak betegekre vonatkozó részéről.

Gonorrhoea esetén *kötelező a fertőzőforrás-kutatás*, ez a nemi gyógyászok kompetenciája (5). Kérdés, hogy milyen hatásokkal tudjuk alkalmazni.

Bejelentésre kötelezett betegség (OSZIR).

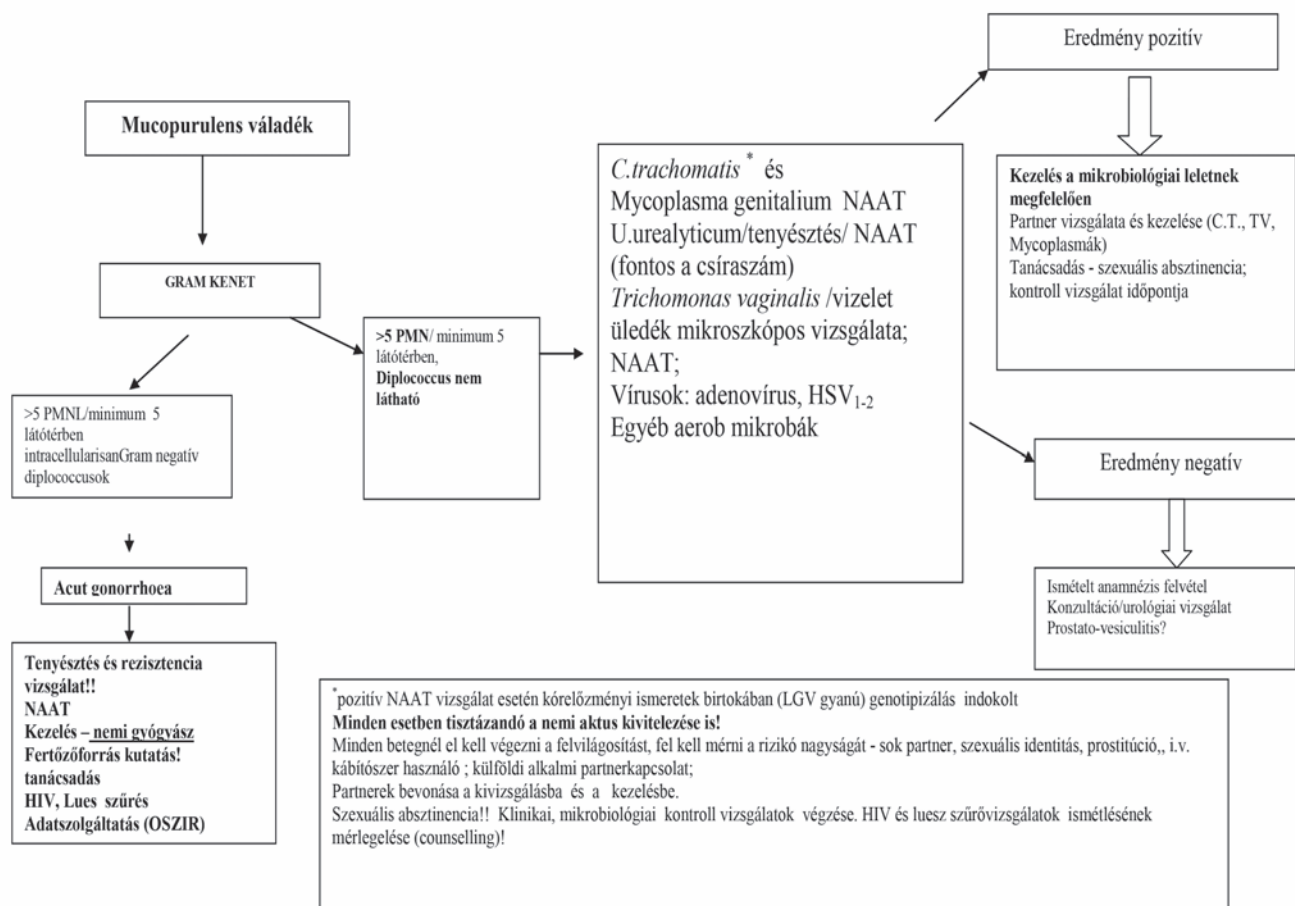
Előzetes tanácsadás után *a beteg beleegyezésével* vérbaj és HIV szűréshez vérvétel ajánlott, ugyanis az irodalmi adatok alapján egyre gyakoribb a co-morbiditás (14, 15, 16, 17, 18, 19).

Az extragenitális infekció lehetőségét is komolyan kell mérlegelni, ugyanis a tünetmentes és/vagy tüneteizény anális és pharyngeális kankós betegek szerepe a fertőzés átadásában rendkívül nagy (2. ábra).

A kezelést követően 24, legkésőbb 48 órán belül el kell(ene) végezni a klinikai kontrollvizsgálatot és a Gram szerint festett kenet mikroszkópos értékelését! Az adekvát terápiára ugyanis a betegek meggyógyulnak (5).

A nongonorrhoeas urethritis (NGU)

Leggyakoribb kórokozók (20, 21, 22, 23, 24): *Chlamydia trachomatis D-K genotípus (C.T.)*, és a *M. genitalium*. A fertőzés igazolása a NAAT vizsgálatokkal lehetséges (25). Ismert a tüneteizény vagy tünetmentes férfiak urethritisé és a nők bacterialis vaginosa közötti összefüggés (26). A teljes körű vizsgálathoz tartozik a *Trichomonas vaginalis* ki-



1. ábra
Urethritis esetén kivizsgálási javaslat férfiaknál



2. ábra

Pharyngitis gonorrhoeica, gyulladt garatfal
gennyecsurgással (dr. Együd Katalin szívességéből)



3. ábra

Gennyes cervicitis

mutatása is (vizeletüledék natív kenet vizsgálata; tenyésztés vagy NAAT).

Egyéb infektív lehetőségek: *HSV_{1,2}* és *Adenovírusok*. Utóbbira gondoljunk, ha a háttérben az elvégzett összes mikrobiológiai vizsgálat eredménye negatív. Az adenovírusok elsősorban *orogénitális* kapcsolat révén vezetnek NGU-hoz, a következő tüneteket okozva: *meatitis, fluor, egyoldali inguinális lymphadenopathia, kíséző tünetek*: torokfájás, köhögés, hányinger, nátha, conjunctivitis, esetleg hasmenés (20, 23).

Akut urethritis nőknél

Leggyakoribb STD kórokozók a *C.trachomatis* D-K szerotípusa, azonban a *N. gonorrhoeae* jelentőségét sem szabad alábecsülni. A szexuálisan aktív nők húgyúti problémáit minden esetben a genitális tractus vizsgálatával célszerű egybekötni.

Gondolni kell egyéb lehetőségekre is (pl. uropathogén baktériumok), ill. interstitialis cystitis is állhat a háttérben.

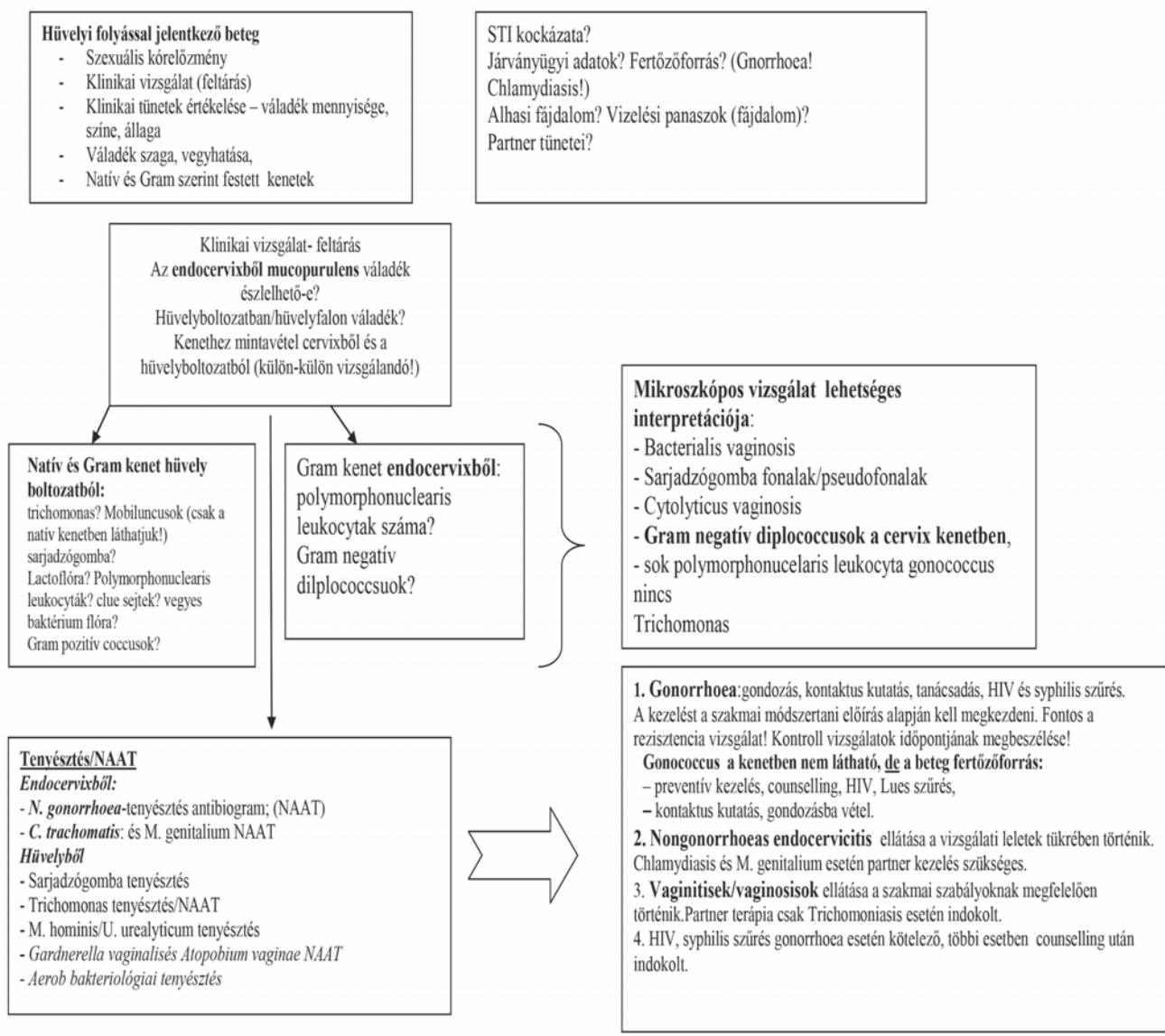
Diagnózis	Bacterialis vaginosis	Trichomoniasis	Vulvovaginitis candidosa	Aerob vaginitis	Cytolyticus vaginosis	Atrophias vaginitis
Klinikai tünetek jellemzői	Odorous „halszagú” homogén, szürke folyás, Lehet tinnetszegény is	Erős hüvelyi folyás, vulva viszketés, dysuria, Néha alhasi diszkomfort érzés, 10-50% tünetmentes „strawberry cervix”	Vulva viszketés, érzékenység, erythema, oedema, folyás, dyspareunia, 10-20 % tünetmentes	Purulens fluor, gyulladt hüvelynyálkahártya, kifejezett dyspareunia	Viszketés, dyspareunia, dysuria, sűrű, fehér fluor	Különböző intenzitású fehéres, esetenként odorous folyás, Égő-viszkető, szárazság érzés, dyspareunia, postcoitalis vérzés. Dysuria, haematuria, gyakori vizelet és infekció, stressz incontinenca; stenotikus introitus, foltos bevérvések
KOH teszt	10%-os KOH teszt pozitív	10%-os KOH teszt pozitív	10%-os KOH negatív	10%-os KOH negatív	10%-os KOH negatív	10%-os KOH negatív/pozitív
pH	>4,5	>4,5	4,0- 4,5	>4,5	3,5-4,5	>4,5
Natív kenet	Clue sejtek, lactoflóra nincs, vegyes baktérium flóra	Unduláló mozgású protozoonok	Fonalak, álfonalak, sarjadzó-sejtek, sok fehérvérsejt	Sok fehérvérsejt, lactoflóra nincs, Gram pozitív coccusok, parabazális sejtek	Igen sok lactobacillus, csupasz hámsejt magok	Hiányzó lactoflóra.
Gram kenet	Nugent kritériumok	Sok fehérvérsejt	Fonalak, álfonalak, sarjadzó-sejtek, sok fehérvérsejt, lactoflóra	Gram pozitív baktériumok, gyakran streptococcus láncok, sok PMNL, hiányzó lactoflóra	Sok lactobacillus, parabazális hámsejtmagok	Gram pozitív coccusok, egyéb jelei a vaginalis infekciónak

2. táblázat

Különböző kóreredetű vaginitisek és vaginosisok jellemzői

Jellemző	Lehetséges ok(ok)
Vízszerű, kevés váladék	Atrophias vaginitis
Homogén szürkés-fehér-odorousus	Bacterialis vaginosis
Fehér, túrszerű, kifejezett, édeskés szagú	Candidosis
Mucopurulens, odorousus	Chancroid
Sárga, mucopurulens, szagtalan	<i>C.trachomatis</i> okozta endocervicitis
Kevés, véres-savós vagy purulens bűzös	Endometritis
Áttetsző mucosus	HSV ₁₋₂
Profúz, mucosus, szagos	Intravaginalis condyloma acuminatum
Sárgás-fehér, sűrű, bűzös folyás az endocervixből, Bartholin mirigyek nyílásaiból	Gonorrhoea
Krónikus, vízszerű, később véres, gennyes esetleg szagos	Carcinoma
Zöldes-sárgás, profúz, bűzös, habos	Trichomoniasis

3. táblázat
Hüvelyi folyás – klinikai tünetek lehetséges diagnózisok



4. ábra
Hüvelyi folyással jelentkező betegeknél javasolt kivizsgálási algoritmus

Hüvelyi folyás, mint tünet

A nőknél a hüvelyi folyás gyakori panasz, melynek sokféle oka lehet (27). Ha az infekzív kórokedetet vesszük figyelembe, fontos a fertőzés helyének megállapítása, ugyanis különböző kórokozókat kell keresnünk a hüvely és az ecocervix el nem szarusodó laphámja és az endocervix hengerhámja területén. Segítségünkre lehet a hüvelyi infekciót jelző tüneteket összefoglaló 2. táblázat. A hüvelyflóra változását és azok értékelését az ún. *Nugent* kritériumok alapján tehetjük finomabbá (28).

Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a vaginális fluor az első jele lehet az endocervicitisnek (3. ábra) vagy a felső genitális tractus megbetegedéseinek, de találhatunk adott esetben számos egyéb okot is a hüvelyi folyások hátterében (idegentest - pesszárium, óvszer, tampon; rendszeres irrigálás, spermicid anyagok; előrehaladott tumor; intravaginális condyloma stb.).

Klinikai tünetek és lehetséges okok között segíthet eligazodni a 3. táblázat.

A hüvelyi folyás tüneteivel jelentkező nőknél a kivizsgálási algoritmust az 4. ábra mutatja.

Fontos tudni, hogy a nőknél a *gonorrhoeas endocervicitis* és *urethritis* általában tünetszegény vagy tüneteket nem okoz („fertőzőforrások!”). Mivel rendszerint többszörös infekcióról van szó, ezért az endocervixből vett kenet mikroszkópos vizsgálata és értékelése nagy gyakorlatot igényel. Ha a kenetben *gonococcust* nem találunk, azonban járványügyi adat áll rendelkezésünkre, a beteg kezelését meg kell kezdeni (preventív terápia) és el kell végezni a kontaktus kutatást is részletes tanácsadással egybekötve (5). A kezelés megkezdése előtt az endocervixből, a húgycsóból *gonococcus* tenyésztésre mintát veszünk. Ha ez nem áll rendelkezésre, a *Neisseris gonorrhoeae* NAAT-al történő kimutatása is megerősítheti a feltételezett gyanúkat. *Gonorrhoea* miatt kezelt nőknél az első kontroll vizsgálat (Gram kenet) 1 hét múlva ajánlott. A többszörös fertőzőforrásként szereplő nőbetegeknél a gyógyulást tenyésztéses vizsgálattal kell(ene) igazolni (kezelés után 1 hét múl-



5. ábra

Végbél nyílásban gennyes váladék – HIV pozitív betegnél igazolt LGV

va, illetve egy következő menstruáció után célszerű elvégezni) (5). A véleményformálásnál minden egyes esetben ismernünk kell az adott beteg szexuális aktivitását és szokásait. Ha gyanúnk van az extragenitális tünetmentes infekcióra (pharynx és anus), akkor elsődlegesen tenyésztéses vizsgálat végzésére van szükség. Ez azonban még napjainkban sem áll rendelkezésre, ezért NAAT vizsgálathoz vegyünk mintát.

Nem gonorrhoeas endocervicitis leggyakoribb okozója napjainkban a *C. trachomatis D-K genotípus* azonban az endocervicitisre utaló klinikai tüneteket sem tekinthetjük kórokozókra specifikusnak (29, 30).

A méhnyak gyulladással megbetegedésében a *M. genitalium*, valamint a B csoportú *Streptococcusok* (közismertebb néven *Str. agalactiae*) jönnek még szóba.

Fontos tudni, hogy negatív mikrobiológiai vizsgálatok ellenére is láthatunk súlyos mucopurulens cervicitist, ezekben az esetekben feltétlenül indokolt a betegnél ultrahang és ismételt nőgyógyászati vizsgálat végzése.

Vaginitisek, vaginosisok

A *sarjadzógombás* eredetű folyás, a bakteriális vaginosis felismerése is rendkívül fontos. A klinikai tünetek, panaszok, a natív és a festett kenetek, valamint a mikrobiológiai verifikáció vannak segítségünkre.

Trichomonas vaginalis natív kenetben mutatható ki (5. ábra), azonban ajánlott a tenyésztés és/vagy PCR vizsgálat végzése is.

Bacterialis vaginosis (BV) tüneteivel jelentkező nőknél feltétlenül indokolt a natív és/vagy Gram kenet mikroszkópos vizsgálata, a váladék pH meghatározása és az amin teszt. A mikroszkópos kép általában nem téveszthető össze. Fontos, hogy a BV gyakran endocervicitissel fordul elő és ennek megfelelően több kórokozó játszik szerepet a panaszok fenntartásában.

Proctitis (31, 32, 33, 34)

A dermatovenerológiai szakképzésből a proctológia sajnálatos módon hiányzik.

A régmúltban is, napjainkban azonban különösen fontos a proctitis (akut és/vagy tünetszegény) szubjektív és objektív tüneteinek az ismerete. A lymphogranuloma venereum terjedésével és hazai megjelenésével együtt számolnunk kell azzal, hogy az enyhe tünetek hátterében is nemi betegséget találunk.

Proctitis a végbél nyálkahártyájának gyulladása, amelyet az esetek döntő többségében genitoanális szexuális kontaktus révén létrejött fertőzés okoz.

Akut proctitis tünetei: fájdalmas székelés, gennyes-mucosus folyás, véres széklet, inkomplett székelés, görcsök, teltségérzés.

Tünetszegény krónikus proctitis: széklet felszínén nyák, néha inkomplett székelés, székrekedés, esetleg csak diszkomfort érzés.

Leggyakoribb kórokozók a következők: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* D-K és L₁₋₃ genotípusai, *Treponema pallidum*, *Herpes simplex* 1,2

Diagnózis felállítása: amennyiben a kórelőzményi adatok receptív analízis közöszülésre utalnak, úgy biztosítani kell, hogy a mintavétel megtörténjen *Chlamydia trachomatis* (D-K és L1-3), *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, Herpes simplex vírus 1,2 kimutatása irányában. Egyidejű HIV és syphilis szűrés is indokolt.

A végbél kankós, syphilises és *Chlamydia trachomatis* D-K típusai által okozott fertőzések általában nem okoznak tüneteket, ezzel szemben az ezredfordulót követően gyorsan terjedő LGV súlyos, gennycsurgással, fájdalmas, véres székeléssel járó akut tüneteket idéz elő (5. ábra).

Az LGV járvány a meleg populációban intenzíven terjed és az érintettek általában egyéb STD-vel is fertőzöttek. Az LGV betegségben szenvedők több mint 60%-ánál egyidejű HIV infekciót is lehet igazolni.

Összefoglalás

Az STI/STD körébe tartozó fertőzések és következményeik a tüneteket okozó betegségek rendkívül széles skálán mozognak. A mikrobiológiai és laboratóriumi eljárások egész sora áll a vizsgáló orvosok rendelkezésére. Azonban a legmodernebb kivizsgálási háttér sem tudja pótolni és helyettesíteni az orvosi tapasztalatokat és az igen széleskörű ismereteket. Az STD tüneteivel küszködő betegek száma évről-évre emelkedik. Ez magyarázható a túl korán megkezdett szexuális élettel, a rosszul értelmezett szexuális szabadsággal. Ma már nem elfogadható a betegek számára sem, ha problémáikra érdemben nem kapnak válaszokat.

A betegek ellátása gyakran tehát nem is olyan egyszerű. Ez a rövid összeállítás segítséget nyújthat az urogenitális fluor tüneteivel jelentkező betegek kivizsgálásához. Nem helyettesíti azonban az egyes szakmák által kidolgozott szakmai irányelveket, és nem helyettesíti természetesen a gyakorló orvos betegellátás során szerzett tapasztalatait és azt az elméleti tudást, amely a kézikönyvek, a szakirodalom folyamatos tanulmányozásával meg lehet szerezni.

IRODALOM

- Várkonyi V., Tisza T.: HIV és STD counselling. Az egészségnevelés, mint az AIDS és a szexuális úton terjedő betegségek megelőzésének eszköze. Budapest, Százszorszép Kiadó 1997, 177-207
- Várkonyi V. (szerk.): STD-Atlasz gyakorló orvosoknak. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest 2006. pp 23-27; pp: 53-54; p. 133;
- Moi H., Reinton N., Moghaddam A.: Mycoplasma genitalium is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men. Sex. Transm Infect (2009) 85, 15-18)
- Horner P. J., Blee K., Falk L., vander Meijden W., Moi H.: 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis Int.J. STD and AIDS (2016) 27(11), 928-937
- Módszertani ajánlás a Szexuális úton terjedő infekciók kivizsgálására és kezelésére. Egészségügyi Közlöny (2002) 52(11), 15091518
- Ison C. A., Mouton J. W., Jones K., Fenton K. A., Livermore D. A.: Which cephalosporin for gonorrhoea? Sex Transm Infect (2004) 80, 386-388
- Ison C. A., Martin I. M. C., for London Gonococcal Working Group. Gonorrhoea in London: usefulness of first line therapies. Sex Transm Infect (2002) 78, 106-109
- Bignell C., Unemo M.: 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults Int J STD and AIDS (2013) 24(2), 85-92
- Manavi K., Young H., McMillan: The outcome of oropharyngeal gonorrhoea treatment with different regimens. Int J STD & AIDS (2005) 16, 68-70.
- Moran J. S.: Treating uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections: is the anatomic site of infection important? Sex Transm Dis (1995) 22, 39-47.
- Ison C. A., Martin I. M. C., for London Gonococcal Working Group. Gonorrhoea in London: usefulness of first line therapies. Sex Transm Infect (2002) 78, 106-109
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (2007) Apr 13 46(14), 332-6.
- Chisholm C. A., Ison C.: Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. Euro Surveill. (2008) Apr 10 13(15), pii: 18832.
- Várkonyi V., Tisza T., Takácsy T., és mtsai.: HIV infekció és az STD kapcsolata: STD tüneteivel kiszűrt HIV pozitív betegek adatainak elemzése 1985- 1995.december 31.között. Bőrgyógy.Vener. Szle (1997) 1, 7-11.
- Angus N., Hamers F. F.: Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? BMJ,(2002) 324, 1324-1327
- Pónyai K., Ostorházi E., Mihalik N. és mtsai.: Syphilis and HIV coinfection –Hungarian Sexually Transmitted Infection Centre Experience between 2005-2013 Acta Microbiol Immunol Hung (2013) Sep;6083:247-59. doi:10.1556/Amicr.60.2013.3.2
- European Centre for Disease Prevention and Control.HIV and AIDS. in ECDC Annual Epidemiological Report for 2016.Stockholm : ECDC; 2018
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis.. in ECDC Annual Epidemiological Report for 2016.Stockholm : ECDC; 2018
- European Centre for Disease Prevention and Control.Gonorrhoea in ECDC Annual Epidemiological Report for 2016.Stockholm : ECDC; 2018
- Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Read T. R. és mtsai.: Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses and the association with orogenital exposure. J Infect Dis (2006) 193(3), 333- 335;
- Jensen J. S.: *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases JEADV (2004) 18, 1-11
- Moi H., Reinton N., Moghaddam A.: *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men. Sex. Transm Infect (2009) 85, 15-18)
- Horner P. J., Blee K., Falk L. és mtsai.: 2016 European guideline on the management of non gonococcal urethritis Int J STD& AIDS (2016) 27(11), 928-937, doi: 10.1177/0956462416648585
- Jensen J. S., Cusini M., Gomberg M., Moi H.: 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infectios JEADV (2016), doi: 10.1111/jdv.13849
- Craig A., Wisniewski és mtsai.: Optimal Method of Collection of First-Void Urine for Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* Infection in Men JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY., (2008) Apr;46, 1466–1469
- F. E. A. Keane, B. Thomas, A. Renton, L. Whitaker, D. Taylor-Robinson: An investigation into a possible causal role of bacterial vaginosis in non-gonococcal urethritis Genitourin Med (1997) 73, 373-377
- Sherrad J., Wilson J., Donders G., és mtsai.: 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD & AIDS (2018) 29(13), 1258-1272, doi: 10.1177/0956462418785451
- Nugent R. P., Krohn M. A., Hillier S. I.: Reliability of diagnosing

- bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.* (1991) 29, 297).
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia infection. In: ECDC Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018
 30. *Lanjouw E., Ouburg S., deVries H. J. és mtsai.:* 2015 European Guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections *Int J. STD&AIDS*, (2015), doi:10.1177/09564624156118837
 31. European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. in ECDC Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018
 32. *de Vries H. J., de Barbeyrac B., de Vrieze N. H. N. és mtsai.:* 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*(2019) Jun 26. doi: 10.1111/jdv.15729.
 33. *de Vries H. J. C., Zingoni A., White J. A.:* 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, doi: 10.1177/0956462413516100
 34. *de Vries H. J., de Barbeyrac B., de Vrieze N. H. N. és mtsai.:* 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) Jun 26. doi: 10.1111/jdv.15729.
- Érkezett: 2019. 07. 24.
Közlésre elfogadva: 2019. 07. 30.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

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

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

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

HPV asszociált méhnyakrák-megelőző állapot pontosabb diagnosztizálása új típusú immunfestéssel

A new immune-staining procedure for the better diagnosis of HPV associated cervical precancerous condition

MELCZER ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Ismert tény, hogy a HPV-vel kapcsolatos betegségek jelentős egészségügyi terhet jelentenek a társadalom számára. A betegségek azonban megelőzhetők. A közleményben az egyik legfontosabb HPV asszociált rosszindulatú daganatos kórkép, a méhnyakrák megelőzésében elérhető legújabb immunfestési eljárás rövid ismertetésére kerül sor. Ennek széles körű elterjedése hazánkban is segíthet a betegség aggasztó morbiditási és mortalitási adatainak javulásában.

Kulcsszavak:
**méhnyakrák – megelőzés –
méhnyakszűrés – HPV –
immunfestés (p16/Ki-67)**

SUMMARY

It is well-known that HPV disease burden is enormous worldwide, but the disease is preventable. A short information of the newest immune-staining procedure which can prevent the cervical cancer is reported in this paper. The immune-staining procedure can help to improve morbidity and mortality data of this serious disease.

Key words:
**cervical cancer – prevention –
cervical screening – HPV –
immune-staining (p16/Ki-67)**

A humán papilloma vírus (HPV) által okozott jó- és rosszindulatú megbetegedések igen nagy terhet rónak a társadalomra, az egészségügyi ellátórendszerekre. Azonban jól ismert, hogy ezek a betegségek megelőzhetők. A nőgyógyászatban a legfontosabb HPV asszociált kórkép a méhnyakrák és ennek megelőző állapotai. Hazánkban mintegy 1400 új esetet regisztrálnak, és kb. 400–450 nőt veszítünk el évente. Ez az EU-s átlag megközelítőleg kétszerese. A méhnyakrák elleni küzdelemben a primer prevenció szerepe a HPV elleni védőoltásoké. A szekunder lépcsőfok a méhnyakszűrés, melynek során a hagyományos Papanicolau-cytológiai mintavétel mellett, manapság a HPV szűrést is használjuk a méhnyakrák okaként ismert ún. high-risk (magas rizikójú) HPV törzsek azonosítására. A megelőzés tercier formája a méhnyakon végzett műtét (conisatio), mellyel a méhnyakrák jól ismert, megelőző állapotait, vagy igen korai stádiumú méhnyakrákot távolíthatunk el in toto. A szekunder megelőzési szinten újdonság a cytológiai kenetek kettős (dualis) festése, amely eljárás alkalmazása során, két biomarker (p16 és Ki-67) kimutatásával könnyebben beazonosíthatóak, HPV-

fertőzött betegek esetén, a rosszindulatúan transzformálódott sejtvonalak. Ezen festési módszer részletes tárgyalása a témája a jelen közleménynek.

Az említett megelőzési lehetőségek hazai, széles körű elterjedésével és használatával tovább javíthatjuk a méhnyakrákkal kapcsolatos magyarországi morbiditási és mortalitási adatokat, hiszen közös cél, hogy az EU-s átlagot minél jobban megközelítve, egészség-gazdaságtani kérdéseket is figyelembe véve, egyre kevesebb nőt veszítsünk el ezen rosszindulatú betegség miatt.

A méhnyakszűréssel kapcsolatos ismereteink

Ismert tény, hogy a human papillomavírus (HPV) fertőzés az egyik leggyakoribb nemi úton terjedő megbetegedés, minden második nő és minden ötödik férfi megfertőződik élete során. A HPV-fertőzés eredményeképpen, az immunstátusz függvényében nőkben és férfiakban előfordul malignus és rekuráló megbetegedések alakulhatnak ki, többek között

Levelező szerző: Melczer Zsolt dr.

e-mail: melczer.zsolt@med.semmelweis-univ.hu

rosszindulatú végbéltáji, nemi szervi és fej-nyak daganatok, illetve jóindulatú, de komoly lelki teherrel járó nemi szervi szemölcsök (condyloma acuminatum) is. A HPV eddig több mint 150 típusát azonosították. Az onkogénnek és nem onkogénnek osztályozott típusok gyakran együttesen fordulnak elő. A HPV fertőzés után szisztémás immunválasz alacsony, a reinfekció gyakori. A HPV éveken át tünetmentesen lappang, átadása akkor is megtörténik, ha tünetek nem figyelmeztetnek a fertőzés meglétére.

A méhnyakrák megelőzésének primer formája egyértelműen a védőoltások használata. A második lépcső a rákmegelőző állapotok kiszűrése. A szűrések formája nemzetközileg is változatos. Ismeretesebb nemzeti szűrőprogramok, de a legtöbb országban szakmai ajánlások és megfontolások alapján végzik a nők szűrését. Ezek a HPV szűrésre és a hagyományos citológiai szűrésre alapoznak. A szűrés történhet Pap-citológiával, HPV kimutatással és e két kombinációjával – a legelterjedtebb ma is az önmagában alkalmazott Pap-módszer, holott a szenzitivitása gyengébb a másik két módszerénél. Következésképp gyakrabban kell megismételni a megfelelő biztonság eléréséhez. A HPV teszt szenzitivitása lényegesen magasabb a citológiáénál (96% vs. 53%) CIN-II (középsúlyos precancerosis) és súlyosabb méhnyak-elváltozások esetében, specifikitása valamivel alacsonyabb (92% vs. 97%). Mivel a HPV DNS-teszt érzékenysége magas, az NPV közel 100%, negatív HPV-teszt birtokában hosszabb idő telhet el két méhnyakszűrés ideje között (1). A HPV-kimutatás jobb szenzitivitása lehetővé teszi a szűrési intervallum kiterjesztését, viszont megduplázza a pozitív szűrési eredményűek számát (2). Európában és Észak-Amerikában a HPV tesztelés elvégzése hasonló, viszont a citológia szenzitivitása erősen különböző országok szerint. A méhnyakszűrést világviszonylatban általában 21 és 65 év közötti életkorban ajánlják, a szűrés gyakorisága és a módszerek kombinálása (kenet, HPV DNS-teszt, co-teszt stb.) azonban nem egységes.

A legújabb ismeretek és megfontolások arra utalnak, hogy a citológiai alapú méhnyakszűrés legalább részben a HPV DNS-alapú méhnyakszűréssel helyettesíthető. A hrHPV DNS-alapú méhnyakszűrés azonban azt a problémát veti fel, hogy miként kezeljük az így kiszűrt betegeket, ugyanis a hrHPV pozitív minták 46,9%-ának a rutin citológiai diagnózisa negatív volt (3).

A *CINtec® PLUS Cytology* módszer

A jövőben a méhnyakszűrésben és a triage-ban a citológia szerepe csökkenni látszik azáltal, hogy a méhnyakrák kialakulásának szempontjából magas kockázatú vírus fertőzés (hrHPV) ismeretében a citológia értékelése kevésbé lesz szubjektív (4). Tehát pl. egy negatív HPV eredmény ismeretében kicsi a valószínűsége annak, hogy a morfológiai elváltozás méhnyakrák megelőző állapotot jelez. Az olyan validált (molekuláris) biomarkerek bevezetése, mint a p16/Ki-67 kettős festésű immuncitológiai eljárás (*CINtec® PLUS Cytology*) várhatóan jelentős mértékben csökkenti az alacsony fokú citológiai elváltozás (ASC-US, LSIL) és HPV-pozitív, de ci-

tológia negatív eredmények okozta bizonytalanságot azáltal, hogy lehetővé teszi a méhnyakrákot megelőző állapotok korai felismerését.

A méhnyaki rákmegelőző állapot kialakulásának HPV-típustól független biomarkere a p16 sejtfelszíni fehérje. A p16 egy sejtciklus-szabályozó protein, amely élettani körülmények között leállítja a sejt szaporodását (vagyis tumor szuppresszor fehérje). Overexpressziójának kimutatása jelzi a HPV-fertőzés transzformálódását és a cervikális léziók várható kialakulását. Mivel azonban a p16-próba a megfestett sejtek morfológiai elemzését igényli, viszonylag szubjektív és időigényes. E korlát miatt egészítették ki a Ki-67 sejtproliferációs marker vizsgálatával. A Ki-67 sejtproliferációs marker a G0 fázis kivételével a sejtciklus minden fázisában expresszálódik (vagyis nyugalomban lévő sejtekben nem). Kifejeződése abszolút feltétele a sejtosztódásnak. A méhnyak szöveteiben kifejeződése ép viszonyok esetén a bazális és a parabazális rétegre korlátozódik. Több vizsgálat is kimutatta, hogy CIN (cervikális intraepiteliális neoplázia) esetén a Ki-67 expressziója kiterjed a mukózára is, arányosan a zavart működésű terület kiterjedésével. Az ugyanazon sejtől vett mintán párhuzamosan végzett p16 és a proliferációs mutatóként használt fehérje, a Ki-67 kimutatásával jól értékelhető a sejtciklus deregulációja. Fiziológiai körülmények között ugyanis a tumorszuppresszor-marker (p16) és a proliferációs marker (Ki-67) kifejeződése nem következhet be egyszerre ugyanabban a sejtben, kizárja egymást. Ez a kettős festésű vizsgálat jól reprodukálható és nem jelent komoly többletterhet. A biomarkerek jó eszközt jelentenek a méhnyakrák prekursorainak kimutatásához, javíthatják a specificitást, mivel a normálistól eltérő expresszálódásuk a daganatos átalakulás sejtszintű bizonyítékaként szolgál. A p16 és a Ki-67 egyidejű kifejeződése az adott sejt ciklusának szabályozási zavarára (sejtszintű onkogén zavarra) utal. Segítségével azonosíthatjuk azokat a nőket, akiknél az eltérés magas kockázatot jelent a nagyfokú elváltozás vagy a méhnyakrák kialakulásában (5).

A *CINtec® PLUS Cytology* kettős festésű immuncitológiai teszt alkalmazásának előnyei

A *CINtec® PLUS Cytology* teszt azokat a sejteket azonosítja a cervikális sejtkenetből, melyeknél a HPV a sejt osztódási ciklusát megszakította (p16/Ki-67 pozitív), megerősítve ezzel a transzformálódó HPV-fertőzés jelenlétét, pontosan jelezve azon nők csoportját, akiknél a rákmegelőző állapot kialakulásának a veszélye nagyobb, és akiknél a legtöbb haszonnal jár az azonnali kolposzkópos vizsgálat.

A *CINtec® PLUS Cytology* tesztet Európa szerte több országban használják a betegek vezetésére, többek között Németországban, Olaszországban, Ausztriában (6), Portugáliában és Spanyolországban, ahol a klinikai irányelvbe is bekerült a használata (7, 8).

A HPV DNS-alapú szűrés és a *CINtec® PLUS Cytology* teszt használata javítja azon esetek felismerési arányát, melyeket a Pap citológiával nem lehetne kiszűrni (9, 10, 11).

A közelmúltban több tanulmány jelent meg a HPV pozitív nők p16/Ki67 kettős festésű immuncitológiával történő további vizsgálatáról, melyek eredménye egybehangzó afelől, hogy a kettős festésű immuncitológia emeli a citológia szenzitivitását. Az egyik, a nagy volumenű PALMS-vizsgálat (Primary ASC-US and LSIL Marker Study) egész Európára kiterjedő prospektív diagnosztikai szűrővizsgálat volt, melynek céljaként a p16/Ki-67 kettős festésű citológiai próba szenzitivitásának és specificitásának felmérését határozták meg. Az eredményeket egyúttal összehasonlították a Pap-(Papanicolaou) citológia eredményével a rutinszerűen végzett európai méhnyakszűrési gyakorlatban (amelyet a 18 év feletti nőknél végeznek), illetve a HPV-szűrés eredményével (amelyet a 30 évnél idősebbek körében végeznek). A PALMS vizsgálat eredményei arra mutattak rá, hogy kettős festésű citológia alkalmazásával nagy szenzitivitással és specificitással detektálhatók a súlyos fokú CIN elváltozások egyetlen teszt elvégzésével. A kettős festésű citológia a Pap-citológiához képest (függetlenül a szűrés résztvevőinek életkorától) 95,2%-os specificitás mellett 18%-kal növeli a CIN2+ elváltozások észlelésének szenzitivitását, ami szignifikáns különbség ($p < 0,001$). A kettős festésű citológia szenzitivitása elérte a HPV-teszt szenzitivitásának több mint 90%-át a 30 év feletti nőknél, a specificitása viszont szignifikánsan meghaladta a HPV-tesztét. A hamis pozitív vizsgálati leletek aránya ennek köszönhetően csaknem 50%-kal csökkent. E nagy volumenű, prospektív vizsgálatból tehát azt tudhattuk meg, hogy a p16/Ki-67 fehérjék méhnyaki laphámsejtekbeli koexpressziót elemző teszt hatékony szűrőmodszere a súlyos fokú CIN-elváltozásoknak, és különösen a fiatalok körében válhat hasznossá, ahol a Pap-citológiának eddig nem volt alternatívája vagy kiegészítő módszere (12).

A másik nagy közlemény az ATHENA tanulmányba illesztett vizsgálatról szólt ($n=7727$) (13), amelyben a Pap citológia és a kettős festésű immuncitológia érzékenységét és specificitását hasonlították össze. A tanulmány azt mutatta, hogy az immuncitológia érzékenyebben mutatta ki a nagyfokú elváltozásokat (CIN3 vagy rosszabb), mint a morfológián alapuló Pap citológia (74,9% vs. 51,9%), továbbá magasabb volt a pozitív és negatív prediktív értéke is, míg a specificitás nem változott szignifikánsan. A *CINtec® PLUS Cytology* tehát sokkal pontosabban határozza meg a nők azon csoportját, akiknél méhnyakrák megelőző állapot mutatható ki. Így kevesebb pozitív eset vész el, mint a Pap citológiával, illetve kevesebb szükségtelen diagnosztikai beavatkozásra van szükség, mint a HPV DNS-kimutatással (9, 12). A *CINtec® PLUS Cytology* az egyetlen olyan triage teszt, melyben a magas specificitás és szenzitivitás együtt van jelen, ezáltal nagyobb biztonságot és bizonyosságot adva az orvosnak a betegek kezelését és további gondozását illetően. A p16/Ki67 immuncitológia specificitása megegyezik, érzékenysége pedig magasabb, mint a Pap citológiáé, ami a 21–24 éves nők körében is sokkal hatékonyabbá teszi a nagyfokú elváltozások felismerését már az első szűrési ciklusban. A teszt eredményét nem befolyásolja a beteg kora, HPV státusza, immunállapota, HIV-fertőzöttsége és terhessége sem (12). Az eljárást a nem egyértelmű citológiai teszt megerősítésére használva egyértelmű pozitív/negatív eredményt ad, ezzel csökkentve a beteg aggodalmát (14).

sítésére használva egyértelmű pozitív/negatív eredményt ad, ezzel csökkentve a beteg aggodalmát (14).

A *CINtec® PLUS Cytology* teszt további előnye a Pap citológiával szemben, hogy objektív kritériumrendszere segítségével könnyebben azonosíthatóak a nagyfokú elváltozás kialakulásának jobban kitett nők, mint a szubjektivebb sejtmorfológiai interpretáció alapján (15).

A kettős biomarker kimutatáson alapuló technológiával ASC-US, LSIL és HPV pozitív/Pap citológia negatív esetek triage-a is hatékonyabbá válhat, a betegeket kevesebbszer kell visszahívni, kevesebb szükségtelen beavatkozásra van szükség, és mindez bármely életkorban elérhető (11, 14, 16).

Az alacsony fokú citológiai elváltozások (ASC-US és LSIL citológia) akár 50%-kal is megemelheti a költségeket, a nem szükséges visszahívások és kolposzkópos vizsgálatok miatt (16, 17). Továbbá az ASC-US és LSIL eredményű citológia negatívan befolyásolhatja a beteg életminőségét, a jövőtől való aggodalom miatt (14). Ezért mind a citológia, mind pedig a HPV-alapú szűrővizsgálatok mellé keresni kell a minél megbízhatóbb és érzékenyebb módszereket, melyekkel a szűrőteszt pozitív eredménye tovább finomítható, ezáltal a lehető legpontosabban elkülönítve a nők azon csoportját, akiknél a méhnyakrák vagy az azt megelőző állapot kialakulásának kockázata magasabb. Így a szűrőmódszer specificitása úgy emelhető, hogy a szenzitivitást nem kell feláldozni, így a nőknek sem kell gyakrabban megjelenniük vizsgálaton és nem lesznek kitéve szükségtelen invazív eljárásoknak, megterhelve ezzel az egészségügyi ellátórendszert. Ezen kritériumrendszernek a *CINtec® PLUS Cytology* megfelel.

Hazai helyzet

Magyarországon a méhnyakszűrés jelenleg is a Papanicolaou-féle citológiai vizsgálaton alapul, jóllehet a világ számos országában a HPV-szűrés, vagy a két eljárás együttes alkalmazása (co-test) jelenti a fő vonalat. A *CINtec® PLUS Cytology*-val kapcsolatos nemzetközi ajánlások nehezen összeegyeztethetők a magyar gyakorlattal. Ennek legfontosabb oka az, hogy Magyarországon nem terjedt el széles körben a folyadék alapú citológia. Sajnos a jelenlegi finanszírozási rendszer ezt nem teszi lehetővé. A folyadék alapú mintákon egyidejűleg el lehetne végezni a citológiai vizsgálatot, a HPV-tesztet, a *CINtec® PLUS Cytology* vizsgálatot, illetve egyéb biomarker vizsgálatokat is. A *CINtec® PLUS Cytology* is elsősorban folyadék alapú keneten működik megbízhatóan, illetve kiértékelése jóval egyszerűbb, mint a hagyományos kenetek esetében. Az automata által végzett reakciók költsége magas, így a legtöbb laborban manuálisan végzik azt. A manuális vizsgálatok esetében a fajlagos költség alacsonyabb ugyan, azonban a reakció kevésbé standardizálható.

Összefoglalás

A *CINtec® PLUS Cytology* reakció alkalmazási területei az alábbiak szerint foglalhatók össze. A *CINtec® PLUS*

Cytology pozitív azt jelenti, hogy az adott betegben a magas rizikójú HPV DNS-e már a gazdasejt DNS-ébe integrálódott, tehát perzisztáló HPV-fertőzése van. Nyilvánvaló az is, hogy ezen perzisztáló fertőzések egy jelentős része spontán, az immunrendszer segítségével is meg tud gyógyulni, azonban az esetek többségében konzervációnak van szüksége. Ha figyelembe vesszük a citológiai vizsgálatok alacsony szenzitivitását (65–70%), akkor érthető, hogy azoknál a betegeknél, ahol a citológiai eredmény negatív, viszont a HPV-teszt pozitív (elsősorban HPV 16 és 18 esetén) mintegy 10%-ban kapunk pozitív *CINtec® PLUS Cytology* eredményt. Amennyiben a beteg citológiája ASC-US és a HPV-teszt pozitív vagy a citológia eredménye LSIL, akkor az elvégzett szövettani vizsgálatok az esetek 10–15%-ában magas fokú elváltozást, HSIL-t igazolnak. Ez a populáció szintén kiemelhető *CINtec® PLUS Cytology* használatával. A harmadik indikációs csoportba azok a betegek tartoznak, akik citológiai eredménye ASC-H. A *CINtec® PLUS Cytology* segítségével eldönthető, hogy HSIL-ről vagy egyéb, nem displasztikus sejtelváltozásról van szó. Bizonyos esetekben a HSIL citológiai eredmény alátámasztása érdekében is végezhető a vizsgálat.

A közlemény megírásának célja elsősorban a figyelemfelkeltés volt, hogy a társszakma képviselői is megismerjék a HPV okozta méhnyakrák diagnosztikájában fellelhető legújabb módszerek egyikét. A *CINtec plus* eljárással a nagy specificitás és magas pozitív prediktív értéknek (PPV) köszönhetően csökkenthetjük a felesleges beavatkozások, méhnyaki műtétek számát, megerősíthetjük a HPV-teszt eredményét, amivel így valójában már magát a betegséget vizsgáljuk. A módszer alkalmazásával rengeteget tehetünk nő pácienseink egészségéért, a méhnyakrák megelőzéséért.

Köszönetnyilvánítás

Szerző ezúton mond köszönetet *Perkátai Katalinnak* (Roche Magyarország Kft.) és *Dr. Pogány Péternek* (Medserv Kft.) a közlemény megírásához nyújtott pótolhatatlan segítségéért.

IRODALOM

1. Ronco G., Dillner J., Elfström K. M. és mtsai.: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *International HPV screening working group. Lancet.* (2014) 383, 524-532.
2. Wentzensen N., Schiffman M., Palmer T. és mtsai.: Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology.* (2016) 76, 49–55.
3. Szentirmay Z., Veleczki Zs., Kásler M.: Humán papillomavírus aszociált méhnyak-megbetegedések Magyarországon: epidemiológia és a HPV-típusok összefüggése a párhuzamosan végzett citológiai diagnózissal *Orv Hetil.* (2017) 158(31), 1213–1221.
4. Sankaranarayanan R., Nene B. M., Shastri S. S. és mtsai.: HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* (2009) 360(14), 1385-1394.
5. Melczer Zs.: Human papilloma vírus: nőgyógyászati aktualitások (szűrés, diagnosztika, megelőzés). *IME* (2016) XV(10), 46-50.
6. Kisser A., Zechmeister-Koss I.: p16/Ki-67 Dual Stain zur Triage von PAP III/IIID Befunden im Screening auf Gebärmutterhalskrebs. *LBI-HTA Projektbericht Nr.: 72*; Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, (2013)
7. Bladé A., Saladríguez M. del P., Gimferrer M. C. és mtsai.: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Española Patol.* (2014) 47(1), 1-43.
8. Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-vulvovaginal. *Consenso Sobre Infecção Por HPV E Neoplasia Intraepitelial Do Colo Vulva E Vagina* 2014. Coimbra; (2014).
9. Petry K. U., Schmidt D., Scherbring S. és mtsai.: Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol.* (2011) 121(3), 505-509.
10. Castle P. E., Stoler M. H., Wright T. C. és mtsai.: Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* (2011) 12(9), 880-890.
11. Uijterwaal M. H., Polman N. J., Witte B. I. és mtsai.: Triage of HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: Baseline and longitudinal data. *Int J Cancer.* (2014) 136(10), 2361-2368.
12. Ikenberg H., Bergeron Ch., Schmidt D. és mtsai. for the PALMS Study Group: Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst.* (2013) 105, 1550–1557.
13. Gustinucci D., Rossi P. G., Cesarini E. és mtsai.: Use of cytology, E6/E7 mRNA, and p16 INK4a–Ki-67 to define the management of human papillomavirus (HPV)-positive women in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol* (2016) 145, 35–45.
14. Gray N. M., Sharp L., Cotton S. C. és mtsai.: Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer.* (2006) 94(9), 1253-1262.
15. Waldström M., Christensen R. K., Ørnkov D.: Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol.* (2013) 121(3), 136-145.
16. Schmidt D., Bergeron C., Denton K. J. és mtsai.: p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol.* (2011) 119(3), 158-166.
17. Wentzensen N., Schwartz L., Zuna R. E. és mtsai.: Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res.* (2012) 18(15), 4154-4162.

Érkezett: 2019. 07. 22.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 30.

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 humán cytomegalovírus fertőzés klinikai jelentősége, laboratóriumi diagnosztikai lehetőségei

The clinical significance, laboratory diagnostics possibilities of human cytomegalovirus infection

CSIRE MÁRTA DR.

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály, Virologiai Laboratóriumi Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A humán cytomegalovírus (CMV vagy humán bétaherpesvírus 5) a Herpesviridae család, Betaherpesvirinae alcsalád, Cytomegalovirus nemzetségbe tartozó vírus. A lineáris duplaszálú DNS genomja legnagyobb az emberi herpesvírusok között. Az elsődleges fertőzést követően a CMV perzisztál a szervezetben és reaktiválódhat. A vírus átvitele történhet a fertőzött testfolyadékokkal (pl.: nyál, vér, anyatej, sperma, hüvelyváladék, vizelet), valamint szerv és csontvelő átültetésekkel és vertikálisan az anyáról a magzatra. Világviszonylatban a CMV-fertőzés a leggyakoribb veleszületett vírusinfekció. A várandós fertőződése megállapítható CMV specifikus szerológiai módszerekkel. Az immunszuppresszióval az újabb és gyors diagnosztikai vizsgálatok lehetővé tették a preemtív antivirális kezelést a morbiditás és mortalitás csökkentésére.

Kulcsszavak:

humán cytomegalovírus –
humán bétaherpesvírus-5 –
kongenitális vírusfertőzés –
prenatalis diagnosztika – immunszuppresszió
– diagnózis

SUMMARY

Human cytomegalovirus (CMV or Human betaherpesvirus 5) was classified as belonging to the Cytomegalovirus genus within the subfamily Betaherpesvirinae of the Herpesviridae family. Its linear double-stranded DNA genome is the largest among human herpesviruses. After the primary infection, CMV is capable of latency and reactivation. The virus is transmitted between individuals via all body fluids (e.g. saliva, blood, breast milk, semen, vaginal secretions, urine) as well as through bone marrow and solid organ transplants and vertically from the mother to the fetus. The most common worldwide congenital viral infection is the CMV infection. Maternal CMV infection is typically diagnosed by serology. In the immunocompromised host, newer rapid diagnostic assays have made preemitive treatment feasible to reduce morbidity and mortality.

Key words:

human cytomegalovirus –
human betaherpesvirus-5 –
congenital infection –
prenatal diagnosis – immunocompromised
– diagnosis

A humán cytomegalovírus tulajdonságai, a terjedési módja és az okozott kórképek

A humán cytomegalovírus (CMV) duplaszálú lineáris DNS genommal rendelkező burkos vírus, a látenciája vagy a DNS megsokszorozódása során a lineáris genom gyűrűvé záródik. A CMV-törzsek genetikailag különbözőek lehetnek. A teljes genom hossza kb. 235 kilobázispár, amelyet ikozahedrális kapszid vesz körül. A nukleokapszid és a burok között a tegumentnek nevezett fehérje réteg helyezkedik el. A bu-

rok glikoproteinjein (gB, gH és gCII) található a neutralizáló ellenanyagok termeléséért felelős epitópok. A vírust humán fibroblaszt tenyészetben lehet izolálni, azonban *in vivo* epithelsejtekben is szaporodik (1, 2).

A vírus reservoárja az ember, a fertőzések egész évben történhetnek. Az átvészelttség az életkorral arányosan nő, a népesség szeroprevalenciája 30–97%-ig terjed, ez függ az életkortól, nemtől, a szociális és gazdasági viszonyoktól (1, 3). Magyarországon a felnőtt lakosság körülből 86%-a szeropozitív (4). Várandósok körében ha-

Levelező szerző: Csire Márta dr.

e-mail: csire.marta@nnk.gov.hu

zánkban a CMV szeroprevalencia a kedvező higiénés viszonyokra jellemző: 40–80% védett, 20–60% fogékony (956 várandós elemzése során 65,4% szeropozitív, 33,3% fogékony) (5).

A fertőzés forrása a fertőzött egyén testfolyadékai, így a nyál, vizelet, széklet, könny, vér, méhnyakváladék, ondó-folyadék és az anyatej. A vírus terjedhet transzplantált szervvel, csontvelővel, ritkán vértranszfúzióval, a várandósság alatt anyáról magzatra, szüléskor a fertőzött hüvelyváladékkal vagy később az anyatejjel az újszülöttre. A koraszülött csecsemők kb. 15%-a a születés után a szeropozitív édesanyjától az anyatejben ürülő vírus útján fertőződik (6).

A CMV-fertőzésre jellemző, hogy az elsődleges fertőzés után minden esetben életre szóló látenciát alakít ki a gazdaszervezet CD34+ mieloid prekursor sejtjeiben (7), további látencia helyek lehetnek a dendritikus sejt-prekursorok, perifériás vér monocitái, nyálmirigyek és vese epiteliális sejtjei és a fertőzés perzisztenssé válik. Ebben a látens állapotban élethosszig képes megbújni a vírus, a gazdasejt sejt-magjában legtöbbször extrakromoszómálisan perzisztál, majd bizonyos ingerek hatására aktiválódhat és szaporodhat, újra aktív fertőzést okozva. Előfordulhat reinfekció, amikor egy másik, eltérő antigén-tulajdonságú CMV-törzssel a külvilágból fertőződik meg az egyén.

A nagy genetikai állománnyal rendelkező CMV a filogenezis során olyan mechanizmusokat fejlesztett ki, amellyel elkerüli vagy módosítja az immunrendszer működését. A gyulladási folyamatokban központi szerepet játszó kemo-kinékkal homológ fehérje (US 28 génterméke) szintézisére képes, továbbá Fc-receptor szerű fehérjét termel és így a sejt felszínén megjelenő Fc-receptorok megkötik a CMV ellenes IgG-t, ezáltal gátolva az ellenanyag-mediált immunválaszt. Az MHC-I. (major histocompatibility complex-I) molekulák sejt felszínre jutását, átirását vagy a TAP (transporters associated with antigen processing; peptidpumpa) fehérjék révén történő peptid ellátást akadályozva elrejtik a fertőzött sejtet a citotoxikus T sejtek (CTL) általi felismeréstől. Immunszuppresszált állapotban, akár elsődleges fertőzés vagy reaktiváció esetén a látens állapot megszűnését kiváltó speciális inger a gyulladáshoz vezető nagy mennyiségben termelődő TNF- α (tumornekrózis faktor), amely kötődik a vírust hordozó sejtek TNF receptoraihoz, ezzel aktiválva a proteinkináz C-t és a nukleáris transzkripció faktor (NF- κ B), melynek eredménye egy heterodimer, ami kötődik a CMV IE (immediate early) génrégióhoz és elindítja virális replikációt. Másrészt a stressz katekolaminok (adrenalin és noradrenalin) emelik a sejten belüli ciklikus AMP (cAMP) szintet, amely szintén stimulálja IE enhancer/promóter régiót. Az utóbbin keresztül hatnak a gyulladáshoz vezető folyamatokban termelődő proinflammatorikus prosztaglandinok is, ezzel magyarázható, hogy pl. szervtranszplantáltaknál a CMV-fertőzés különböző folyamatokhoz kapcsolódik. A különböző gyulladáshoz vezető folyamatok kiváltják a CMV reaktivációját, ugyanakkor a szaporodó CMV által kiváltott immunválasz tovább erősíti a gyulladáshoz vezető folyamatot. Továbbá az immunszuppresszív kezelés is befolyásolja a fertőzés kialakulását, például a graftkilökődés miatt alkalmazott monoklonális vagy poliklonális T-lymphocyta ellenanyagok

(OKT3, ATG, ALG) fokozzák az infekció kialakulásának veszélyét.

A fertőzés elleni védelemben döntő fontosságú a veleszületett immunitás elemeinek aktivációja, amely meggátolja a vírus nagymértékű elszaporodását. Fertőzött sejtek azonnali reakcióként I. típusú interferonokat (IFN α -t és β -t) termelnek, melyek a környező sejtekben antivirális rezisztenciát indukálnak. A fertőzött sejtek gyors elpusztításában a NK-sejtek szerepe döntő, míg a komplementrendszer lektin vagy alternatív úton való aktiválása a vírusok lízisét okozhatja. Az adaptív válasz során aktiválódó és effektorsejtté differenciálódó CTL sejtek citotoxikus aktivitásuk révén nagy fajlagossággal pusztítják el a fertőzött sejteket. Az ezzel párhuzamosan kialakuló antitestek a vírusokhoz kötődve megakadályozzák a további fertőzést, illetve az opszonizáció révén fokozzák a vírus fagociták általi felvételét és elpusztítását. Mivel az ellenanyaggal fedett vírusok aktiválják a komplementrendszer klasszikus útját, az opszonizált részecskék nemcsak az Fc-, hanem a komplement-receptorokhoz (CR3, CR4) is kötődnek, ami még hatékonyabbá teszi a vírus bekebelezését és eliminálását. Azonban az opszonizáció révén akár fokozódhat is a fertőzés azáltal, hogy segítik a kórokozó Fc- és komplementreceptorokon keresztül történő sejtbe jutását. Így a vírus olyan sejtekbe is bejuthat, amelyek nem hordozzák a vírus-specifikus receptort. A CMV többféle sejt-receptorhoz kapcsolódhat, így például az epidermális növekedési faktorhoz (EGFR), heparin-szulfát proteinglikánhoz (HSPG) és Toll-like receptorokhoz (TLR), ezért a szervezet csaknem valamennyi sejtjében képes szaporodni.

A primer fertőzés az ép immunrendszerrel rendelkező személyekben gyakran tünetmentes, vagy enyhe nem specifikus tünetek jelentkeznek (gyengeség, láz, izzadás, izomfájdalom, atípusos lymphocytosis és hepatitis), vagy a mononucleosis infectiosa alakulhat ki. A mononucleosis infectiosa esetek kb. 20–25%-áért a CMV felelős, amelyre a negatív heterofil agglutinációs teszt (Paul-Bunnell) jellemző (1, 2). CMV-mononucleosis esetén maculopapulosus, morbilliform, scarlatiform vagy rubeolaszerű bőrkiütések jelentkezhetnek. A gyermekkori klasszikus virális exanthemák jól ismertek, a felnőttekben ritkán különböznek egymástól. Bizonyos klinikai jellemzők, mint pl. a petechiák, a vezikulumok és a morbilliform kiütések a vírus eredet felé mutatnak. A morbilliform kiütések okát sokszor nehéz megállapítani, így szükséges, hogy a laboratóriumi vizsgálat erősítse a diagnózist (1. táblázat) (8, 9). Az akut fertőzés után visszamaradó myocarditis, pleuritis, arthritis, encephalitis vagy Guillain-Barre-szindróma ritka és súlyos szövődménynek számít. A rekurrens fertőzés immunkompetens egyénekben általában tünetmentes.

Az immunológiailag károsodott egyénekben gyakran súlyos betegségek fordulnak elő mind a primer fertőzés, mind pedig a reaktiváció során. Transzplantált személyeknél és AIDS stádiumban lévők között növekszik az életet veszélyeztető kórképek száma, CMV pneumonitis és chorioretinitis, colitis, encephalitis. A CMV által okozott infekció az egyike a leggyakrabban előforduló szervátültetést követő virális fertőzéseknek, amely befolyásolja a transzplantált szerv és a beteg túlélését is.

Klinikai szindróma	Vírus	Lappangási idő	Populáció	Kiütés	Egyéb jellemzők	
mononucleosis infectiosa	CMV	4-12 hét	gyermek	Gianotti-Crosti szindróma	aszimptomatikus	
			immunkompetens felnőtt	morbilliform (penicillin antibiotikum adása után), petechia vagy urticaria	aszimptomatikus vagy mononucleosis infectiosa	
			immunhiányos felnőtt	toxikus epidermalis necrolysis	viraemia	
	EBV	4-8 hét	gyermek	morbilliform	aszimptomatikus	
			immunkompetens felnőtt	akut fertőzés: morbilliform (elsődleges vagy penicillin antibiotikum adása után), társult: Gianotti-Crosti szindróma, erythema multiforme, akut genitális fekély	aszimptomatikus vagy mononucleosis infectiosa +/- splenomegalia, lépruptúra	
			immunhiányos felnőtt	oral hairy leukoplakia	Burkitt lymphoma, Hodgkin lymphoma, T-sejt lymphomák	
	HHV-6 és HHV-7	5-12 nap	gyermek	roseola infantum		
			immunkompetens felnőtt	morbilliform vagy morbilliform petechiákkal	mononucleosis-szerű szindróma, pityriasis rosea	
			immunhiányos felnőtt	morbilliform	láz és csontvelő szuppresszió	
	HIV	változó	felnőtt	akut fertőzés	makuláris vagy morbilliform,	mononucleosis-szerű szindróma
krónikus fertőzés				társult: papuláris dermatitis, molluscum contagiosum, eozinofil folliculitis		

Rövidítések: CMV: humán cytomegalovírus, EBV: Epstein-Barr vírus, HHV-6: human bétaherpesvírus 6, HHV-7: humán bétaherpesvírus 7, HIV: humán immundeficiencia vírus

1. táblázat

A morbilliform kiütések virális okainak jellemzői

Kongenitális és perinatális fertőzések

A CMV-fertőzés a leggyakoribb veleszületett vírusinfekció, az élveszülések 0,2–2,2%-át érinti világszerte. A magzat fertőzése a várandósság bármely trimeszterében bekövetkezhet. A CMV okozta veleszületett fertőzés az USA-ban és Európában az újszülöttek 1–4%-át érinti. A primer anyai CMV-fertőzés kb. 40%-ban (25–75%) átterjed a magzatra. Recurrens fertőzés után ez az arány 0,5–1%, ami arra utal, hogy az anyai immunitás – ha nem is akadályozza meg –, de jelentősen csökkenti a vírus átvitelét. Magyarországon becslést alapján az újszülöttek 1–2%-a születik kongenitális CMV-fertőzéssel (2), a magzatok 10–15%-ában születéskor észlelnek klinikai tüneteket, legsúlyosabb megnyilvánulása a cytomegalias zárványbetegség. Tünetei a hepatosplenomegalia, sárgaság, petechiák, purpurák, microcephalia, agyi kalcifikáció és chorioretinitis. Ezeknél a csecsemőknél a központi idegrendszer fejlődési zavarainak mértékétől függően szellemi visszamaradottság, progrediáló halláskárosodás és látászavar jelentkezik, a csecsemők egy része meghal. A tünetmentes CMV-fertőzött újszülöttek 10–15%-ában évek múlva, esetleg csak iskoláskorra alakulnak ki a progrediáló neurológiai elváltozások (2, 3, 10). A fogékony gravidák fertőződése zömében inapparens, de mononucleosis infectiosaként is jelentkezhet. A terhesség alatti primer CMV-fertőzés aránya 1–4%, reinfectio ritkán fordul elő. A várandósság alatti CMV fertőzés lehetséges következményeit a 2. táblázat foglalja össze.

Ha a vírus átvitele transzplacentárisan történik, a viraemia alatt a méhlepényen át a foetusba jut, ahol cytolysis és vasculitis miatt fokális elhalások, gyulladások lesznek. A magzati károsodás mértéke az átjutott vírus mennyiségétől, a CMV-törzs virulenciájától és a gesztációs kortól függ. A várandósság első felében (24 hétig) történt fertőzés után a magzatnak születéskor már tünetei vannak. A gesztáció későbbi szakában történt fertőzés esetén tünetmentesen fertőzött gyermek születik, akinek a születés után fokozatosan lesznek tünetei. A graviditás 3–4. hónapjában történt fertőzés okozza a CMV-encephalitist, mely micro- és hydrocephaliához, periventriculáris meszesedéshez, mentális retardációhoz vezet. Előfordul, hogy a CMV hepatitiszt és következményes ascitist okoz, ez ultrahangvizsgálattal észrevehető. Prenatális diagnosztika különítheti el az egyéb ok miatt kialakult elváltozástól (pl. a parvo- vagy hepatitis B fertőzéstől).

A primer anyai CMV-fertőzés után 10–15% eséllyel már a születéskor beteg az újszülött. A tünetmentesen fertőzött újszülöttek és a halállal végződő esetek között számos átmenet van. A magzatok fele intrauterin sorvad, sok a koraszülött (30%). A beteg újszülött tünetei változatosak. Leggyakrabban icterus (direkt bilirubinszint-emelkedéssel), emelkedett ALT-értékek, thrombopenia, petechiák, hepatosplenomegalia, hepatitis, micro- és hydrocephalia, intracranialis meszesedés, chorioretinitis, microphthalmia, letargia, tónuseloszlási zavar, gyenge szopókészség, görcsök észlelhetők. Májelégtelenség és disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC)

	Átvészelttség (CMV IgG+/IgM-) 40–80%	Fogékonyság (CMV IgG-/IgM-) 20–60%
Várandósság alatti fertőzés	Szekunder (reinfekció, reaktiváció) 0,5–1%	Primer 1–4%
Magzat fertőződése	1% körüli	40% (25–75%)
A magzati fertőzés lehetséges klinikai megnyilvánulásai	Hallás-, látáskárosodás, késői többnyire enyhe mentális károsodás	spontán abortusz, magzatkárosodás (hepatosplenomegalia, hyperchrom anaemia, erythroblastosis, microcephalia, hydrocephalia, ventriculomegalia, intracranialis calcificatio, növekedési rendellenesség), halva születés, újszülöttkori CMV-betegség, hallás-, látáskárosodás

2. táblázat

A várandósság alatti CMV-fertőzés lehetséges következményei

léphet fel. Microphthalmia, cataracta, fogzománc dysplasia tarkíthatja a képet. Születés után a súlyos, disszeminált betegségben az újszülöttek 20–30%-a meghal. A permanens idegrendszeri károsodás okozza a később kialakuló tüneteket. A gyermekek 90%-ánál alakulnak ki maradandó neurológiai eltérések, ha születéskor tünetek voltak. A leggyakoribb a sensoneuralis, többnyire kétoldali és súlyos halláscsökkenés. Még a tünetmentesen született gyermekek között is kialakulhat. A 15%-ban észlelt chorioretinitishez opticus atrophia társulhat. Ezek az elváltozások más szervek károsodása nélkül is előfordulhatnak. Az első életévben nem várt mértékben progrediál a nagyothallás (80%) és a chorioretinitis (25–50%) is. Az intrauterin CMV-fertőződött újszülött nagy tömegű vírust ürít környezetébe éveken át, tüneteire való tekintet nélkül, ezáltal a fertőzés fő fenntartója a populációban.

Perinatális CMV-fertőzés, a CMV ürítés sajátosságai miatt a létrejöhet a szülés alatt (intrapartum) a fertőzött cervixvagy hüvelyváladékkal. Az érett újszülöttben általában tünetmentesen zajlik az intranatális és postnatális CMV-fertőzés, de CMV pneumonitis is kialakulhat. Az átvitel 25–50%-os, ezt elősegíti az idő előtti burokpedés. Születés után az

anyatejjel 40–60%-ban átvihető a vírus, ilyenkor a magzat garat-, illetve nyelöcső-mucosájára kerül, majd a nyálmirigyekbe. Ekkor az újszülöttnak van már anyai ellenanyaga, így általában nem lesznek tünetei. Ha azonban a vírus aspirációval a tüdőbe jut, pneumonitist okozhat. Az újszülött 4–18 héttel később lesz vírusürítő, főleg a nyálával és a vizeletével. Lehetséges átviteli mód volt régebben a vérátömlesztés, amely után 50% gyakorisággal fertőződtek meg az újszülöttek. A 4–12 hét után várható tünetek nyirokcsomó-, máj- és lépnagyobbodás, pneumonitis, hemolitikus anaemia. A transzfúzióra vett vérek leukocytamentesítése, illetve a CMV szeronegatív donoroktól származó vér használata ezt a fertőzési módot megszüntette. A CMV-fertőzés lehetséges következményeit, komplikációit a 3. táblázat összegzi.

A humán cytomegalovírus laboratóriumi diagnosztikai lehetőségei

A fertőzés laboratóriumi diagnózisa a klinikai tünetek észlelése mellett a megfelelő virológiai módszerekkel történik. A vírus direkt (vírusizolálás, virális antígen és virális nuk-

Vírus	Besorolás	Perzisztálás helye	Fertőzés következményei, komplikációk
CMV (HHV-5)	β-alcsalád (<i>Herpesvirales</i> , <i>Herpesviridae</i> , <i>Beta-herpesvirinae</i> , <i>Cytomegalovirus</i> <i>genus</i>)	CD34+ myeloid prekurzor sejtek	mononucleosis infectiosa (20–25%), hepatitis, pneumonia, encephalitis, nephritis, oophoritis, myocarditis, HIV-fertőzöttekben: retinitis, polyradikulopathia, ulcerativ colitis, oesophagitis, kongenitális és perinatális fertőzések: spontán abortusz, magzatkárosodás (hepatosplenomegalia, hyperchrom anaemia, erythroblastosis, microcephalia, hydrocephalia, ventriculomegalia, intracranialis calcificatio, növekedési rendellenesség), halva születés, újszülöttkori CMV betegség, hallás-, látáskárosodás leggyakoribb bőrtünetek: petechia, icterus, purpura, bluberry muffin baby, morbilliform kiütések

3. táblázat

A CMV-fertőzés lehetséges következményei

Vizsgálati minta	Anyagvétel	Víruskimutatás célja	Diagnosztikai módszer	Tárolás, anyagszállítás
Natív vér (vacutainer csőben)	Frissen vett natív vér (ha egy-két nap alatt vizsgálatra kerül)	Antivirális IgG, IgM és IgA kimutatás IgG aviditás vizsgálat Vírus antigének vizsgálata Vírus nukleinsav kimutatás Vírusterminálás	ELISA IF PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás	+2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani A mennyisége legalább 5 ml legyen, csecsemők és kisgyermek esetében ez a min. 2–3 ml. Esetenként szükség lehet két, megfelelő időközökben levett vérminta vizsgálatára (savópár).
Vérsavó (steril edényzetben)	A natív vér lesavózva és fagyaszta, ha később kerül a laboratóriumba	Lásd mint az előző	Lásd mint az előző	Lásd mint az előző, illetve a fagyasztott (-20 °C-on) minta fagyaszta történő szállításáról is gondoskodni szükséges.
Alvadástól vett (EDTA) vacutainer csőben	Frissen vett alvadástól vett a vérvétel napján a laboratóriumba kerül	Lásd mint a vérsavó, továbbá Vírushordozó sejtek kimutatása	Lásd mint az előző, továbbá Interferon kimutatás Tenyésztés, kokultiváció	+2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani
Alvadástól vett (EDTA) elválasztva a plazma és a sejt-frakció (steril edényzetben)	Az alvadástól vett (EDTA) később kerül a laboratóriumba	Lásd mint az előző	Lásd mint az előző	+2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani a fagyasztott (-20 °C-on) minta fagyaszta történő szállításáról is gondoskodni szükséges.
Liquor cerebrospinalis	Gerinc-, ciszterna- vagy kamracsapolás újján vett minta egyaránt felhasználható. Aszeptikus körülmények között steril edényzetbe kell levenni a vizsgálati anyagot (1–2 ml)	Antivirális IgG, IgM és IgA kimutatás Vírus nukleinsav kimutatás Vírusterminálás	ELISA IF PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés	+2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani a fagyasztott (-20 °C-on) minta fagyaszta történő szállításáról is gondoskodni szükséges.
Vizelet	Középsugaras vizeletet vegyünk, kb. 5–50 ml mennyiségben steril edényzetben	Vírus nukleinsav kimutatás Vírusterminálás	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés, kokultiváció	Víruszórási kísérlethez: a frissen vett vizelet minden további kezelés nélkül kell eljuttatni a laboratóriumba, +2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani. Nukleinsav vizsgálatához a minta lefagyasztható (-20 °C, vagy ez alatt).
Magzatvíz	A minta mennyisége kb. 1–10 ml legyen steril edényzetben	Vírus nukleinsav kimutatás Vírusterminálás	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés, kokultiváció	Víruszórási kísérlethez: a frissen vett vizelet minden további kezelés nélkül kell eljuttatni a laboratóriumba, +2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani. Nukleinsav vizsgálatához a minta lefagyasztható (-20 °C, vagy ez alatt).
Ascites	A minta mennyisége kb. 1–10 ml legyen steril edényzetben	Vírus nukleinsav kimutatás Vírusterminálás	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés, kokultiváció	Víruszórási kísérlethez: a frissen vett vizelet minden további kezelés nélkül kell eljuttatni a laboratóriumba, +2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani. Nukleinsav vizsgálatához a minta lefagyasztható (-20 °C, vagy ez alatt).
Bőr, nyálkahártya kaparék (steril edényzetben)	Steril mintavetető pálcával vegyünk mintát, majd mossuk bele egy transzport közegbe tartalmazó steril csőbe. Hólyagos kiütés esetén a hólyag tartalmát is.	Vírus nukleinsav kimutatás Vírusterminálás	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés	Víruszórási kísérlethez: a frissen vett mintát minden további kezelés nélkül kell eljuttatni a laboratóriumba, +2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani. Nukleinsav vizsgálatához a minta lefagyasztható (-20 °C, vagy ez alatt).

Hólyagbennék (steril edényzetben)	A hólyag steril tüvel (esetleg steril ollóval) történő feltárása után a bennék tartalmát vagy egy steril fecskendőre szerelt tüvel vagy kapillárisal távolítsuk el és kis mennyiségű (~1 ml) transzport közegbe mossuk bele (fiziológias sóoldattal is átöblíthetjük)	Vírus nukleinsav kimutatás Vírusstenyészés	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés	Vírus izolálási kísérlethez: a frissen vett mintát minden további kezelés nélkül kell eljuttatni a laboratóriumba, +2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani. Nukleinsav vizsgálathoz a minta lefagyasztható (-20 °C, vagy ez alatt).
Szervminta (pl.: esontvelő, máj- vesebiopszia, korionhólyg-minta, stb.)	A vizsgálati anyagot steril edényzetben, a miniatól és a vizsgálati módszertől függően transzport tápoldatokban, vagy anélkül kell küldeni.	Vírus nukleinsav kimutatás Vírusstenyészés	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés <i>In situ</i> hibridizáció	Vírus izolálási kísérlethez: a frissen vett mintát minden további kezelés nélkül kell eljuttatni a laboratóriumba, +2 °C és +8 °C között tárolni és szállítani. Nukleinsav vizsgálathoz a minta lefagyasztható (-20 °C, vagy ez alatt).
Kórbonctani anyagok	Halál beállta után lehető leghamarabb a parenchimas szervekből kb. 1 cm ³ nagyságú minta, vérminta a bal kamrából steril edényzetbe. Formalinban fixált paraffinos minták	Vírus nukleinsav kimutatás	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás <i>In situ</i> hibridizáció	A legeredményesebb, ha minden kezelés vagy preparálás nélkül, a vétel/kimetszés után azonnal fagyasztott szervmintát kap a laboratórium. A fagyasztott (-20 °C-on) minta fagyaszta történő szállításáról is gondoskodni szükséges. A paraffinba ágyazott minták szállítása és tárolása környezeti hőmérsékleten történik
Légúti minták	orr- torokváladék, orr- torokmosó VTM-ben. Alsó légúti megbetegedések esetén alsó légúti mosóoldatok, aspirátum, védett kefék bronchalveoláris minta (<i>bronchoalveolaris lavage</i> —BAL)	Vírus antigén kimutatás Vírus nukleinsav kimutatás Vírusstenyészés	Direkt IF közvetlen antigén kimutatás PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás Tenyésztés	VTM-ben vett univerzális légúti mintát a tünetek megjelenésétől számított 3-5 napon belül ajánlott venni. A minták tárolása 1-2 nap és szállítása +2 °C és +8 °C között, a minta fagyaszta tilos!
Széklet	Mínimum 4 g minta szükséges, steril széklettartályba véve. A végéből (tampon alkalmazásával) vett minta is megfelelő lehet, VTM vagy steril fiziológias sóoldattal megnedvesített pálca segítségével VTM-be mosva a mintát.	Vírus nukleinsav kimutatás	PCR alapú módszerek (PCR, nested-PCR, RT-PCR, Q-PCR) Szekvencia meghatározás	A székletminták tárolási és szállítási javasolt hőmérséklete: +2 és +8 °C között, de a minta szállítható környezeti hőmérsékleten is.

Rövidítések: ELISA:enzime-linked-immunosorbent-assay, IF: immunfluoreszcencia, PCR:polimeráz láncreakció, RT-PCR: reverz-transzkripció polimeráz láncreakció, Q-PCR: Quantitatív polimeráz láncreakció, VTM: vírus-transzport médium

4. táblázat

Fontosabb vizsgálati minták vétele, a tárolás és szállítás körülményei

leina kimutatása, elektronmikroszkópos vizsgálat) és indirekt vizsgálatára (humorális és celluláris immunválasz vizsgálata) többféle módszer alkalmazható (2, 5, 19). A fontosabb vizsgálati minták vételére, tárolására és szállítására vonatkozó ajánlásokat a 4. táblázat foglalja össze. A humorális immunválasz vizsgálatára, szerológiai diagnózis felállítására alkalmas érzékeny módszer az enzimhez kötött immunadszorpció vizsgálat (ELISA; enzyme-linked-immunosorbent assay), további lehetőségek még az indirekt immunfluoreszcencián alapuló eljárások, western-blot, line immunoassay. A szerológiai vizsgálatokhoz jelenleg a kereskedelmi forgalomból beszerezhető ELISA készletek specificitása és szenzitivitása igen változó (5, 11). Recombináns antigének és CMV peptid-fragmentek használata javíthatja a specificitást. A legjobb érzékenységgel és specificitással a CMV-specifikus IgM immunoblot rendelkezik. A CMV-specifikus IgM jelenléte igen érzékeny indikátora a folyamatban lévő vagy nem régen lezajlott fertőzésnek, azonban az IgM jelenlétének diagnosztikus értéke korlátozott, mivel nincs megfelelő CMV-specifikus IgM standard és nagyok a különbségek az egyes cégek által előállított tesztek érzékenysége között. Számos esetben számolnak be álpozitív és álnegatív eredményekről. Ezekon kívül a primer CMV-fertőzést követően az IgM akár kilenc hónapig is kimutatható lehet a vérsavóban, továbbá megjelenhet a vírus reaktiválódásakor és reinfekciókor is. A CMV-specifikus IgM immunoblot, amelynek érzékenysége és specificitása 100%, egy jó standard teszt, amely megerősíti a CMV-specifikus IgM jelenlétét a vérsavóban. A primer fertőzés szerológiai bizonyítékának tekintik a CMV-specifikus IgG ellenanyag megjelenését (IgG szerokonverzió).

A celluláris immunválasz vizsgálata a specifikus CTL sejtek kimutatása, amelyek CMV aktiváció idején nagy számban jelennek meg és fontos szerepük van a reaktiváció és a betegség visszaszorításában. A celluláris immunválasz 70-90%-ban a pp65, pp50 és gB antigének ellen irányul. A HLA (humán leukocita antigén) molekulákat és a virális peptidokat tartalmazó MHC tetramert konjugálják fluorokrómokkal és így teszik láthatóvá a tetramerhez kötődő, antigén specifikus receptort hordozó T-sejteket melynek mérése áramlási citometriával történik (12).

Ha a laboratóriumi vizsgálatok során a várandós CMV IgM vizsgálati eredménye pozitív, fontos annak a megállapítása, hogy primer vagy rekurrens a fertőzése. Az IgG pozitivitás esetén további vizsgálatként a CMV IgG aviditás vizsgálata jön szóba. Az aviditási vizsgálattal a közelmúltban (4 hónapon belül), illetve régebben (4 hónapon túl), történt fertőzésre lehet következtetni. Némely esetben ezzel a vizsgálattal nem lehet kizárni, de megerősíteni sem a várandósság alatti primer CMV-fertőzés lehetőségét. Az aviditási vizsgálatnak igazi jelentősége a korai terhességben van, amikor eldönthető, hogy az anya CMV-fertőzése primer fertőzés vagy reaktiváció következménye-e. Amennyiben a várandós CMV IgG vizsgálat eredménye negatív, akkor a korszerű szakvélemények a várandós folyamatos ellenőrzését javasolják (3, 13, 18). Az 1. ábra a kongenitális cytomegalovírus fertőzés laboratóriumi diagnosztikai sémáját mutatja be.

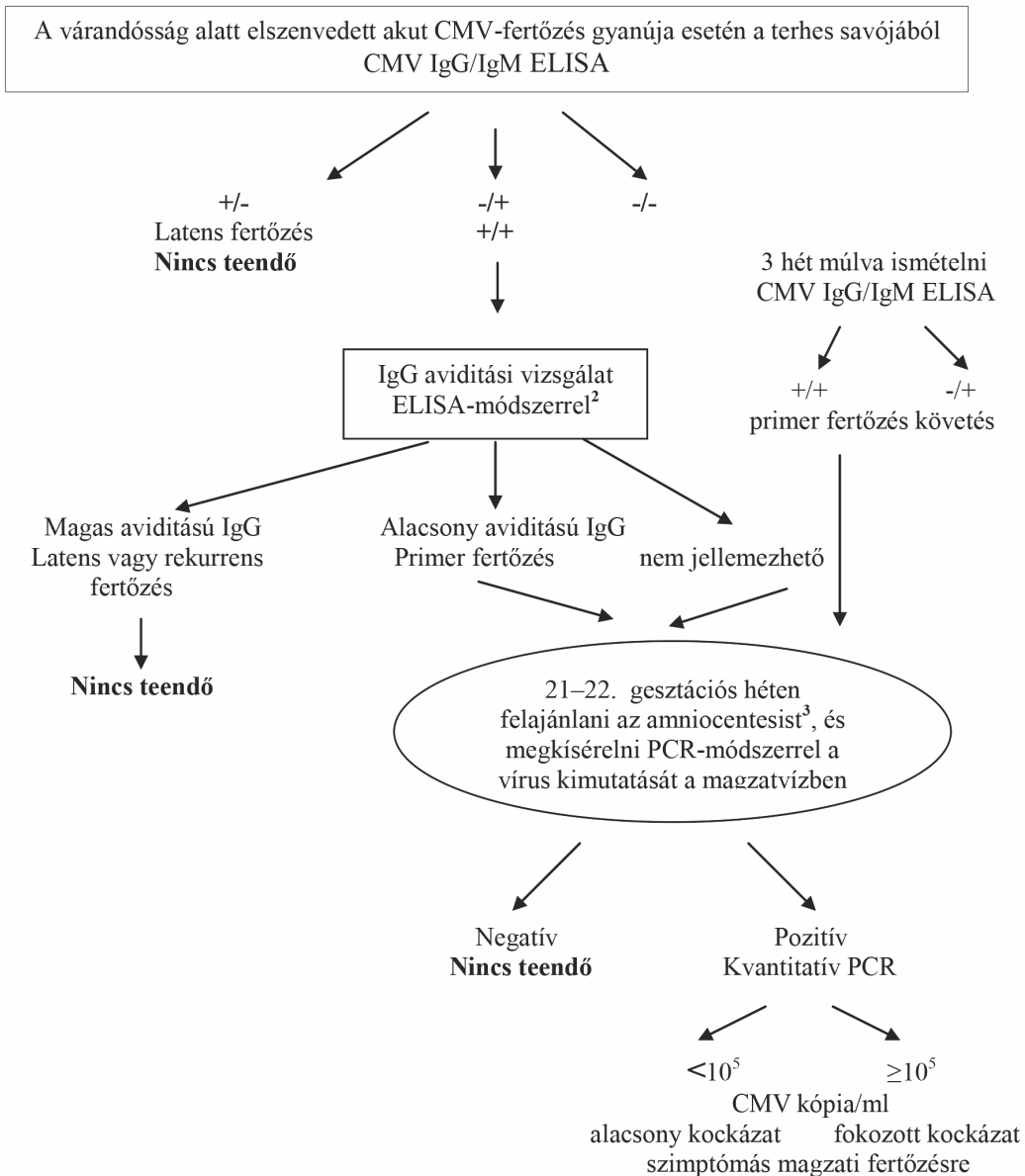
A direkt víruskimutatási módszerek közül a vírusizolálás torokmosófolyadékából vagy a vizeletből a legeredményesebb, de vérből vagy a vírussal fertőzött szervek biopsziás anyagából is lehetséges emberi fibroblaszt sejkultúrákon, amely több hetet is igényelhet az infektiós vírus mennyiségétől függően. Gyorsabb eljárás az ún. „shell vial” módszer, amely a vizsgálati anyag sejkultúrára vitele után 24 órán belül eredményt ad. Az izolált CMV-törzsek genomja restrikciós enzimanalízissel meghatározható és a módszer segítségével a vírustörzsek terjedése követhető (1, 2). A vírus nukleinsav kimutatására és mennyiségének meghatározására a legelterjedtebbek a polimeráz láncreakció (PCR)-n alapuló módszerek (PCR, nested-PCR, real-time vagy quantitative PCR, szekvenálás). A CMV viraemia kimutatása prognosztikai jelentőségű transzplantáltakban, a quantitative PCR (Q-PCR) és a CMV antigenaemia teszt (a pp65 vírusantigén kimutatása perifériás fehérvérsejtekben) megfelelnek a diagnosztikai elvárásoknak. További lehetőségek a virális nukleinsav vizsgálatra az mRNS pp67 kimutatása NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) módszerrel, *in situ* hibridizációs technikák (14, 15).

A várandósság során a magzati szövetek vizsgálatára is szükség lehet. A chorionbolyhokból a terhesség 10–12. hetében lehet mintát venni. Amniocentézisre a középső trimeszterben (16–28 hét) kerülhet sor. Köldökzsínór vért a 16. terhességi hét után lehet venni. Az amniocentézis során nyert magzatvízből a CMV-specifikus nukleinsav kimutatását PCR módszerrel a 20. gesztációs hét után célszerű elvégezni. Amennyiben a PCR negatív eredményt ad, nincs teendő, ha viszont pozitív, akkor a Q-PCR a következő lépés. 100.000 CMV kópia/ml alatti az eredménynél alacsony a kockázat a szimptomás magzati fertőzésre, amennyiben 100.000 CMV kópia/ml feletti az eredmény a kockázat fokozott (13, 16). A postnatalis diagnosztika mindkét esetben javasolt. A születést követően a két héten belül kimutatott vírus specifikus nukleinsav, vagy a vírus izolálása a vizeletből kongenitális fertőzést igazol (17, 20). Retrospektív kongenitális CMV-fertőzés vizsgálatára a szűrőpapírra levett szárított vércsepp minta (Dried Blood Spot; DBS), amelyet minden újszülöttől az anyagcsere betegség szűrésére vesznek le, nagyon jól alkalmazható a CMV DNS kimutatására is.

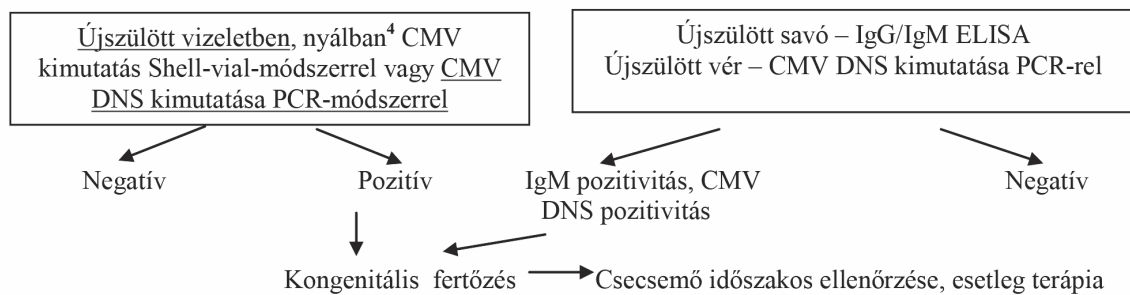
Összefoglalás

A CMV-fertőzések túlnyomó része tünetmentes, a vírusürítés a primer fertőzés után évekig is eltarthat. Az aktív fertőzés után a vírus életreszóló latenciát alakít ki a gazdaszervezetben. A monocita - makrofág sejt vonal előalakjai hordozzák a látens vírus genomját. A látens perzisztáló vírus időnként reaktiválódva újra aktív fertőzést okoz. Bármilyen módon is történt a fertőzés (kongenitális, perinatális vagy postnatális) a látens vírus bármikor reaktiválódhat, és ilyenkor a környezetbe ürül, de rövidebb ideig és kisebb mennyiségben, mint a primer fertőzés esetében. Előfordulhat reinfekció, amikor egy másik, eltérő antigén-tulajdonságú CMV vírustörzssel a külvilágból fertőződik meg az egyén.

Praenatalis diagnózis



Postnatalis diagnosztika (a születést követő két héten belül)



Megjegyzés: 1. A kongenitális CMV-fertőzés laboratóriumi diagnózisa nem rutin laboratóriumi feladat, de gyanú esetén indokolt a vizsgálatok elvégzése. 2. Az IgG aviditási vizsgálattal eldönthető, hogy primer vagy rekurrens a CMV-fertőzés. A primer fertőzés jele az alacsony aviditású IgG jelenléte immunkompetens egyénben a fertőzést követő 18–20 hétig. A várandós primer fertőződését gyakrabban követi a magzat fertőződése (30–70%), mint a rekurrens fertőződését (0,5–1%). 3. A fertőzött magzat vizeletével üríti az amnionüregbe a CMV-t. A 20–21. gesztációs hét után indul meg a magzat vizeletürítése. 4. A születést követő 2 héten belül kimutatott vírus kongenitális fertőzést igazol.

1. ábra
Kongenitális cytomegalovírus fertőzés diagnosztikai sémája

Kiemelten fontos a vírus diagnosztikája és a kezelése, elkerülhetetlen a korai diagnózisa az immunszuppresszáltaknál, transzplantáltaknál az időben megkezdett antivirális terápiához. A CMV-fertőzésben a leggyakrabban alkalmazott antivirális szerek a ganciclovir, valganciclovir, foscarnet és a cidofovir. Transzplantáción átesett betegek és poszttranszplantációs CMV-fertőzésnek kitett koraszülött gyermekek esetén hiperimmunglobulin kezelés is alkalmazható. Hatásos védőoltás hiányában elkerülhető, illetve csökkenthető a várandósok aktív CMV-fertőzése, ha felhívják a figyelmet a fertőzés forrásaira, veszélyeire és ismertetik a fertőzés megelőzésének lehetőségeit. Különösen a kisgyermekkel foglalkozók oktatása fontos. Szeronegatív nő szeropozitív partnerétől szexuális úton is megkaphatja a fertőzést. A szerv és csontvelő traszplantálásokkal kapcsolatos CMV-fertőzés okozta komplikációk a donorok és recipiensek szűrésével és kiválasztásával csökkenthető.

A molekuláris virológiai laboratóriumi vizsgálati eredmények alátámasztják, hogy a PCR-alapú diagnosztikai módszerek (minőségi és mennyiségi) jól használhatók az egyes kórképekben, különösen a veleszületett CMV-fertőzés diagnosztikájában a magzati kortól kezdve az újszülött-csecsemőkoron át a kisgyermekkorig, a megfelelő mintát vizsgálva. A CMV-fertőzés virológiai laboratóriumi diagnosztikája a nagy kockázatú kórfomák esetében a sikeres kezelés záloga. A vírusdiagnosztika fejlesztése javítja a korai diagnózist, növeli az újonnan felfedezett vagy nem gyakori vírusok diagnosztikai arányát az eredményes kezelés érdekében.

IRODALOM

- Mocarski E. S., Shenk T., Pass R. F.: Cytomegaloviruses In: Fields Virology. 5th ed., Eds.: Knipe D. M., Howley P. M., Griffin, D.E. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (2007) 2701-2772.
- Pusztai R.: Humán herpesvírus 5 (Humán cytomegalovírus) In: Klinikai és járványügyi virológia. (Szerk.: Takács M., Vox Medica Kiadó Kft. Budapest, (2010) 331-335.
- Revello, M. G., Gerna G.: Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin. Microbiol. Rev., (2002) 15(4), 680–715.
- Varga, M., Rempert Á., Czebe K. és mtsai.: A cytomegalovírus-fertőzés rizikófaktorai, hatásai és a megelőzés lehetősége transzplantációt követően. Orv.Hetil. (2008) 149(12), 551-558.
- Mihály I., Arányi Zs., Princz Gy. és mtsai.: A virológiai vizsgálatok szerepe a terhes nők cytomegalovírus fertőzésének kiderítésében Orv Hetil., (2014) 155(41), 1632-1642.
- Jim W. T., Chiu N. C., Ho C. S. és mtsai.: Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection via Breast Milk: A Two-Year Prospective Follow-Up Study. Medicine (Baltimore), (2015):e1835 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985402/pdf/medi-94-e1835.pdf>
- Mendelson M., Monard S., Sissons P. és mtsai.: Detection of endogenous human cytomegalovirus in CD34+ bone marrow progenitors. J Gen Virol. (1996) 77(12), 3099-3102.
- Korman A. M., Alikhan A., Kaffenberger B. H.: Viral exanthems: An update on laboratory testing of the adult patient. J Am Acad Dermatol. (2017) 76(3), 538-550.
- Drozd B., Andriescu E., Suárez A. és mtsai.: Cutaneous cytomegalovirus manifestations, diagnosis, and treatment: a review. Dermatol Online J. (2019) Jan 15, 25(1). Available from: <https://escholarship.org/uc/item/84f936cp>
- Ho M.: The history of cytomegalovirus and its diseases. Med Microbiol Immunol. (2008) 197(2), 65-73.
- Torii Y., Yoshida S., Yanase Y. és mtsai.: Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. BMC Pregnancy Childbirth. (2019) 19(1), 205. doi:10.1186/s12884-019-2360-1. PubMed PMID: 31221131.
- Pállinger É.: Áramlási citometria: Újdonság a mikrobiológiai diagnosztika eszköztárában? Orv Hetil. (2013) 154(31), 1207-121.
- Ludwig E.: Infektológiai útmutató. Klinikai irányelvek kézikönyve. Medition Kiadó, (2010) Budakeszi
- Ross S. A., Novak Z., Pati S. és mtsai.: The diagnosis of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets.(2011) 11(5), 466-474.
- Naegele K., Lautenschlager I., Gosert R. és mtsai.: Cytomegalovirus sequence variability, amplicon length, and DNase-sensitive non-encapsidated genomes are obstacles to standardization and commutability of plasma viral load results. J Clin Virol. (2018) 104, 39-47.
- Bonalumi S., Trapanese A., Santamaria A. és mtsai.: Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. J Prenat Med., (2011) 5(1), 1-8.
- Exler S., Daiminger A., Grothe M. és mtsai.: Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. J Clin Virol. (2019) 117, 33-36.
- Prince H. E., Lapé-Nixon M.: Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol. (2014) 21(10), 1377-1384.
- Prince H. E., Lapé-Nixon M., Brenner A. és mtsai.: Potential impact of different cytomegalovirus (CMV) IgM assays on an algorithm requiring IgM reactivity as a criterion for measuring CMV IgG avidity. Clin Vaccine Immunol.(2014) 21(6), 813-816.
- de Vries J. J., van der Eijk A. A., Wolthers K. C. és mtsai.: Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. (2012, 53(2), 167-170.

Érkezett: 2019. 07. 22.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 31.

Lues maligna (noduloulceratív szifilisz) HIV-fertőzött betegen

Lues maligna (ulceronodular syphilis) in a patient with HIV infection

BRUNNER ALEXANDRA DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR., TAMÁSI BÉLA DR.,
MARSCHALKÓ MÁRTA DR., SÁRDY MIKLÓS DR., TÓTH BÉLA DR.
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A lues maligna a szekunder szifilisz egy ritka és súlyos formája. Kialakulási esélyét a HIV-fertőzés 60-szorosára emeli. Lefolyása során a bőrtüneteket prodromális tünetek, láz, hányinger, ízületi fájdalom vezethetik be. A bőrön papulopustulákból rapidan progrediáló, multiplex, fájdalomtalan/ kissé érzékeny ulcusok alakulnak ki, melyek heggel gyógyulnak. A szerzők egy 27 éves, kezeletlen HIV-fertőzött férfibeteg esetét ismertetik, akinél testszerte jelentkeztek noduloulceratív tünetek. Vizsgálatakor komplett szifilisz szerológia pozitívitás volt észlelhető, emelkedett RPR titerrel (1:512). A bőrtünetek penicillin terápia után drámaian javultak. A szerzők felhívják a figyelmet a HIV-fertőzés szerepére a szifilisz tünettaniában befolyásolásában, kiemelik a szifilisz differenciáldiagnosztikai nehézségeit ulceratív tünetek esetén.

Kulcsszavak:
szekunder szifilisz – HIV-fertőzés – ulcus

SUMMARY

Lues maligna is a rare but severe form of secondary syphilis. Patients with HIV infection are 60 times more likely to have the noduloulcerative form of syphilis. During the course of the disease marked prodromal symptoms may precede the skin findings such as fever, nausea, arthralgia. Lesions start as pustules, papules that progress rapidly to painless/ slightly tender, multiple ulcers that heal with scarring. The authors present a case of a 27-year-old untreated HIV-infected man with extensive noduloulcerative lesions. Laboratory studies revealed positive serological tests for syphilis with RPR positivity at 1:512. The skin findings rapidly improved after penicillin therapy. The authors draw attention to the role of HIV infection in the presentation of syphilis, and highlight the importance of syphilis in the differential diagnosis of ulcerative lesions.

Key words:
secondary syphilis – HIV infection – ulcer

A szekunder szifilisz a *Treponema pallidum* akvirálását követően számított 9. hét után, hematogén szórást követően jelentkezik jellemzően nem viszkető, szimmetrikus maculopapulosus exanthema formájában. Az elváltozások néhány hét alatt heg nélkül gyógyulnak (1). A lues maligna (malignus szifilisz/noduloulceratív szifilisz) a szekunder szifilisz olyan ritka és súlyos formája, melyben pustulák, nodusok és ulcusok uralják a klinikai képet. A szifilisz esetek számának növekedésével a ritka formák gyakoribb megjelenésével is számolni kell (2). Az alábbiakban egy 27 éves kezeletlen HIV-fertőzött páciens esetét ismertetjük, aki az arcon, felső végtagon és törzsön gyorsan kialakuló ulcusokkal jelentkezett STD ambulanciánkon.

Esetismertetés

27 éves férfibeteg vizsgálatát az Egyesített Szent László és Szent István Kórházból kérték 4 hónapja kezdődő, fájdalomtalan, nem viszkető „gennyes, gyulladt pattanásokként” induló, majd kisebesedő bőrtünetek, illetve RPR és TPPA pozitívitás miatt.

Első bőrtünete az orrgyök felett jelentkezett, láz, hőemelkedés, hányinger a bőrtünetek előtt nem volt.

Anamnézisében 6 évvel korábban verifikált HIV-1 vírusfertőzés szerepel, melyet a beteg az első konzultáció alkalmával rákérdezésre sem említett. Gondozásra nem járt, a kezelést elutasította. Korábbi szifiliszfertőzést negált, utolsó negatív szifilisz szerológiája 10 hónappal vizsgálata előtt készült.

Vizsgálatakor a törzsön, a felső végtagon, az arcon gennyes lepedékkel fedett, erythemás szélű, 1–8 cm átmérőjű, ulcerált multiplex plakkokat és nodusokat láttunk (1. a-e ábra). Szájnyálkahártya, tenyéri és

Levelező szerző: Brunner Alexandra dr.
e-mail: brunner.alexandra@med.semmelweis-univ.hu



1. ábra

a) A beteg mellkasán, felső végtagján b) nyakán c-d) vállán, hátán különböző stádiumú ulcusok, környezetükben kisebb nodusokkal e) a jobb felkaron lévő lézió közelebbi felvétele

talpi tünete nem volt. Péniszen ödéma, ill. tenyéryni, mérsékelten infiltrált plakkok voltak láthatóak. Lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia nem volt. Fejfájás, látás-, illetve hallászavar nem jelentkezett.

A szifilisz szerológiai vizsgálatok komplett pozitivitást mutattak (RPR 1:512-ig pozitív, TPPA: pozitív, TP ELISA: pozitív). A nyakon észlelt ulcusból *Treponema pallidum* PCR vizsgálat negatív eredményt adott. *Neisseria gonorrhoeae* tenyésztés (pharynx, urethra, anus) eredménye negatív lett. HIV-1 RNS kópiaszám 96000 kópia/ml, CD4 szám 788/ul volt. Kontakusként a beteg egy 8 hónappal korábbi külföldi kapcsolatot jelölt meg. Neurológiai, szemészeti, otoneurológiai vizsgálatba a páciens nem egyezett bele.

Rutin laboratóriumi vizsgálatai között mérsékelt anémia (Htc 0,38%, Hgb 124 g/l), normál vese- és májfunkció, emelkedett CRP (57,3 mg/l) és sülyedés (62 mm/h) volt észlelhető.

A kiterjedt noduloulceratív tünetek alapján másodlagos szifilisz ritka formájának, a lues malignának a lehetősége merült fel, melyet a magas titerű szifilisz szerológiai pozitivitás megerősített.

Tekintettel a súlyos *Jarisch-Herxheimer* reakció veszélyére, napi 2x100mg dózisban doxycyclin előkezelés történt 2 napig, majd a módszertani ajánlásoknak megfelelően heti 2,4 ME benzathin-benzylpenicillin intramuszkuláris kezelés 3 hétig. Egy héttel az első penicillinkezelés után a tünetek jelentősen javultak, és hegekkel gyógyultak a harmadik hét végére (2. a-b ábra).

Az igazolt HIV-koinfekció miatt azonnali neurológiai kivizsgálás, illetve antiretrovirális kezelés elindítását javasoltuk, azonban a páciens sem az Egyesített Szent László Kórházban, sem a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján, továbbá a kezelés utáni kontrollvizsgálatokon sem jelent meg, többszöri megkeresésünk ellenére sem.

Megbeszélés

A lues maligna első leírására 1859-ben került sor. *Bazin* a szifilisz noduláris formájaként ismertette (3). 1897-ben *Neisser* és *Haslund* hívta fel a figyelmet egyidőben, de egymástól függetlenül a terciar szifilisz gummáitól történő elkülönítésre. A maligna kifejezés a klinikai képre jellemző multiplex ulcusok miatt terjedt el (4, 5).

Prevalenciáját *Haslund* szifilisz betegekben 0,36%-ra értékelte 1897-ben. 1900 és 1988 között 14 lues malignás esetet publikáltak. Majd a HIV-fertőzés terjedésével a lues maligna gyakorisága is emelkedett. A noduloulceratív forma megjelenésére immundeficiens állapot hajlamosít. A pre-HIV érában krónikus alkoholizmus, malnutrició, iv. drogabúzus, tuberculosis, diabetes mellitus volt a leggyakoribb predisponáló tényező, majd a HIV-fertőzés/AIDS 60-szorosára emelte a lues maligna kialakulási esélyét. Az első HIV pozitív lues malignával diagnosztizált esetet 1987-ben közölték (6). 1996-ban német retrospektív vizsgálatban 11.368 HIV fertőzöttről 151 (1,3%) betegnek volt szifilisz, s közülük 11 (7,3%) páciens noduloulceratív formában szenvedett (3, 6, 7). Angol nyelvű irodalom alapján 2017-ig kevesebb, mint 40 lues malignás esetet publikáltak (8).

A lues maligna patogenezisében szerepet játszó immunológiai tényezők pontosan nem ismertek. A cellularis immunitás, a T-helper sejtek hiánya hajlamosíthat e klinikai formára. Az alacsony CD4 szám, az acut HIV-infekció kockázatot jelent. Ugyanakkor az alacsony CD4 szám nem az egyetlen hajlamosító tényező, mivel normal CD4 szám mellett is kifejlődött noduloulceratív szifilisz, ahogy betegünknel is (6, 9).

A lues maligna bőrtünetei pustulákkal, nodusokkal és ulcusokkal indulnak, nyálkahártyatünetekkel kísérve vagy anélkül. A lues maligna fő ismérve a multiplex, különböző fej-



2. ábra

Javuló bőrtünetek egy héttel az első benzathin-benzylpenicillin injekció beadásakor (a) a mellkason és (b) a háton, a bal lapocka felett

lödési stádiumú léziók jelenléte egyidőben: pustulák, nodusok, papulák és jól körülhatárolt kerek/ovális ulcusok, szélekön lemezesen varral fedve. Arcon ritkán facies leonina is kialakulhat. A bőrtünetek predilekciós helye a törzs, végtagok és az arc. Szájnyálkahártya tünet, tenyéri és talpi tünet, hajas fejbőr érintettsége (alopecia) kevésbé jellemző, mint a szekunder szifilisz jellegzetes formájában (3). Betegünknel a típusos, noduloulceratív tüneteket láttuk, a predilekciós helyeknek megfelelően. Az első bőrtünet esetünknel az arcon indult, mely jellemző a kórképre. A klinikai kép pleomorf volt, különböző fejlődési stádiumú léziókat láttunk egyszerre: papulák, plakkok, varral fedett, nedvező ulcusok, hegek.

A lues maligna bőrtüneteit gyakran nem specifikus, prodromális tünetek vezetik be, mint a láz, hidegrázás, fáradékonyság, étvágytalanság, fogyás, hányás, hányinger, izületi fájdalom, myalgia, fejfájás. A lues maligna általában generalizált lymphadenomegáliával jár, míg a belső szervek érintettsége ritka. A leggyakoribb extracutan megjelenés a májérintettség, a has jobb felső kvadránsában fájdalommal és emelkedett májenzim értékekkel (9). Páciensünknel prodromális tünetek, lymphadenomegalia nem volt. Rutin laboratóriumi és fizikális vizsgálattal máj érintettséget nem láttunk.

A lues malignával diagnosztizált betegek 50%-ában van cerebrospinális folyadék eltérés, általában neurológiai tünet nélkül (aszimptomatikus neuroszifilisz) (10). Ritka esetben nemcsak központi idegrendszeri érintettséggel, hanem szem érintettséggel is járhat, pl. keratitis. Páciensünknel neurológiai és szemészeti vizsgálat a beteg beleegyezése hiányában nem történt.

Diagnózisra a pre-HIV érában a Fisher-féle kritériumrendszert használták: 1) kiterjedt noduloulceratív tünetek, 2) emelkedett szifilisz-szerológia titerek, 3) súlyos Jarisch-Herxheimer reakció, 4) drámai javulás antibiotikum terápia. A kritériumokból esetünkben a 4-ből 3 teljesült. A léziók szövettani vizsgálata megegyezik a szekunder szifilisz szöveti képével, melyre jellemző a dermis középső és felső részé-

vasculitis (pl.: polyarteritis nodosa, cryoglobulinaemiás vasculitis)
pyoderma gangrenosum
cutan lymphoma (mycosis fungoides)
leismaniasis
lepra
pityriasis lichenoides et varioliformis acuta
frambözia (yaws)
mycobacteriális fertőzés (pl.: scrofuloderma)
mycosis (pl.: histoplasmosis, penicilliosis, cryptococcosis)
tercier szifilisz, gummák

1. táblázat

Noduloulceratív szifilisz differenciáldiagnosztikája

ben a plazmasejtes infiltrátum, perivasculáris infiltráció, endothelialis oedema, fibrinoid necrosis, epitheloid és óriássejtes infiltráció. Lues maligna esetén spirocheták direkt kimutatása sokszor sikertelen, szöveti azonosításra a *Warthin-Starry* festés lehet alkalmas (11). A *T. pallidum* PCR vizsgálat szekunder szifilisz bőrtüneteiből 40%-ban mutat csak pozitív reakciót, így páciensünknel a nyaki régióban észlelt ulcusból vett PCR vizsgálat negatív eredménye nem mond ellent a szekunder szifilisz diagnózisának (12).

Szekunder szifilisz esetén a specifikus és nem specifikus szifilisz szerológiai reakciók pozitívak. A lues malignára jellemző kifejezett RPR titer emelkedése miatt a pro-zóna jelenségre kifejezetten figyelni kell. A legmagasabb leközölt titer 1:8192 volt (3).

A lues maligna differenciáldiagnosztikájában szerepet játszó kórképeket az 1. táblázat mutatja be (6, 10). A 2. táblázatban a terciér szifilisz és a lues maligna összehasonlítása található (6). Páciensünknel a beutaláskor észlelt RPR és TPPA pozitivitás a lues maligna diagnózisát erősítette meg. A rapidan, hetek alatt kialakult, multiplex ulcusok, kifeje-

Lues maligna (szekunder szifilisz)		Szifilisz gummosa (tercier szifilisz)
gyorsan, hetek alatt kialakuló, kerek/ovális, széli részen varral fedett, multiplex ulcusok, nodusok, általában érzékenyek/fájdalmasak	bőrtünetek jellemzői	lassan, évek alatt kialakuló, körülírt, széleken terjedő, fájdalomtalan, gumyszerű, szoliter nodularis vagy tumoros beszűrődés, fájdalomtalanul ulcerálódhatnak
nincs centrális gyógyulás, heggel gyógyul	lefolyás	centrálisan gyógyul, heget hagy hátra
kifejezetten emelkedett	RPR titer	esetek 40%-ban már negatív
jellemző	lymphadenopathia	nem kíséri
jellemzőek	prodromális tünetek	nincsenek

2. táblázat

A lues maligna és a terciér szifilisz elkülönítése

zetten emelkedett RPR titer (1:512) alapján szekunder szifilisz diagnózisát állítottuk fel.

A lues maligna lefolyásában kezelés hiányában újabb és újabb relapszusok várhatóak, míg a szekunder szifilisz általános formáiban bőrtünetek spontán, kezelés nélkül is múlhatnak (13).

Szekunder szifilisz esetén, így lues malignában is össz-dózisban két adag benzathin-penicillin 2,4 ME im. (1. és 8. napon) adása javasolt Magyarországon. Ugyanakkor az IUSTI (2014) és CDC (2015) ajánlásai korai szifilisz (primer, szekunder, latens recens, ≤ 1 év) esetén összesen egyszeri dózisként im. 2.4 ME benzathin-penicillin kezelést javasolnak. Amennyiben neuroszifilisz is igazolódik, javasolt iv. kristályos penicillin 6x4ME/nap 14 napig. A gyakori Jarisch-Herxheimer reakció kivédésére a kezelést megelőzően 40 mg p.os prednisolon vagy a terápia gyengébb antilueticummal bevezetése javasolt két napon keresztül (pl.: doxycyclin per os) (14-16). Páciensünk bőrtünetei im. benzathin-penicillin kezelésre kifejezett javulásnak indultak. Jarisch-Herxheimer reakciót doxycyclin előkezelés mellett nem észleltünk. Tekintettel páciensünk HIV pozitívítására, 1:512-ben pozitív RPR titerre és a lues malignának megfelelő klinikai képre, az aszimptomatikus neuroszifilisz kizárásának hiányában további iv. penicillinkezelés is ajánlott lett volna, de a páciens kontrollvizsgálatokon nem jelent meg többszöri megkeresésünk ellenére sem.

Követés során a CDC a nontreponemális tesztek ismétlését 6 és 12 hónappal a terápia után javasolja. Az RPR túl korai vizsgálata jelentősen megemelkedett értékeket mutathat terápia után, különösen HIV-pozitív páciensekben (6, 9, 16). IUSTI az RPR/VDRL vizsgálatát 1, 3, 6 és 12 hónappal a terápia után javasolja. A teszteknek 6 hónapon belül kell 2 hígítási lépcsőt csökkennie (15).

Bemutatott esettünkkel felhívjuk a figyelmet a lues maligna felismerésének fontosságára, illetve ennek kapcsán a korai vagy nem diagnosztizált HIV-fertőzés vizsgálatának szükségességére. Kiemelendő, hogy HIV-fertőzött nodulo-ulceratív szifilisz eseteknél az aszimptomatikus neuroszifilisz kizárása céljából tünetmentes esetekben is javasolt és fontos a liquorvizsgálat. Esetünk emellett jól példázza nem megfelelő compliance esetén a nemibeteg gondozás nehézségeit: „*Omnis syphiliticus mendax (est)*”, vagyis a kezelőorvos sose lehet benne biztos, hogy a páciens minden részletet elmond a valóságnak megfelelően, így páciensünk is tagadta első kontroll alkalmával HIV fertőzöttségét, majd a ren-

delkezésre álló kivizsgálási és kezelési lehetőségeket elutasította, kontrollra nem jelentkezett (10).

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 160-180.
2. European Centre for Disease Prevention and Control: Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm, (2018).
3. Tucker J. D., Shah S., Jarell A. D. és mtsai.: Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. Sex Transm Dis. (2009) 36 (8), 512-4.
4. Neisser A.: Malignant syphilis. Br J Dermatol. (1897) 9, 11–26.
5. Haslund A.: Syphilis maligna. Archiv für Dermatologie und Syphilis. (1897) 38, 345–92.
6. Passoni L. F., de Menezes J. A., Ribeiro S. R., Sampaio E. C.: Lues maligna in an HIV-infected patient. Rev Soc Bras Med Trop. (2005) 38 (2), 181-4.
7. Sands M., Markus A.: Lues maligna, or ulcero-nodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. Clin Infect Dis. (1995) 20, 387–90.
8. Mena Lora A. J., Braniecki M. és mtsai.: The great impostor: Lues maligna in an HIV-infected male. SAGE. (2017) 5, 2050313X17731050.
9. Gevorgyan O., Owen B. D., Balavenkataraman A., Weinstein M. R.: A nodular-ulcerative form of secondary syphilis in AIDS. Proc (Bayl Univ Med Cent). (2017) 30 (1), 80–82.
10. Pfohler C., Koerner R., von Müller L., Vogt T., Müller C. S.: Lues maligna in a patient with unknown HIV infection. BMJ case rep. (2011) 2011: bcr0520114221.
11. Kelly J. D., LeLeux T. M., Citron D. R., Musher D. M., Giordano T. P.: Ulceronodular syphilis (lues maligna praecox) in a person newly diagnosed with HIV infection. BMJ case rep. (2011). pii: bcr12201103670
12. Wenhai L., Jianzhong Z., Cao Y.: Detection of Treponema pallidum in skin lesions of secondary syphilis and characterization of the inflammatory infiltrate. Dermatol. (2004) 208 (2), 94-7.
13. Clark E. G., Danbolt N.: The Oslo study of the natural history of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material a review and appraisal. J Chron Dis. (1955) 2 (3), 311-344.
14. Bőr-És Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma. Módszertani levél a szexuális úton terjedő infekciók kivizsgálásához és kezeléséhez. (2002)
15. Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G. S., Potočnik M., French P., Patel R.: 2014 European Guideline on the Management of Syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2014) 28 (12), 1581-93.
16. Workowski K. A., Bolan G. A.: Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015. MMWR Recomm Rep. (2015) 64, 1-137.

Érkezett: 2019. 07. 22.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 26.

Klasszikus lefolyású lymphogranuloma venereum esete homoszexuális betegen

Classic lymphogranuloma venereum case of a patient who belongs to the MSM population

KERNER TÜNDE ZSUZSANNA DR.¹, TAMÁSI BÉLA DR.¹, TÓTH BÉLA DR.¹,
SÁRDY MIKLÓS DR.¹, BALLA ESZTER DR.²
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest¹
Nemzeti Népegészségügyi Központ, Bakteriális STI Járványügyi Referencia Laboratórium,
Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 21 éves, MSM populációba tartozó beteg „klasszikus” lefolyású lymphogranuloma venereum (LGV) esetét mutatják be, továbbá ismertetik a betegség klinikai megjelenését, diagnosztikáját és terápiáját. A beteg tünetei lázzal, mindkét oldali fájdalmas, inguinalis nyirokcsomó duzzanattal, majd később utóbbiak gennyes beolvadásával és ulcerációjával jelentkeztek. A nyirokcsomó-váladékból vett mintából L-genotípusú *Chlamydia trachomatis* DNS került kimutatásra, ami igazolta az LGV diagnózisát. Betegségéhez Human Immundeficiencia Vírus (HIV), *Neisseria gonorrhoeae* és syphilis koinfekció nem társult. Az eset érdekessége, hogy napjainkban az MSM populáció körében az LGV túlnyomórészt primer proctitis formájában jelentkezik (ún. atípusos forma), és csak jóval ritkábban látunk genitális tünetekkel és regionális lymphadenopathiával társult eseteket.

Kulcsszavak:
lymphogranuloma venereum –
Chlamydia trachomatis – STI –
lymphadenopathia

SUMMARY

The authors present a "classic" lymphogranuloma venereum (LGV) case of a twenty-one-year-old patient who belongs to the MSM population. They present the clinical appearance of the disease, its diagnosis and its therapy. Initially, the clinical manifestation consisted of fever and painful bilateral inguinal lymphadenopathy, which later became purulent and ulcerated. *Chlamydia trachomatis* L-genotype was detected from the lymph node, thus the LGV diagnosis was made. Human immunodeficiency virus (HIV), *Neisseria gonorrhoeae* and syphilis were not associated with the disease. The peculiarity of the case is that LGV nowadays most commonly appears inside the MSM population in the form of primary proctitis (the so-called atypical form), and cases with genital involvement and regional lymphadenopathy are less commonly seen.

Key words:
lymphogranuloma venereum –
Chlamydia trachomatis – STI –
lymphadenopathy

Rövidítések:

MSM – men who have sex with men
LGV – lymphogranuloma venereum
STI – sexually transmitted infections
TPPA – Treponema pallidum particle agglutination
RPR – rapid plasma reagin
HSV – herpes simplex vírus

A lymphogranuloma venereum egy bakteriális, a *Chlamydia trachomatis* L1-L3 genotípusa által okozott, nemi úton

terjedő fertőzés. A megbetegedések száma a 2000-es évek eleje óta Európában és hazánkban is rohamos mértékben emelkedik, holott a kórkép korábban csak a trópusokon volt ismert. A betegség megjelenése változatos, az MSM populációban főként a primer proctitissel járó formával találkozunk, az inguinalis lymphadenopathiával társuló forma jóval ritkább. Közleményünkben egy MSM beteg „klasszikus”, inguinalis lymphadenopathiával járó esetét ismertetjük.

Levelező szerző: Kerner Tünde Zsuzsanna dr.
e-mail: kerner.tunde_zsuzsanna@med.simmelweis-univ.hu

Esetismertetés

A 21 éves férfi beteg másfél hete fennálló panaszokkal kereste fel a Semmelweis Egyetem, I. számú Sebészeti Klinikáját. Mindkét inguinális régióban tömött tapintatú, fájdalmas duzzanatot észlelt, lázas volt, hasmenése jelentkezett, valamint sürgető vizelési ingerről is beszámolt. Anamnézisében érdemi megbetegedés nem szerepelt. Sebészeti ambulancián akut sebészi teendőt nem véleményeztek, a Semmelweis Egyetem Sürgősségi Betegellátó Osztályára irányították további kivizsgálásra. Rutin laboratóriumi vizsgálat során, emelkedett fehérvérsejtszámot (13.06), CRP értéket (89.2), abszolút neutrofil sejt-számot (8.87), és mikroszkópos haematuriát észleltek. Az emelkedett gyulladási értékekre való tekintettel intravénásan 2 g ceftriaxon terápiában részesítették, STI gyanúja miatt klinikánk Országos STD Centrumába irányították.

Klinikánkon 5 nappal később jelentkezett. A betegnek a láza addigra megszűnt, hasmenéses panaszai javultak, az inguinális nyirokcsomók mérete csökkent, azonban érzékenyebbé váltak. Vizsgálatakor mindkét inguinában 3–4 cm-es, tömött, tapintásra érzékeny nyirokcsomót észleltünk, perianálisan egy-egy fissura volt látható. Húgycső fluor nem volt. RPR, TPPA, HIV szerológiát végeztünk, az urethrából *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, az anusból *Chlamydia trachomatis* és *Neisseria gonorrhoeae* kimutatására, a torokból *N. gonorrhoeae* tenyésztésére vettünk mintákat. A beteg három hét múlva jelentkezett kontrollra. Előtte egy héttel a jobb oldali, megduzzadt inguinális nyirokcsomó ulcerációját és gennyes váladékozását kezdte észlelni. Fizikális vizsgálat során észleltük a mindkét oldali inguinális régióban lévő, nyomásra nagyobb mennyiségű pust üritő és kifejezetten fájdalmas, exulcerált nodusokat (1. ábra). Az RPR, TPPA, HIV szerológia, az anusból vett *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* PCR, az urethrából vett *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* PCR vizsgálatok, valamint a torokból végzett *N. gonorrhoeae* tenyésztés negatív eredményt adtak. További kivizsgálás céljára nyirokcsomó-váladékból mintát vettünk, és a Nemzeti Népegészségügyi Központba (NNK) továbbítottuk *C. trachomatis*, *HSV* és *T. pallidum* PCR-re. A nyirokcsomó váladékából ezeken kívül rutin baktérium- és gombatenyésztést is kértünk. A HIV- és a komplett syphilis szerológiát megismételtük. A klinikai kép alapján felmerülő lymphogranuloma venereum diagnózisa miatt per os doxycyclin adását indítottuk 2x100 mg napi dózisban.

Egy héttel későbbi kontroll során a tünetek javulását észleltük. A HIV és syphilis szerológia ismételt negatív lett. A nyirokcsomó váladékából *Staphylococcus aureus* tenyésztett ki.

A 21 napos doxycyclin kúra komplettálását követő kontrollon a beteg a tünetek és a szubjektív panaszok javulását észlelte, a váladékozás megszűnt, az ulcusok hámosodása megindult, de mindkét inguinális hajlatban még indurált nodusok voltak tapinthatók (2. ábra). A doxycyclin terápia folytatását javasoltuk még 14 napig. Urológiai konzíliumot is kértünk, mely során a herékben és a prosztatában az ultrahang vizsgálatot követően eltérést nem találtak.



1. ábra

Státusz a doxycyclin terápia megkezdése előtt



2. ábra

Státusz a 21 napos doxycyclin kúrát követően

Az NNK-ban a kétlépcsős diagnosztika során az inguinális sebváladékból végzett *C. trachomatis* PCR pozitív eredményét a konfirmáló LGV real-time PCR ugyancsak pozitív eredménye követte, ami megerősítette a klinikai diagnózist. A genotipizálás a cikk készültkor még folyamatban volt. A minta HSV és *T. pallidum* PCR negatív lett.

A betegnél a következő kontroll során, a vizeletből végzett *C. trachomatis* real-time PCR vizsgálat, valamint az RPR, TPPA, HIV szerológia negatív eredményt adtak. A beteg által megnevezett kontaktusnál szintén igazolódott az LGV-fertőzés, az ő kezelése is intézetünkben történik.

Megbeszélés

A XXI. század előtt az LGV Délkelet-Ázsiában, Latin-Amerikában, Afrikában és a Karib-térségben volt endémiás. A fertőzés behatolási kapuja főleg a nemi szerveken volt, a lymphaticus terjedés következményeként alakult ki a fájdalmas nyirokcsomó duzzanat. A 2000-es évek elején Európában az MSM populáció körében bukkant fel a betegség (1, 2, 3). Magyarországon az első megbetegedést 2012-ben jelentették, azóta az esetek száma folyamatosan növekszik (3, 4, 5). Napjainkban a fertőzések ebben a populációban jórészt a *C. trachomatis* L2b genotípusának tulajdoníthatók, és túlnyomórészt primer proctitis formájában jelentkeznek intraanális inokulációt követően (6, 7). A lymphogranuloma venereum kórokozója a *C. trachomatis* L1-L3 genotípusa.

A betegség három fő stádiumra osztható fel (8, 10).

Az első stádium 3–12 nappal az expozíció után indul. 1–6 mm-es fájdalomtalan, genitális fekélyek vagy papulák alakulnak ki. Ez a stádium sokszor nem kerül felfedezésre, a laesiók kis mérete a szubjektív panaszok hiánya és a lokalizáció miatt. A laesiók néhány napon belül spontán gyógyulhatnak.

A második stádium 2–6 héttel a primer stádiumot követően indul. A behatolási kaputól függően inguinális, anorectalis, illetve oralis forma különíthető el.

Az inguinális forma, ami az esetünkben is jelentkezett, egy-, vagy kétoldali fájdalmas nyirokcsomó-megnagyobbodással jár, ezek az úgynevezett „bubók”. A nyirokcsomók megnagyobbodhatnak, begyulladhatnak, gennyes váladé-

kozás, tályogképződés alakulhat ki, egyes esetekben ezek a tályogok beolvadhatnak.

Az anorectalis formát proctitises vagy proctocolitises tünetek jellemzik, rectalis vérzéssel, tenezmussal, székelési, vizelési fájdalommal, hasi fájdalommal jelentkezik (8, 9, 10). Krónikus gyulladós bélbetegséget, pl. Crohn betegséget utánozhat, ami differenciáldiagnosztikai szempontból nehézséget jelenthet (11, 12).

Az orális forma a száját és a torkot érinti, nyaki nyirokcsomó-duzzanattal, „bubó” képződéssel járhat (8, 10).

Egyes publikációkban aszimptomatikus esetekről is beszámoltak (13, 14).

Általános tünetek, mint a láz, rossz közérzet, izom-, és ízületi fájdalom, fejfájás előfordulhatnak (8).

A harmadik stádium akkor jelentkezik, ha a betegség kezdetlenül marad. Ez inkább nőkben gyakoribb. Anális fistulák, anogenitalis fibrosis és strikturák, nyirokcsomó necrosis és ruptura alakulhatnak ki. Néhány esetben a nemi szervek elephantiasis is megjelenhet (8).

A diagnózis elsődlegesen a kórokozó DNS-ének kimutatásán alapul. Természetesen egyéb, proctocolitissel, inguinalis nyirokcsomó megnagyobbodással vagy genitális-, rectalis fekélyképződéssel járó betegségek kizárására is szükség van. Az anogenitalis laesiokból, rectalis vagy nyirokcsomó-váladékból származó mintákból (pl. nyirokcsomó aspirátum) a *C. trachomatis*, DNS nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT), jellemzően PCR vizsgálattal mutatható ki. Az LGV, illetve non-LGV *C. trachomatis* esetek elkülönítése LGV real-time PCR teszttel, illetve további genotipizálással történik. A szekvenálás során meghatározhatók az egyes genotípusok. A specifikus *C. trachomatis* szerológiai vizsgálat szupportív módon segítheti a diagnózis felállítását, azonban az alacsony IgA és IgG szint nem zárja ki, a magas IgA szint pedig, klinikai tünetek hiányában korábbi átvészeltségre is utalhat (5, 8, 9).

Tekintettel az LGV-ben szenvedők magas arányú HIV- és egyéb STI koinfekciójára, HIV és kiterjedt STI-szűrés elvégzése minden esetben javasolt (9).

Az LGV elsővonalbeli terápiája a doxycyclin 2x100 mg dózisban szájon át, 21 napig. A másodvonalbeli kezelés az erythromycin 4x500 mg dózisban szájon át szintén 21 napig (8, 9).

Alternatívaként azithromycin terápia is felmerülhet hetente 1 g dózisban 3 hétig szájon keresztül (8, 9, 10).

Esetünk érdekessége, hogy napjainkban az MSM populáció körében LGV vonatkozásában túlnyomórészt proctitissel járó megjelenéssel találkozunk és csak jóval ritkábban látunk hasonló, „klasszikus” megjelenésű és lefolyású eseteket.

Esetbemutatásunkkal szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy Magyarországon is meredeken emelkedik az LGV-s megbetegedések száma, továbbá, arra, hogy inguinalis lymphadenopathia esetén LGV diagnózisára is gondolni kell.

IRODALOM

1. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men—Netherlands, 2003-2004. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (2004) Oct 29; 53(42), 985-8.
2. Savage E. J., van de Laar M. J., Galloway A. és mtsai.: Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) network. Euro Surveill. (2009) Dec 3, 14(48). pii: 19428
3. Bánvölgyi A., Balla E., Bognár P. és mtsai.: [Lymphogranuloma venereum: the first Hungarian cases] Orv Hetil. (2015) Jan 4, 56(1), 36-40. doi: 10.1556/OH.2015.30083. Hungarian.
4. Szegedi A., Simola M., Hetesiné K. I. és mtsai.: Lymphogranuloma venereum diagnosed as third venereological disease. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle (2017) May 93(2), 70-73
5. 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) May, 91(3), 200
6. Christerson L., de Vries H. J., de Barbeyrac B. és mtsai.: Typing of lymphogranuloma venereum Chlamydia trachomatis strains. Emerg Infect Dis. (2010) Nov; 16(11), 1777-9. doi: 10.3201/eid1611.100379.
7. Christerson L., Bom R. J., Bruisten S. M. és mtsai.: Chlamydia trachomatis strains show specific clustering for men who have sex with men compared to heterosexual populations in Sweden, the Netherlands, and the United States. Clin Microbiol. (2012) Nov, 50(11), 3548-55. doi: 10.1128/JCM.01713-12. Epub 2012 Aug 22.
8. de Vries H. J., de Barbeyrac B., de Vrieze N. H. N. és mtsai.: 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jun 26. doi: 10.1111/jdv.15729.
9. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/lgv.htm>
10. Prashanth Rawla Faten Limaem: Lymphogranuloma Venereum. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537362/>
11. Forrester B., Pawade J., Horner P.: The potential role of serology in diagnosing chronic lymphogranuloma venereum (LGV): a case of LGV mimicking Crohn's disease Sex Transm Infect. (2006) Apr, 82(2), 139-140. doi: 10.1136/sti.2005.016667
12. Patel S., Hay P.: Lymphogranuloma venereum and HIV infection: misdiagnosed as Crohn's disease. BMJ Case Rep. 2010 Nov 26;2010. pii: bcr0220102771. doi: 10.1136/bcr.02.2010.2771.
13. Saxon C., Hughes G., Ison C.: Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in Men who Have Sex with Men, United Kingdom. Emerg Infect Dis. (2016) Jan, 22(1), 112-116. doi: 10.3201/EID2201.141867.
14. Crowell T. A., Hardick J., Lombardi K. és mtsai.: Asymptomatic lymphogranuloma venereum among Nigerian men who have sex with men. Sex Transm Infect. (2018) Dec 94(8), 578-581. doi: 10.1136/sextrans-2017-053414. Epub 2018 Jan 29.

Érkezett: 2019. 07. 22.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 25.

Tineaként kezelt szifilisz eset tanulságai

Secunder syphilis treated as tinea

MIHALIK NOÉMI DR., TÓTH BÉLA DR., SÁRDY MIKLÓS DR.
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Országos STD Centrum, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szifilisz a *Treponema pallidum* által kiváltott, egész szervezetet érintő, kezelés nélkül stádiumokban zajló nemibetegség. A klinikai tünetek megjelenése rendkívül változatos, többféle bőrbetegséget utánozhat. 31 éves, szekunder szifiliszben szenvedő nőbetegünket hónapokon át antimikotikumokkal kezelték gombás fertőzés feltételezett diagnózisa miatt, szifilisz szerológiai tesztek csak hónapok múlva végeztek. Szisztémás benzathin penicillin G kezelés hatására regrediáltak a tünetei. Annak ellenére, hogy a szifilisz esetében könnyen elérhető az egyszerű diagnosztikai teszt és a hatékony kezelés egy dózisu, hosszú-hatású i.m. penicillin formájában, a betegség globálisan jelentős közegészségügyi probléma. Terápiarezisztensnek tűnő palmoplantaris bőrtünetek esetén a szifilisz szerológiai tesztek elvégzendők.

Kulcsszavak:

szifilisz – szifilisz diagnosztika – RPR –
TPPA – differenciál diagnózis – tinea pedis

SUMMARY

Syphilis is a systemic sexually transmitted disease, caused by Treponema pallidum. Its clinical manifestations result from local inflammatory responses to replicating spirochetes and often imitate those of other diseases. A 31-year-old woman has been treated by antimycotic agents for months as her skin lesions on her foot were misdiagnosed as tinea pedis. Syphilis serologic tests proved secondary syphilis infection. After parenteral penicillin treatment she was cured and the skin lesions regressed. Despite the availability of simple diagnostic tests and the effectiveness of treatment with a single dose of long-acting penicillin, syphilis is re-emerging as a global public health problem. Clinicians should carry out syphilis serologic testing in case of unusual, therapy resistant palmoplantar skin lesions.

Key words:

syphilis – diagnostics – RPR –
TPPA – differential diagnosis – tinea pedis

A szifilisz incidenciája világszerte emelkedik. A korai szifilisz kontagiozitási indexe magas, a bőrtünetek spontán regressziója ellenére a beteg fertőzőképes marad. A tünetek kialakulásáért a szövetekben szaporodó kórokozó, a *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) felelős.

Egy olyan nőbeteg esetét ismertetjük, akinek a bőrtünetei elsők között tinea pedis lehetőségét vetették fel, és csak hónapok elteltével igazolódott, hogy a bizar, alkalmazott kezelésre nem reagáló bőrtünetek hátterében szifilisz fertőzés állt. A betegbemutató mellett célul tűztük ki, hogy ismerjessük a szekunder szifilisz fertőzés esetén felmerülő elkülnítő diagnózisokat.

Esetismertetés

A 31 éves nőbeteg a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán való megjelenésekor elmondása szerint már 8

hónapja észlelte kissé viszkető bőrtüneteit. A tünetek megjelenése előtt nem észlelt sebet a genitoanalízis tájon és a szájban sem.

Egy külső bőrgyógyászati intézményben a talpi bőrtünetet klinikailag tinea pedis-nek vélelmezték, és lokális, valamint szisztémás antifungális kezelésben részesült. A bőrtünetek az alkalmazott kezelés hatására nem regrediáltak. Diagnosztikus vizsgálatokat ennek ellenére sem végeztek, csak cserélték az antimikotikumokat.

Fizikális vizsgálatkor a jobb talpon mediálisan kb. 4x5 cm átmérőjű, hámló, anuláris, barnásvörös plakk volt látható (1. ábra). A kézujjak bőrén számos pontszerű, hámló papulát láttunk (2. ábra). Megnagyobbodott nyirokcsomót nem tapintottunk.

A klinikai kép alapján többek között szekunder szifilisz kizárásának szükségessége is felmerült, ezért elvégeztük a szerológiai teszteket, valamint szövettani mintavétel is történt. Ez utóbbi nem specifikus krónikus dermatitist mutatott.

A szifilisz szerológia eredménye: TP ELISA, TPPA pozitív, RPR 1:32-ig pozitív. Ez alapján szekunder szifilisz diagnózist állítottunk fel. A beteg a bőrtünetek mellett enyhe fáradékonyásra és fejfájásra panaszkodott, ezért lumbálpunkció történt neuroszifilisz kizárása céljából. A liquor VDRL és TPPA vizsgálata negatív eredményt adott.

A HIV szerológia negatív volt, méhszájból, húgycsóból, végbélből és torokból nyert minták *Neisseria gonorrhoea* fertőzést nem igazoltak.

Levelező szerző: Mihalik Noémi dr.

e-mail: mihalik.noemi@med.semmelweis-univ.hu



1. ábra

A jobb talpon mediálisan kb. 4x5 cm átmérőjű, hámló, anuláris, barnásvörös plakk

A beteg gyógyszer érzékenységről nem tudott, ezért a szakma szabályai szerint kétszeri alkalommal (1. nap, és 7. nap) 2,4 ME hosszú hatású benzathin penicillin G i.m. terápiában részesült szövődménymentesen. A kontroll vizsgálaton már a bőrtünetek regresszióját láttuk.

A beteg 3 éve tartós párkapcsolatban élt élettársával, kontaktuskutatás során egyéb alkalmi partnert nem sikerült felderíteni. A 29 éves élet társnak szifilisz fertőzésre utaló tünetei a vizsgálat időpontjában nem voltak, szerológiai vizsgálat alapján (TP ELISA, TPPA pozitív, RPR negatív) syphilis latens tarda diagnózist állítottuk fel, kezelését megkapta.

Megbeszélés

A szifilisz a *Treponema pallidum* (*T. pallidum*), által kiváltott, egész szervezetet érintő nemibetegség, jellegzetes lefolyással. A *T. pallidum* 100%-ban megtartotta érzékenységét a penicillinnel szemben (1). A betegség klinikai megjelenése gyakran változatos, számos differenciáldiagnosztikai problémát jelentve a gyakorló orvos számára.

Magyarországon évente körülbelül 650–700 új szifilisz fertőzöttet regisztrálnak (2). A bejelentett esetek 77,9%-a férfi, leggyakrabban a 25–29 éves korosztályt érinti. Legtöbbször szekunder tünetes stádiumban kerülnek a betegek diagnosztizálásra (2). A betegek 25%-ánál ekkor még megta-



2. ábra

A kézujjak bőrén számos pontszerű, hámló papula

Noduláris	Lymphoproliferatív megbetegedés
	Dermist érintő mycosis
	Kután tuberkulózis
	Sarcoidosis
	Scleromyxoedema
	Lepromatosus lepra
	Lymphoma
	Leukemia cutis
Anuláris	Histiocytosis
	Lichen planus
	SCLE
	Sarcoidosis
	Atípusos mycobacterium fertőzés
	Granuloma annulare
	Erythema annulare centrifugum
	Tinea
Pustulosus	Psoriasis
	Scabies
	Folliculitis, furunculus
	Papulopustulosus rosacea
	Pyoderma gangrenosum
Lues maligna	Behcet kór
	Sweet szindróma
	Echthyma
	Bőr anthrax
	Pyoderma gangrenosum
	Atípusos mycobacterium fertőzés
	Vasculitis

1. táblázat

Atípusos bőrtünetek szekunder szifilisz fertőzésben, differenciál diagnózis

lálható a gyógyulófélben levő fekély is. A kiütés lehet heteken belül múló, de akár hónapokig is fennmaradhat. Kezeletlen betegben is meggyógyul, de heteken-hónapokon belül újabb elváltozások jelentkezhetnek.

Akcidentális antibiotikum kezelés a tünetek megjelenését, a lefolyást módosíthatja, ezért fontos rákérdezni, hogy milyen gyógyszereket szedett a beteg az elmúlt időszakban. Szekunder szifiliszben a bőrtünetek széles spektrumával találkozhat a klinikus, ezért is hívják a betegséget “nagy imitátor”-nak (3). A megjelenő bőrtünetek a *T. pallidum* baktériumok akkumulációja által kiváltott helyi immunológiai válaszreakció eredményeként alakulnak ki. Ebben feltehetően az epidermiszben és dermiszben található vérerek és az erek körüli lymphatikus hálózat játszik szerepet. A baktéri-

um szövethárosító mechanizmusai között membrán-asszociált proteinek, adhezinek, szekréciós enzimek szerepe feltelezhető (4).

A változatos klinikai megjelenés gyakran tévútra viszi a klinikust (1. táblázat). Szekunder szifiliszben leggyakrabban maculopapulosus exanthemák láthatók törzsön, talpon, tenyéren, de előfordul plakkos vagy anuláris megjelenés is (5). Ilyenkor általában egy papulából indul ki a folyamat, ami centrifugálisan terjed, és gyűrű formájú megjelenés alakul ki (6).

A szifilisz roseola hasonlíthat pityriasis rosea, gyógyszerkiütés, akut HIV-reakció, kanyaró, rubeola, illetve skarlát klinikai képére. A condyloma latum a condyloma acuminatumra hasonlíthat. A szifilidek hasonlíthatnak a papuláris lichen ruber planusra, psoriasisra, scabiesre, a láb infektiiv ekcémájára (7, 8). Viszkető, centrifugálisan növekedést mutató eritémás plakk esetén tinea corporis diagnózisa felmerülhet (8). Az irodalomban találunk példát szekunder szifilisz esetére, ahol a bőrtünetek tinea imbricata (Tokelau) szuperficiális mikózis képére hasonlítottak (9). Korábban Magyarországról egy olyan esetet ismertettek, amikor mikotikus fertőzésnek tűnő köröm tünetek háttérben végül primer szifilisz fertőzés igazolódott. (10) Amennyiben tinea merül fel, a hámkaparék KOH-os mikroszkópos vizsgálata, valamint gomba tenyésztés segíthet a diagnózis alátámasztásában. Irodalmi adatok alapján a KOH és a gomba tenyésztés szenzitivitása csupán 60–85% illetve 40–60%-os (11, 12). Esetünkben ilyen vizsgálat nem történt, de a szövettani vizsgálat során gomba elemeket nem láttunk.

Immunszupprimált állapotban, például HIV-fertőzés egyidejű fennállása esetén a klinikai kép még változatosabb lehet (13). Az általunk ismertett beteg esetében immunszupprimált állapot nem igazolódott.

Esetünk további érdekessége, hogy a talpon kialakult bőrtünet a szifilisz néhány hónapon belül spontán regrediáló hajlamától eltérően hónapokig fennállt. Erre vonatkozóan az irodalomban egy esetet találtunk, ahol a szekunder szifilisz lefolyását egyidejűleg fennálló HTLV-1 vírus fertőzés módosította (14). A betegről emiatt vírus diagnosztika céljából vérvételt tervezünk a következő kontroll vizsgálat idején.

Összefoglalás

Olyan beteg esetét ismertettük, aki a talpon kialakult, klinikailag tinea pedis imitáló plakk kezeléséért hónapokig antimikotikus kezelésben részesült. Esetünk felhívja a figyelmet arra, hogy a szekunder szifilisz számos bőrbeteg-

ség tüneteit utánozhatja. Az atipikus klinikai megjelenésnek és az elmaradt diagnosztikának köszönhetően késett a diagnózis és az adekvát kezelés. Szifilisz szerológiai vizsgálat javasolt minden gyanús, megszokottól eltérő, alkalmazott kezelésre nem gyógyuló bőrtünet esetén.

IRODALOM

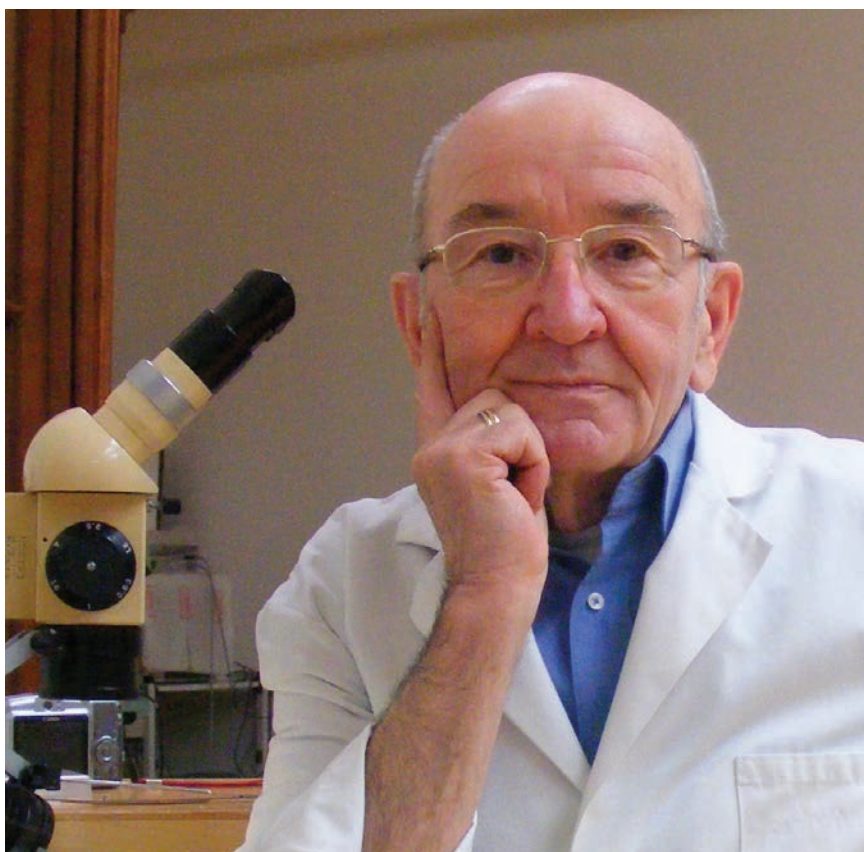
1. https://www.antsz.hu/data/cms92727/STD_2018_honlapra.pdf
2. Balagula Y, Mattei P. L., Wisco O. J., Erdag G., és mtsai.: The great imitator revisited: the spectrum of atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol.* (2014) 53, 1434-41. doi: 10.1111/ijd.12518.
3. Peeling R. W., Mabey D., Kamb M. L., Chen X. S. és mtsai.: Syphilis. *Nat Rev Dis Primers.* (2017) 3, 17073. doi: 10.1038/nrdp.2017.73.
4. Baughn R. E., Musher D. M.: Secondary Syphilitic Lesions. *Clinical Microbiology Reviews.* (2005) 18, 205–216.
5. Cotterman C., Eckert L., Ackerman L.: Syphilis mimicking tinea imbricata and erythema annulare centrifugum in an immunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol.* (2009) 61, 165-7. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.027.
6. Li Q. F., Han K., Gurung I., Peng X. B.: Secondary syphilis presented with impetigo-like lesions: a rare case report. *Int J Dermatol.* (2018) 57, 141-142. doi: 10.1111/ijd.14134.
7. Dănescu S. A., Szolga B., Georgiu C., Surcel A. és mtsai.: Unusual Manifestations of Secondary Syphilis: Case Presentations. *Acta Dermatovenerol Croat.* (2018) 26, 186-188.
8. Traves K. P., Savage K., Studdiford J. S.: Annular Lesions: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* (2018) 98, 283-291.
9. Sarojini, P. A., Dharmaratnam, A. D., Pavithran, K., Gangadharan C.: Concentric rings simulating tinea imbricata in secondary syphilis. A case report. *Br J Venereal Dis.* (1980) 56, 302–303
10. Palfi Z., Ponyai K., Varkonyi V., Karpáti S.: Primary syphilis on the finger. *Dermatology.* (2008) 217, 252-3. doi: 10.1159/000148254.
11. Shenoy M. M., Teerthanath S., Karnaker V. K., Girisha B. S. és mtsai.: Comparison of potassium hydroxide mount and mycological culture with histopathologic examination using periodic acid-Schiff staining of the nail clippings in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* (2008) 74, 226–229.
12. Levitt J. O., Levitt B. H., Akhavan A., Yanofsky H.: The sensitivity and specificity of potassium hydroxide smear and fungal culture relative to clinical assessment in the evaluation of tinea pedis: a pooled analysis. *Dermatol. Res. Pract.* (2010) 2010, 764843.
13. Genovese G., Nazzaro G., Coggi A., Gianotti R. és mtsai.: Secondary syphilis masquerading as lupus vulgaris in an HIV-infected patient: A diagnosis suggested by histology. *Int J STD AIDS.* (2018) 29, 1454-1456. doi: 10.1177/0956462418795590.
14. Carnaíba D. Jr, Bittencourt A., Brites C.: Atypical presentation of syphilis in an HTLV-I infected patient. *Braz J Infect Dis.* (2003) 7, 273-7

Érkezett: 2019. 07. 22.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 31.

Dr. Cseplák György Levente főorvos úr köszöntése 90. születésnapja alkalmából

Laudation of chief medical officer dr. Levente György Cseplák on his 90th Birthday



Kilencvenedik születésnapja alkalmából szeretettel köszöntjük és további jó egészséget kívánunk a salgótarjáni bőrgyógyász kollégái *dr. Cseplák György Levente* főorvos úrnak.

Dr. Cseplák György főorvos úr Budapesten született 1929. április 2-án. Gyermek- és ifjúkori éveit Bakonycsernyén töltötte. 1948-ban kitüntetéssel érettségizett Székesfehérváron az Ybl Miklós Állami Gimnáziumban. Ugyanebben az évben kezdte egyetemi tanulmányait Pécsen az Orvostudományi Egyetemen. Még externistaként szövettani kutatóorvosi állást kapott a Budapesti Akadémiai Kutatóintézetben. Az Anatómiai, Szövettani Intézetben az I. sz. Belklinika laboratóriumában és a Mikrobiológiai Intézetben dolgozott, tanult. Laboratóriumi orvosi szakvizsgát, bőrgyógyász, nemibeteg gyógyász és kozmetológusi szakvizsgát tett. 1954 májusától klinikai orvosnak, és szövettanásznak nevezték ki a pécsi Bőrgyógyászati Klinikára, ahol *Melczer professzor* szárnyai alatt dolgozott.

A pécsi Bőrklubnál szövettani kutatásokat végzett, mellette gyógyított is.

1957-ben bőr-, nemibeteg gyógyászatból, 1961-ben laboratóriumi ismeretekből szakvizsgázott. 1957-ben nevezték ki tanársegédnek.

1963 őszétől (34 évesen) nevezték ki osztályvezető főorvossá a salgótarjáni Megyei Kórház Bőrgyógyászati osztályára, ahol 30 éven át, nyugdíjazásáig (1993-ig) dolgozott.

Irányítása alatt számtalan – ma már zömmel nyugdíjas – országszerte vezető állású szakorvost képzett ki.

Új terápiákat vezetett be, régieket újított fel, a mai korrelációs dermatológiai ismereteket oktatta. Tőle tanultuk a morfológiai ismeretek fontosságát, a fegyelmet és a precizitást. Tanítványaival ma is jó szakmai és emberi kapcsolatot ápol. Aktivitása, széles körű érdeklődése, tevékenysége példaértékű, inspiráló!

2006-ig gondozóintézeti főorvosként praktizált. Tudományos munkát egész életében végzett.

Kitüntetései: 1969 „Vöröskeresztes Munkáért” (bronz fokozat), 1969 „Művelődésügyi Miniszteri Dicséret”, 1972 „Salgótarjánért Aranygyűrű” kitüntetés, 1973 „Madzsar József Emlékérem”, 1977 „Perliczi Emlékérem”, 1980 „Kiváló Munkáért Kitüntetés” (bronz, és ezüst fokozata), 1987 „Munka-érdemrend ezüst fokozata”, 2014 „Salgótarján Egészségügyéért” kitüntetés, 2014 „Kaposi Díj”, 2016 „Magyar Érdemrend Lovagkeresztje” állami kitüntetés.

Börgyógyászati- és régészeti kutatómunkáiból 4 könyvet írt. 120 tudományos közleményt jelentetett meg. Öt tudományágból (börgyógyászat, orvosi könyvtartudomány-szerzés, egészségre nevelés, archeológia, antropológia), 110 tudományos előadást tartott.

Lektorálta *Józsa László* professzor Paleopathológia című könyvét.

A Magyar Orvosi Kamara tagjaként napjainkban is a Megyei Etikai Bizottság elnökhelyettese.

A salgótarjáni bőrgyógyász orvosok képzésében jelentős szerepet vállalt nyugdíjas éveitől is.

Szűrővizsgálatokra az utóbbi években is felkéri.

Tisztelettel és hálás köszönettel a salgótarjáni Bőrgyógyászati Osztály, valamint Szakrendelő korábbi és jelenlegi dolgozóinak nevében, tanítványai:

Dr. Marosi Irén
Dr. Tranker Margit

HAZAI HÍREK

2019. június 26-án a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „**Dr. Földvári Ferenc Alapítvány**” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, a klinika munkatársai *Dr. Földvári Ferenc* professzor emlékére ünnepséget tartott.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételten folyamatosan működő Alapítvány célja a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása. A díjat a Klinika tanszékvezetője és a Kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapjára emlékezve adják át.

Az ünnepség során az Intézet vezetője *prof. dr. Sárdy Miklós* méltatta *Földvári Ferenc* professzor munkásságát, ismertette a díj megítélésének szempontjait.

Az Alapítvány díját 2019-ben *dr. Tóth Veronika* klinikai adjunktus vehette át.



Díjazottak 1982-1993

Dr. Abloncy Éva
 Prof. Dr. Baló-Banga Mátyás
 Dr. Berecz Margit
 Dr. Bíró Judit
 Dr. Hársing Judit
 Prof. Dr. Marschalkó Márta
 Dr. Molnár László
 Dr. Simon Gyula
 Dr. Somlai Beáta
 Prof. Dr. Soós Gyöngyvér
 Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
 Prof. Dr. Török Ibolya
 Dr. Várkonyi Viktória

Díjazottak 2005-2019

Prof. Dr. Wikonkál Norbert
 Dr. Holló Péter
 Dr. Preisz Klaudia
 Dr. Bottlik Gyula
 Dr. Pónyai Györgyi
 Dr. Hídvégi Bernadett
 Dr. Ostorházi Eszter
 Dr. Kuzmanovszki Daniella
 Dr. Szakonyi József
 Dr. Tóth Béla
 Dr. Medvecz Márta
 Dr. Bánvölgyi András
 Dr. Tóth Veronika

2019. június 26.

Dr. Temesvári Erzsébet
 egyetemi tanár,
 az Alapítvány képviselője

KÖNYVISMERTETÉS

Plastic Surgery Oral Board Prep

Case Management Questions and Answers
Plus online at MedON

Author: Devra B. Becker

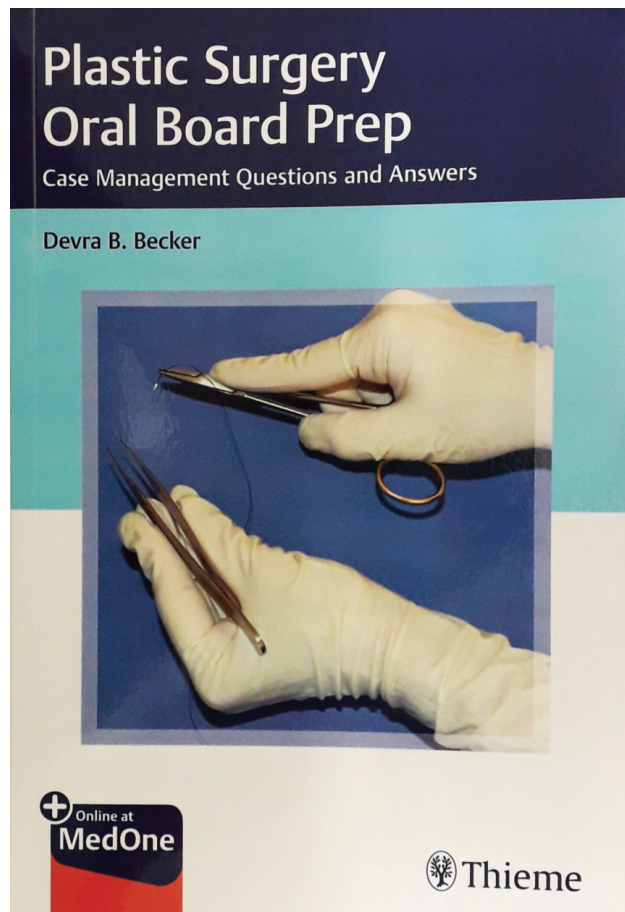
Thieme Medical Publisher, 2019.

ISBN 978-1-62623-351-5

Ár: EUR (d) 89,99 EUR (a) 92,60.

A könyv az Amerikai Plasztikai Sebészeti Testület általi plasztikai sebészi szakvizsga lényegi részét képező szóbeli záróvizsgára való felkészülést segítő egyedülálló kiadvány. A könyvet Devra B. Becker írta, aki jelenleg a pittsburghi egyetem Plasztikai Sebészeti Tanszékének egyetemi docense és az UPMC Passavant Kórház plasztikai sebészeti tanszékének vezetője. Korábban számos más egyetemen tanított és dolgozott plasztikai sebészként és egyetemi oktatóként, többek között a clevelandi Case Western Reserve egyetemi kórházában és Louis Stokes VA egészségügyi központban, ahol a plasztikai sebészeti részleg vezetése mellett az integrált etikai program vezetője is volt közel egy évtizedig. Érdeklődési területében a plasztikai sebészet gyakorlati művelése mellett jelentős szerepet kapott az sebészetet érintő elméleti és etikai kérdések kutatása illetve oktatása. Számos más könyv és cikk szerzője, illetve társszerzője. Rangos kitüntetéseket kapott az elmúlt évtizedek alatt, többek között a neves UHLA Leadership Academy elismerése mellett nevezték a „Top Doc” díjra is. A jelen könyv egyedülálló és hiánypótló mű, mivel célzottan a szóbeli záróvizsgára való felkészüléshez szükséges tudásanyagot és képességeket gyűjti össze, jól átlátható és gyakorlat orientált módon.

A könyv 22 részből áll, melyek közül az első részben a szóbeli vizsgára való felkészülés gyakorlati és általános szempontjait veszi sorra a szerző. A további fejezetek rendszerezésénél a kórképek etiológiája, az elváltozások anatómiai lokalizációja, illetve az egyes kérdések időbelisége, azaz a pre-, peri-, vagy postoperatív jelleg voltak a fő organizációs szempontok. A fejezetek alapvetően két részre oszthatóak, az elsőkben minden esetben egy rövid összefoglalót követően hat fő pontban emeli ki a szerző a fejezet kulcsfontosságú mondanivalóját, egyfajta „take-home message” jelleggel. A második hosszabb részben pedig az első részben kihangsúlyozott tudásanyagot mutatja be esetbemutatók és kérdés-felelet formában, kifejezetten gyakorlatias módon. A fejezetek lefedik a preoperatív kivizsgálás, a perioperatív betegfelügyelet és a postoperatív események, az esetleges szövődmények megelőzésének illetve ellátásának témakörét, külön részletezve a mélyvénás trombózis profilaxisának jelentőségét. Továbbá részletes válaszokat kapunk az ajak- és szájpadhasadék műtéti lehetőségei mellett a craniosynostosis szindróma illetve az arci defektusok kezelésének legoptimálisabb megoldásaira. Ezt követően a tervezett és sérülés következtében indikált kézsebészeti műtétek, az alsó végtagi rekonstrukció, továbbá a bőrdaganatok miatti ellátási formák kerülnek taglalásra. Emellett az emlőt érintő tervezett esztétikai és rekonstrukciós jellegű beavatkozások bemutatása is külön fejezetben történik. Az esztétikai céllal végzett műtétek két másik részben jelennek meg. Az egyikben az öregedés jelei miatt végzett és az arcot érintő, míg a másik az egyéb ok, például a súlyfelesleg miatt, a törzson végzett beavatkozásokat veszi sorra az író. Külön fejezetet szentelt a szerző az egész munkássága alatt központi szerepet betöltő etikai kérdések tárgyalására, de ezek taglalása különböző mértékben más fejezetekben is előfordul. A szerző egészében a színes ábrák nagy száma illetve azok könnyű áttekinthetősége nagyban segíti a tartalom megértését. Szembetűnő, hogy az esetek kiválasztásánál a szerző több évtizedes, gyakorló klinikus tapasztalata döntő szerepet játszott, az esetek a leggyakoribb illetve a legfontosabb kérdéseket mutatják be.



Az eseteknél az azok kapcsán feltett kérdések és az ezekre adott válaszok fennhangon történő kimondása, majd a válaszok mögött megbúvó logika részletes bemutatása lehetővé teszi az olvasó számára, hogy a vizsgaszituáció eljátszásával a későbbi tényleges vizsgán is magabiztos eredményt tudjon nyújtani. Minden fejezet végén irodalomjegyzék található, ha az olvasó szeretne alaposabban elmélyedni az adott témában.

Összességében kijelenthető, hogy a könyv egy olyan szerző szakmailag és szerkezetileg is kiváló műve, aki a plasztikai sebészet iránt mind gyakorlati, mind elméleti szempontból is elkötelezett, a szakma egyik kiemelkedő alakja. A szerzőmenny kiválóan rendszerezve, kellő részletességgel, tudományos és szakmai alaposággal mutatja be a plasztikai sebészet lényegi kérdéseit. A mű szerkezete és a gyakorlati szemlélete alkalmassá teszi arra, hogy a plasztikai sebészeti szakvizsga szóbeli részére készülők a könyv forgatásával olyan jártasságot és magabiztosságot szerezzenek, ami a sikeres vizsgateljesítmény záloga. Amellett, hogy a kiadvány valószínűleg nem fog hiányozni egyetlen plasztikai sebészeti szakvizsgára készülő kolléga polcáról sem, de azok számára is hasznos alkotás, akiket csak a könyvben szereplő egyes fejezetek érdekelnek, így sebészek, fül-orr-gégészek és nem utolsósorban bőrgyógyászok számára is kifejezetten ajánlott olvasmány.

dr. Bánvölgyi András

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 orvostikai nevelése.

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

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

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

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím, Például: **SZERZŐ NEVE DR.-rel vagy nélkül!** Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, 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 íródjanak és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalú gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Ha a word fájlban küldött kéziratban alkalmazzák a dőlt betűs és a félkövér kiemeléseket, a külön jelölés nem szükséges. Az apró betűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

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

A dolgozatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat *bevezetése* exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *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 ábraalírást külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Beteg fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a 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 Helyesírás Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

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

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

Klinikai fotókat csak a csatolt betegbeleegyező nyilatkozattal tudunk 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 átírás, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2019

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