

BEA

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

94. ÉVFOLYAM • 2018. • 3. SZÁM



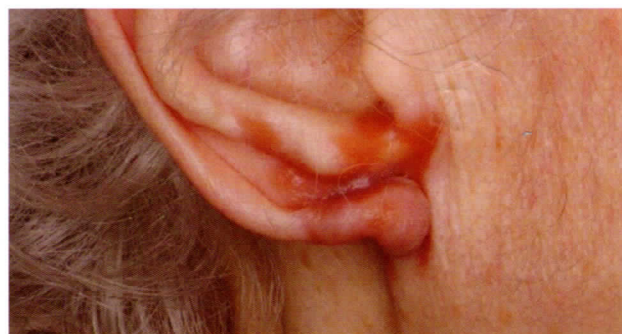
1. ábra

Felvételi status: 3 cm-es, anuláris és félköríves, hámló, barnássárga színű, közepükön atrófiás plakkok



2. ábra

Barnássárga színű plakk a bal auricularis régióban



3. ábra

Barnássárga színű plakk a jobb fülcimpán

BRUNNER ALEXANDRA DR., KISS ANITA DR., KUROLI ENIKŐ DR., HÁRSING JUDIT DR.,
HIDVÉGI BERNADETT DR., SÁRDY MIKLÓS DR., MEDVE CZ MÁRTA DR.

**A „Nagy Imitátor”, a sarcoidosis ritka, anuláris fomája
és differenciáldiagnosztikája egy eset kapcsán**

117-164 • 2018. június – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

vj

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

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

TARTALOM

94. évf. 2018. 3. szám

Várkonyi Viktória dr.:

A kismedencei gyulladás kialakulásában szerepet játszó fertőzések. A kivizsgálás, az adekvát kezelés és tanácsadás szerepe a megelőzésben 119

KAZUISZTIKA

Brunner Alexandra dr., Kiss Anita dr., Kuroli Enikő dr., Hársing Judit dr., Hidvégi Bernadett dr., Sárdy Miklós dr., Medvecz Márta dr.:

A „Nagy Imitátor”, a sarcoidosis ritka, anuláris fomája és differenciáldiagnosztikája egy eset kapcsán 125

Kása-Kovács Adrienn dr., Vajda Adrienne dr.:

Atípusos bőrtünetekkel járó felnőttkori Still-betegség 132

Kádas Martina dr., Vajda Adrienne dr., Baló-Banga J. Mátyás dr.:

Kétoldali szemhéj phlegmone (fasciitis necrotisans) atópiás- és kontakt dermatitis talaján, selfie felvételekkel dokumentálva 138

Somogyi Patrícia dr., Hetesi Kinga dr., Hidvégi Bernadett dr., Hársing Judit dr., Sárdy Miklós dr.:

Erythema elevatum et diutinum 144

Fábián Melinda dr., Balogh Petra dr., Hársing Judit dr., Somlai Beáta dr., Kuzmanovszki Daniella dr., Holló Péter dr., Kostic Szilárd dr., Patányik Mihály dr., Kárpáti Sarolta dr., Tóth Béla dr.:

Graviditás alatt diagnosztizált melanoma esete 149

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNY

Pozsgai Melánia dr., Oláh Péter dr., Battyáni Zita dr., Kádár Zsolt dr., Gyulai Rolland dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:

Tapasztalataink célzott gyógyszeres kezelésekkel metasztatikus melanómában 155

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. 94. N° 3. 2018.

Viktória Várkonyi:

The infections playing a role in the development of pelvic inflammatory disease. The role of diagnostics, adequate treatment and counselling in prevention 119

CASE REPORT

Alexandra Brunner, Anita Kiss, Enikő Kuroli, Judit Hársing, Bernadett Hidvégi, Miklós Sárdy, Márta Medvecz:

The rare, annular form and differential diagnosis of sarcoidosis, of the „Great imitator” 125

Adrienn Kása-Kovács, Adrienne Vajda:

Adult onset Still’s disease with atypical cutaneous manifestations 132

Martina Kádas, Adrienne Vajda, Mátyás J. Baló-Banga:

Bilateral eyelid phlegmone (necrotizing fasciitis) based on atopic and contact dermatitis, documented by „selfie pictures” .. 138

Patrícia Somogyi, Kinga Hetesi, Bernadett Hidvégi, Judit Hársing, Miklós Sárdy:

Erythema elevatum diutinum 144

Melinda Fábián, Petra Balogh, Judit Hársing, Beáta Somlai., Daniella Kuzmanovszki, Péter Holló, Szilárd Kostic., Mihály Patyányik., Sarolta Kárpáti, Béla Tóth:

Melanoma diagnosed during gravidity 149

THERAPY

Melánia Pozsgai, Péter Oláh, Zita Battyáni, Zsolt Kádár, Rolland Gyulai, Zsuzsanna Lengyel:

Single institute experience with targeted therapies in metastatic melanoma 155

A kismedencei gyulladás kialakulásában szerepet játszó fertőzések. A kivizsgálás, az adekvát kezelés és tanácsadás szerepe a megelőzésben

The infections playing a role in the development of pelvic inflammatory disease. The role of diagnostics,adequate treatment and counselling in prevention

VÁRKONYI VIKTÓRIA DR.
Belvárosi Orvosi Centrum, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A női felső genitális tractus gyulladós megbetegedése (PID) az esetek jelentős részében tünetmentesen zajló, krónikus megbetegedés, amelyre csak jóval később, meddőségi, vagy a krónikus alhasi fájdalom okának keresése kapcsán derül fény. A felső genitális tractus megbetegedése az alsó genitális tractus (hüvely, endocervix) fertőzését előidéző kórokozók aszcenziója révén jön létre. Számos tanulmányban igazolták, hogy a kórokozó mikroorganizmusok azonosak. A PID kialakulásában vezető szerepet játszik a *Chlamydia trachomatis* D-K szerotípusa, valamint nem elhanyagolható és nem szabad megfeledkezniünk a *Neisseria gonorrhoeae* okozta, gyakran tünetszegény, ún oligoszimptomás endocervicitisekről sem. Az előbbieken említett két pathogén mellett mikrobiológiai vizsgálatokkal egy sor baktériumról derült ki, hogy a PID kialakulásában játszott szerepük jelentős (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Str. Agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *H. influenzae*, Gram negatív enterális kórokozók).

A PID jelentkezhet akut tünetekkel, az esetek többségében azonban csendben kialakuló, krónikus lefolyású megbetegedésről van szó. A kérdés, hogy a „silent” PID kialakulása előtt a betegek tüneteikkel orvoshoz fordulnak-e, ha igen adekvát ellátásban részesülnek vagy nem? Mennyiben inspirálja az orvost a további vizsgálatok végzésére a rutin rák-szűrés kapcsán kapott lelet (pl. gyulladásra utaló jelek, vagy vegyes baktérium flóra)?

Joggal merülhet fel tehát a kérdés, hogy a hüvelyi folyással jelentkező betegek ellátása valóban a szakmai követelményeknek megfelelően történik-e? (Korrekt kivizsgálás, kezelés, kockázati tényezők feltárása, tanácsadás, adott esetben a partnerek vizsgálata és vagy kezelése).

A szerző közleményében áttekintést nyújt a PID kialakulását megelőző, gyakran csak jelzésértékű tünetekről. Ismé-

SUMMARY:

The inflammation of the upper genital tract in women, PID (Pelvic Inflammatory Disease) is in the vast majority of cases a symptomfree, chronic illness which would be diagnosed later if searching for the cause of infertility or chronic lower abdominal pain.

The inflammation of the upper genital tract is the consequence of the ascension of infective microorganisms of the lower genital tract (the vagina or the endocervix). A number of publication suggests that the pathogens might be the same. *Chlamydia trachomatis* D-K serotypes play an important role in the pathogenesis of PID and the oligosymptomatic endocervicitis caused by *Neisseria gonorrhoeae* must not be neglected.

Besides these two above mentioned pathogens a number of bacteria are considered to have a significant aetiological role in PID (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Str. agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *H. influenzae*, Gram negative enteropathogens).

PID may present with acute symptoms, but very frequently is a silent, chronic condition.

It is an important question whether patients seek medical help before the development of „silent” PID, and if yes, whether they are managed properly or not. How inspiring may it be for the physician to ask for further laboratory tests when he gets a result like „signs of inflammation” or „mixed bacterial flora” in a Pap test?

It is to be questioned whether patients with vaginal discharge are managed according to special guidelines (eg. performing proper lab tests and treatment, checking risk factors, counselling, testing and/or treatment of sexual partners)

Signs and symptoms preceding PID are reviewed and discussed. The importance of focused history taking, microscopic inspection of smear, microbiological testing and co-

telten felhívja a figyelmet a célzott anamnézis, a váladék mikroszkópos értékelése, a ma már nélkülözhetetlen mikrobiológiai vizsgálatok végzése, a helytelen intim higiéniével, valamint a szexuális aktus kivitelezésével kapcsolatos tanácsok fontosságára.

Kulcsszavak:
**hüvelyi folyás – endocervicitis –
 aszcenzió – tünetmentes fertőzöttség
 – nem megfelelő kivizsgálás –
 kezelés és tanácsadás**

unselling concerning intim hygiene and sexual intercourse are emphasized.

Key words:
**vaginal discharge – endocervicitis –
 aszcenzió – asymptomatic infections
 – insufficient diagnostics –
 treatment and counselling**

Az STI/STD kérdéskörhöz tartozó betegségek a maguk komplexitásában számos szakterületet érintenek. A klinikai tünetek sokszínűsége, a több mint 30 kórokozó, a folyamatosan fejlődő laboratóriumi diagnosztika, a rendelkezésre álló terápiás eljárások megkövetelik az STI/STD-vel foglalkozó orvosoktól, hogy igen széleskörű, a társszakmák szakterületére is átnyúló ismeretekkel rendelkezzenek. Mindezen kritériumoknak azonban nem is olyan egyszerű feladat megfelelni, annál is inkább, mivel az STI (graduális és posztgraduális) oktatása az egyes diszciplínáknak megfelelően más és más hangsúlyt kap.

A nők nőgyógyászati szakrendelésén való megjelenésének leggyakoribb oka a rendellenes hüvelyi folyás, amelynek számtalan oka lehet (1). A vaginális fluor, mint tünet potenciálisan szexuális érintkezéssel közvetített infekcióra utalhat (*N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *genitális Mycoplasmák*, *genitális HSV*), de oka lehet a hüvelyi ökoszisztéma egyensúlyi helyzetének felborulása (bacterialis vaginosis /BV/), valamint a sarjadzó gombák elszaporodása is (pl. vulvovaginitis candidosa). A rendellenes folyás azonban az első jele lehet a felső genitális traktus fertőzőes eredetű gyulladásos folyamatainak is. Az alsó és a felső genitális traktus fertőzöttségének felismerését nehezíti, hogy egyrészt hosszabb ideig tünetmentesen vagy tünetszegényen zajlanak, másrészt az érintett személyek nem tartják kórosnak a hüvelyből különböző intenzitással ürülő váladékot és csak akkor fordulnak orvoshoz, ha a partnernél húgyúti tünetek, vagy balanoposthitis jelentkezik. Sajnálatos módon a folyásos panasszal jelentkező nőknél gyakran elmarad a megfelelő kivizsgálás mondván „*újból kiújult a gombás fertőzése*”! Következmény, hogy nem kerül sor a betegek célzott kivizsgálására, kezelésére, nem történik tanácsadás, vagy ha igen az félrevezető („*ne menjen uszodába, mert ott fertőződik!*”). További következmény, hogy elmarad a partnerek vizsgálata és adott esetben az ún. preventív kezelése is (pl. *C. trachomatis* /CT/ vagy *Neisseria gonorrhoeae* /NG/), amelyet az utóbbi esetben hatályos jogszabály ír elő.)

Epidemiológiai adatok

Az Egészségügyi Világszervezet becslése szerint több, mint 340 millió új bakteriális és protozoon infekció fordul elő a

Földön évente és a nem kezelt NG és CT fertőzések kb. a nők 40 %-ánál PID kialakulásához vezetnek, illetve évente 4000 csecsemő vakul meg a szülés közben elszenvedett és kezeletlen NG és CT okozta szemfertőzések miatt (2).

Ha a különböző tanulmányokat vesszük figyelembe, akkor jól látható, hogy a szexuális érintkezéssel terjedő fertőzéseket és a már kialakult megbetegedéseket is tekintve csak a becsült adatokra szorítkozhatunk. Ennek többek között az az oka, hogy ezek a fertőzések tüneteket nem okozva, mint „*rejtett járvány*” terjednek a szexuálisan aktív népességben. Jóllehet a világ sok országában hatályos jogszabályok írják elő, hogy mely fertőző megbetegedéseket kötelező bejelenteni az arra illetékes hatóságoknak, az STI-t tekintve mégsem számolhatunk valóságához közeli adatokkal. Ha abból indulunk ki, hogy a gonorrhoeas infekció a nők jelentős részénél tünetszegényen zajlik, vagy arra gondolunk, hogy a CT okozta cervicitis és/vagy urethrális fertőzöttség sok esetben csak akkor derül ki, amikor a férfi partner panaszai miatt kerül sor a másik fél vizsgálatára, akkor érthető, hogy a fel nem ismert, vagy aluldiagnosztizált, de kezelés hiányában fertőzőképes esetek száma messze meghaladhatja a diagnosztizált esetek számát. Ugyanez elmondható a tisztán vaginális eredetű folyással járó infekciókra is (pl. aszimptomatikus trichomoniasis, bacterialis vaginosis (BV), vulvovaginitis candidosa). A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok azonban egy – egy kórokozó okozta akut megbetegedést (NG és vagy CT) tekintve jól mutatják az adott ország, vagy térség járványügyi helyzetében bekövetkező változásokat (3). A CT előfordulási gyakoriságát hazai szerzők is vizsgálták. *Ujházy és mtsai* genitális fluor tüneteivel, ill. rutin nőgyógyászati vizsgálatra jelentkező 24 életév alatti korcsoportba tartozó nőbetegeknél, *Nyári és mtsai* 7 vizsgálócentrum bevonásával a terhések körében végeztek CT irányában vizsgálatokat, amely szerint a CT prevalencia a vizsgáltak körében 5,9-7,0 % között mozog (4,5).

Magyarországon a NG okozta fertőzések 1952. évtől a bejelentendő megbetegedések körébe tartoznak, igaz a járványügyi rendelet alapján a jelentési kötelezettség szoros értelemben a bőr-és nemibeteg gondozókban bizonyított esetekre vonatkozott. 2014. évtől a hatályos jogszabály szerint a kezelő orvos köteles jelenteni a syphilis, lymphogranuloma venereum (LGV), gonorrhoea, nem komplikált urogenitalis Chlamydia-sal kezelésbe vett eseteket az ún.

OSZIR online rendszeren keresztül. A járványügyi adatok, amelyek sajnálatos módon az elmúlt két évben már nem hozzáférhetőek, csak a jéghegy csúcsát jelzik.

Vaginális fluor és krónikus PID. Kórokozó és lokalizáció specifikusak-e a betegek tünetei, panaszai?

A hüvelyi folyás tüneteivel jelentkező betegeknél a kulcskérdés annak megállapítása, hogy az alsó vagy a felső genitális traktus áll-e a panaszok háttérében vagy mind a kettő együttesen. Eltekintve attól, hogy a tünetszegény vagy tünetmentes betegeket véletlenszerűen vizsgálhatjuk, látható, hogy a vezető tünet a **folyás** (1. táblázat).

A hüvelyi folyás miatt jelentkező betegeknél meg kell állapítani, hogy fennáll-e *Mucopurulens cervicitis* (MPC) vagy nem? Az MPC klinikai diagnózis, amelyre jellemző, hogy a méhnyak nyakcsatornából annak gyulladását jelző mucopurulens, nyúlós váladék folyik, gyakran sárgás elszíneződésű (1. ábra), a méhszáj körül a nyálkahártya oedemás, élénk erythemas, a periorificium rendkívül sérülékeny, a mintavétel vézést eredményez (oedemas ectropium). Az előbbieken felsorolt klinikai tünetek előidézésében leggyakrabban NG és CT fertőzés áll, ezért indokolt ezen kórokozók keresése (tenyésztés és vagy molekulárbiológiai eljárás). Tulajdonképpen a méhnyak fertőzőes gyulladása az STI patogének által előidézett férfi urethritis tüneteinek felel meg (6).

A NAAT vizsgálatok elterjedésével ezeket a kórokozókat MPC típusos tünetei nélkül is megtalálhatjuk, ha gondolunk ezen patogének okozta fertőzésekre (7, 8, 9).

Az abnormális hüvelyi váladék mellett gyakori panasz a betegek részéről az **abnormális vérzés** (intermenstruális, postcoitalis vagy kontakt vérzés, menorrhagia), valamint a **dyspareunia**. Az **alhasi fájdalom** szintén fontos tünet, amely a cervicitis eseteinél (elsősorban CT okozta) gyakori, de amely a PID kialakulása előtt az egyik vezető tünet lehet az endocervicitisben szenvedő betegeknél.

Ezzel szemben PID-nél az alhasi fájdalom rendszerint bilaterális és bimanuális vizsgálatnál a petefészkek és a cervix érzékenységét jelzik a betegek (8, 10).



1. ábra

Mucopurulens cervicitis

Marks C. és mtsa 1991 április és 1997 decembere közötti időszakot felölelő retrospektív tanulmányában összesen 713 PID diagnózissal kezelt nő anamnesztikus adatait elemezték. Megállapították, hogy a **hüvelyi folyás**, mint tünet **68%-ban**, az **alhasi fájdalom 65%-ában**, a **petefészkek érzékenysége 83%-ban**, a **cervix mozgásra bekövetkező fájdalom 75%-ban** és **cervicitis 65%-ban** fordult elő (11). A tünetszegény endocervicalis fertőzések egyik legsúlyosabb szövődőmánya az aszcenzió következtében kialakuló salpingitis. Erre különösen nagy esélye van azoknak a betegeknél, akik CT fertőzésben szenvednek. Westrom adatai szerint az első fertőzés után 11%, a második infekció után 23%, a harmadik fertőzés után már 54%-ban alakult ki a petevezeték elzáródása (12). Az endocervix CT okozta megbetegedése az esetek több, mint 80%-ában, a NG infekció 50%-ában a nőknél tünetmentesen fordul elő (9, 13)

A két leggyakoribb patogén mellett azonban más kórokozók is szerepet játszhatnak a MPC és a PID háttérében. Az utolsó 10 évben a figyelem a genitális Mycoplasmák felé fordult, amelyek potenciális kóroki szerepének megítélését ne-

Az alsó genitális tractus folyással járó betegségei	Krónikus kismedencei gyulladás (Pelvic Inflammatory Disease)
Folyás	Abnormális hüvelyi és cervicalis folyás (purulens folyás hiánya az endocervixből nem zárja ki)
Dyspareunia	Dyspareunia (mély)
Rendellenes vérzés (postcoitalis kontakt, intermenstruális)	Rendellenes vérzés (postcoitalis, intermenstruális); metrorrhagia
Alhasi fájdalom (endocervicitis kapcsán)	Alhasi fájdalom, általában szimmetrikus
Díszkomfort érzés	Díszkomfort érzés
Urethritis	Urethritis (kísérheti)
Kellemetlen szag (amin teszt pozitív)	Kellemetlen szag (amin teszt pozitív)
Viszketés, égő érzés	Nem jellemző, de kísérheti

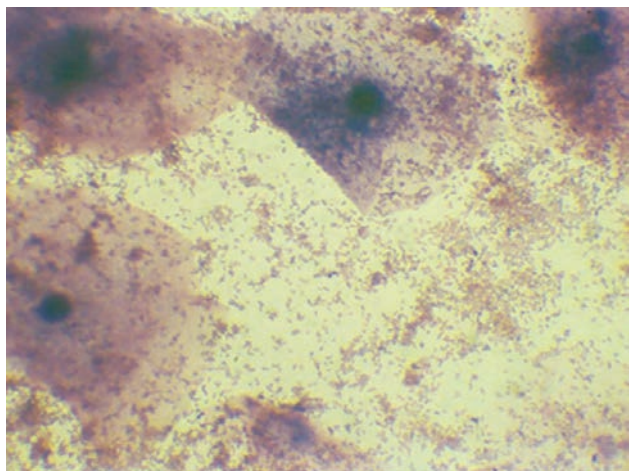
1. táblázat

Klinikai tünetek és panaszok (7, 8, 9, 23)

hezíti, hogy a tünetmentes felnőtt populációban, így a nőknél az *Ureaplasma urealyticum* kolonizáció 40-80% között ingadozik, a *Mycoplasma hominis* esetében ez az érték 21-53% közé tehető. A humán patogén *Mycoplasma* specíesek felnőttkorban az urogenitális traktus legkülönbözőbb fertőzéseinek – urethritis, prostatitis, endocervicitis, pyelonephritis, endometritis, PID – kialakulásában játszhatnak szerepet. Az exogén infekciókat ezen kórokozónál is, hasonlóan a NG, CT és egyéb STI csoporthoz tartozó kórokozókhoz, a szexuális partner közvetíti (14). A *Mycoplasma genitalium* (MG) az utolsó 20 évben került a kutatók érdeklődésének az előterébe. Tanulmányok sokasága jelent meg a MG kórokozó szerepének tisztázása érdekében. A tanulmányok eredményei alapján megállapítható, hogy a MG a férfiak nongonorrhoeas urethritisében (NGU), különös tekintettel a perzisztáló NGU fenntartásában egyre gyakrabban játszik szerepet, és hasonlóan a CT-hoz, az infekció gyakran tünetszegény vagy hosszabb ideig tünetmentesen zajlik (15, 16, 17).

Ugyancsak az utóbbi évek vizsgálati eredményei egyre meggyőzőbb adatokat szolgáltatnak a MG cervicitisben és krónikus PID-ben betöltött szerepéről. A Mycoplasmák szaporodási jellegzetességeiből következik, hogy ezek a kórokozók sem vezetnek akut tünetek kialakulásához a nőknél, hanem inkább perzisztáló szubklinikus infekciókat eredményeznek. A méhnyakhoz jutásukat elősegíti, hogy a spermiumokhoz tapadnak és így ejakuláció révén valósul meg a kórokozók direkt transzportja az endocervixen keresztül a női felső genitális traktushoz (18, 19, 20, 21).

Az abnormális folyás okát kereshetjük a női hüvelyben is (Trichomoniasis, Bacterialis vaginosis, Vulvovaginitis candidosa). Különösen fontos annak megítélése, hogy a BV társul-e cervicitissel vagy nem? A cervicitissel járó mucopurulens váladék ugyanis vegyhatásánál fogva lúgos irányban tolja el a hüvelyi pH-t és következménye a hüvelyi ökoszisztéma teljes felborulása, bacterialis vaginosis kialakulása (2. ábra). Ezen betegek hüvelyváladékát megfestve és mikroszkóp alatt vizsgálva a BV-re jellemző clue sejtek, lactoflóra hiánya, vegyes baktérium flóra mellett mikroszkópos vizsgálattal *polimorfonucleáris leukocytákat* is találunk kóros mennyiségben (22, 23, 24, 25, 26).



2. ábra

Bacterialis vaginosis, Gram szerint festett kenet

STI/STD tüneteivel jelentkező betegeknél azonban soha nem szabad elfeledkeznünk arról, hogy az infekció közvetítésében a szexuális partner(ek) szerepe döntő. A gonorrhoeánál kötelező a fertőzőforrás kutatása, azok vizsgálata és kezelése, valamint a terápia utáni ellenőrzés is. A CT infekciónál szakmai szempontból szintén ajánlott a partner kezelése. Ha abból indulunk ki, hogy a férfi és női urogenitális rendszer STI okozta betegségeinél az aktuális és / vagy a korábbi szex partner a transzmisszióban kulcsfontosságú, akkor érthető, hogy a vizsgálatokat, valamint a kezelést a tünetmentes partnernél is javasolni kell. A tünetmentes férfiaknál célszerű a molekulárbiológiai vizsgálatokat (NAAT) a vizelet első porciójából, az urethritis tüneteivel jelentkező betegeknél a húgycső váladékából. A különböző tanulmányok igazolták, hogy a CT, *U.urealyticum.*, *U.parvum*, *M.genitalium* és *M.hominis* NAAT vizsgálatokkal a tünetmentes szexuális partnereknél is jó találati aránnyal mutatható ki (27, 28, 29, 30, 31).

Az alsó genitális traktus fertőzéseinek adekvát kezelésével megelőzhető-e a kismedencei komplikáció kialakulása?

Sajnálatos módon a hüvelyi folyás tüneteivel jelentkező betegek jelentős részénél nem végeznek az orvosok natív és/vagy festett kenet vizsgálatot, nem történik meg a kórokozók mikrobiológiai módszerekkel történő identifikálása (tenyésztés és NAAT). A cytológiai vizsgálat a mikrobiológiai vizsgálatokat nem helyettesíti, jóllehet tájékoztatást nyújt az endocervixben zajló gyulladással kapcsolatos folyamatokról. Ennek következménye, hogy ma a betegek egy jelentős része nem részesül a kórokozónak megfelelő terápiában. Ha megnézzük az egyes STI patogéneket és az egyes kórokozók okozta infekciók kezelésére ajánlott antibiotikumokat, akkor lehet látni, hogy az STD betegségeknél alkalmazható terápiás repertoár eléggé behatárolt (8, 9, 10, 32) (2., 3. táblázat). Ha a tünetes betegeknél a kezelés nem megfelelő, nem eradikálja a kórokozókat, akkor sokkal inkább számolhatunk a kórokozók aszcenziójával és késői következményként krónikus PID kialakulásával. Ugyancsak elősegítheti a fertőzések felső genitális traktus irányában való terjedését, ha a kezelt be-

Legfőbb kórokozók kismedencei gyulladásban

Gram + aerob: B csop. *Streptococcus*,

Gram + anaerob: *Atopobium vaginae*,
Peptostreptococcus spp

Gram negatív aerob: *E.coli*, *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*

Gram negatív anaerob: *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.,
Gardnerella vaginalis (Gram labilis)

STI patogének: *C.trachomatis* D-K szerotípusok,
N. gonorrhoeae, *Mycoplasma genitalium*, *M.hominis*,
U.urealyticum, *G.vaginalis*, *Atopobium vaginae*

2. táblázat

A kismedencei gyulladás létrejöttében szerepet játszó legfontosabb mikrobák kórokozók

– <i>C.trachomatis</i> – doxycyclin, azithromycin, ofloxacin, moxifloxacin
– <i>N.gonorrhoeae</i> - ceftriaxon, egyéb antibiotikum, ha a rezisztencia vizsgálat megtörtént!!
– <i>M. genitalium</i> * - azithromycin, fluoroquinolon (moxifloxacin)
– <i>M.hominis</i> ** – doxycyclin, <i>U.urealyticum</i> ** – doxycyclin, azithromycin,
– <i>Gardnerella vaginalis</i> – clindamycin, metronidazol
– <i>Atopobium vaginae</i> – clindamycin, makrolid antibiotikumok
– Egyéb kórokozók – változó antibiotikum érzékenység

*egyre gyakoribb a rezisztencia

**tenyésztés végzése indokolt

3. táblázat

STI Kórokozók és alkalmazható antibiotikumok (32)

teg a tünetmentes, de fertőzött partnerétől reinfekciót szenved el.

Mivel a PID kialakulásában a két leggyakoribb STI patogén (CT és NG) mellett még számos mikroba vesz részt, ezért rendkívül fontos, hogy az abnormális hüvelyi folyás tüneteivel jelentkező betegeknél elvégezzük a pontos, a kórokozók meghatározását is magába foglaló vizsgálatokat, ugyanis ez a biztosítéka az adekvát kezelésnek és feltehetően az esetek jelentős részében a késői szövődmények kialakulása is elkerülhető lenne. Nagyon fontos és nem elhanyagolható a betegek megfelelő tájékoztatása (nemi érintkezéssel közvetített fertőzésekről, a hüvelyi ökológiát befolyásoló rizikó faktorokról (pl. irrigálás kerülése barrier típusú védekezés alkalmazása), a partner tájékoztatása, vizsgálata és adott esetben a kezelése.

IRODALOM

- Várkonyi V.: Szexuális úton terjedő infekciók. Miért? Mikor? Mit? Hogyan? Diagnosztikai algoritmus. STD és Genitális Infektológia (200) 3/3-4, 67-69.
- World Health Organisation, Fifty-Ninth World Health Assembly, 18 May 2006 A 59_11-en.pdf).
- Fenton K. A., Lowndes C. M.: the European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) Network, Sex Transm Infect (2004) 80, 255-263.
- Ujházy A., Csaba Á., Bőze T. és mtsai.: Az endocervicális Chlamydia trachomatis fertőzés fiatal nők között hazánkban STD és Genitális Infektológia (2008) 2/3, 110-114.
- Nyári T., Deák J., Nagy E., Veréb I. és mtsai.: A Chlamydia trachomatis fertőzés epidemiológiai vizsgálata Magyarországon. Magyar Vererológiai Archivum (1999) III(1), 25-29.
- Brunham R. C., Paavonen J., Stevens C. E. és mtsai.: Mucopurulent cervicitis – the ignored counterpart in women of urethritis in men. N Engl J med (1984) 311, 1-6.
- Marrazzo J. M.: Mucopurulent Cervicitis: No Longer Ignored, but Still Misunderstood. Infect Dis Clin N Am (2005) 19, 333–349.
- Ross J., Guaschino S., Cusini M. és Jensesn J.: 2017 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Int J STD and AIDS 2017, Doi:10.1177/045646241774-4099
- Bignell C.: 2008 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults Int J STD and AIDS (2009) 20, 453-457.
- Lanjouw E., Ouburg S., de Vries H. J., Stary A. és mtsai.: 2015 European Guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections Int J STD & AIDS (2016) Apr; 27(5), 333-48.
- Marks C. és mtsai.: Diagnosing PID - getting the balance right Int J STD and AIDS (2000) 11, 45-547.
- Westrom L.: Pelvic inflammatory disease: bacteriology and sequelae. Contracepcion 1987; 36: 111. cit in.: Sziller I Chlamydia – fertőzés és női meddség. Magyar Nőorvosok Lapja, (2003) 66 (Suppl), 16-17.
- Markos A. R.: The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the era of nucleic acid testing. Sex Health (2005) 2, 23-24.
- Balla E., Petrovay F., Boross K., Koós-Hutás P.: Urogenitalis mycoplasmák előfordulási gyakorisága és potenciális kóroki szerepe terhes nők körében STD és Genitális Infektológia (2008) 2/2, 53-5813.
- Taylor-Robinson D., Gilroy C. B., Thomas B. J., Hay P. E.: Mycoplasma genitalium in chronic non-gonococcal urethritis Int J STD and AIDS (2004) 15, 21-25.
- Jensen J. S., Cusini M., Gomberg M., Moi H.: 2016.European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2016 Oct) 30(10), 1650-1656.
- Falk L., Fredlund H., Jensen J. S.: Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with Mycoplasma genitalium than with Chlamydia trachomatis. Sex Transm Infect (2004) 80, 289–93.
- Manhart L. E., Crutchlow C. W., Holmes K. K. és mtsai.: Mucopurulent cervicitis and Mycoplasma genitalium. J Infect Dis (2003), 187, 650-657.
- Ross J. D. C.: Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? Infect Dis Clin N Am (2005) 19, 407-413.
- Moi H., Reinton N., Moghaddam A.: Mycoplasma genitalium in women with lower genital tract inflammation. Sex Transm Infect (2009) 85, 10–14.
- Svenstrup H. F., Fedder J., Abraham-Peskir J. és mtsai.: Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa. Hum reprod (2003) 18(10), 2103-2109.
- Haggerty C. L.: Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease Curr Opin Infect Dis (2008) 21, 65-69.
- Yudin M. H., Hillier Sh. L., Wiesenfeld H. C.: Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease A. J Obstet Gynecol (2003) 188, 318-23.
- Sherrard J., Donders G., White D.: 2009 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge in women of reproductive age. 2011. www.iusti.org.
- Watts H. D., Krohn M. A., Hillier Sh. L., Eschenbach D. A.: Bacterial vaginosis as a risk factor for post-caesarean endometritis. Obstet Gynecol (1990) 75, 52-58.
- Crowley T., Low N., Turner A., Harvey I. és mtsai.: Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortion upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial British J of Obstetrics and Gynecology (2001) 108, 396-402.
- Ison C. A., Hay P. E.: Validation of simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine Sex Transm Infect (2002) 78, 413-415.
- Hamdad-Daoudi F., Petit J., Eb F.: Assessment of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic male partners of infertile couples Journal of Medical Microbiology (2004) 53, 985–990.
- Mena L., Wang X., Mroczkowsky T. F., Martin G. H.: M. genitalium Infections in Asymptomatic Men and Men with Urethritis Attending a Sexually Transmitted Diseases Clinic in New Orleans Clinical Infectious Diseases (2002) 35, 1167-1173.
- Gdoura R., Kchaou W., Ammar-Keskes L. és mtsai.: Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in Semen and First Void Urine Specimens of Asymptomatic Male Partners of Infertile Couples J Androl (2008) 29, 198-206.

31. Mena L., Xiaofei Wang X., Mroczkowski T. F. and Martin D. H.: *Mycoplasma genitalium* Infections in Asymptomatic Men and Men with Urethritis Attending a Sexually Transmitted Diseases Clinic in New Orleans. **Clinical Infectious Diseases** (2002) 35, 1167–73.
32. Anagrius C., Loré B., Jensen J.: *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance and transmission. *Sex Transm Infect* (2005) 81, 458–462.
33. Judlin Ph.: Current concepts in managing pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis* (2010) 23, 83–87.
34. Shahmanesh M., Moi H., Lassau F., Janier M.: 2009 European Guideline on the Management of Male Non-gonococcal Urethritis. *Int J STD /AIDS* (2009) 20, 458–464.

Érkezett: 2018. 02. 01.

Közlésre elfogadva: 2018. 02. 18.

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.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

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu |

Phone: 267-4685

A „Nagy Imitátor”, a sarcoidosis ritka, anuláris formája és differenciáldiagnosztikája egy eset kapcsán

The rare, annular form and differential diagnosis of sarcoidosis, of the „Great imitator”

BRUNNER ALEXANDRA DR.¹, KISS ANITA DR.², KUROLI ENIKŐ DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹,
MEDVE CZ MÁRTA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Fejér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár²

ÖSSZEFOGLALÁS

A sarcoidosis egy ismeretlen eredetű, gyakran multisztémás fellépésű, granulomatosus betegség. A szisztémás sarcoidosisban szenvedők 30%-ában észlelhetünk bőrtüneteket, ugyanakkor a betegség izoláltan is érintheti a bőrt, ami a bőrtünetekkel rendelkező betegek 30%-ában jellemző. A szerzők egy nőbeteg esete kapcsán kitérnek a specifikus bőrtünetek ritka megjelenési formájára, az anuláris léziókra, illetve a sarcoidosis klinikai tüneteire, diagnosztikájára és terápiájára. A szerzők felhívják a figyelmet az anuláris léziók differenciáldiagnosztikájában az egyik „Nagy Imitátor”, a sarcoidosisnak a lehetőségére, illetve sarcoidosis esetén a szisztémás érintettség kizárásának fontosságára.

Kulcsszavak:
sarcoidosis – granulomatosus betegség
– differenciáldiagnózis

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown cause. Skin lesions develop in 30% of patients with systemic sarcoidosis, while cutaneous sarcoidosis can occur without systemic involvement in 30% of patients. The authors describe one of the rare form of specific skin signs, the annular lesions in the case of a female patient and specify the clinical signs and symptoms, diagnosis and therapy of sarcoidosis. The authors draw attention to the possibility of sarcoidosis, of the “Great Imitator” in the differential diagnosis of annular lesions and also to the importance of evaluation of concomitant systemic involvement in sarcoidosis.

Key words:
sarcoidosis – granulomatosus disease
– differential diagnosis

A sarcoidosis egy ismeretlen eredetű granulomatosus betegség, mely általában multisztémás fellépésű, leggyakrabban a tüdőt érinti (1). Fokozott celluláris immunválasz jellemzi. Bőrtüneteket négy szisztémás sarcoidosisban szenvedő betegből egynél észlelhetünk (25-30%). Ugyanakkor vannak izoláltan, a bőrt érintő formák, ezek a bőrtünetekkel rendelkezők 30%-át adják (1-3). Sarcoidosis esetén predilekciós hely az arc, nyak, de például a hegyszövet bárhol érintett lehet. A bőrtüneteket specifikus és aspecifikus tünetekre osztjuk, aszerint hogy a szövettan mutatja a sarcoidosra jellemző, de rá nem specifikus granulomákat (elsajtosodást nem mutató, epitheloid sejttes, „csupasz” granuloma) vagy pedig a belszervi sarcoidosis mellett nem igazolódna a bőrbio-

szében granulomák. Leggyakoribbak a papulosus, maculopapulosus formák. Lefolyás alapján akut és krónikus formák ismertek (3). Az alábbiakban egy idős nőbeteg esetét ismertetjük, akinek krónikus bőrsarcoidosisnak megfelelő, arcon és hajás fejbőrön észlelt anuláris bőrtünetei voltak. Az anuláris léziók tünettanával több publikáció is foglalkozik, ezen betegségeket az 1. táblázat mutatja be (4-7).

Esetismertetés

A 77 éves nőbeteg 14 éve fennálló, arcon jelentkező anuláris dermatózisa miatt került osztályos felvételre.

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

Dermatosis	Morfológiai jellemzők, jellemzők	Predilekciós hely
Tinea corporis	anuláris, erythemás plakkok; külső hámló szél, pustulakoszorú, szatellita pustulák; pozitív kálium-hidroxid preparátum hyphákkal	arc, törzs
Granuloma anulare	bőrszínű, halványvörös, félgömb alakú, sima felszínű papulák gyűrű alakban; nincs hámlás	végtagok distalis, extensor felszíne
Sarcoidosis	barnáslivid, barnászvörös, sárgásbarna plakkok vagy lapos tetejű papulák gyűrű alakban; hámlás lehet; szimmetrikus léziók	arc, nyak, hajas fejbőr
Anuláris elastolyticus óriássejtes granuloma/ actinicus granuloma	széleken erythemás, kiemelkedő, centrálisan atrophias, hypopigmentált plakkok	fej, nyak, váll, karok
Hansen-betegség/ lepra, tubercuoid forma	lividerythemás, jól körülírt maculák, plakkok; hámlással vagy anélkül; anaesthesia	törzs, végtagok
Urticaria	gírált, nagyelemű urticák, hámlás nincs	törzs, végtagok
SCLE	alig beszűrt, finoman hámló erythemás plakkok	nyak, törzs felső része, karok
Lupus tumidus	éles szélű, elevált plakkok; ritkán lehet anuláris	arc, kar
DLE	éles szélű, erősen tapadó follicularis hámlással bíró, erythemás plakkok; centrális atrófia anuláris képet kölcsönöz	arc, hajas fejbőr
Erythema anulare centrifugum	urticariform erythema; széli részek felé kiemelkedő; gyógyuló rész felé gallérszerű, apró, lemezes hámlás	törzs, proximális végtag
Erythema chronicum migrans	ovális macula, centrális gyógyulás, szúracsatorna lehet	végtagok, törzs

1. táblázat

Az anuláris léziók differenciáldiagnosztikája

Anamnézisében kezelt hypertonia, laparoszkoós cholecystectomy, paroxizmális pitvarfibrilláció, gastro-oesophagealis reflux betegség, struma nodosa, uterus neoplasia miatt hysteroadnexectomia és 3 alkalommal radioterápia, illetve kétoldali cataracta opus szerepelt.

Tünetei felvételét megelőzően 14 évvel, a jobb oldali fülcimpán kezdődtek, majd 9 évre rá az arc jobb oldalára, majd 1 évre rá az orrcsúcsra terjedtek. Bőrtünetek mellett refluxra, ingerköhögésre, palpítáció-érzésre, effort diszpnóéra panaszkodott.

Felvételkor mindkét oldali fülcimpán, a bal fülkagyló antihelikális részén, mindkét orcán, a jobb szemöldök felett, az orr bal oldalán, a jobb mandibula felett, ill. a hajas fejbőrön, a bal parietális régióban 1-3 cm-es, anuláris és félköríves, hámló, barnássárga színű, közepükön atrófiás plakkok voltak láthatóak (1-4. ábra). Vitropresszióval halvány, sárgásbarna, almazselészerű képet kaptunk (5. a-c. ábra). Nyálkahártyák tünetmentesek voltak. Megnagyobbodott nyirokcsomót nem tapintottunk.

Laboratóriumi vizsgálataiban emelkedett sülyyedést (40 mm/h), triglicerid szintet (2,19 mmol/l), IgA szintet (5,37 g/l) észleltünk. Qualitatív és kvantitatív vérkép, májfunkciós és vesefunkciós értékek, CRP normál tartományban voltak. T. vizelet negatív volt. Emellett szérumszám kalcium, ACE (56,3 U/l) szintén normál tartományban voltak. Vizeletgyűjtés során 24 órás kalcium-, összfehérje-, microalbumin-vizsgálat eltérést nem mutatott. 25-OH-D3-vitamin szérumszint alacsony volt (16,7 ng/ml). Szérumszám elektroforézis során albumin (52,8%) arány, albumin/globulin arány (1,12) alacsonyabb, alfa₂-globulin arány (12,6%), gamma-globulin arány (21,6%) emelkedett, míg alfa₁-globulin (2,2%), béta-globulin (10,8%) normál tartományban volt. Immunfixációval monoklonális fehérje nem volt igazolható. Immunszerológia során ANA 1:40-ig gyengén pozitív. TSH, aTPO negatív.

Szövetteni vizsgálat sarcoidosisra jellemző képet írt le: az ép hám alatt körülírt, sűrű, körkörös jellegű, granulomatosus lobos beszűródés, epitheloid sejtekkel, számtalan óriássejttel, és kevés lymphocytával (ún. „csupasz” granuloma). Necrosis nem volt. A hám alatt granuloma faciale esetén jellemző, ún. Grenz-zóna nem volt észlelhető. Utóbbi a papillaris dermis gyulladástól (plazmasejtek, neutrophil, eosinophil, és lipidatoló histiocyták) megkímélt része, mely elválasztja az epidermist és az alatta lévő, gyulladástól álló, tömött infiltrátumot, mely beszűri a dermist (6. ábra).

Mantoux-próba (PPD5 tuberculin intracutan teszt) 72 órás értékelésben negatív lett. Quantiferon TB Gold IT teszt szintén negatív.

Mellkas rgt-en a tüdő nagy fokban emphysemás, mindkét csúcsban a pleura jelentősen megvastagodott és régi intenzív meszes árnyékok ábrázolódtak (7. ábra). Mellkas HRCT-n mindkét tüdőben, felső lebenyi túlsúlyal reticulonodularis eltérések voltak láthatóak (8. ábra).

Koponya rgt felvételen csontérintettség nem igazolódott. Kezek összehasonlító felvételén a csontok mérsékelt, diffúz porosisa volt észlelhető, interphalangealis arthrosis mellett.

Hasi UH-on hepatomegalia, diffúz májlézió mellett megkisebbedett vesék igazolódtak. Megnagyobbodott nyirokcsomók retroperitoneálisan, nyakon, axillákban, inguinákban nem voltak.

Szemészeti konzílium során Meibom-mirigy diszfunkciót, ill. sicca syndromát írtak le (Schirmer-teszt 1-2 mm). Sialometria során normosialivációt észleltek.

A pulmonológiai vizsgálat során légzésfunkciós értékekben, diffúziós kapacitásban lényeges eltérés nem igazolódott, és a tüdőelváltozások obszervációját javasolták fél éves kontrollal alkalmával.

Kardiológiai vizsgálat a palpítációérzést sarcoidosisal nem hozta összefüggésbe. Echocardiographia során ép jobb szívfél, enyhe mitrális



1. ábra

Felvételi status: 3 cm-es, anuláris és félköríves, hámló, barnássárga színű, közepükön atrófiás plakkok



2. ábra

Barnássárga színű plakk a bal auricularis régióban



3. ábra

Barnássárga színű plakk a jobb fülcimpán



4. ábra

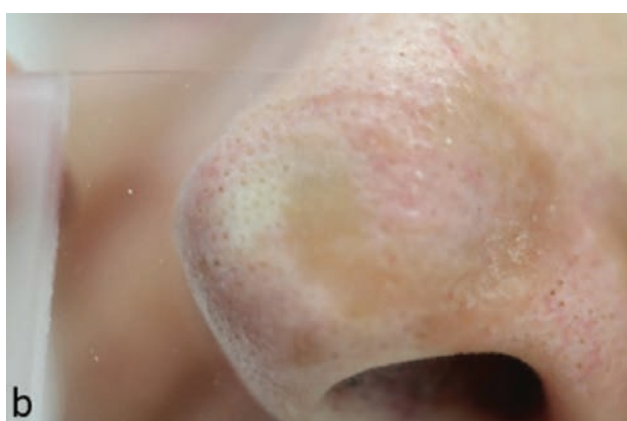
Anuláris lézió a hajás fejbőrön, a bal parietalis régióban

és trikuspidális insuficiencia, csökkent diasztolés bal kamra funkció volt észlelhető.

Hospitalizációja során az aetasra és társbetegségekre tekintettel 16 mg metilprednisonon per os kezelést kezdtünk, lokális potens kortikoszteroid készítménnyel, mely hatására már 1 hónap után észlelhető volt a bőrtünetek jelentős regressziója.

Megbeszélés

A sarcoidosis első leírására az 1800-as évek végén került sor, mely a bőrmanifesztációkra korlátozódott. Az első leírás Hutchinson nevéhez fűződik (1877). A betegség Ceasar



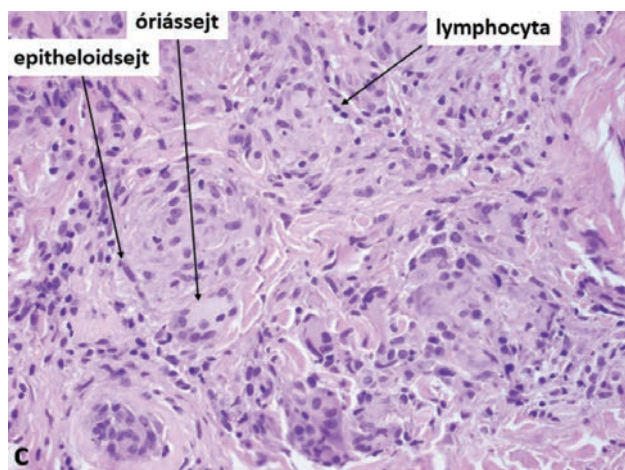
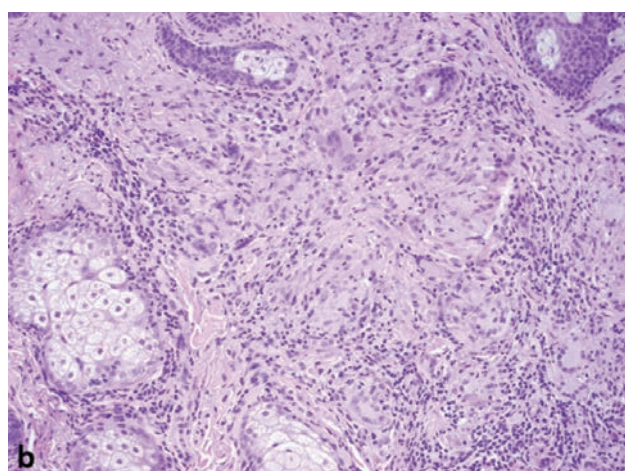
5. ábra

Orrcsúcs bal oldalán lévő plakk klinikai kép (a), a fenti bőrtünet vitropresszió melletti képe (b) és dermatoszkópos felvétele (c), melyek mutatják az almazselé színű léziót

Boeck-ről kapta nevét, aki 1899-ben a bőr benignus multiplex sarcoidosisaként írta le a betegséget, mely sarcomára emlékeztette (2, 3, 8).

Incidenciája 10-40/ 100 ezer fő. Észak-dél irányú csökkenést mutat. Megjelenése a 3. életévtizedre esik, azonban egy kisebb, második megjelenési csúcs is jellemző 50 év felett. Nők, nem dohányzók és afroamerikaiak körében gyakoribb (2).

Genetikai hajlammal rendelkező egyéneknél bizonyos környezeti és mikrobiális antigének fokozott immunválaszt indukálnak, mely granulomaképződéshez vezet. Feltételezett antigének között szerepelnek a mycobacteriumok, *Propio-*

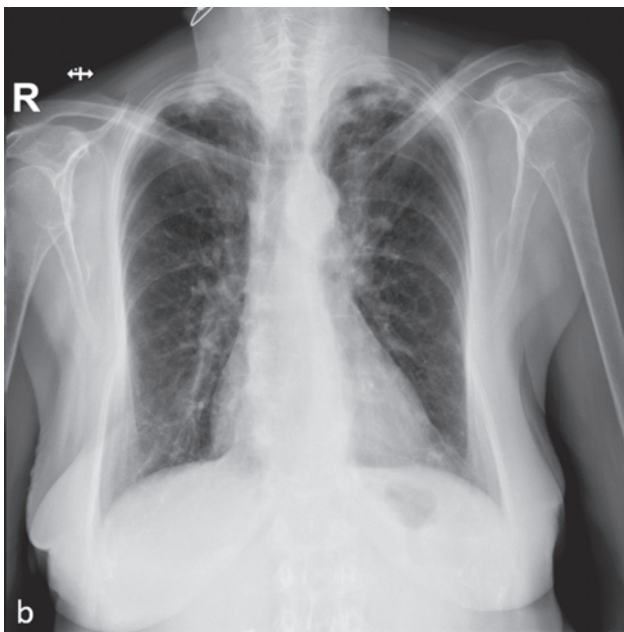


6. ábra

Szöveti kép, HE, 100x (a), 200x (b), 400x (c)

nibacterium acnes, Chlamydia, szilíciumpor. Nagyobb kockázatnak vannak kitéve a tűzoltók, és akik fatüzelésű kályhával fűtenek (2, 9).

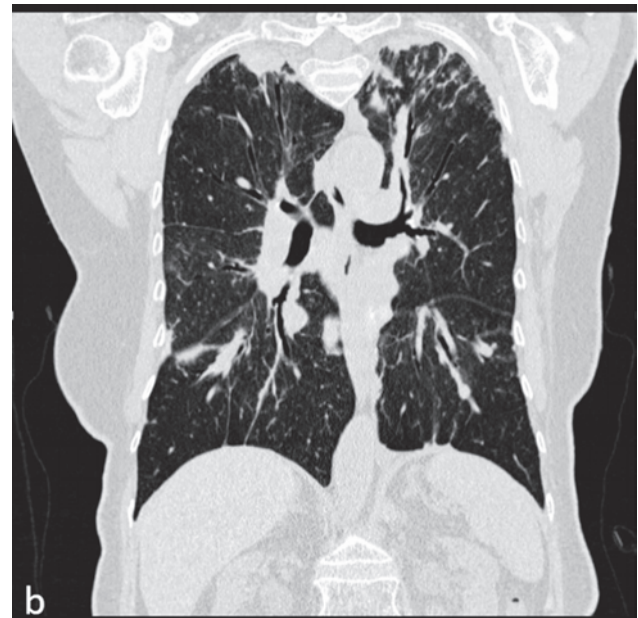
Leggyakrabban a tüdő, nyirokcsomók, majd a bőr, szemek, máj, lép, nyálmirigyek, kezek és lábak kis csontjai, illetve a szív érintett. A nonspecifikus bőrtünetek gyakran a sarcoidosis akut fázisában jelentkeznek, általában jó prognózissal. Ezek közül leggyakoribb az erythema nodosum, jóval ritkább az akvirált ichthyosis, erythema multiforme, erythroderma,



7. ábra

Kétirányú mellkasfelvétel, latero-laterális (a) és postero-anterior (b) felvétel: emphysema, mindkét tüdőcsúcsban pleura-megvastagodás
(Dr. Gáspárdy Géza szívességéből, SE, II. sz. Belgyógyászati Klinika)

calcinosis cutis, pruritus, Sweet-syndroma. Specifikus bőrtünetek a papulák, maculopapulák, plakkok, anuláris plakkok (circiner sarcoidosis), nodusok, subcutan nodusok, hegsarcoidosis, lupus pernio. A papulosus forma a leggyakoribb, mely gyakran szimmetrikusan a szemhéjon, periorbitalisan, a nasolabiális redőben észlelhető, hámrreakció általában nincs. Jellemző rá a krónikus lefolyás és rosszabb prognózis (2, 3).



8. ábra

Horizontális (a) és koronális (b) mellkas HRCT felvétel, reticulonodularis rajzolattal
(Dr. Korda Dávid szívességéből, SE, Transzplantációs és Sebészeti Klinika)

Az anuláris forma predilekciós helye az arc, nyak, hájas fejbőr. Sok esetben szimmetrikusan fordul elő. Ritka megjelenésű, ezért a diagnózis akár éveket is késhet. A léziók lehetnek barnáslivid, barnásvörös, barnássárgás színűek. Perifériás terjedés és centrális atrófia után gyűrű alakú vagy féköríves léziók alakulnak ki. Hámlás előfordulhat (10). Differenciáldiagnózisként szóba jöhetnek más anuláris bőrtünetekkel járó betegségek: anuláris elastolyticus óriássejtes granuloma, DLE, SCLE, vagy akár granuloma anulare, tinea faciei, erythema anulare centrifugum. Az elkülönítésben segít a hámlás jelenléte, mely granuloma anularéban

nem jellemző, ill. a léziók színe, mely granuloma anulare esetén inkább livid, esetleg bőrszínű, míg sarcoidosisban élénkvrös vagy barnászvrös. A bőrtünetek hegszövetben történő megjelenése bőrsarcoidosisra utal. A ritkán előforduló granuloma faciale solitaer, esetleg multiplex barnászvrös plakkjai differenciáldiagnózisként sarcoidosis anuláris formájában kevésbé jönnek szóba, mint papulosus, plakkos formáknál. Szövettani vizsgálat ez esetben segíti az elkülönítést (11).

Diagnózis felállítható megfelelő klinikai tünetek és radiológiai leletek birtokában, amennyiben szövettanilag el nem sajtosodó, „csupasz” granulomák igazolhatóak a bőrben vagy nyirokcsomókban, vagy nyálmirigyben. Fontos a hasonló klinikai képpel és szövettannal járó kórképektől elkülönítése, mivel a szöveti kép sarcoidosisra nem specifikus. A diagnózis egyéb betegségek kizárásán alapul (3). A klasszikus granulomák a specifikus bőrtünetek 70-90%-ában mutathatóak ki. Szövettani differenciáldiagnózisként szóba jövő kórképeket a 2. táblázat mutatja (*statement on sarcoidosis, AJRCCM 1999*) (3).

A diagnózis igazolása után pulmonológiai, ocularis, hepaticus és kardiológiai érintettséget ki kell zárni (3. táblázat). Laboratóriumban gyakori a gyorsult süllýedés, leukocytosis, lymphopenia, eosinophilia (25%), CRP emelkedés, májfunkció csökkenése. 10%-ban fordul elő hypercalcaemia, calciuria a macrophagok fokozott D-vitamin termelése nyomán. 60%-ban emelkedett a szérum ACE szint, mely a betegség lefolyását követi. IgM szint emelkedett lehet. Mantoux-próba jellegzetesen negatív. Vitropresszióval hangsúlyozható a sárgásbarna szín, mely almazselére emlékeztet. A vitropresszió képe azonban nem specifikus, más granulomatous betegségekben is látható (3, 8).

Mivel az izolált bőrsarcoidosis az életminőséget ronthatja, ezért kezelése kozmetológiai szempontok figyelembevételével (hegesedő, infiltratív esetekben) szükséges lehet. Kevés lézió esetén lokális potens, lokalizáció figyelembevételével, ultrapotens kortikoszteroid kenőcsök vagy intralézionális triamcinolon injekció elsőként választandó. Emellett helyi kalcineurin-inhibitorok sikeres alkalmazásáról is beszámol az irodalom (12). Kiterjedt folyamatok esetén per os kortikoszteroid az elsőként választandó terápia. Pulmonális sarcoidosis esetén napi 0,5 mg/testsúly kg prednisonon ekvivalens dózis javasolt, mely 9-12 hónap alatt leépíthető. Kardiológiai, neurológiai érintettségben magasabb dózisok is szükségesek lehetnek (1 mg/testsúly kg/nap). Bőr és ízületi érintettség, hypercalcaemia esetén chloroquin terápia hatásos, azonban pulmonális formákban nem hatékony. A választható szteroidsporoló, citotoxikus szerek közül (metotrexát, azathioprin, mikofenolat mofetil, leflunomid, ciklosporin) a metotrexát (10-25mg/hét) rendelkezik legjobb hatással, a bőrtünetek 1 hónap után javulnak. Doxycyclin (200mg/nap) enyhébb esetekben használható. Súlyos, terápiareszisztens esetekben anti-TNF α infliximab adása szóba jöhet, kifejezetten hasznosnak találták lupus pernio esetén. Emellett bőrsarcoidosis esetén allopurinol, isotretinoin, fumársav-észterek és fényterápia hatásosságáról is beszámoltak (2, 3).

tuberculosis
tuberculoid lepra
atípusos mycobacteriosis
mycosis
idegentest granuloma
reumás csomó

2. táblázat

Sarcoidosis szövettani differenciáldiagnosztikája
(statement on sarcoidosis, AJRCCM 1999)

1. Kórtörténet (környezeti és foglalkozási expozíció, tünetek)
2. Fizikális vizsgálat
3. Mellkas rgt
4. Légzésfunkciós teszt: szén-monoxid diffúziós kapacitás (DLCO)
5. Vérékép
6. Szérum kalciumszint, májfunkció, vesefunkció
7. T. vizelet
8. EKG
9. Szemészeti vizsgálat
10. Mantoux-próba

3. táblázat

Javasolt kezdeti kivizsgálás sarcoidosis esetén

Esetünk jó példa arra, hogy a „Nagy Imitátorok” egyike, a sarcoidosis milyen újabb differenciáldiagnosztikai problémát jelentett. Az arcon, hajás fejbőrön észlelt anuláris léziók esetén sarcoidosis kizárandó. A sarcoidosis fennállása esetén pedig mindig szükséges a párhuzamosan fennálló szisztémás érintettség kivizsgálása, mely gyakran tünet- és panaszmentes, így a bőrtünetek csak a jéghegy csúcsát képviselik. Esetünknel a bőrtünetek mellett részletes kivizsgálás során a tüdők reticulonoduláris érintettségét igazoltuk, így rendszeres bőrgyógyászati kontroll mellett rendszeres pulmonológiai kontrollja is szükségessé vált.

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 416-418.
2. Fitzpatrick T. B., Freedberg I. M.: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division, (2003) 1485-1492.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. Am J Respir Crit Care Med. (1999) 160(2), 736-55.

4. *Turkoglu Z., Can B., Zemheri E. és mtsai.*: Annular sarcoidosis mimicking granuloma annulare: a case report. *North Clin Istan.* (2014) *1*(2), 114-116.
5. *Hsu S., Le E. H., Khoshevis M. R.*: Differential Diagnosis of Annular Lesions. *Am Fam Physician.* (2001) *64*(2), 289-297.
6. *Tchernev G., Patterson J. W., Nenoff P. és mtsai.*: Sarcoidosis of the skin – A dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) *24*, 125–137.
7. *Fernandez-Faith E., McDonnell J.*: Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol.* (2007) *25*(3), 276-87.
8. *Tchernev G.*: Cutaneous sarcoidosis: the “great imitator”: etio-pathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol.* (2006) *7*(6), 375-82.
9. *Ali M. M., Atwan A. A., Gonzalez M. L.*: Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) *24*(7), 747-55.
10. *Kumar S., Garg R., Aggarwal S. és mtsai.*: Isolated facial cutaneous sarcoidosis. *J Nat Sci Biol Med.* (2012) *3*(1), 87–89.
11. *Fitzpatrick T. B., Freedberg I. M.*: *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, (2003) 302-304.
12. *La Placa M., Balestri R., Mega C. és mtsai.*: Disfiguring papular sarcoidosis of the face: dramatic improvement with pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29* (12), 2497-9.

Érkezett: 2018. 05. 03.

Közlésre elfogadva: 2018. 05. 07.

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

Atípusos bőrtünetekkel járó felnőttkori Still-betegség

Adult Onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations

KÁSA-KOVÁCS ADRIENN DR., VAJDA ADRIENNE DR.
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A felnőttkori Still-betegség a juvenilis rheumatoid arthritis ismeretlen etiológiájú, ritka, felnőttkori variánsa. A szerzők egy 62 éves nőbeteg esetét ismertetik, akit intermittáló magas láz, ízületi fájdalmak, maculo-papulosus bőrtünetek, elesett állapota miatt hospitalizáltak. Infekció, reumatológiai betegség, malignus alapbetegség kizárása után, felmerült a felnőttkori Still-betegség lehetősége, melyet az igen magas, izoláltan emelkedett ferritin szint is alátámasztott. A szerzők a cikkben összefoglalják ezzel a komoly diagnosztikus kihívást jelentő betegséggel kapcsolatos új ismereteket is.

Kulcsszavak:
felnőttkori Still-betegség –
atípusos bőrtünetek – IL-18
– paraneoplasia

SUMMARY

The adult onset Still's disease is a rare variant of the systemic juvenile rheumatoid arthritis of unknown origin. This case report is about a 62-year-old woman, who was hospitalized with high recurrent fever, arthralgia and maculopapular rash, in very bad condition. After excluding any infectious, rheumatologic and malignant disease, the possibility of Still's disease was confirmed by extreme elevated serum ferritin level. This case report reviews current knowledge on this disease, pointing out its diagnostic challenge.

Key words:
adult onset Still's disease –
atypical cutaneous manifestations – IL-18
– paraneoplasia

A felnőttkori Still-betegség ismeretlen eredetű, szisztémás gyulladásos betegség, melyet intermittáló lázmenet, a lázzal egyidőben jelentkező lazacvörös maculo-papulosus exanthema, arthritis, serositis, splenomegalia, neutrophil leukocytosis, lymphadenomegalia jellemez. A tüneteket gyakran torokfájdalom vezeti be. A nemek közötti megoszlásban nem mutatkozik különbség. A betegek 70%-ában emelkedett a serum ferritin szint. Diagnózisa a mai napig elsősorban kizárásos diagnózis, illetve Yamaguchi 1992-ben felállított kritérium rendszere alapján történik, amely 4 major és 5 minor kritériumot említ. A diagnózis felállításához 5 kritériumnak kell teljesülnie, amelyek közül 2 major kritérium. Kezelésében NSAID, kortikoszteroid, methotrexat, intravénás immunglobulin, biológiai szerek (IL-1 receptor antagonist Anakinra, Canakinumab, IL-6 antagonist Tocilizumab és TNF- α inhibitor) állnak rendelkezésünkre.

Esetismertetés

A 62 éves nőbeteg anamnéziséből myoma miatt történt hysterectomia, 2012 nyarán a bal emlőből intraductalis carcinoma eltávolítás,

axillaris blockdissectió, majd kemoterápiás és radioterápiás utókezelése emelendő ki. A műtét óta Letrozolt szedett. Rendszeres onkológiai kontrollon malignus betegségének terjedése nem igazolódott.

Panaszai felvétele előtt kb. három héttel kezdődtek, torokfájással, hőemelkedéssel, majd 39°C-os lázzal, mely jellegzetesen az esti órákban jelentkezett. Ezt követően testszerte maculo-papulosus exanthemák, a lábszárakon purpuriform papulák alakultak ki. Bőrtüneteit, lázát kifejezett nagyizületi fájdalmak kísérték, melyek mozgáskorlátozottságot okoztak. Labor értékeiből jelentősen emelkedett CRP (164,8 mg/l), neutrophilia, gyorsult süllýedés (55 mm/h) emelendő ki, mely miatt územorvosa orális azithromycin kezelést kezdett, azonban általános állapota az antibiotikus kezelés ellenére tovább romlott. Ismeretlen eredetű láza miatt belgyógyászati kivizsgálást kezdtek, hasi UH, kardiológia, mellkas röntgen vizsgálatok történtek, ezek alapján az endocarditist kizárták, cholelithiasis, hepato-splenomegalia igazolódott. A Szent László Kórház Láz szakrendelésén készült laborban csökkent C3, C4 komplement szintek, kifejezett LDH emelkedés, negatív ds-DNA AT, ENA panel, RF értékek voltak.

Felvételekor a háton és a mellkason lineáris elrendeződést mutató, élénk-erythemas maculo-papulosus exanthemákat, combokon, felkarokon urticariform élénk-erythemas papulákat láttunk (1. ábra). Lábszárain látható purpuriform bőrtünetei, ellentétben a mellkas stabil tüneteivel, napról napra változtak, majd teljesen megszűntek maradványtünetek hátrahagyása nélkül. Bőrtünetei mérsékelten viszkettek. Osztályunkon vett laborból GOT (70 U/l), GPT (37 U/l), GGT (44 U/l), LDH (1118 U/l), ALP (368 U/l), CRP (119,85 mg/l) emelkedés, vizelet üledékben 1+ leukocytá, 3+ erythrocyta, 2+ bilirubin emelendő ki. Bel-



1. ábra

Élénk erythemas, urticariform maculo-papulosus exanthema (közelkép a jobb felkarról), a háton linearis jelleggel

gyógyászati, gasztroenterológiai, reumatológiai, fül-orr-gégészeti és onkológiai konzílium alapján alapbetegségének propagatója, secunder neoplasma, paraneoplasia, Letrozol mellékhatás, illetve cholecystitis lehetőség is felmerült, melyeket az elvégzett vizsgálatok (ismételt hasi UH, torokváladék tenyésztés, AST, haemocultura, hepatitisz szerológia, postinfekciós szerológia, tumormarker vizsgálat, szérum elektroforézis) nem igazoltak.

A klinikai kép, a gyorsan változó bőrtünetek és a jellegzetes lázmenet miatt felmerült Still-betegség lehetősége, ezért serum ferritin, transzferrin, és serum vas szintjeit ellenőriztük. Ferritin értéke extrém magas volt (30489 ng/ml), míg többi labor értéke nem volt kóros. Magas dózisu orális szteroidot kezdünk, mely mellett arthralgiája megszűnt, láztalanná vált, bőrtünetei regrediáltak, általános állapota rapidan javult. Kétnapi szteroid adás után készült laborban LDH (442 U/l), CRP (41,33 mg/l), ferritin (3859 ng/ml) értékei jelentősen csökkentek. Javult állapotban a beteget emittáltuk.

Ambuláns követése során alacsony dózisu szteroid mellett tartós remisszióban maradt, kontroll laborokban, vizelet üledékben eltérés nem volt. Jelenleg a szteroid elhagyása mellett a beteg tünet- és panaszmentes.

Megbeszélés

A felnőttkori Still-betegség ismeretlen eredetű, ritka gyulladásoos betegség. Prevalenciája retrospectív tanulmányok szerint 0,16/100000/év Franciaországban, 0,4/100000/év Norvégiában, Japánban valamivel magasabb 0,22/100000/év. (2,4,19,23,24) 1897-ben Sir George Frederick Still jelentette az első olyan gyermekkori eseteket, amelyekben a rheumatoid arthritis szisztémás tünetekkel járt. Néhány évvel később

kerültek látótérbe az idősebb korban jelentkező esetek, melyeket ekkor még *Wissler-Fanconi*-szindróma írt le az irodalom, majd 1971-ben *EG Bywaters* használta először a felnőttkori Still-betegség megnevezést (1, 19). Definíció szerint 16 éves kor felett már felnőttkori Still-betegségről beszélhetünk, ugyanakkor meg kell említeni, hogy az enyhébb lefolyású juvenilis formák néha nem kerülnek diagnosztizálásra, illetve a betegség kezelés nélkül is remisszióba kerülhet, majd évek múlva, immár a „felnőtt korban” relapszálódik (2).

A nemek közötti megoszlásban nem mutatkozik különbség. Kor szerint két előfordulási csúcsot ír az irodalom, 15 és 25 év között, valamint 35 és 45 év között (1, 4). Lefolyása során egyetlen akut shub, esetleg évek múlva relapszálódó, és krónikus forma is ismert. Ez utóbbi esetben két altípust figyeltek meg. Míg egyik formában inkább a láz, szisztémás tünetek dominálnak, addig a másik formában az ízületi érintettség kifejezettebb, ezekben az esetekben a betegség az ízületi porcot és a csontfelszínt is érinti, destrálja (1, 2).

Etiológiája máig ismeretlen. Vírusok (*rubeola*, *echovirus* 7, *mumps*, *kanyaró*, *Epstein-Barr vírus*, *cytomagelovirus*, *parainfluenza vírus*, *Parvovirus B-19*, *coxackie*, *HHV6*, *hepatitis B és C vírus*, *influenza A vírus*, *adenovirus*), bakteriális ágensek (*Yersinia enterocolica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Brucella abortus*, *Borrelia burgdorferi*), illetve genetikai faktorok (*HLA DRB1*1201 és 1501*,

BR25, DR2, DR5) is szerepet játszhatnak a betegség kialakulásában (4, 19).

Az utóbbi években megjelent számos cikk utal az atípusos tünetekkel jelentkező betegség esetén annak paraneoplasziás jellegére. Az esetek döntő többségében solid tumor (emlő- illetve tüdőcarcinoma), vagy haematológiai tumor (elsősorban lymphoma) jelentkezett, ezért a betegek hosszútávú követését javasolják (12, 22).

Patomechanizmusában elsődleges szerepet tulajdonítanak az IL-18-nak, amely a betegség akut shubja alatt kimutathatóan emelkedik. Az IL-18 szerepet játszik az INF- γ , és a TNF- α termelésben, és a Th1 és Th17 sejtek aktivációjában. Feltételezik, hogy az IL-18-nak szerepe van a ferritin szintézisében is (3).

A diagnózis felállításában leginkább elfogadott kritériumrendszert 1992-ben állította fel Yamaguchi, melyet azóta is a legelterjedtebben használnak. Ennek megújítására tettek kísérletet 2002-ben Fautrel és mtsai (1. táblázat). A legszenzitívebbnek (96,2%) és megbízhatóan specifikusnak (92,1%) tartott Yamaguchi féle kritériumok hátránya a nagyszámú egyéb betegség, melyet ki kell zárni, míg a kevésbé szenzitív (80,6%), de sokkal specifikusabb (98,5%) Fautrel kritériumok hátránya a glycosilált ferritin szint mérése, amelyet nem tudunk rutinszerűen mindenhol elvégezni (4, 5, 24).

A betegek magas ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) lázról számolnak be, mely jellegzetesen intermittálóan jelentkezik, egy, vagy kétnapi csúcs-

csal. Erősödő ízületi fájdalom esetleg izomfájdalmak jellemzik, melyek kezdetben általában egy ízületre lokalizáltak. Elsősorban a nagyízületek, főleg a térd, könyök, boka és csukló érintettek, ritkábban a vállak és a kéz kis-ízületei. (4) A lázzal egyidőben jelentkező típusos maculo-papulosus, lazacvörös rash elsősorban a törzsön és a végtagokon figyelhető meg, néha a tenyereket és a talpakat is érinti.

A típusos rash annyira jellegzetes, hogy a major kritériumok között szerepel, azonban az utóbbi években számos közleményben atípusos bőrtünetek is leírásra kerültek. Ilyenek az esetünkben is megfigyelt stabil, kissé urticariform, felszínén esetenként diszkréten hámló, élénk erythemás, maculo-papulosus exanthema, amely elsősorban a mellkas és a hát felső részén, a végtagok distalis részén jelenik meg, gyakran linearis jelleggel (6, 7, 11, 13, 18). Jelentkezhetnek vesiculosus, akár pustulosus, akneiform, a lábszárakon purpuriform tünetek, urticaria is, a szemhéjak ödémája dermatomyositist utánozhat (9, 11, 13).

A típusos bőrtünetek szövettana nem specifikus, enyhe perivascularis histiocytás, lymphocytás beszűrődést látunk a dermis felső rétegében, direkt immunfluorescencia immunglobulin és complement irányában általában negatív (3, 4). A nem típusos, stabil tünetekből vett szövettani mintákban parakeratosis, acanthosis, perivascularisan lymphocytás és eosinophil sejtes beszűrődés alakul ki vasculitis nélkül, a dermis felső rétegében neutrophil és eosinophil sejtes beszűrődés figyelhető

Yamaguchi és mtsai. 1992	Fautrel és mtsai. 2002
Major kritériumok	Major kritériumok
láz: $> 39^{\circ}\text{C}$, legalább egy hete tartó, intermittáló lázmenettel	láz: $> 39^{\circ}\text{C}$, intermittáló lázmenet
több, mint két hete tartó arthralgia	arthralgia
típusos rash	átmeneti erythema
fehérvérsejtszám $>10000/\mu\text{l}$ ($>80\%$ neutrophil)	polymorphonuclearis sejtek száma $> 80\%$
	pharyngitis
	glycosilált ferritin $\leq 20\%$
Minor kritériumok	Minor kritériumok
torokfájdalom	maculo-papulosus rash
lymphadenopathia és/vagy splenomegalia és/vagy hepatomegalia	fehérvérsejtszám $>10000/\mu\text{l}$
negatív ANA, RF	
emelkedett májfunkciós értékek	
Kizárásos kritériumok:	
fertőzések, malignus alapbetegség, reumatológiai betegség	
diagnózis felállítása 5 kritérium megléte esetén, melyből 2 major kritérium	diagnózis felállítása 4 major, vagy 3 major és 2 minor kritérium esetén

1. táblázat
Still-betegség diagnózisának kritériumai

meg, általában mucin felszaporodás nélkül. (4, 5, 6, 7) Együttes előfordulása leukocytoclastikus vasculitisszel extrém ritka (1).

A láz, arthritis, bőrtünetek mellett nem suppuráló pharyngitis, lymphadenomegalia, splenomegalia, hepatomegalia is jelentkezik, a májfunkciós értékek eleváltak. Ritkábban a pericardium és a pleura érintettségével járó serositis, tüdőinfiltrátumok is kialakulhatnak.

Szövődményeként jelentkezhet reaktív haemophagocytás-szindróma, amely a citotoxikus T-lymphocyták és a természetes ölősejtek kontrollálatlan aktiválódása és funkcionális zavara, illetve a következményes generalizált macrophag aktiváció miatt kialakuló extrém gyulladással társuló, potenciálisan életet veszélyeztető immunszabályozási zavar, akut légzési elégtelenség, myocarditis, pericardialis tamponád, fulmináns hepatitis, shock, thromboticus microangiopathiák, AA amyloidosis (4, 19, 21).

A laboratóriumi paraméterek értékelése során, neutrophil leukocytosist, anaemiát, thrombocytosist, gyorsult süllyedést, emelkedett serum CRP szintet, a már említett emelkedett májfunkciós értékeket, negatív autoimmun panelt és reuma faktort, negatív vírus serológiai teszteseteket, haemocultúrát, negatív torokváladék tenyésztést láthatunk (2, 4, 17). Sok esetben eltérés jelentkezik az alvadási paraméterekben, akár disseminált intravasculáris coagulatio is kialakulhat (4).

A serum ferritin szintje jelentősen emelkedik (>3000 ng/ml), míg a serum Fe, serum transzferrin és a transzferrin szaturáció értékek nem változnak ezzel párhuzamosan (1, 5). A ferritin egy olyan serum protein, amely szintje a szervezetben zajló gyulladással folyamatosan emelkedik. A felnőttkori Still-betegség akut fázisa alatt a serum ferritin szintje extrém magasra, néha 50000 ng/l fölé emelkedik. A serum érték ötszörös emelkedése 41%-os specificitással, és 80%-os szenzitivitással jelzi a betegséget. Ezzel egyidőben a serum ferritin egy izotípusának a glycosilált ferritinnek (GF) a szintje csökken. Egészséges egyéneknél a GF a serum ferritin 50-80%-t teszi ki, míg a betegség akut szakában 20%-ra csökken, és a remissziók alatt a serum ferritin szinttel ellentétben nem normalizálódik (10, 15, 16). E két érték együttes vizsgálata tovább növeli a diagnosztika szenzitivitását (4, 5).

Számos tanulmány próbált a diagnózis felállításában segítséget jelentő egyéb biomarkereket meghatározni. A serum IL-18, procalcitonin, S-100, serum CD163 markerek szerepe és a diagnosztikus haszna még további vizsgálatokat igényel (15, 16).

Radiológiai eltérések krónikus, ízületet érintő formákban, hosszabb betegség fennállás után a betegek kb. 40%-ban alakulnak ki. Ezek főleg a carpo-metacarpalis, ritkábban a tarso-metatarsalis ízületet érintik. A legsúlyosabb ízületi destrukció általában a térdízületben alakul ki (4, 19).

Differenciáldiagnosztikai szempontból infekciókat, malignus tumorokat, egyéb autoimmun betegségeket kell elsősorban kizárnunk, köztük a hasonló lázmenettel, rekuráló urticariform bőrtünetekkel, ízületi érintettséggel járó, de mindig monoclonalis IgM gammopathiához kapcsolódó Schnitzler-szindróma, illetve a hasonló labor eltérésekkel, nya-

ki lymphadenopathiával, lázzal, hepatomegáliával járó, és a felnőttkori Still-betegséggel néhány esetben együtt jelentkező *Kikuchi*-betegséget (necrotizáló histiocytás lymphadenitis) (3, 8, 20).

A kezelésében alkalmazott terápia részben empirikus, részben kis esetszámú retrospectív vizsgálatokon alapul, kettős vak randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésünkre, azonban az utóbbi időkben alkalmazott biológiai terápiák jó hatékonyságáról számolnak be. A kezelésben korábban alkalmazott nonszteroid gyulladásgátlók (NSAID), csak a kezdeti szakban javasoltak, főleg tüneti szerként, a betegség lefolyását nem változtatják meg, és a szövődmények megakadályozására nem alkalmasak, ha mégis adásra kerülnek elsősorban magas dózissal (150-250mg/nap) indomethacin alkalmazása javasolt (19). A kezelésben hatásosnak találták a kortikoszteroidokat, megfigyelték, hogy nagyobb dózisok alkalmazása mellett (0,5-1 mg/ttkg) gyorsabb és tartósabb remissziót értek el, mint alacsonyabb dózisok alkalmazása mellett. A hatás már néhány órán, napon belül jelentkezett. A betegeknek azonban kb. 42-45%-ában alakul ki szteroid dependencia, amely főleg a fiatalabb életkorban jelentkező, jelentősen gyorsult süllyedéssel, splenomegáliával járó esetekre jellemző. A hosszútávú szteroid kezelés mellékhatásainak mérséklésére, és főleg krónikus, ízületi érintettséggel járó formákban methotrexate (7,5-17,5mg/hét) kerülhet bevezetésre, mely a szteroid dependens betegek 40-70%-ában volt hatásos. Az emelkedett májfunkciós értékek nem jelentenek abszolút kontraindikációt használatában, ilyenkor szorosabb ellenőrzés javasolt. A cyclosporine-A-t (2,5-5 mg/nap) szintén hatásosnak találták a betegség kezelésében, azonban a betegek rosszabbul tolerálták, mint a methotrexatot. Intravénás immunglobulin (IVIG) adására tett kísérletek is történtek, ezek azonban nem voltak effektívebbek a korábban leírt terápiáknál, kevés mellékhatással jártak, és havi egyszeri infúzió hatásosan kontrollálta a betegséget terhesek esetében, illetve alkalmazása kifejezetten javasolt reaktív haemophagocytás-szindróma esetén (24). A biológiai terápiák közül a TNF- α gátló szerek elsősorban a más terápiákra nem reagáló, főleg ízületi érintettséggel járó krónikus esetekben bizonyultak hatásosnak, bár alkalmazásuk során reaktív haemophagocytás-szindróma fordult elő adalimumab és etanercept kezelés mellett. Hosszútávon a betegek felében hatásvesztés alakult ki. Tartós remissziót csak a betegek 25%-ában lehetett elérni. Az IL-1 β receptor antagonistá hatású Anakinra viszont jól tolerálható, gyors javulást adó terápiás lehetőség, a betegek 50-80%-ában tartós remissziót ér el, habár elhagyása után relapszus előfordult. A napi adagolási séma és a helyi reakciók előfordulása miatt a hosszabb felezési idejű, ezért ritkábban adandó Canakinumabot alkalmaztak fiatalabb betegek esetében, szintén jó hatásfokkal. Az IL-6 antagonistá tocilizumab az előbbiekhöz hasonlóan csökkentette mind az ízületi, mind a szisztémás panaszokat, adása során kevés mellékhatást tapasztaltak (2, 4, 14, 17, 19).

Cikkünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet erre a ritka, és sok kihívást tartogató betegségre, melynek diagnosztizálásában kiemelt szerepet kapnak a bőrtünetek, így azok ismerete segít a mielőbbi diagnózis felállításában.

IRODALOM

1. *Nataraja C., Griffiths H.*: Atypical cutaneous manifestations in adult onset Still's disease. *Case Reports in Rheumatology* vol 2016; Article ID 4835147, 4 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4835147>.
2. *Fautrel B.*: Adult-onset Still's disease Orphanet encyclopedia, Janvier 2004; <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-still.pdf>.
3. *Yamamoto T.*: Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important diagnostic values. *Rheumatol int* (2012) 32, 2233-2237.
4. *Mahroum N., Hussein M., Howard A.*: Diagnosis and classification of adult Still's disease. *Journal of Autoimmunity* (2014) 48-49, 34-37.
5. *Fautrel B., Zing E., Golmard J. L. és mtsai.*: Proposal for a new set of criteria for adult-onset Still' disease. *Medicine (Baltimore)* (2002) 81, 194-200.
6. *Hotta E., Nakai N., Katoh N.*: Persistent pruritic eruptions in adult-onset Still's disease: additional histopathological findings. *Acta Dermatovenerol Croat* (2015) 23 (2), 146-147.
7. *Yoshifuku A., Kawai K., Kanekura T.*: Adult-onset Still disease with peculiar persistent plaques and papules. *Clinical and Experimental Dermatology* (2014) 39, 503-505.
8. *Toribio K. A., Kamino H., Hu S. és mtsai.*: Co-accurance of Kikuchi-Fujimoto's disease and Still's disease: case report and review of previously reported cases. *Clin Rheumatol* (2015) 34, 2147-2153.
9. *Narváez Garcia F. J., Pascual M., López de Recalde M. és mtsai.*: Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine* (2017) 96, 11 (6318).
10. *Gerfaud-Valentin M., Maucort-Boulch D., Hot A. és mtsai.*: Adult-onset Still disease. manifestations, treatment, outcome and prognostic factors in 57 patients. *Medicine* (2014) 93 (2), 91-98.
11. *Kikuchi N., Satoh M., Ohtsuka M. és mtsai.*: Persistent pruritic papules and plaques associated with adult-onset Still's disease: report of six cases. *Jap J Derm* (2014) 41, 407-410.
12. *Sun N. Z., Brezinski E. A., Berliner J. és mtsai.*: Updates in adult-onset Still disease: atypical cutaneous manifestations and associations with delayed malignancy. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73, 294-303.
13. *Akkurt Z. M., Bozkurt M., Uçmak D. és mtsai.*: Atypical cutaneous features in adult onset Still's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2014) 80, 250-253.
14. *Yoo D. H.*: Treatment of adult onset Still's disease: up to date. *Expert Rev Clin Immunol* (2017) 13 (9), 849-866.
15. *Mitrovic S., Fautrel B.*: New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine* 2017; DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011.
16. *Colafrancesco S., Priori R., Valesini G.*: Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implication of current and emerging marker sin overcoming the diagnostic challenge. *Expert Rev Clin Immunol* (2015) 11, 749-761.
17. *Sfriso P., Priori R., Valesini G. és mtsai.*: Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatment in 245 patients. *Clin Rheumatol* (2016) 35, 1683-1689.
18. *Qiao J., Bai J., Fang H.*: Persistent pruritic lesions in adult onset Still' disease. *Am J Med Sci* (2016) 352 (5), 540-541.
19. *Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J. és mtsai.*: Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* (2014) 13, 708-722.
20. *Cozzi A., Papagrigoraki A., Biasi D. és mtsai.*: Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol* (2016) 35, 1377-1382.
21. *Zhang Y., Yang Y., Bai Y. és mtsai.*: Clinical characteristics and follow-up analysis of adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Rheumatol* (2016) 35, 1145-1151.
22. *Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. és mtsai.*: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol* (1992) 19, 424-431.
23. *Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J. H. és mtsai.*: Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* (1995) 54(7), 587-590.
24. *Wakai K., Ohta A., Tamakoshi A. és mtsai.*: Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* (1997) 7, 221-225.

Érkezett: 2017. 11. 02.

Közlésre elfogadva: 2018. 01. 07.

Kétoldali szemhéj phlegmone (fasciitis necrotisans) atópiás- és kontakt dermatitis talaján, selfie felvételekkel dokumentálva

Bilateral eyelid phlegmone (necrotizing fasciitis) based on atopic and contact dermatitis, documented by „selfie pictures”

KÁDAS MARTINA DR., VAJDA ADRIENNE DR., BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR.
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők 38 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek 2016 decemberében szemhéján többféle kozmetikai kenőcs alkalmazását követően szimmetrikusan masszív, purulens nekrosis alakult ki, kiterjedt oedema talaján, így osztályukra került további kezelésre. Bőrtüneteit septicus állapot kísérte. A szemhéjakról vett sebváladékból mikrobiológiai vizsgálat során *Streptococcus pyogenes* tenyésztett ki. A beteg intravénás, valamint lokális antibiotikus kezelést kapott, az elhalt szövetrészeket a szemészeti konzíliumok során eltávolították. A hosszas kezelést követően a klinikai kép lassan javult, a gyulladásos paraméterek normalizálódtak, további plasztikai sebészeti beavatkozás nem vált szükségessé.

A célzott antibiotikum terápia a nekrotikus szövetek eltávolításával kombinálva eredményes lehet a szemhéjat érintő ezen ritka, invazív gyulladásos folyamat kezelésében. Az allergiás hátteret súlyosbító tényezőként értékelték. A selfie dokumentáció egyedülálló jelentőségűnek minősíthető és kifejezi a beteg rettegését egy esetleges torzító károsodástól.

Kulcsszavak:
periorbitalis necrotizáló fasciitis
– *Streptococcus pyogenes* –
atópiás és kontakt dermatitis
– bőrinfekció

SUMMARY

Authors demonstrate a 38-year-old woman, who was treated in dermatology unit in December 2016. After using various types of cosmetic products, massive, purulent necrosis has developed symmetrically on the eyelids of the polyallergic patient.

Her skin lesions were accompanied by septic symptoms. Wound exudate's culture has revealed *Streptococcus pyogenes* infection. Systemic and local antibiotic therapy was initiated, combined with daily debridement of necrotic tissue in course of ophthalmological examinations. Following prolonged and radical wound treatment, her clinical symptoms have healed slowly and the inflammatory markers decreased to normal range. No further surgical intervention was required.

Specific antibiotic therapy combined with radical debridement of necrotic tissues may be effective in treatment of this rare and invasive periorbital inflammation. The allergic background was an aggravating factor. The selfie documentation was unique in this case report and expressed the patient's fear of a distorting damage.

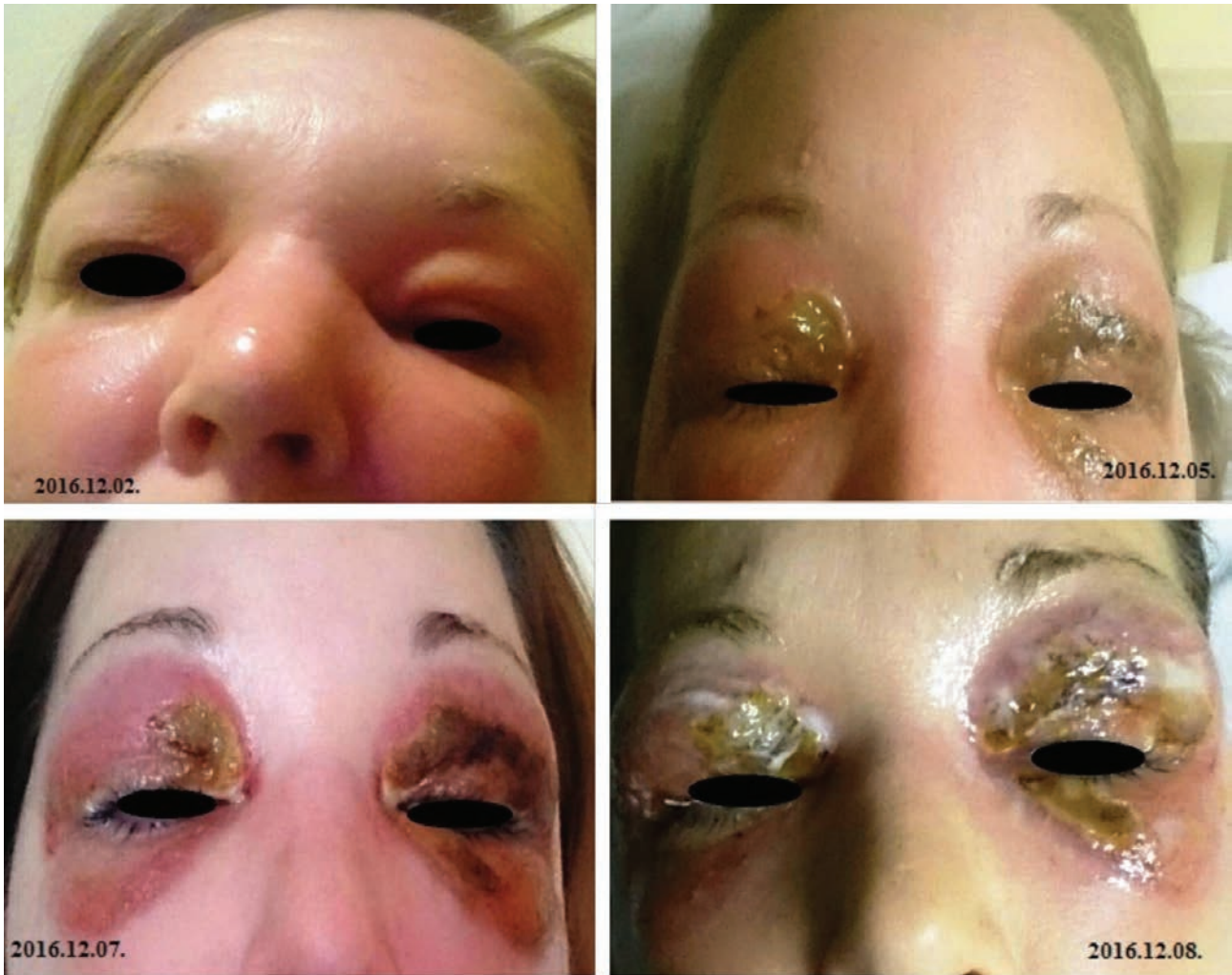
Key words:
periorbital necrotising fasciitis
– *Streptococcus pyogenes*
– atopic and contact dermatitis
– skin infection

Korunk előretörő szépségipara és a natúrkozmetikumok egyre kiterjedtebb alkalmazása gyakran vezet nem várt eredményekhez. Az allergiás szenzibilizáció veszélyein túl figyelembe kell venni a fertőzések megjelenését és terjedését. Különös kihívást jelent, amikor ez a két hatás egymást erősítve jelenik meg egy-egy betegnél. A fentiek demonstrálására ismertetjük betegünket, akinek gyógykezelése elhúzódó kórházi ápolást igényelt. A fasciitis necrotisans súlyos életveszélyes állapot, jelentős mortalitással. További gondot je-

lenthet a fej-nyak lokalizáció, melyről az elmúlt 20 évben összesen 94 eset került leírásra (1).

Esetismertetés

A 38 éves nőbeteg régebbi anamnézisében gyermekkori tonsillectomia, 11 éves kora óta szénanátha, Prick teszttel serdülőkorban kimutatott polyallergia, 27 évesen pharyngitis, 32 évesen spontán vetélés, 33 éves korában egészséges magzat kihordása és a 40. héten



1. ábra

A beteg felvételét követő első néhány napban készült képek

hüvelyi úton történt szövődménymentes szülés (2011. február) szerepel.

Feltételezeten érzékeny szulfonamidokra és erythromycinre. Jelenlegi betegsége 2016 nyarán kezdődött, amikor munkahelyváltás kapcsán szőnyegpadlóval és légkondicionálóval berendezett munkahelyre került. Rhinitises tünetek jelentek meg, majd 2016. szeptember-októberben jobb oldali középfülgyulladás miatt ambuláns kezelés történt. Három alkalommal paracentálták. Az eközben nyert váladékból azonban tenyésztés nem történt. Ezt követően többször észleltek magas vérnyomást, amelyre perindopril (ACE¹-gátló) kezelést kapott. Tekintettel az

allergiás panaszok fennállására a fővárosi XIII. kerületi Immunológiai Szakambulancián Prick-teszt elvégzését javasolták, főként azért, hogy a beteg számára szükséges antihisztamin- és antiasthmaticus kezelés támogatással legyen felírható. A Prick teszt egyetlen korai leolvasással a 26 évvel ezelőttihez hasonló eredményt adott (1. táblázat).

Ezt követően a beteg a teszthelyek összefolyását és az egész alkar erythemáját-ödémáját észlelte, mely az alkalmazott desloratadine kezelés ellenére napokig fennállt, erősen viszketett, így komoly szubjektív panaszokat okozott. Ebben az állapotban cserélte le az egyik megszokott arckrémét, mely után szem körüli ANO² és viszketés jelentkezett. Orvoshoz fordult, aki a szedett ACE gátlóra gyanakodott, ezért a perindopril ARB³ készítményre (telmisartanra) cserélte. Másnap a továbbra is fennálló ANO és kezdődő lázas állapot miatt a beteg intézményünk SBO⁴-ján jelentkezett, ahol vénásan metilprednisolont, lázára pedig paracetamolt és ceftriaxont kapott. Az elvégzett vizsgálatok a CRP⁵ jelentős emelkedése mellett PCT⁶ emelkedést is igazoltak, így a beteget erysipelas-szeptikus állapot iránydiagnózissal osztályunkra helyezték.

Státusz és vizsgálati eredmények

Osztályunkra történő felvételekor mindkét oldali szem körül erythema látszott, a szemhéjak hyperaemiásak, jelentősen ödémásak voltak, a szemrés beszűkült, felső szemhéjain bullák mutatkoztak. A bal belső szemzugarból sárgás váladékozás volt megfigyelhető. Felvételétől kezdve a beteg szorgalmasan szelfizett, ennek köszönhető az állapot alakulásának longitudinális időbeli rögzítése (1., 2. ábra)*. A tünetekre

*Megjegyzés: A tünetek periorbitalis jellege miatt a szem cikkben történő teljes kitakarása nem volt kivitelezhető.

Prick tesztek				
Anyag	1989.06.22.		2016.11.24.	
	Értékelés	Eredmény	Értékelés	Eredmény
Hisztamin	4/8	+++	5/9	+++
D. pteronyss.	6/20	++++		++++
D. farinae	6/20	++++		++++
Nyírfa/Mogyoró	--	--		neg
Késői fák	--	--		neg
Fükeverék (4)	7/25	++++		++++
Fekete üröm	neg	neg		neg
Parlagfű	neg	neg		+
Macska	4/10	+++		neg
Kutya	--	--		neg
Gabonák/rozs	--	--		++++

1. táblázat

Prick tesztekkel kimutatott polyallergia a bemutatott betegnél



2. ábra

A betegség 2. heti kórlefordása selfieken

az SBO-nkon megkezdett ceftriaxont később clindamycinnel kiegészítve folytattuk, amit i.v. folyadékpótlással egészítettünk ki. Gyomorvédelemben tablettás szteroiddal (48 mg/nap) folytattuk az SBO-n megkezdett i.v. szteroid kezelést, lassú fokozatos csökkentés után ezt elhagytuk. Szemészeti konzíliumot kértünk, melynek kontrollja naponta történt. Tobramycin-dexametason tartalmú szemcsepp, valamint ofloxacin hatóanyagú szemkenőcs alkalmazását javasolták és az elhalt részek mechanikus eltávolítását végezték. Szemészeti diagnózisként a fasciitis necrotisanst állapították meg.

Bennfekvése alatt több alkalommal megduzzadt arca, ekkor az éjszakai belgyógyász ügyeletes i.v. methylprednisolon kezelést adott. Ez a kombinált kezelés azonban nem eredményezett lényeges javulást (1. ábra-2016.12.08-i felvétel). A szemhéjakról sebváladék tenyésztés történt,

melyből *Streptococcus pyogenes* tenyésztett ki (2. táblázat), így célzottan i.v. kristályos Penicillin kezelésre (4x2 g) váltottuk terápiáját. Koponya CT vizsgálata során mindkét oldali pre- és periorbitalis szírszöveti beszűrtséget találtak (3. ábra). Intraorbitalisan, illetve intracranialisan abscedáló folyamat nem volt kimutatható.

Kontroll laborjában ezt követően a gyulladásos paraméterekben rapid csökkenés mutatkozott.

Az alkalmazott szisztémás és helyi terápia hatására a szemhéjduzzanat és az erythema lassan mérséklődött, elbocsátásakor a korábbi bullusos laesio helyén sárgás, nekrotikus törmelékkel fedett enyhe szövethiány látszott (4. ábra).

Periorbitalis tünetei elhúzódó gyógyulást mutattak (5. ábra).

Távozása után rendszeres kontrollok történtek szakambulanciánkon, melyek során epicutan tesztelése is megtörtént.

Mikrobiológiai lelet (Vizsgálati anyag: szem)		
Az eredmény kiadva:		2016.12.08.
Aerob tenyésztéssel:		Streptococcus pyogenes
	Érz.	mg/ml
Penicillin	É	-
Ampicillin	É	-
Ampicillin/sulbactam	É	-
Amoxicillin/clavulánsav	É	-
Erythromycin	É	-
Clarithromycin	É	-
Azithromycin	É	-
Clindamycin	É	-
Tetracyclin	É	-
Sumetrolim	É	-
Levofloxacin	É	-
Moxifloxacin	É	-

2. táblázat

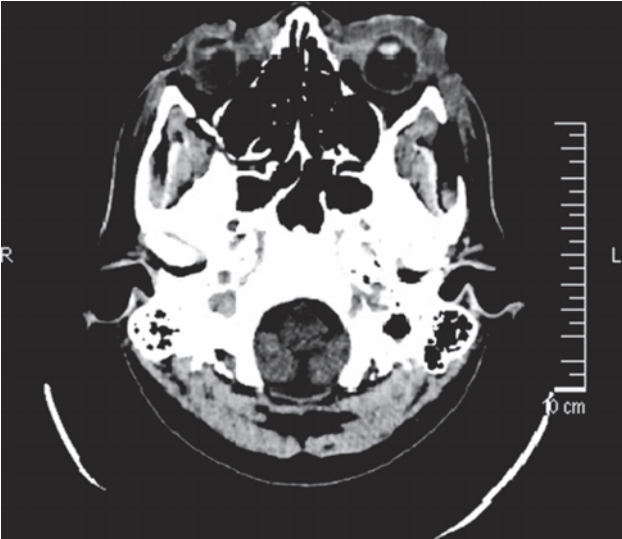
Sebváladék tenyésztés lelete

Pozitív eredmény adó e.c. tesztek					
2017.01.24. (1 hónappal a tünetek elmúlása után)					
Ssz.	Anyag	korai	48 ó	72 ó	7 nap
1.	Thiomersal	neg	+	+	+/-
2.	Nikkel	neg	+/-	++	++
8.	Fakátrány	neg	+/-	neg	neg
9.	Thiuram mix	neg	+/-	neg	neg
27.	Resorcin	neg	neg	neg	+/-
32.	0,5% Na-laurylsulf	neg	+	+	neg
40.	Anti-Vakarín	neg	neg	+	neg

További e.c. st. anyagok, köztük kozmetikumok, illatanyag I-II, Parabén, stb. negatívak.

3. táblázat

Epicutan teszt eredménye, egy hónappal a tünetek elmúlása után



3. ábra

A koponya CT felvétel 2016. 12. 09-én készült. Összevetve az 1. kép 12. 08-i státuszával a bal oldalon jól látszik az ellenoldalinál kifejezettebb szöveti károsodás

A 48 órás leolvasással thiomersal (+), Ni-sulfat (+/-), Na-laurylsulfát (+), fakátrány (+/-), thiuram mix (+/-) szenzibilizáció igazolódott. A 72 órás leolvasásnál egyértelmű volt a fentiek mellett a Ni-sulfat (++) és a Na-laurylsulfát (+) allergia fennállása (3. táblázat).



4. ábra

Emissziókor, illetve utána észlelt állapotok

A célzottan vizsgált a beteg által használt gyógynövény kivonatok és növényi foszfolipideket tartalmazó „Antivakarín®” krém is (+) eredményt adott. Az utolsó (7. napos) leolvasásnál jelzetten még mindig látható volt a Ni-sulfat és a thiomersal reakciók csökkenő pozitívitása. A korai „urticaria sor” vizsgálata később történt. Korai érzékenység igazolódott, legerősebben a perubalzsamra. A benzooesav, sorbinsav, illatanyag, fahéj antigének ugyancsak pozitív reakciót adtak. A 70'-es értékelésnél jóval hevesebb reakció volt perubalzsamra (++) és 24 órára fokozódóan fahéj olajra, melyet betegünk a betegség kezdetén fogyasztott „Téli Varázs” teával összefüggésbe is tudott hozni. Össz- és specifikus IgE vizsgálatok 15,4 kU/L total IgE mellett a teljes inhalatív tesztorra negatív eredményt adtak (2017. 02. 08-án). Prick tesztei ugyanakkor röviddel befekvése és a folyamat kezdete előtt a 27 évvel ezelőttihez közeli pozitív eredményeket adtak (1. táblázat).

Osztályunkról történő távozása után hasi panaszok miatt ismét CT vizsgálat történt. Itt a jobb oldali pyeloureterális határ szűkületét és következményes hydronephrosist találtak. 2017 júniusában „DJ” katéter műtéti behelyezése történt. Izotópos nephrográfiával vizsgálva a vesék kiválasztó funkcióját mindkét oldalon csökkentnek találták (jobb oldalon 35%, bal oldalon 65%). Emiatt jobb oldali pyelon plasztikára előjegyezték. Arcon lévő korábbi bőrtünetei heg nélkül gyógyultak.

Megbeszélés

Esetünk az atópiás menetelés típusos példája lehet, melyet a veleszületett fejlődési rendellenesség is módosíthatott. A gyermekkori gyakori tonsillitisek majd tonsillectomia után már 11 éves korában többszörös Prick teszt pozitívitást regisztráltak a gyakori rhinitisek mellett. Itt a folyamat lelassulhatott, asthma nem alakult ki. A korai 30-as éveket a gyermekvállalás



5. ábra

A későbbi ambuláns ellátás során tapasztalt állapotok

nehézségei jellemezték, majd az „allergiás alapra” több infekció rakódott. Ezek szokatlanul súlyos lefolyását, így a periorbitális folyamat fasciitis necrotisansba történő progresszióját tudtuk követni. Ebben a kezdetben ANO-ként diagnosztizált kétoldali szemhéj oedema szteroid kezelése is szerepet játszhatott. A periorbitalis necrotizáló fasciitis (PONF) a bőr és a subcutan szövetek súlyos fertőzése, mely vakság-hoz, funkcionális és esztétikai hibákhoz vezethet, de akár „multi-organ failure” is megjelenhet, magas mortalitási rátával (14,42 %). Rapid és kiterjedt lágyrész infekció jellemzi a superficialis fascia (esetünkben a tarsus) mentén, mely a környező szövetekre (bőr, subcutan zsírszövet, izom, idegek, erek) továbbterjedhet, szisztémás formát ölthet (2). Szemhéjakon megjelenő formája ritka, mindösszesen 94 hasonló esetet publikáltak az utóbbi 20 évben. Kórokozóként legtöbb esetben a *Streptococcus pyogenes* tehető felelőssé, de egyéb patogének is megjelenhetnek. Két altípusát írták le, mikrobiológiai státustól függően. I-es típusát polymikrobiális fertőzés okozza (Gram negatív baktériumok, enterococcusok, anaerobok), míg II-es típusánál főként az A csoportú *Streptococcus* okolható, *Staphylococcus* fertőzés mellett, vagy anélkül (1).

Legtöbbször felületes fertőzésből indul, de előfordul, hogy mély szöveti fertőzés, pl: sinusitis maxilláris, vagy dacryocystitis előzi meg kialakulását. Az esetek 35 %-ában bilaterális megjelenés jellemezte (1). A fertőzés könnyen átterjedhet az ellenoldalra is az orr mucosális nyirokútjain keresztül, mely magyarázza a betegség gyakori kétoldali

megjelenését (3). Ebben szerepet tulajdonítottunk a betegséget megelőző 2 alkalommal történt paracéntézisnek is. A korai klinikai tünetek nem specifikusak, szemhéj oedema, erythema és fájdalom is jellemző. Necrosis, fibrines felrakódás, bulla, crepitatio megjelenése alarmizáló tünet lehet, mely azonnali szisztémás antibiotikus kezelést tesz szükségessé (4). Esetünkben a mikrobiológiai lelet alapján a napi 4x2 gr kristályos penicillin adása mellett döntöttünk, ami helyesnek bizonyult. A kezelést 10 napig folytattuk.

Egyes esetekben a fertőzés betérjedhet az orbitába, további súlyosabb következményeket okozva. A közelmúltban publikált betegnél alapos kimetszés, majd a defektusok félvas-tag bőrrel történő fedése vált szükségessé (4). Kórházunk szemészei naponta segítettek a necrotikus részek kíméletes eltávolításában, így betegünk gyógyulása restitutio ad integrum történt.

A korai septicus állapotért ezen kívül még az állandó vizelet elfolyási akadályt is jelentő később felderített vese folyamat is felelőssé tehető. A 2011-es terhesség kapcsán történt ultrahangos vizsgálatok látókörébe az anyai vesék nem kerültek bele, így nem tudható az sem, hogy a jobb oldali hydronephrosishoz vezető pyeloureterális határ szűkülete mikor alakult ki. Ez a probléma az észlelésünk befejezése utáni 90. nap körül jelentkezett, így nem zárható ki az időbeli összefüggés a megelőző eseményekkel. A kontakt érzékenységek, valamint ezek felülfertőződése ugyancsak moduláló jelentőségűek voltak.

Az eset dokumentálása a beteg által egyedi módon történt „selfiek” segítségével. Manapság növekvő trendként mutatkozik a selfie készítés, mely főként a fiatalabb populációnál figyelhető meg. Az Oxford szótár a következőképp definiálja a selfie-t: „Olyan fotó, melyet az ember magáról készít okos telefon, vagy webkamera segítségével, mely aztán a szociális médián keresztül megosztásra kerül.” A selfie készítés összefüggésben állhat az önmagunkról alkotott testképpel, valamint nárcisztikus hajlammal (5).

Rövidítésjegyzék:

¹ACE-gátló: angiotenzin-konvertáló enzim gátló

²ANO: angioneuroticus oedema

³ARB: angiotenzin-receptor blokkoló

⁴SBO: Sürgősségi Betegellátó Osztály

⁵CRP: C-reaktív protein

⁶PCT: prokalcitonin

IRODALOM

1. *Amrith, S., Hosdurga Pai V., Ling W. W.*: Periorbital necrotizing fasciitis — a review. *Acta Ophthalmol.* (2013) *91*, 596-603.
2. *Shindo M. L., Nalbone V. P., Dougherty W. R.*: Necrotizing fasciitis of the face. *Laryngoscope.* (1997) *107*, 1071-1079.
3. *Lazzeri D. és mtsai.*: Periorbital necrotising fasciitis. *Br J Ophthalmol.* (2010) *94*, 1577-1585.
4. *Deneubourg D. L. és mtsai.*: Periorbital Necrotizing Fasciitis Induced by *Streptococcus pyogenes*: A Case Report and Clarification. *J Oral Maxillofac Surg.* (2018) *6*, 154.e1-154.e5.
5. *Dutta E. és mtsai.*: Attitude toward Selfie Taking and its Relation to Body Image and Narcissism in Medical Students. *Indian J Psychol Med.* (2018) *40*, 17-21.

Érkezett: 2018. 04. 17.

Közlésre elfogadva: 2018. 04. 20.

Erythema elevatum et diutinum

Erythema elevatum diutinum

SOMOGYI PATRÍCIA DR.^{1,2}, HETESI KINGA DR.^{1,3}, HÍDVÉGI BERNADETT DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest¹
Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ, Budapest²
Heim Pál Gyermekkórház, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 45 éves, bőrtünetei miatt munkaképtelenné vált nőbeteg esetét mutatják be, aki két éve jelentkező, shubokban progrediáló bőrelváltozásai miatt számos kivizsgáláson esett át. Bőrtünetei keratitisszel szövődtek.

A törzsön és a végtagokon, főleg az ízületek feszítő felszínén, számos livid, barnásvörös, anularis, infiltrált plakk és tömött tapintatú nodus volt látható.

Több alkalommal végzett szövettani vizsgálat neutrophil dermatosist véleményezett. A klinikai kép és a szövettani lelet együttesen vezetett az erythema elevatum et diutinum (EED) diagnózisához. A beállított orális dapson kezelés hatására a bőrtünetek gyorsan regrediáltak.

Az EED a neutrophil dermatosisek közé tartozó igen ritka, évtizedekig fennálló, krónikus dermatosis. Társulhat keratitisszel, infekciókkal, hematólogiai betegségekkel, autoimmun kórképekkel. Az elsőnek választandó kezelés a dapson terápia.

A szerzők ezen ritka kórkép differenciáldiagnosztikai nehézségeire és a lehetséges társbetegségekre hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
erythema elevatum et diutinum –
neutrophil dermatosis – keratitis – dapson

SUMMARY

The authors report a case of a 45-year-old female who became incapacitated by a progressive skin disease presenting with multiple exacerbations over 2 years.

The patient's skin disease was associated with keratitis. Several ring-shaped violaceous, reddish-brown infiltrated plaques and firm nodules were seen on the trunk and extensor joint surfaces over the extremities.

Histologic evaluations repeatedly showed neutrophilic dermatosis. Based on the clinical and histologic findings, the diagnosis of erythema elevatum diutinum (EED) was made. Initiation of treatment with oral dapsone has led to rapid regression of the skin lesions.

EED is a rare skin disease that belongs to the group of neutrophilic dermatoses. It may persist for years or even decades and may associate with keratitis, infections, hematologic as well as autoimmune disorders. Dapsone is the first line of treatment.

In this report, the authors aim to raise awareness of this rare disease and highlight the diagnostic difficulties and potential comorbidities associated with EED.

Key words:
erythema elevatum diutinum –
neutrophilic dermatosis – keratitis – dapsone

Esetismertetés

A 45 éves nőbeteg anamnézisében kiemelendő megbetegedés nem szerepel. Gyógyszert rendszeresen nem szedett. Két éve a lábszárakon és glutealisán kezdődtek tünetei, melyek fokozatosan, shubokban terjedtek. Panaszai kezdetben keratitisszel szövődtek. Ízületi érintettség, szisztémás tünetek, láz nem volt.

Az utóbbi 1,5 évben addig szubjektív panaszt nem okozó bőrtünetei fájdalomossá, viszketővé váltak, a talpokon is megjelentek, s a beteg munkaképtelenné vált. Szövettani mintavétel történt, mely superficialis perivascularis lymphocytás vasculitist véleményezett érdemi di-

agnózis nélkül, ami a klinikai képnek nem felelt meg. Emiatt ismételt szövettani vizsgálat történt, mely nem specifikus, subacut dermatitist írt le szintén érdemi diagnózis nélkül, a direkt immunfluoreszcens vizsgálat negatív volt. Góckutatás során tonsilla góc szerepe merült fel, de tonsillectomia nem javította tüneteit. Szemészeti szakvizsgálaton keratitiszt véleményeztek. Chloroquin és alacsony dóziszú glukokortikoid kezelés érdemi javulást nem eredményezett.

Kivizsgálása során más, a bőrtüneteket magyarázó eltérést nem találtak, bár mellékletként nikkelszulfát késői típusú túlérzékenységet észleltek. Kóros eltérés nélküliek voltak a következő vizsgálatok: hasi ultrahang, gastroscopia és duodenum biopszia, colonoscopia, mellkas



1.d

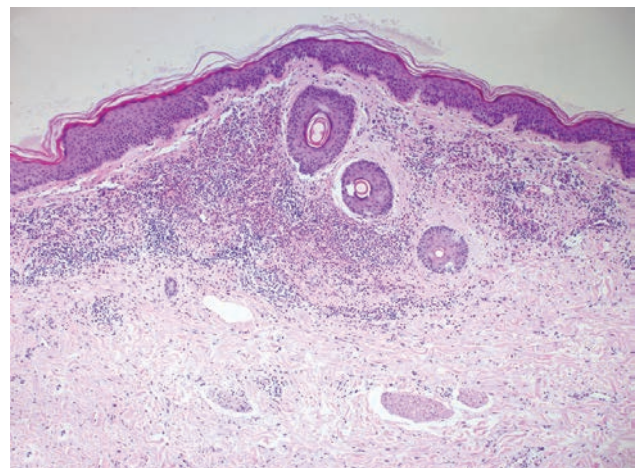
1.a, b, c, d ábra

A végtagok, főleg az ízületek feszítő felszínén livid- és barnásvörös, helyenként anularis rajzolatot mutató, beszűrt, helyenként erodált és véres pörkkel fedett plakkok és elevált csomók

RTG; minőségi vérkép, véralvadási paraméterek, CRP, AST, pajzsmirigyhormonok, transzglutamináz antitestek, ANA, RF, dsDNS, ANCA, szérum össz -IgA, -IgE, -IgM és -IgG; szérum fehérje elektroforézis; Borrelia, CMV, EBV, HSV1,2, HIV, HBV, HCV, Toxoplasma, syphilis, Yersinia szerológiák; tuberkulin bőrteszt.

Felvételi státuszában a törzsön körkörös, a végtagokon a kis- és nagyízületek feszítő felszínén livid és barnásvörös, helyenként anularis rajzolatot mutató, beszűrt plakkok, tömött tapintatú nodusok voltak láthatók (1.a-d ábra). Fél évvel osztályos felvétele előtt ismételt szövettani vizsgálat történt, mely neutrophil dermatosist véleményezett és felvetette erythema elevatum et diutinum lehetőségét (2. ábra).

A klinikai kép és a szövettani vizsgálat alapján megerősítettük az erythema elevatum et diutinum diagnózisát. Per os 100 mg/nap dapson adását kezdtük meg, mely mellett a beteg két hét alatt tünetmentesedett. Laborkontroll során észlelt haemolyticus anaemia miatt néhány napig a gyógyszer adását szüneteltettük. Ez idő alatt bőrtünetei kiújultak. Csökkentett dózisu terápia (50mg/nap) szedése mellett a bőrtünetek ismételten regrediálni kezdtek (3.a-d ábra). Keratitise a dapson terápia mellett is perzisztált.

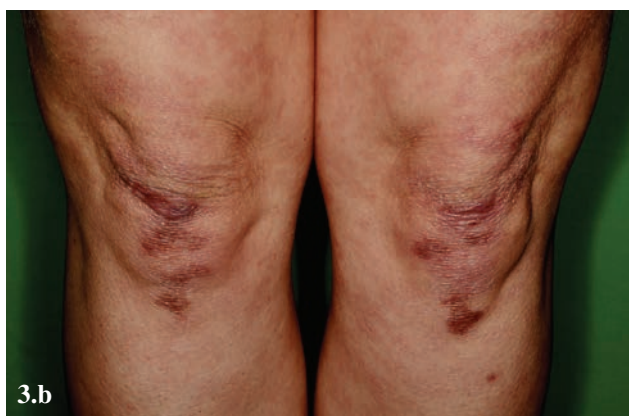


2. ábra

Szövettani kép (HE, 40-szeres nagyítás).

Ép hámmal fedett bőrrészlet.

A dermis felszínes erei körül kifejezett, döntően neutrophil granulocytákból álló beszűrődés, kevés eosinophil granulocytta, mérsékelt leukocytoclasia



3.a, b, c, d ábra
Javult állapot 4 hét dapson kezelés után

Megbeszélés

Az erythema elevatum et diutinum jelentése előemelkedő és tartósan fennálló bőrvörösség, mely a neutrophil dermatosisok közé tartozó igen ritka, krónikus, akár évtizedekig fennálló betegség. Leggyakrabban a fiatal és középkorú felnőtteket érinti, általában 30-60 éves korban jelentkezik. Nemek közti és rasszonkénti gyakorisága megegyezik (1).

Először az 1880-as években Bury és Hutchinson írták le a betegséget (2), majd az elnevezés és a szövettani jellemzők 1894-ből, Radcliff-Crockertől és Williamstől származnak. 1929-ben Wiedman és Besançon definiálták a betegséget, mint a cutan vasculitisek egyik formáját (3, 4).

Az EED a neutrophil dermatosisok közé tartozik, mely a bőrbetegségek egy heterogén csoportja (1. táblázat). Patogenezisük nem teljesen tisztázott, fertőzések, bakteriális antigének, autoimmun mechanizmusok, immunkomplexek, T-sejt aktiváció, módosult neutrophil funkció szerepét vetik fel a betegségek kialakulásában. A bőrtüneteket kémiai ingerek, napfény expositio és trauma (pl. tűszúrás, bőrbioopszia, rovarcsípés) triggerelhetik (5, 6). A trauma provokáló szerepe esetünkben sem zárható ki, betegünk néptáncosként dolgozott, első tünete a csizma alatt jelentkezett.

Az EED immunkomplex-mediálta vasculitis formájában is jelentkezhet. A bőrtüneteket valószínűleg a kis bőrerekben lerakódó immunkomplexek okozzák, amelyek komplemet aktivációt, neutrophil infiltrációt és a destruktív enzim felszaporodását eredményezik. Ezt a teóriát támasztják alá a direkt immunfluoreszcens vizsgálatok során észlelt perivascularis komplement, IgG, IgM, IgA és fibrin depozitumok. Az anti-neutrophil citoplazmatikus antitestnek (ANCA) valószínűleg szintén szerepe van az EED patogenezisében (7).

Leggyakrabban az acralis és a periarticularis bőrt érinti szimmetrikus elrendeződésű, kerek, kiemelkedő, livid, sárgás- vagy barnásvörös színű, sima felszínű, gyakran behúzott közepű papulák, plakkok és nodusok formájában. Az EED korai bőrtünetei általában puha tapintatúak. A késői bőrtü-

Epidermalis	Dermalis	Subcutan	Epidermal/Dermal/subcutan
Subcornealis pustulosis (Sneddon-Wilkinson betegség)	Sweet-szindróma	Pyoderma gangraenosum	Overlap formák
Hajlatok amikrobiális pustulosisa	Erythema elevatum et diutinum	Hidradenitis suppurativa	PAPA/PASH/SAPHO szindróma
Fej/láb amikrobiális pustulosisa	Rheumatoid neutrophil dermatosis	Behçet-kór	Bowel-bypass szindróma
AGEP	EGFR gátlók indukálta pustulosus tünetek	Neutrophil panniculitis	
Pustulosus psoriasis		Aszeptikus tályog szindróma	
IgA pemphigus			

Marzano AV és mtsai.: Neutrophilic dermatoses and inflammatory bowel diseases; G Ital Dermatol Venereol. 2013 Apr;148(2):185-96.

1. táblázat

A neutrophil dermatosisok klasszifikációja

netek viszont gyakran kemény tapintatúak, fibrotikusak. Ulceráció és hólyagképződés ritkán fordul elő.

Ritkább lokalizáció az arc, retroauricularis terület, törzs, axillák és genitáliák (8). Leírtak tenyéri linearis plakkok (9), széli részen elevált anuláris plakkok, talpi verrucosus plakkok és vesicobullosus bőrtünetek formájában jelentkező EED-t is. A bőrtünetek lehetnek panaszmentesek, de égő, szűrő érzéssel, vagy prurituszal is járhatnak és hiperpigmentációval gyógyulnak (4).

Az extracutan tünetek magukba foglalják az arthralgiát, lázat, belszervi tüneteket. Szemészeti eltéréseket pl. perifériás keratitist, noduláris scleritist, panuveitist és vakságot szintén leírtak EED-hez társultan. Esetünkben az extracutan tünetek közül keratitist észleltünk.

Az EED társulhat infekciókkal, hematológiai betegségekkel vagy autoimmun kórképekkel is, de közöltek gyógyszereszedés (antituberculosikumok, cisplatin és erythropoetin) után jelentkező eseteket is (9). A fertőző betegségek közül HIV-, béta-hemolizáló streptococcus-, hepatitisz infekcióhoz és tuberculosishoz társuló eseteket írtak le.

A hematológiai betegségek közül plazmasejtes dyscrasiák (főként IgA monoklonális gammopathia), myelodysplasia, myeloproliferatív rendellenességek, B-sejtes lymphoma, és hajas sejtes leukémia társulhat alapbetegségként. Az EED a hematológiai betegség megjelenése után akár évekkal is jelentkezhet.

Számos autoimmun- és gyulladásos betegséghez is társulhat. Például gyulladásos bélbetegségekhez, rheumatoid arthritishez, coeliákiához, recidíváló polychondritishez, lupus erythematosushoz, granulomatosus polyangiitishez és dermatomyositishez. Leírtak már emlődagathoz és dermatitis herpetiformis Duhringhoz, illetve más neutrophil dermatosisokhoz: Sweet-szindrómához és pyoderma gangraenosumhoz társuló esetet is (10).

A diagnózis felállítása a klinikai kép és szövettani vizsgálat alapján történik. A szövettani kép a betegség progressiója során változik. A korai EED szöveti képe leukocytoclasticus vasculitis neutrophil infiltrációval a dermis felső és középső részén, továbbá fibrin depozitumokkal a kis

erekben vagy perivascularisan. Lymphocyták, histiocyták, és alkalmanként néhány eosinophil sejt is látható. Progresszió során histiocyták és granulációs szövet válnak dominánssá. A késői stádiumra jellemző a dermalis fibrosis orsósejtekkel és a kis erek falának fibrinoid necrosis vagy fibrosis. A leukocytoclasticus vasculitis melletti fibrin exsudatio látható egyéb neutrophil dermatosisok, pl. a kézhátak neutrophil dermatosisa esetén is (6).

Az EED-t korai stádiumban extrafacialis granuloma eosinophilicum faciei-től, Sweet-szindrómától, rheumatoid neutrophil dermatitistől vagy granuloma anularétól, késői stádiumban xanthoma tuberosumtól, leprától, rheumás csomóktól és multicentrikus reticulohistocytosistól kell elkülöníteni. Az EED izolált fibrotikus papulái, plakkjai és csomói dermatofibromához, dermatofibrosarcoma protuberanshoz vagy keloidhoz hasonlíthatnak. A kifejezett vascularis komponenssel rendelkező EED alkalmanként, főleg HIV pozitív betegek esetén Kaposi sarcomával vagy bacillaris angiomatosisal téveszthető össze.

A betegség alacsony incidenciája miatt a kezeléssel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, ezért magas evidenciaszintű terápiás ajánlásokkal nem rendelkezünk. Empirikusan az első vonalbeli kezelés a dapsone terápia, melynek eredményességéről számos esetet közöltek. Amennyiben igazolható alapbetegség, annak kezelése is szükséges.

Az irodalomban 1977 és 2012 között, 66 dapsonnal kezelt esetet írtak le, ebből 59 esetben dapson monoterápiát alkalmaztak. Az 59 esetből a kezelés hatására 47 esetben (80%) a léziók méretének csökkenését, vagy akár teljes gyógyulást észleltek (11).

Megfigyelték, hogy a dapson a bőrtünetek mellett javíthatja az extracutan tüneteket is, esetenként az ízületi és szemészeti tünetek javulását észlelték. A kezelés a betegség korai szakaszában a leghatékonyabb, míg gyakran ineffektív a fibrotikus nodularis fázisban.

EED esetén a dapson ajánlott napi dózisa 50-200 mg/nap (általában 100 mg) a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) aktivitás és a javulás függvényében (a hatás dózisfüggő). A kezelés kezdetén alacsony dózis, 25-50 mg/nap adása java-

solt, majd a kezelés hatékonyságától és a mellékhatásoktól függően a dózis emelhető. A bőrtünetek már az első néhány kezelési héten javulnak.

A kezelésnek számos lehetséges mellékhatása van, beleértve a haemolysist, agranulocytosist, methaemoglobinaemiát, dapson-szindrómát és polyneuropathiát. Habár haemolysis bizonyos mértékben minden betegnél jelentkezik, a G6PD hiányban szenvedő betegek fokozott rizikónak vannak kitéve súlyos hemolyticus anaemia szempontjából. Ezért dapson kezelés beállítása előtt a G6PD deficienciát lehetőleg ki kell zárni. Rendszeres laborkontroll (az első 3 hónapban hetente-kéthetente, később 3 havonta minőségi vérvkép és májfunkció) elengedhetetlen a kezelés ideje alatt. Egy esetben a lokális dapson kezelés lehetséges előnyére hívták fel a figyelmet, a léziókat 5%-os dapson géllal kezelték egy héten át. Azt tapasztalták, hogy az erythema csökkent, a léziók ellapultak (12).

Szisztémás kezelések néhány esetben sikeresek voltak antimikrobiális, gyulladáscsökkentő, vagy neutrophileket gátló immunszuppresszív szerekekkel (sulfapyridine, sulfamethoxypyridazine, tetracyclinnel kombinált niacinamid, colchicin, methotrexat, chloroquin, phenformin és cyclosporin). Antibiotikumok (pl. clarithromycin, erythromycin és penicillin) sebészi excízióval vagy dapson adásával kombinálva változó terápiás eredményeket mutattak. Oralis kortikoszteroidok adása is javíthatja a tüneteket monoterápiában, dapsonnal vagy egyéb kezeléssel kiegészítve, de tartós adásuk a iatrogén Cushing-szindrómára való tekintettel relatíve kontra-indikált. Lokális potens és intralaesionalis glukokortikoid változó eredményességgel alkalmazható.

A fibrotikus nodusok gyakran elégtelenül reagálnak a szisztémás dapson kezelésre, lokalizált esetekben a sebészi excízió előnyös megoldás lehet (13).

Az EED általában jóindulatú, krónikus, hullámzó lefolyású betegség, melyben exacerbatiók és stabil periódusok váltakoznak. 5-10 év után spontán gyógyulás is előfordulhat, de a betegség akár 40 éven át is perzisztálhat. Sosem megy át szisztémás vasculitisbe.

Esetbemutatásunkkal szerettük volna felhívni a figyelmet a neutrophil dermatosisok ezen ritka, differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó klinikai variánsára.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani Dr. Kinyó Ágnesnek (Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika) a cikkben szereplő táblázat rendelkezésre bocsátásáért.

IRODALOM

1. High W. A., Hoang M. P., Stevens K., Cockerell C. J.: Late-stage nodular erythema elevatum diutinum. *J Am Acad Dermatol.* (2003) 49, 764.
2. Hutchinson J.: On two remarkable cases of symmetrical purple congestion of the skin in patches, with induration. *Br J Dermatol.* (1880) 1, 10-15.
3. Bologna J. L., Jorizzo J. L., Schaffer J. V.: *Dermatology* 3rd ed. Elsevier (2012) 355-357.
4. Burgdorf W., Plewig G., Wolff H. H., Landthaler M.: *Braun-Falco's Dermatology* 3rd ed. Springer (2009) 494-495.
5. Aydin F., Senturk N., Yildiz L. és mtsai.: Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands in a farmer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2004) 18 (6), 716-17.
6. Sziray Á., Vizi M., Mórocz I., Károlyi Zs.: Kézhaték neutrophil dermatosisa, BVSZ (2007) 83, 163-166.
7. Ayoub N., Charuel J. L., Diemert M. C. és mtsai.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies of IgA class in neutrophilic dermatoses with emphasis on erythema elevatum diutinum. *Arch Dermatol.* (2004) 140, 931.
8. Ben-Zvi G. T., Bardsley V., Burrows N. P.: An atypical distribution of erythema elevatum diutinum. *Clinical and Experimental Dermatology.* (2014) 39, 269-270.
9. Garcia-Meléndez M. E., Martínez-Cabriales S. A., Eichelmann K., Gómez-Flores M., and Ocampo-Candiani J.: Erythema Elevatum Diutinum: An Atypical Presentation. *Am J Med Sci.* (2015) 349 (4), 374-375.
10. Caucanas M., Heylen A., Rolland F. és mtsai.: Associated pyoderma gangraenosum, erythema elevatum diutinum, and Sweet's syndrome: the concept of neutrophilic disease. *International Journal of Dermatology.* (2013) 52, 1185-1188.
11. Momen S. E., Jorizzo J., Al-Niaimi F.: Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) 28, 1594.
12. Frieling G. W., Williams N. L., Lim S. J., Rosenthal S. I.: Novel use of topical dapsone 5% gel for erythema elevatum diutinum: safer and effective. *J Drugs Dermatol.* (2013) 12, 481.
13. Zaccaron L. H., Gonçalves J. C., Curty V. M. és mtsai.: Clinical and surgical therapeutic approach in erythema elevatum diutinum-case report. *An Bras Dermatol.* (2013) 88, 15.

Érkezett: 2018. 04. 19.

Közlésre elfogadva: 2018. 04. 23.

Graviditás alatt diagnosztizált melanoma esete*

Melanoma diagnosed during gravidity*

FÁBIÁN MELINDA DR.¹, BALOGH PETRA DR.², HÁRSING JUDIT DR.¹,
SOMLAI BEÁTA DR.¹, KUZMANOVSZKI DANIELLA DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹,
KOSTIC SZILÁRD DR.³, PATYÁNYIK MIHÁLY DR.⁴, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹,
TÓTH BÉLA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató
Intézet, Budapest²

Országos Onkológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály, Budapest³
Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Budapest⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi években egyre bővül a melanoma hormonszenzitivitásával foglalkozó közlemények száma. Ez részben a melanomában is megtalálható klasszikus ösztrogén receptoroknak, részben az egyre gyakoribb, terhességgel összefüggő melanomák növekvő incidenciái adatainak köszönhető. A terhesség asszociált melanoma előfordulása, mint egyedi és speciális entitás egyre gyakrabban vet föl megoldatlan kérdéseket és jelenleg nincs egységes álláspont a graviditás alatt diagnosztizált lokalizált és előrehaladott melanomák terápíájára és ellátására vonatkozóan. Jelen közleményünk a terhesség során diagnosztizált melanomák klinikai vonatkozásait taglalja, melyet egy saját eset bemutatásával tesz érthetőbbé.

Kulcsszavak:

melanoma – graviditás – ösztrogén

SUMMARY

The number of studies dealing with the hormone sensitivity of melanoma tumour cells has continuously been increasing. The reasons, which can be linked partly to the fact that the hormone receptor expression pattern in melanoma may have influence on disease progression and survival rates, that there is rise in epidemiological data indicating the increased frequencies of pregnancy-related cases. Since the diagnostic criteria of pregnancy-associated melanomas are unique and it is considered a special entity, it often causes unresolved questions regarding the treatment. Nowadays in fact, we do not have unified standpoint for the management of localized and disseminated melanomas diagnosed during pregnancy. Our current paper illustrates a case of pregnancy-associated melanoma with its clinical and pathological aspects.

Key words:

melanoma – gravidity – estrogen

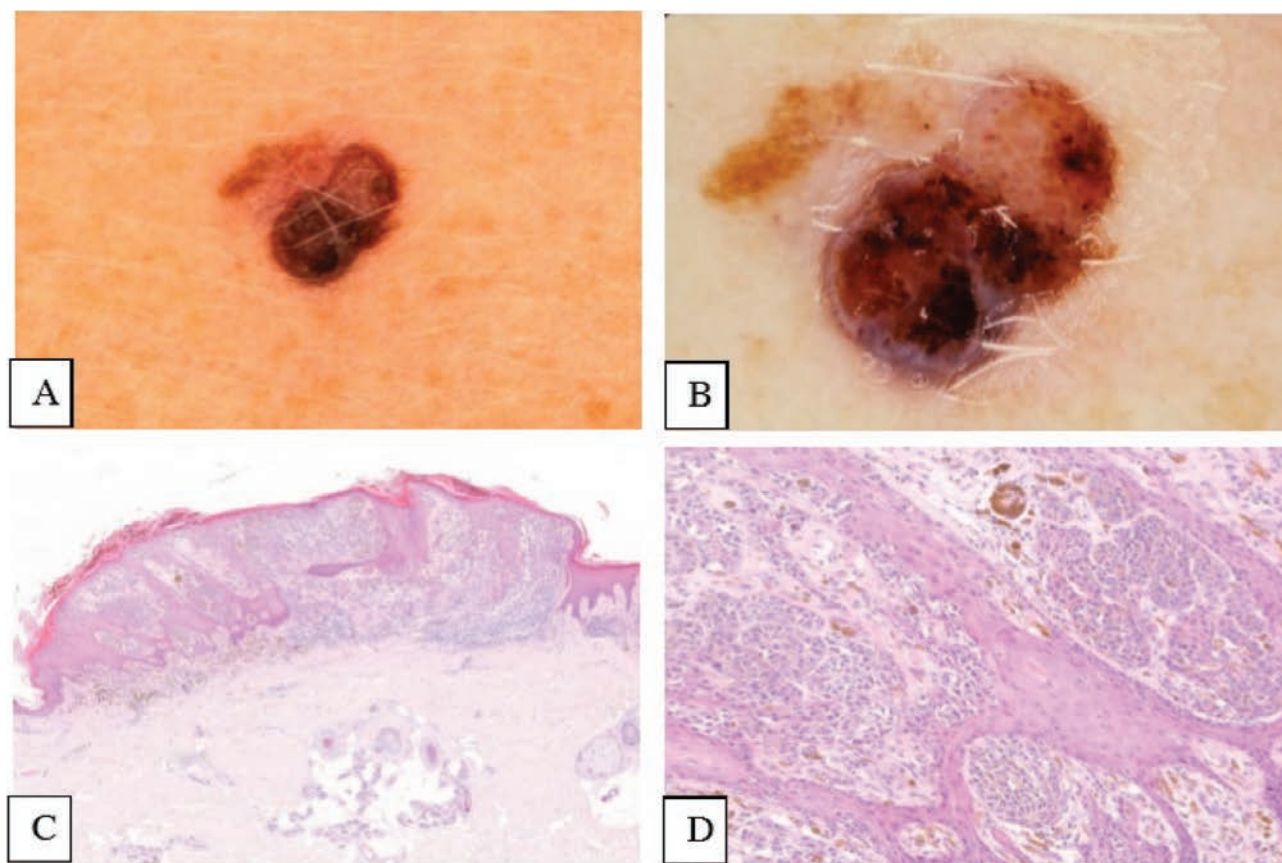
A melanoma incidenciája mind hazánkban, mind világszerte növekvő tendenciát mutat (1-4). Bár előfordulása sokkal gyakoribb az idősebb betegpopulációban, egyre gyakrabban találkozunk fiatalkori melanomás esetekkel és a reprodukív életkorban lévő nők körében az egyik leggyakrabban diagnosztizált malignitások közé tartozik (5-7). Kialakulásában a genetikai predispozíció és a napfényártalom mellett egyre több irodalom veti fel a nem, valamint a melanoma és a különböző hormonális állapotok (pl. terhesség, in vitro fertilizáció, fo-

gamzástgátlók szedése, hormonterápia) közötti kapcsolatot (8-10). A nemek közötti eltérő incidenciái adatok, a primer tumorjellemzőkben és a férfi-női betegek eltérő túlélési adataiban észlelt különbségek kapcsán merült fel a nem, mint lehetséges prognosztikai faktor szerepe melanomában (11-16). A nemek között megfigyelt különbségekben az eltérő szérum ösztrogén szintek és a hormonreceptorok eltérő megoszlása mellett, a változatos napozási szokásoknak, illetve a D-vitamin metabolizmusnak is szerepe lehet (17).

Levelező szerző: Fábíán Melinda dr.

e-mail: fabian.melinda@med.semmelweis-univ.hu

*A Roche (Magyarország) Kft. és az MDT 2017. évi pályázatának nyertes közleménye



1. ábra

A jobb alkaron lévő melanoma makroszkópos (A), dermatoszkópos (B) és szövettani (C: 5x-ös, D: 10x-es nagyítás) képe

A melanomát az egyik leggyakoribb terhesség asszociált tumornak tartják az emlő-, az ovarium és a cervix carcinoma mellett, előfordulását korábbi irodalmak 2,0-5,0/100 000 terhességre becsülik (7, 18-22). Konkrét definícióját az egyes szerzők különbözőképpen fogalmazzák meg, a legtöbb irodalom a terhesség alatti vagy a terhességet követő egy éven belüli - postpartum időszak - diagnosztizált tumort nevezi terhesség asszociált melanomának (TAM) (23, 24). Míg melanomával kapcsolatban számos, nagy esetszámú, populáció alapú, kontrollált klinikai vizsgálat áll rendelkezésre, addig a TAM-ról ezen vizsgálatok száma limitált, a megjelent közlemények között sok az ellentmondás, a terhesség alatt diagnosztizált melanomák terápiájára vonatkozó protokollok nem egységesek, így számos kérdést vetnek fel a daganat el látásával kapcsolatban (25-27). Korábbi irodalmak TAM esetén kedvezőtlenebb prognózist jósoltak, de az idő múlásával és a TAM-ról szóló egyre bővülő irodalommal, a legtöbb munkacsoport nem talált különbséget a terhesség asszociált és a nem terhesség asszociált melanomás betegek túlélési adataiban (5, 28-33).

A legtöbb szerző a tradicionális, rutin diagnosztikában alkalmazott klinikopatológiai jellemzőket hasonlított össze (Breslow-féle tumorvastagság, mitózis index, ulceráció megléte vagy hiánya, peritumoralis vagy intratumoralis limfociták infiltráció, szövettani típusok stb.), de napjainkban egyre több munkacsoport vizsgálja az ösztrogén

receptorok (ER) jelenlétét melanomában és TAM-ban (34-36).

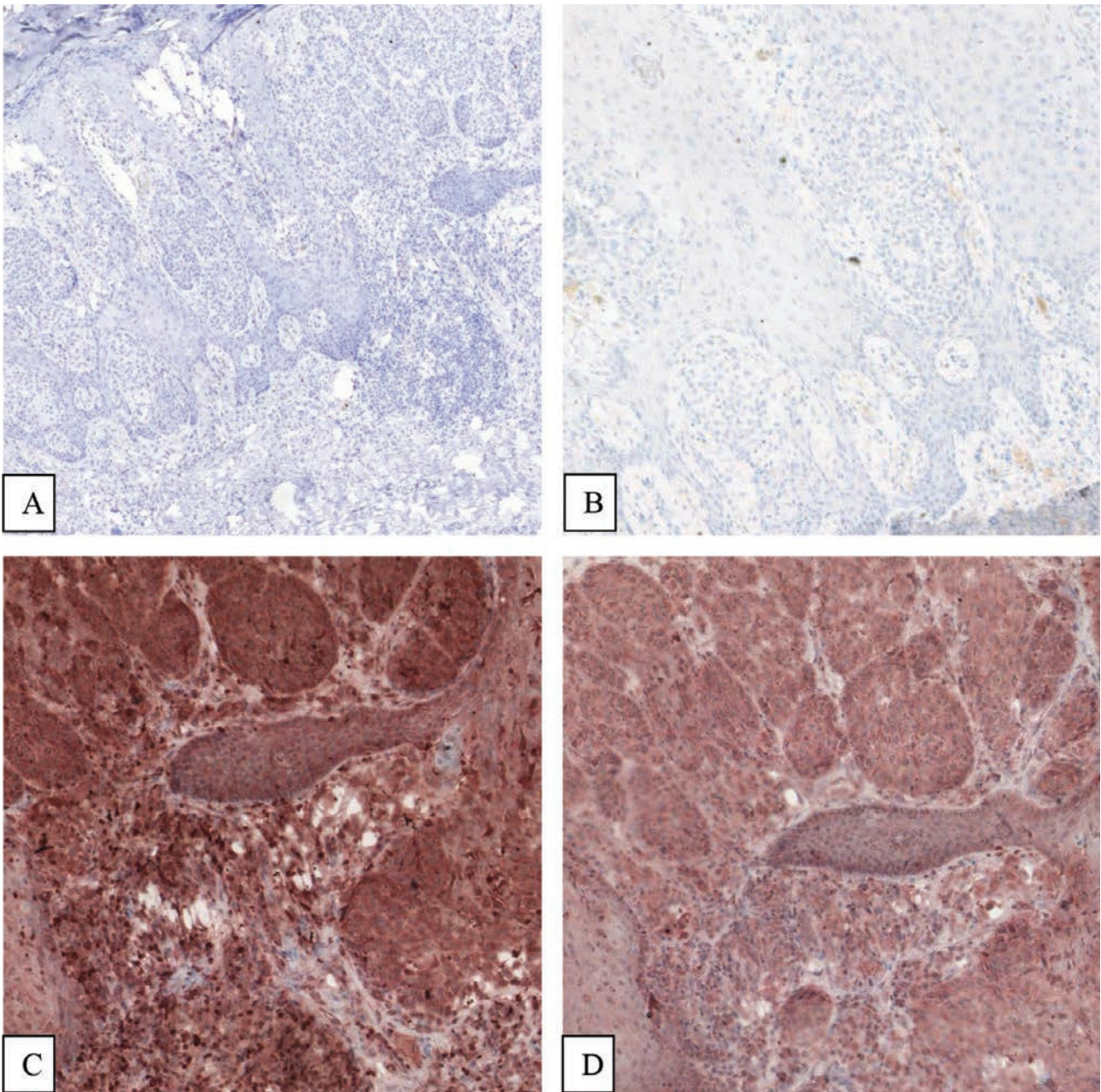
A TAM-al kapcsolatban megjelent ellentmondásba ütköző közlemények áttekintése vezetett a munkacsoportunk által végzett vizsgálat megtervezéséhez és kivitelezéséhez, mely során egy hazai centrumban vizsgáltuk a TAM előfordulásának gyakoriságát, és a betegség lefolyását a tradicionális, klinikai gyakorlatban alkalmazott prognosztikai faktorok figyelembevételével. Retrospektív vizsgálataink során a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán, 11 éves periódus alatti betegpopulációt elemezve, intézetünkben a TAM előfordulása a reprodukzív életkorban lévő melanomás nőbetegek között 10% volt (37). Más munkacsoportokhoz hasonlóan, vizsgálataink során nem találtunk szignifikáns különbséget a terhesség alatti és a postpartum időszakban diagnosztizált melanomák klinikopatológiai jellemzői és az azonos életkorú és tumorstádiumú kontroll csoport klinikopatológiai és túlélési adatai között (kivéve a peritumoralis limfocita infiltráció esetén megfigyelt gyakoribb előfordulást a TAM csoportban) (5, 28, 34, 37). Ezt követően a klasszikus (ösztrogén receptor alfa (ER α) és beta (ER β)), és a nem klasszikus (G protein-kapcsolt ösztrogén receptor) ER-ok jelenlétét és prognózisban betöltött szerepét vizsgáltuk melanomában illetve TAM-ban (38). Jelen esetismertetés kapcsán egy első trimeszterben diagnosztizált melanoma esetét mutatjuk be a vizsgált TAM betegcsoportból.

Esetismertetés

22 éves nőbetegünk második terhességének 7. hetében észlelte a jobb alkarján lévő, gyermekkora óta meglévő naevus megváltozását (1. ábra). Első terhességének terminusa ezt megelőzően 11 hónappal történt, melyet 9 hónap anyatejes táplálás követett. Betegünk bőrtípusa Fitzpatrick II, gyermekkorában 2 alkalommal volt hólyagos napégése, szoláriumba soha nem járt, újszülött korában 48 óráig részesült kékfényterápiában. A családban melanoma vagy egyéb bőrdaganat nem fordult elő.

A jobb alkaron lévő pigmentált tumor in toto excisiójára 2 cm-es biztonsági szegéllyel 2006. augusztus 3-án került sor, a szövettani vizs-

gálat a melanoma malignum diagnózisát igazolta (SSM, Clark IV, Breslow 2,0 mm, naevoid sejtípus, mitózis index: 3, gyulladás: mérsékelt, kereksejtes, erodált). Tekintettel a magas rizikójú melanomára, a graviditás 10. hetében művi abortuszra került sor. 2006 szeptemberében végzett staging vizsgálatok a melanoma malignum propagációját kizárták (sentinel nyirokcsomó biopszia (SLNB) áttétet nem igazolt, hasi UH vizsgálaton, mellkas rtg vizsgálat során metasztázis nem volt látható), mely alapján betegünk IIA stádiumba tartozott (pT2bN0M0). Onkoteam interferon alfa-2a (Roferon-A) adjuváns terápiát javasolt, melyet betegünk 18 hónapig szövődménymentesen kapott, kontrollvizsgálatokon rendszeresen részt vett. 2010-ben, négy évvel a primer tumor diagnózisát követően a melanoma műtéti hegében subcutan cso-



2. ábra

ER α , PR, ER β és GPER receptorok immunhisztokémiai festése.

A: ER α , 5x-ös nagyítás, negatív festődés, a receptor nem expresszálódik;

B: progeszteron receptor, 10x-es nagyítás, receptor negativitás;

C: ER β : 10x-es nagyítás, diffúz és intenzív citoplazmatikus expresszió;

D: GPER, 10x-es nagyítás, diffúz és intenzív citoplazmatikus festődés.

ER β és GPER citoplazmatikus mintázata nagyfokú hasonlóságot mutat

mó keletkezett, melynek in toto sebészi excisioja lokális recidívát igazolt. Ekkor végzett re-staging vizsgálatok disszeminációt nem igazoltak (pT2bN0M0, IIA).

2012 novemberében a műtéti hegtől proximálisan, mobilis, tömött csomó alakult ki, in transit metasztázis lehetősége merült fel, onkoteam az elváltozás in toto excisioját és pozitron emissziós tomographia (PET) CT-vizsgálatot javasolt. Az eltávolított subcutan csomó szövettani vizsgálata lipomát igazolt. A 2012 decemberében elvégzett PET CT a jobb tüdőfélben residuális eltérésnek imponáló parenchymás lágyrész képleteket illetve a jobb tüdő alsó lebenyében egy metabolikusan nem karakterizálható gócot detektált, mely elváltozások mellkas CT követését javasolta. A 2013 februárban végzett kontroll mellkas-, has- és kismedence CT vizsgálat a tüdőben látott eltérések tekintetében növekedést nem látott, de a jobb tüdő 10-es szegmentumában a korábban is észlelt lézió esetében felvetette az alapbetegség szekunder manifesztációját, mely miatt 2013 májusában az Országos Onkológiai Intézetben atípusos rezekció történt. Az eltávolított szoliter góc szövettani vizsgálata melanoma malignum metasztázisát igazolta. A primer tumor, a lokális recidíva és a tüdőmetasztázis mutációanalízise a BRAF gén 15-ös exon vad típusát igazolta. S-100, LDH értékek normál tartományban voltak, re-staging alapján betegünk IV-es stádiumba került (pT2bN0M1b).

A 2013 decemberében végzett kontroll mellkas CT felvetette a bal tüdőben a primer melanoma szekunder manifesztációját, melyet azonban a további kontroll mellkas CT vizsgálatok kizártak. A 2014 júniusában végzett has-, kismedence-, axilláris-, supra- és infraclaviculáris-, nyaki lágyrész régiók UH vizsgálata során a jobb oldali hátsó hónaljvonalban lévő deréktáji heg előtt kialakult 9x10 mm nagyságú subcutan csomó melanoma cutan metasztázisának lehetőségét vetette fel, in toto sebészi excisio történt, szövettani vizsgálat a klinikai diagnózist igazolta. Tekintettel a képalkotó vizsgálatokkal és fizikális vizsgálattal tumormentes állapotra, adjuváns humán leukocita interferon-alfa (Multiferon) terápia beállítása történt, 2 ciklus dacarbazin (DTIC) kezelést követően. 2014 októberében végzett kontroll mellkas CT felvette a jobb tüdőbázison észlelt góc esetében melanoma szekunder manifesztációját, viszont a további kontroll mellkas CT vizsgálatok és pulmonológiai konzílium az elváltozást műtét utáni állapotnak véleményezte. 2015 februárjában a jobb costolumbalis régióban, a korábbi műtéti hegtől distalisán 15x10 mm átmérőjű subcutan nodus jelent meg, melynek fine-needle aspiration cytology (FNAC) vizsgálata melanoma subcutan metasztázisát igazolta. A sebészi excisiot követően végzett mutációanalízis ismételtén a BRAF gén 15-ös exon vad típusát igazolta. Tekintettel az azonos lokalizációjú ismételt cutan metasztázisra az onkoteam irradiációt javasolt, melyet a beteg az Uzsoki utcai Fővárosi Onkoradiológiai Központban 50 Gy összdózisban megkapott. Legutóbbi (2017. 12. 11.) koponya-, nyak-, mellkas-, has-, kismedence CT illetve a 2017 októberében végzett has- és kismedence, axilláris, infraclaviculáris és nyaki régiók UH vizsgálata propagációt nem igazolt, S-100 és LDH normál tartományban volt, a beteg jelenleg tumormentes, onkodermatológiai kontrollra rendszeresen jár.

Betegünknel a primer melanomából ERβ, ERα, progesteron receptor (PR) és GPER immunhisztokémiai vizsgálatok történtek (2. ábra). A primer tumor ERβ-GPER dupla pozitívnek bizonyult.

Megbeszélés

A fiatalkori és a terhesség-asszociált melanomák előfordulása egyre gyakoribb (18, 39, 40). A klasszikus hormondependens tumorok mellett (emlő-, prosztatata-, ovarium carcinoma) egyre több közlemény veti fel a hormonális státusz és a melanoma közötti kapcsolatot (8, 9, 41-43). Az ösztrogén két legpotensebb klasszikus receptora, az ERα és az ERβ közötti egyenlőtlenség egyes tumorokban, különösen az ösztrogén dependens daganatokban progresszióhoz vezethet, ugyanis míg az ERβ jelenléte kedvező tumorjellemzőkkel társul és a receptor aktivációja antiproliferatív hatásokat közvetít, addig az ERα potenciálisan a proliferáció, így a tumorigenezis felé billenti az egyensúlyt (44, 45). Az ER

parciális agonistájaként alkalmazott tamoxifent az 1980-as években metasztatikus melanoma kezelésében is alkalmazták (46-48), és az 1990-es években alkalmazott kemohormonális terápia (kemoterápia+tamoxifen) alkalmazása áttétes melanomában (49, 50) szignifikánsan jobb parciális terápiás választ eredményezett a csak kemoterápiában részesülő betegekhez képest (51).

Korábbi vizsgálataink alapján, melyben terhességi- és nem terhességi melanomákat is vizsgáltunk, a GPER-ERβ dupla pozitív vékony melanomák kedvezőbb betegségkimenetellel, kisebb áttétképző potenciállal társultak (38). Jelen betegünk is része volt az általunk vizsgált TAM csoportnak és bár esetében nem beszélhetünk vékony melanomáról, viszont a primer tumornál detektált ERβ-GPER kettős receptor pozitivitás felvetheti magas rizikójú melanoma esetében is a két receptor prognózis előrejelzésben betöltött kedvező szerepet. Betegünknel a BRAF negativitás miatt az akkor elérhető célzott terápiás modalitás elmaradt. A diagnóziskori kezdeti stádium IIA volt, mely esetében a 10 éves túlélés valószínűsége kb. 64% (52), betegünk túlélése jelenleg 11 év. A 2013-ban végzett re-staging alapján betegünk IV-es stádiumba került, amely esetén a 2 éves túlélés valószínűsége kb. 25%, az 5 éves pedig 10% (52). Betegünk 4 éve tumormentes.

A TAM kezelésére jelenleg nincs evidencia-alapú A szintű ajánlás (39). A terhesség alatt diagnosztizált melanomák esetében a sebészi kimetszés lokál anesztéziában biztonsággal kivitelezhető mindhárom trimeszterben (39, 53, 54). A staging vizsgálatokhoz szükséges képalkotók okozta ionizáló sugárzás mennyiségének limitálása szükséges, ezért elsősorban az ultrahang a választandó képalkotó eljárás (53). Csonttét gyanúja esetén, gadolínium nélküli MRI vizsgálat véggezhető (IV,C) (53). CT illetve PET nem alkalmazható terhesség során (53, 55). A SLNB a kék jelölőfesték elkerülése mellett, egyedül a rövid féléletidejű technécium-99-el véggezhető graviditás alatt (53, 56-58). Metasztatizáló melanoma esetén nincsenek adatok, melyek alátámasztanák az ipilimumab vagy a vemurafenib graviditás alatti biztonságos alkalmazását, tehát terhesség alatt kerülésük javasolt (V, D) (53). Az első közlés egy eset riport, amelyben a graviditás 25. hetében kezdtek 960 mg/2x/nap dózisban vemurafenib kezelést metasztatikus melanomában (59). A kezelés megkezdését követően a magzat intrauterin növekedése csökkent így a terhesség 30. hetében elektív császármetszést hajtottak végre, mely során egészséges magzat jött a világra, viszont az anyát a vemurafenib terápia elkezdését követően 3,5 hónappal a melanoma gyors propagációja miatt elvesztették (59). Az anti-CTLA4 ipilimumab IgG1 szerkezeténél fogva átjut a placentán és majmokban neonatális elhalást, malformációkat okoz (60). Amennyiben indokolt, graviditás alatt a szisztémásan adható gyógyszerek közül az interferon-alfa adható (53, 61, 62).

Bár a legtöbb közlemény szerint lokalizált melanoma esetében a terhesség nem befolyásolja kedvezőtlen módon a daganat lefolyását (29, 37, 63), a melanoma diagnózisát követően a gyermekvállalás késleltetését javasolják 2-5 évig, ugyanis ebben az időszakban a leggyakoribb a melanoma okozta recidívák előfordulása (57, 63, 64).

Tekintettel a magas rizikójú melanomák terhesség alatti ritka előfordulására, kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, így a terhesség megtartása vagy esetleges megszakítása mindig személyre szabott döntés kell legyen az irányelvek és a biztonságga alkalmazható terápiás modalitások figyelembevételével (53, 63).

IRODALOM

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A.: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* (2014) 64(1), 9-29.
2. Rastrelli M., Tropea S., Rossi C.R. és mtsai.: Melanoma, epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* (2014) 28(6),1005-11.
3. Toth V.: [Necessity of the development of a melanoma prevention program in Hungary - in the light of epidemiological data]. *Magy Onkol.* (2016) 60(1),78-83.
4. de Vries E., Bray F. I., Coebergh J. W. és mtsai.: Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997, rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *(Int J Cancer).* (2003) 107(1),119-26.
5. Johansson A. L., Andersson T. M., Plym A. és mtsai.: Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 71(6),1093-101.
6. Eibye S., Kjaer S. K., Mellemkjaer L.: Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol.* (2013)122(3),608-17.
7. Mitrou S., Zarkavelis G., Fotopoulos G. és mtsai.: A mini review on pregnant mothers with cancer, A paradoxical coexistence. *J Adv Res.* (2016)7(4),559-63.
8. Ribeiro M. P., Santos A. E., Custodio J. B.: Rethinking tamoxifen in the management of melanoma, New answers for an old question. *Eur J Pharmacol.* (2015) 764,372-8.
9. Enninga E. A., Holtan S. G., Creedon D. J. és mtsai.: Immunomodulatory effects of sex hormones, requirements for pregnancy and relevance in melanoma. *Mayo Clin Proc.* (2014) 89(4),520-35.
10. Koomen E. R., Joosse A., Herings R. M. és mtsai.: Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population-based case-control study. *Ann Oncol.* (2009) 20(2),358-64.
11. Mervic L.: Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* (2012) 21(2),27-31.
12. Lasithiotakis K., Leiter U., Meier F. és mtsai.: Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer.* (2008) 112(8),1795-804.
13. Kolmel K. F., Kulle B., Lippold A. és mtsai.: Survival probabilities and hazard functions of malignant melanoma in Germany 1972-1996, an analysis of 10433 patients. Evolution of gender differences and malignancy. *Eur J Cancer.* (2002) 38(10),1388-94.
14. Scoggins C. R., Ross M. I., Reintgen D. S. és mtsai.: Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg.* (2006) 243(5),693-8; discussion 8-700.
15. Liu F., Bessonova L., Taylor T. H. és mtsai.: A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2013) 26(1),128-35.
16. Joosse A., de Vries E., Eckel R. és mtsai.: Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(3),719-26.
17. Nosrati A., Wei M. L.: Sex disparities in melanoma outcomes: the role of biology. *Arch Biochem Biophys.* (2014) 563,42-50.
18. Stensheim H., Moller B., van Dijk T. és mtsai.: Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* (2009) 27(1),45-51.
19. Jhaveri M. B., Driscoll M. S., Grant-Kels J. M.: Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* (2011) 54(4),537-45.
20. Dillman R. O., Vandermolen L. A., Barth N. M. és mtsai.: Malignant melanoma and pregnancy ten questions. *West J Med.* (1996) 164(2),156-61.
21. Pentheroudakis G., Pavlidis N.: Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer.* (2006) 42(2),126-40.
22. Lee Y. Y., Roberts C. L., Dobbins T. és mtsai.: Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG.* (2012) 119(13),1572-82.
23. Smith L. H., Dalrymple J. L., Leiserowitz G. S. és mtsai.: Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol.* (2001) 184(7),1504-12; discussion 12-3.
24. Merkel E. A., Martini M. C., Amin S. M. és mtsai.: A comparative study of proliferative activity and tumor stage of pregnancy-associated melanoma (PAM) and non-PAM in gestational age women. *J Am Acad Dermatol.* (2016) 74(1),88-93.
25. Gupta A., Driscoll M. S.: Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* (2010) 28(3),287-92.
26. Jones M. S., Lee J., Stern S. L. és mtsai.: Is Pregnancy-Associated Melanoma Associated with Adverse Outcomes? *Journal of the American College of Surgeons.* (2017) 225(1),149-58.
27. Ribero S., Longo C., Dika E. és mtsai.: Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and a critical literature overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology:JEADV.* (2017) 31(1),65-9.
28. O'Meara A. T., Cress R., Xing G. és mtsai.: Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer.* (2005) 103(6),1217-26.
29. Daryanani D., Plukker J. T., De Hullu J. A. és mtsai.: Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer.* (2003) 97(9),2248-53.
30. Moller H., Purushotham A., Linklater K. M. és mtsai.: Recent childbirth is an adverse prognostic factor in breast cancer and melanoma, but not in Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer.* (2013) 49(17),3686-93.
31. Byrom L., Olsen C., Knight L. és mtsai.: Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* (2015) 29(8),1457-66.
32. Pack G. T., Scharnagel I. M.: The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman. *Cancer.* (1951) 4(2),324-34.
33. Sutherland C. M., Loutfi A., Mather F. J. és mtsai.: Effect of pregnancy upon malignant melanoma. *Surg Gynecol Obstet.* (1983) 157(5),443-6.
34. Zhou J. H., Kim K. B., Myers J. N. és mtsai.: Immunohistochemical expression of hormone receptors in melanoma of pregnant women, nonpregnant women, and men. *Am J Dermatopathol.* (2014) 36(1),74-9.
35. de Giorgi V., Gori A., Gandini S. és mtsai.: Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study. *Br J Dermatol.* (2013) 168(3),513-9.
36. Ohata C., Tadokoro T., Itami S.: Expression of estrogen receptor beta in normal skin, melanocytic nevi and malignant melanomas. *J Dermatol.* (2008) 35(4),215-21.
37. Fabian M., Toth V., Somlai B. és mtsai.: Retrospective Analysis of Clinicopathological Characteristics of Pregnancy Associated Melanoma. *Pathol Oncol Res.* (2015) 21(4),1265-71.
38. Fabian M., Rencz F., Krenacs T. és mtsai.: Expression of G protein-coupled oestrogen receptor in melanoma and in pregnancy-associated melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* (2017) 31(9),1453-61.
39. de Haan J., Lok C. A., de Groot C. J. és mtsai.: Melanoma during pregnancy: a report of 60 pregnancies complicated by melanoma. *Melanoma Res.* (2017) 27(3),218-23.
40. Reed K. B., Brewer J. D., Lohse C. M. és mtsai.: Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* (2012) 87(4),328-34.
41. Mitkov M., Joseph R., Copland J.: 3rd. Steroid hormone influence on melanomagenesis. *Mol Cell Endocrinol.* (2015) 417,94-102.
42. Marzagalli M., Montagnani Marelli M., Casati L. és mtsai.: Estrogen Receptor beta in Melanoma: From Molecular Insights to Potential Clinical Utility. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2016) 7,140.

43. Janik M. E., Belkot K., Przybylo M.: Is oestrogen an important player in melanoma progression? *Contemp Oncol (Pozn)*. (2014)18(5),302-6.
44. Bardin A., Boule N., Lazennec G. és mtsai.: Loss of ERbeta expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression. *Endocr Relat Cancer*. (2004) 11(3),537-51.
45. Helguero L. A., Faulds M. H., Gustafsson J. A. és mtsai.: Estrogen receptors alfa (ERalpha) and beta (ERbeta) differentially regulate proliferation and apoptosis of the normal murine mammary epithelial cell line HC11. *Oncogene*. (2005) 24(44),6605-16.
46. Meyskens F. L., Jr., Voakes J. B.: Tamoxifen in metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rep*. (1980) 64(1),171-3.
47. Creagan E. T., Ingle J. N., Green S. J. és mtsai.: Phase II study of tamoxifen in patients with disseminated malignant melanoma. *Cancer Treat Rep*. (1980) 64(2-3),199-201.
48. Mirimanoff R. O., Wagenknecht L., Hunziker N.: Long-term complete remission of malignant melanoma with tamoxifen. *Lancet*. (1981) 1(8234),1368-9.
49. McClay E. F., Mastrangelo M. J., Berd D. és mtsai.: Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: experience with three consecutive trials. *Int J Cancer*. (1992) 50(4),553-6.
50. Crowell E. B., Jr., Higa G. M.: The chemohormonal therapy of metastatic melanoma: possible benefit of tamoxifen. *W V Med J*. (1993) 89(6),233-5.
51. Beguerie J. R., Xingzhong J., Valdez R. P.: Tamoxifen vs. non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: a meta-analysis. *Int J Dermatol*. (2010) 49(10),1194-202.
52. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. J. és mtsai.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. (2009) 27(36),6199-206.
53. Peccatori F. A., Azim H. A., Jr., Orecchia R. és mtsai.: Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. (2013) 24 Suppl 6,vi160-70.
54. Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H. J. és mtsai.: Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. (2010) 21 Suppl 5,v266-73.
55. Wang P. I., Chong S. T., Kielar A. Z. és mtsai.: Imaging of pregnant and lactating patients: part 2, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol*. (2012) 198(4),785-92.
56. Crisan D., Treiber N., Kull T. és mtsai.: Surgical treatment of melanoma in pregnancy: a practical guideline. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2016)14(6),585-93.
57. Schwartz J. L., Mozurkewich E. L., Johnson T. M.: Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer*. (2003) 97(9),2130-3.
58. Andtbacka R. H., Donaldson M. R., Bowles T. L. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. (2013) 20(2),689-96.
59. Maleka A., Enblad G., Sjors G. és mtsai.: Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol*. (2013) 31(11),e192-3.
60. Grunewald S., Jank A.: New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2015)13(4),277-89; quiz 90.
61. Hauschild A., Gogas H., Tarhini A. és mtsai.: Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer*. (2008)112(5),982-94.
62. Basta P., Bak A., Roszkowski K.: Cancer treatment in pregnant women. *Contemp Oncol (Pozn)*. (2015) 19(5),354-60.
63. Brady M. S., Noce N. S.: Pregnancy is Not Detrimental to the Melanoma Patient with Clinically Localized Disease. *J Clin Aesthet Dermatol*. (2010) 3(3),22-8.
64. Driscoll M. S., Grant-Kels J. M.: Hormones, nevi, and melanoma: an approach to the patient. *J Am Acad Dermatol*. (2007) 57(6),919-31; quiz 32-6.

Érkezett: 2018. 03. 04.

Közlésre elfogadva: 2018. 03. 09.

Tapasztalataink célzott gyógyszeres kezelésekkel metasztatikus melanomában*

Single institute experience with targeted therapies in metastatic melanoma*

POZSGAI MELÁNIA DR.¹, OLÁH PÉTER¹, BATTYÁNI ZITA DR.²,
KÁDÁR ZSOLT DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár²

ÖSSZEFOGLALÁS

A molekuláris genetika és az immunológia fejlődésének következtében forradalmi változás következett be az előrehaladott melanoma terápiájában. A megfelelő kezelés kiválasztása során számos szempontot kell figyelembe venni, ez sokszor nagy kihívást jelent az onkológusok számára.

Napjainkban egyre több klinikai vizsgálat irányul a különböző klinikai tényezők elemzésére amelyek előre jelezhetik, mely esetekben várható hosszútávú tünetmentesség, és melyeknél számíthatunk gyors progresszióra. Metasztatikus melanoma esetében továbbra sem ismert olyan biomarker amely alkalmas lenne a célzott terápiára megfelelő betegpopuláció kiválasztására. 2013.07.01 és 2017.08.31. között klinikánkon összesen 28 BRAF pozitív metasztatikus melanomában szenvedő betegünk részesült mono-, vagy kombinált célzott BRAF inhibitor kezelésben. A medián utánkövetési idő vemurafenib+cobimetinib kezelés esetében 17,6 hónap, dabrafenib+trametinibnél 7 hónapra tehető, a medián progressziómentes-, és teljes túlélést nem értük el. Az utánkövetési idő alatt 25%-ban (7/28) észleltünk progressziót. Kezelés előtti normál LDH, valamint 3-nál kevesebb szervi érintettség esetén a progressziómentes túlélés kedvezőbb volt, mint 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén. Emelkedett LDH esetén a medián utánkövetési idő csupán 3 hónap volt. Eredményeink az irodalomban leírtakkal korrelálva alátámasztják, hogy a target kezelés bevezetése előtt mért magas LDH szint és a több szervet érintő metasztázis rossz prognózist jelent.

Kulcsszavak:
melanoma – célzott kezelés
– BRAF inhibitor – MEK inhibitor

SUMMARY

The improvement of molecular genetics and immunology has brought revolutionary changes in the therapy of advanced melanoma. Several aspects need to be considered when choosing the optimal treatment, which may confront oncologists with severe difficulties.

Nowadays increasing number of clinical trials tend to analyse the clinicopathologic features predicting longer progression free and overall survival. However, in case of metastatic melanomas there are no biomarkers available to assist the selection of patients for targeted therapies. Between July 2013 and August 2017 28 BRAF positive patients with advanced melanoma were treated with targeted mono-, or combined therapy at our department. The median follow up time was 17.6 months in case of vemurafenib+cobimetinib therapy, and 7 months in dabrafenib+trametinib, median progression free-, and overall survival was not reached. During the total follow-up, progression occurred in 25% (7/28) of the cases. Patients with normal lactate dehydrogenase (LDH) level and fewer than three organ sites metastases had a favourable outcome compared to those who had three or more organ sites affected and normal LDH concentration. Patients with elevated LDH concentration had only an average 3 months of survival. Our results confirmed that elevated LDH level at baseline and metastases to 3 or more organs are associated with worse prognosis, during targeted treatment of metastatic melanoma.

Key words:
melanoma – targeted therapy
– BRAF inhibitor – MEK inhibitor

A melanoma egyre növekvő incidenciája ellenére a betegség metasztatikus stádiumában évtizedekig nem állt rendelkezésre túlélést meghosszabbító terápia. Az utóbbi két év-

tizedben a melanoma genetikájának és az immunszabályozás mechanizmusainak megismerése célzott és immunterápiák fejlesztését eredményezte (1, 2).

Levelező szerző: Pozsgai Melánia dr.

e-mail: melani.pozsgai@gmail.com

*A Roche (Magyarország) Kft. és az MDT 2017. évi pályázatának nyertes közleménye

A melanoma molekuláris hátterének feltérképezésekor a sejten belüli jelátviteli utak különböző pontjain fedeztek fel mutációkat. A legfontosabb a RAS-RAF-MEK-ERK útvonal, melyben a BRAF V600 mutáció megismerése nagy előrelépést jelentett a célzott kezelés bevezetésében (3). A BRAF V600E aktiváló mutációja a leggyakoribb, a patogenezisben alapvetően fontos szerepet betöltő „driver” mutáció, mely a melanomák 40-60%-ában mutatható ki (4, 5).

2011-ben az FDA befogadta az első, célzott terápiás szert a BRAF V600-mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metastatikus melanoma kezelésében (6). Elsőként a BRAF-gát-

ló vemurafenib bizonyította, hogy a target terápia felülmúlja a korábban alkalmazott DTIC-alapú citosztatikus kezeléseket, melyet a BRIM-3 vizsgálat eredményei is megerősítettek. A válaszadási ráta 5% volt a dacarbazinnal kezelt csoportban, míg 48% a vemurafenibbel kezelt eseteknél. A medián teljes túlélés 10 hónap volt a dacarbazinnal kezelt csoportban, vemurafenib esetében 13 hónap, míg a progressziómentes túlélés 1,6 hónap volt, a vemurafenibnél mért 5,3 hónaphoz képest (7). 2013-ban egy újabb BRAF inhibitor a dabrafenib került befogadásra, a hatásosságát tesztelő klinikai vizsgálatok a vemurafenibbel szinte megegyező eredményeket igazoltak (8).

Klinikopatológiai tényezők	Vemurafenib n=3 Vemurafenib+Cobimetinib n=10		Dabrafenib n=2 Dabrafenib+Trametinib n=13		Összesen n=28	Progresszió n=7
	Összes eset: n=13	Progresszió n=4	Összes eset n=15	Progresszió =3		
férfi	7	2	9	1	16	3
nő	6	2	6	2	12	4
BRAF V600E	12	3	12	2	24	5
BRAF V600K	1	1	3	1	4	2
LDH= normál	11	2	12	1	23	3
LDH= magas	2	2	3	2	5 (18%)	4 (57%)
ECOG: 0	12	2	6	0	18	2
ECOG: 1	2	2	7	2	9	4
ECOG: 2	0	0	1	1	1	1
Stádium:						
IIC	2	0	1	0	3	0
M1a	2	0	3	0	5	0
M1b	1	0	2	0	3	0
M1c	8	4	9	3	17	7 (100%)
Előtte mono-BRAF terápia	6	1	3	1	9	2
Előtte kemoterápia	4	1	3	1	7	2
Előtte immunterápia	1	1	0	0	1	1
Áttétes szervek száma:						
1	5	0	2	0	7	0
2	4	0	7	2	11	2
3	3	3	3	0	6	3
>3	1	1	3	1	4	2
agyi áttét:	2	1	5	3	7	4
máj áttét:	0		3	1	3	1
Halál:	4	4	3	3	7	7

1. táblázat

A teljes betegpopuláció klinikopatológiai, demográfiai adatai

Rövidesen ismertté vált, hogy a daganatsejtek egy bizonyos idő (általában 6-9 hónap) után rezisztenssé válnak a BRAF-gátlókra, és a betegség kiújul (9, 10). A korai rezisztencia kivédésére MEK-gátló kezelés került bevezetésre (11, 12). Fázis-3-mas (CoBRIM, COMBI-d;-v) célzott kombinációs klinikai vizsgálatok szignifikánsan hosszabb medián teljes-, és progressziómentes túlélést írtak le a kombinációs karon a monoterápiával elért eredményekkel szemben. Vemurafenib+cobimetinib (V+C) kombináció esetében a progressziómentes túlélés 12,3 hónap, míg vemurafenib monoterápia esetében ez 7,2 hó volt. A teljes túlélés (OS) 22,3 hó és 17,4 hó-ra tehető (13). Hasonló eredmények igazolódtak dabrafenib+trametinib (D+T) kezeléssel is, itt PFS: 11,4 hó, OS 25,1 hó volt (14).

A megfelelő terápiás terv megválasztása nem minden esetben egyértelmű. Míg BRAF pozitívítás, nagy tumortömeg, gyors progresszió esetén a kombinált célzott kezelés az elsőként választandó terápia, addig kis tumortömegű BRAF pozitív esetekben az első vonalbeli kezelési modalitás még nem került egyértelműen meghatározásra (15). A terápia megválasztásakor a következő klinikai tényezők figyelembe vétele szükséges: az áttétek lokalizációja, száma, össz-tumor méret, BRAF státusz, beteg általános állapota, LDH szint, agyi metasztázis jelenléte, valamint a társbetegségek (16). Jelenleg is számos alapkutató és klinikai vizsgálat van folyamatban, melyek olyan biomarkerek és klinikopatológiai faktorok felderítését végzik, melyek előre jelezhetik a terápiás sikert az egyes betegeknél (17). Georgina Long és munkatársai dabrafenib+trametinib kombinált kezelésben részesült betegek adatait elemezve alátámasztották, hogy jelentős különbség várható az esetek kórlefolrásában a normál LDH-

értékkel bíró, legfeljebb két szervet érintő áttétképződést mutató betegek, illetve a magas kezdeti LDH szint esetében, ahol szignifikánsan rosszabb a prognózis (18).

Retrospektív vizsgálatunk célja volt, hogy klinikánkon 2013-2017 között mono-, vagy kombinált target kezelésben részesülő metasztatikus melanómában szenvedő betegeink adatainak áttekintése és a jelenleg ismert, a várható klinikai választ befolyásoló klinikai paraméterek (kiinduló LDH szint, áttétes szervek száma) elemzése a betegek túlélésében.

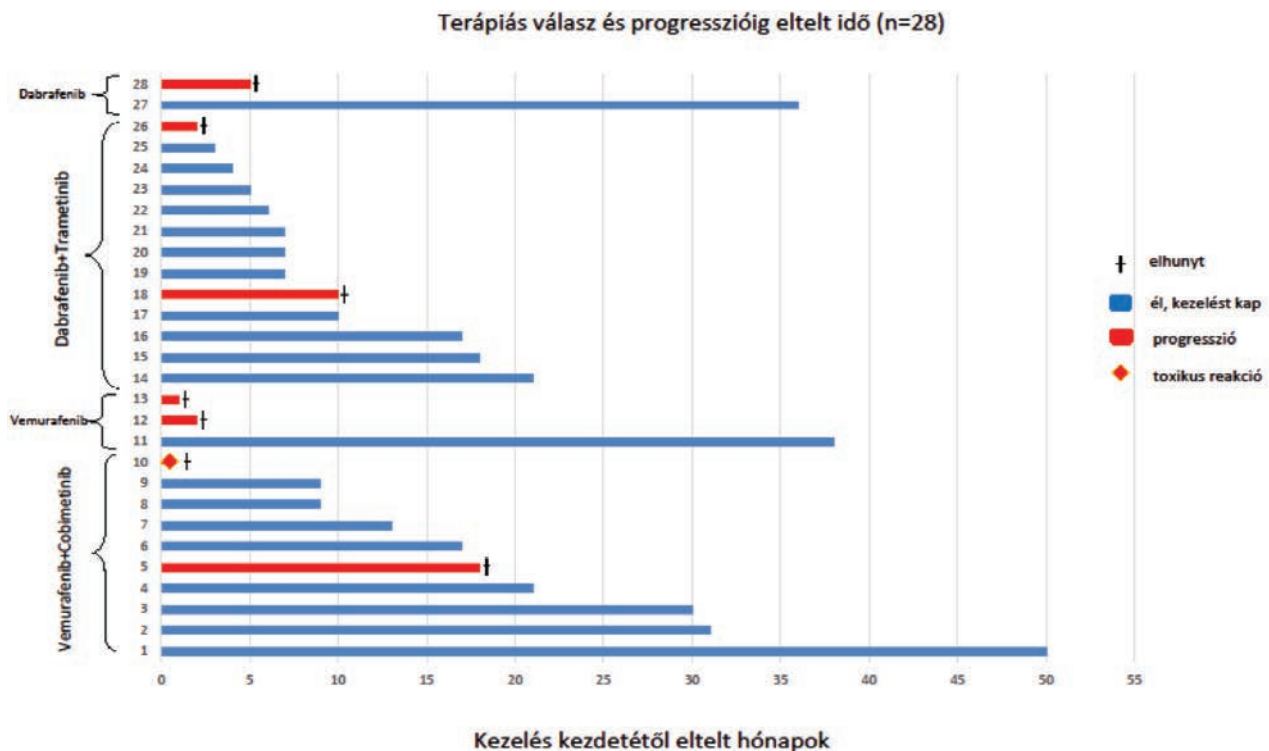
Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatunk során elemeztük a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikáján valamint a Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztályán 2013. 07. 01. és 2017. 08. 31. között minden BRAF pozitív, metasztatikus melanómában szenvedő, mono-, vagy kombinált target kezelésben részesülő betegeink adatait.

A betegek a BRAF inhibitor kezelést OEP finanszírozott egyedi méltányosság keretében és/vagy tételes elszámolási formában kapták. Mindkét kombinációs terápiában a MEK inhibitor a gyártó cégek (Roche, Novartis) biztosították hozzáférési program keretében. A gyógyszer-adagolás az alkalmazási előíratnak megfelelően történt (19). A mellékhatások értékeléséhez a CTCA 4.03 verziót alkalmaztuk.

Tanulmányunkban minden esetenél vizsgáltuk a BRAF státuszt, a BRAF mutáció típusát, a stádiumot, a kiindulási LDH szintet, ECOG státuszt, az áttétes szervek számát, a korábbi kezeléseket, a terápiás választ, a target terápia mellett jelentkező mellékhatásokat, valamint a progresszió idejét. A három havonta végzett staging vizsgálatok alapján a tumorválaszt RECIST 1.1 kritériumrendszer szerint értékeltük.

Meghatároztuk a medián utánkövetési időt, a progressziómentes túlélési időt. Továbbá külön csoportokban is értékeltük a progressziómentes túlélést a normál LDH esetén és 3-nál kevesebb vagy több szervi áttétet adó esetekben, illetve magas LDH esetében is. A rövid medián követési idő miatt a teljes túlélést nem volt lehetőségünk meghatározni.



1. ábra

Terápiás válasz és a progresszióig eltelt idő hónapokban, terápiás csoportonként

A túlélési görbéket Kaplan Meier módszer használatával, Graphpad prism software segítségével készítettük asszimétrikus konfidencia intervallumot használva. A medián túlélési időt az eltelt idő felének tekintettük, mialatt a túlélési arány 50% volt. A szignifikancia határértékének $p < 0,001$ -et tekintettük.

Eredmények

2013. 07. 01. és 2017. 08. 31. között összesen 28 BRAF pozitív metasztatikus melanómában szenvedő betegünk részesült mono-, vagy kombinált célzott kezelésben.

A 28 esetből 3-nál vemurafenib monoterápiát, 10-nél V+C kombinált kezelést alkalmaztunk, 2 esetben dabrafenib monoterápiát, 13 esetben pedig D+T kombináció került bevezetésre.

Az esetek túlnyomó részében (24/28) BRAF V600E mutáció igazolódott, míg BRAF V600K mutációt 4 esetben észleltünk. Hasonlóan magas esetszámban (23/28) a kezelést megelőzően normális szérumszintű LDH szintet észleltünk. Összesen 5 esetben találtunk emelkedett szérumszintű LDH szintet a célzott terápia bevezetése előtt, ebből 2 esetben haladta meg a normális szint 2-szeresét.

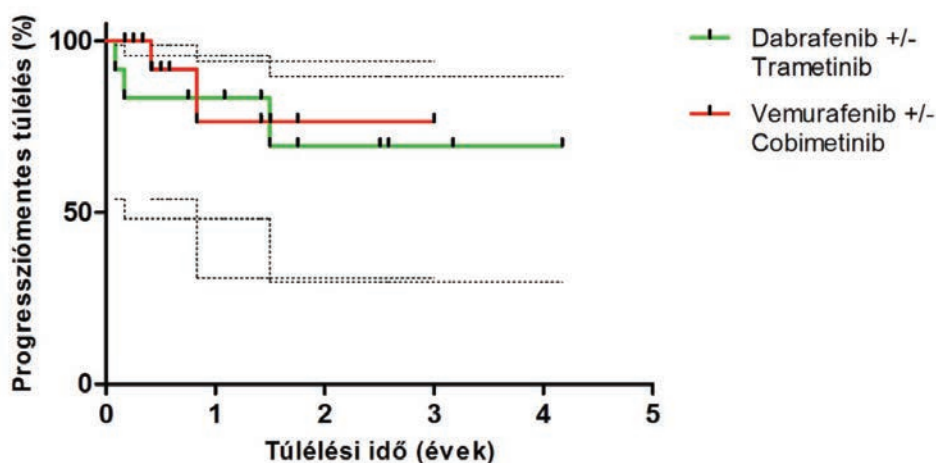
A terápia kezdetén az esetek 64%-a (18/28) ECOG 0 státuszú volt, ECOG 1 kilenc esetben, ECOG 2 egy esetben fordult elő. A betegség stádiumát tekintve 11%-ban (3/28) IIIc míg az esetek jelentős részében, 89%-ban (25/28) IV-es stádium (M1a: 5; M1b: 3) ezen belül is nagy számban, 17 esetben M1c stádium igazolódott. Az esetek 39%-ában (11/28) két szervi áttét volt megfigyelhető, 7 esetben egy, 6 esetben három, míg 4 esetben háromnál több szerv volt érintett. Összesen 7 betegnél (25%) fordult elő agyi áttét, míg máj áttét csupán 3 esetben igazolódott, ez utóbbi esetekben a betegnek több mint 3 szervben volt áttét. Észlelésünk során 7 betegünk hunyt el. 21 betegünk jelenleg is célzott kezelést kap. A betegpopulációt az 1. táblázat szemlélteti.

V+C (n=13) kezelés esetében 17,6 hónapos medián utánkövetési idő mellett 69%-os betegség kontroll rátát (DCR), 61%-os objektív válaszadási rátát (ORR), 15% komplett remissziót (CR), 46% parciális remissziót (PR), 8%-ban stabil betegséget (SD), 31%-ban progressziót (PD) találtunk. Az

1-, és 2 éves PFS 76,38% (2. ábra). D+T (n=15) kezelésnél a medián utánkövetési idő 7 hónap volt, DCR:79,9%, ORR: 53,3%; CR 6,6%, PR 46,7 %, SD 26,6%, PD 20%. Az 1 éves PFS 83,3%, a 2 éves PFS 69,44%-ra tehető (2. ábra). A medián PFS-t és OS-t az értékelés időpontjában nem értük el egyik kombinációs kezelésnél sem.

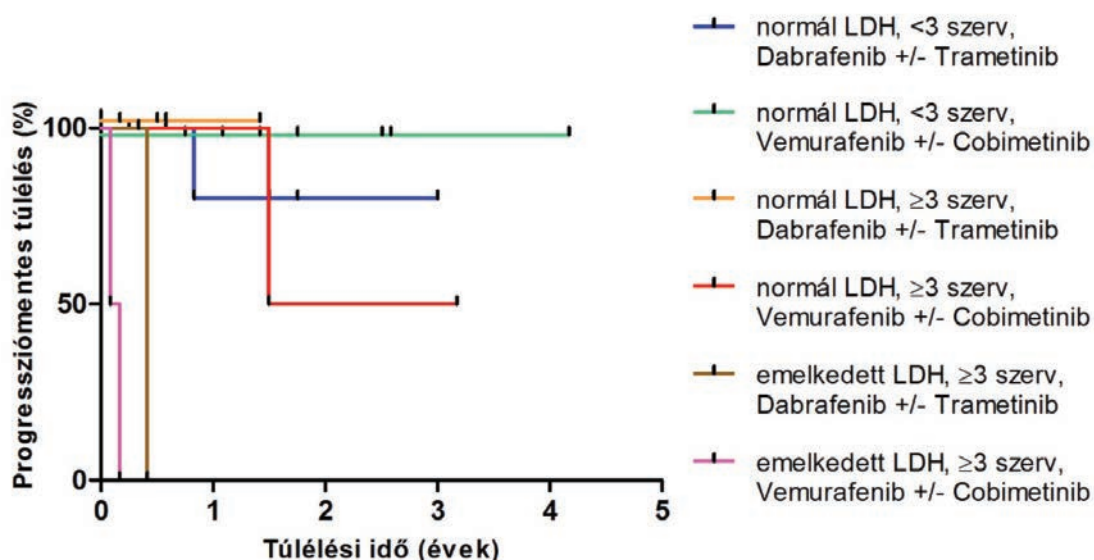
Az utánkövetési idő alatt a betegek 25%-nál (7/28) észleltünk progressziót. A progresszió átlagosan 7,2 hónap után következett be (1-18 hónap) (1. ábra). Ezen eseteink közül 5 betegnél V600E, míg 2-nél V600K mutáció igazolódott. Az 7 esetből 3 monoterápiát (1 dabrafenib, 2 vemurafenib) 2-2 esetben V+C, illetve D+T kombinált kezelésben részesültek. A célzott terápia előtt mért LDH szint 4 esetben bizonyult a normál értéknél magasabbnak, ezekből egy esetben haladta meg a normális szint 3x-osát. Mind az 7 beteg M1c stádiumú. ECOG 0 státuszt 2 esetben, ECOG 1-et négy esetben és ECOG 2-öt egy esetben észleltünk. Az áttétes szervek számát tekintve 80%-ban 3 vagy több szerv volt érintett (3 esetben 3 szerv, 2 esetben 3-nál több szerv), két esetben 2 szerv. A progresszió esetében több mint felénél (4/7) agyi áttét volt jelen (1. táblázat). Három esetben sztereotaxia és teljes agyi besugárzásban (WBRT) egyaránt részesültek, míg egy esetben csak WBRT történt.

Megvizsgáltuk a progressziómentes túlélést a normál LDH szint esetében a 3-nál kevesebb vagy 3-nál több szervi áttéttel rendelkező, illetve a magas LDH szinttel rendelkező betegek esetében is. V+C kezelésnél normál LDH esetén 3-nál kevesebb szervi érintettség mellett a betegek 100%-a élt a második évben (a medián utánkövetési idő 19 hónap volt), míg a 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén a 2. évben a betegeknek csak 50%-a élt (28 hónapos medián utánkövetési idő). Emelkedett kiindulási LDH és 3 vagy annál több szervi érintettség esetén a medián utánkövetési idő mindössze 1,5 hónap volt, a betegek nem éltek meg az első évet. Emelkedett LDH és kevesebb mint három szervi érintettség mellett csoportban eset nem fordult elő (3. ábra). D+T terápia esetében hasonló eredményeket tapasztaltunk, normál LDH esetén 3-nál kevesebb szervi érintettség mellett a betegek jelentős százaléka (80%) élt a második évben (a medián utánkövetési idő 10 hónap volt), míg a 3 vagy ennél több szer-



2. ábra

Célzott gyógyszeres kezelések progressziómentes túlélése 95%-os asszimétrikus konfidencia intervallumokkal



3. ábra

Progressziómentes túlélés évenkénti eloszlása kombinált kezelés fajtája alapján kezdeti LDH érték, érintett szervek száma alapján csoportosítva

vi érintettség esetén az első év végén a betegek 100%-a életben volt, de a 6,5 hónap medián utánkövetési idő miatt a progressziómentes túlélést a második évben meghatározni nem tudtuk. Emelkedett kiindulási LDH és 3 vagy annál több szervi érintettség esetén 4,5 hónap volt a medián utánkövetési idő, a betegek ebben a csoportban nem éltek meg az első évet. Emelkedett LDH érték és 3-nál kevesebb áttét egy beteg esetében igazolódott, a beteg a terápia bevezetését követően 3 hónappal elhunyt, statisztikai számítás nem történt (3. ábra).

Mellékhatásokat az esetek 93%-ában (26/28) észleltünk. Grade 3-4 reakció 5 esetben volt megfigyelhető, melyből 4 esetben trametinib leállításra került (2. táblázat). Egy esetben súlyos DRESS-szindróma szerű állapot miatt a V+C ke-

zelést leállítottuk, majd a tünetek remisszióját követően dabrafenib monoterápia került bevezetésre. Grade 3-4 mellékhatások közül pulmonalis embolia, agyi metasztázis bevezése, hasmenés, pancytopenia emelendőek ki.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban klinikánkon metasztatikus melanoma miatt target terápiaiban részesülő betegeinknek az adatait dolgoztuk fel, értékelve a terápiára adott válaszokat. A két kombinációs kezelés objektív válaszadási rátája 53-61 % volt, melyek elmaradnak a nagy klinikai vizsgálatok eredményeitől (68-71%).

Vemurafenib+/-Cobimetinib n=13	Dabrafenib+/-Trametinib n=15
folliculáris hyperkeratozis 8/13	hyperkeratotikus vagy acneiform képletek 8/15
hajhullás, hajgöndörödés 3/13	acantholyticus dyskeratosis 1/15
hányinger, hányás 3/13	keratoacanthoma, planocellularis carcinoma 3/15
hyperkeratotikus képletek, cornu cutaneum 3/13	láz 4/15
fényérzékenység 4/13	viszketés: 3/13
EF csökkenés, QT nyúlás 4/13	húgyuti infekció 1/15
neutropénia 2/13	EF csökkenés 1/15
CK emelkedés 1/13	thrombocytopenia 1/15
retina infarktus 1/13	hasmenés 1/15 (Grade 3)
maculo-papulosus exanthema 1/13	pancytopenia 1/15 (Grade 3)
DRESS like syndrome, cardiotoxicitás 1/13 (Grade 4)	pulmonalis embolia, agyi áttét bevezése 2/15 (Grade3)

2. táblázat

Melanoma malignum, célzott gyógyszeres kezelése során észlelt mellékhatások terápiás csoportonként

Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan biomarker amely széles körben használható lenne annak meghatározására, hogy melyik betegpopulációnak származik a legnagyobb előnye a célzott terápiából. A magas LDH szint fontos prognosztikai szerepe előrehaladott melanómában jól ismert. A terápia kezdetén normális szérumszintű LDH esetén a betegek kétszer annyi esélye van a 3 éves túlélésre (48-56%), mint magas LDH szint esetén (20-25%) (20). Target terápiában részesülő betegeink áttekintése során megfigyelhető volt, hogy progresszió esetek (n=7) közel 60%-ban (4/7) találtunk emelkedett LDH szintet, míg az összes esetet tekintve ez az érték csak 18%-ra (5/28) tehető. Összesen két esetben észleltünk 3-szoros LDH szintet, egy esetben a progresszió 2 hónap után következett be, majd a beteg elhunyt, másik esetünkben jelenleg stabil betegség véleményezhető, továbbra is target (D+T) kezelésben részesül, az LDH szint 3 hónappal a terápia bevezetését követően normalizálódott. Progresszió esetében 5/7 betegnél három vagy több szerv áttéte volt megfigyelhető. A betegek több mint a felénél (4/7) agyi áttét is jelen volt, mely lokalizáció általában rosszabb prognózist jelent.

G. Long és munkatársai retrospektív módon értékelték 3 randomizált klinikai vizsgálat során dabrafenib+trametinib kombinált kezelésben részesült betegek klinikai adatait és kórfolyását. Közleményükben alátámasztják, hogy a várható kimenetel tekintetében jelentős különbség mutatkozik a normál LDH-értékkel bíró, legfeljebb két szervet érintő áttétképződést mutató betegek túlélésében, ahol a 2 éves OS 75%, PFS 46%-ra tehető, míg a három vagy annál több szervi érintettséggel járó kiterjedtebb betegség fennállásakor a 2 éves OS 55%, PFS 29%-ra csökken. A legkedvezőtlenebb túlélés az emelkedett szérumszintű LDH szint esetében igazolódott, ahol a 2 éves teljes túlélés csupán 7-32%, progressziómentes túlélés 2-18%-ra tehető (18). Ezen klinikai vizsgálatok 3 éves analízise, a kiinduló LDH és az áttétes szervek számának prediktív szerepét a teljes-, és progressziómentes túlélés meghatározásában megerősítette (21).

Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a progressziómentes túlélést a kezdeti normál, illetve magas LDH szint esetében mindkét terápiás csoportban hasonló eredményeket találtunk. Normál kezdeti LDH szint mellett 3-nál kevesebb szervi áttét esetén a betegek progressziómentes túlélése jelentősen jobb volt, mint a 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén a progressziómentes túlélés. Emelkedett kezdeti LDH és 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén a normál LDH értékekkel összevetve, szignifikáns különbség volt látható a túlélésben (3. ábra). Kezdeti emelkedett LDH szint és 3-nál kevesebb szervi érintettség egy esetben fordult elő, ezért túlélési statisztika nem volt végezhető, a beteg a kezelés harmadik hónapjában elhunyt. A rövid követési idő miatt egyik kombinációs terápiánál sem tudtunk medián teljes-, és medián progressziómentes túlélést meghatározni. V+C esetében a 17.6 hónapos medián után követési időnél a medián PFS-t még nem értük el, vagyis az irodalmi adatok alapján a vemurafenibbel elérhető közel 7 hónapos medián PFS-t meghaladtuk (13). D+T esetében a medián utánkövetési időnk még csak 7 hónap, így részletesebb elemzéshez további utánkövetés szükséges.

Vizsgálati eredményeink csak korlátozottan értékelhetőek az alacsony esetszám és a rövid utánkövetési idő miatt. Befolyásolhatta eredményeinket továbbá, hogy 2017 februárig betegeink célzott kezeléshez csak egyedi méltányossági kérelem elbírálását követően juthattak, valamint a kombinált target kezelésben részesülő esetek egy részénél kezdetben BRAF monoterápia lett bevezetve.

Eredményeink a fent említett irodalmi adatoknak megfelelően alátámasztják a célzott kombinációs kezelés hatékonyságát, valamint azt, hogy a target kezelés bevezetése előtt mért magas LDH szint és a 3 vagy 3-nál több szervi érintettség rossz prognózist jelent.

IRODALOM

1. Garbe C., Peris K., Hauschild A és mtsai.: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer. (2016) 63, 201-217.
2. Liszjak G.: Vemurafenib (Zelboraf) a melanóma terápiájában. Magy Onkol. (2016) 60, 11-1.
3. Kolch W.: Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. Biochem J. (2000) 351, 289-305.
4. Bastian B. C.: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Annu Rev Pathol. (2014) 9, 239-271.
5. Wan P. T., Garnett M. J., Roe S. M. és mtsai.: Mechanisms of activation of the RAF/ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. (2004) 116, 855-867.
6. Kim G., McKee A. E., Ning Y. M. és mtsai.: FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation. Clin Cancer Res. (2014) 20(19), 4994-5000.
7. Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. és mtsai.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. (2011) 364, 2507-2516.
8. Hauschild A., Grob J. J., Demidov L. V. és mtsai.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. (2012) 380, 358-365.
9. Nazarian R., Shi H., Wang Q. és mtsai.: Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature (2010) 468, 973-977.
10. Su F., Viros A., Milagre C. és mtsai.: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med. (2012) 366, 207-215.
11. Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. (2014), 371, 1877-1888.
12. Flaherty K. T., Robert C., Hersey P. és mtsai.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. (2012) 367, 107-114.
13. Ascierto P. A., McArthur G. A., Dréno B. és mtsai.: Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. (2016) 17(9), 1248-1260.
14. Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. (2015) 386, 444-451.
15. Simeone E., Grimaldi A. M., Festino L. és mtsai.: Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma. A New Standard of Care. BioDrugs. (2017) 31, 51-61.
16. Grob J. J., Long G. V., Schadendorf D. és mtsai.: Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. Lancet Oncol. (2015) 16, 522-526.
17. Long G. V., Flaherty K., Stroyakovskiy D. és mtsai.: Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with me-

- tastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann of Oncol.* (2017) 28,1631–1639.
18. Long G. V., Grob J. J., Nathan P. és mtsai.: Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* (2016) 17, 1743–1754.
19. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/.../anx_135750_hu.pdf
20. Queirolo P., Spagnolo F.: BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* (2017) 36, 35-42.
21. Schadendorf D., Long G. V., Stroiakovski D. és mtsai.: Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* (2017) 82, 45-55.
- Érkezett: 2018. 01. 31.
Közlésre elfogadva: 2018. 02. 06.

A Nékám Alapítvány 2017. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése.

2017. évben a Bőrklubon betegellátáshoz szükséges orvosi műszereket, sebészi eszközöket, reagenseket, a bőronkológiai osztályra elszívó berendezést biztosítottunk. Bőrgyógyászati rendezvényeket, továbbképzéseket, előadásokat, kutatómunkát támogattunk. Országos hatáskörű allergológiai továbbképzést szerveztünk, betegedukációs programot támogattunk. Az anonyim "tiniszex.hu" és "biztonságosszex.hu" honlapokat működtettük.

2017. évi eredmény (adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele: 12305

Összes közhasznú tevékenység ráfordításai: 10354

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

Az Alapítvány Kuratóriuma

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

Az Alapítvány a befolyt összeget (2017. évben **139.881 Ft**, amely a 2016. évi SZJA 1%-a) az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordította:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenység feltételeinek javítására
- a Bőrklub ingó és ingatlan eszközállományának felújítására, modernizálására
- a betegellátás korszerűsítésére, minőségének javítására
- új kezelési módok bevezetésére, ill. az ehhez szükséges technikai feltételek megteremtésére

Az Alapítvány kuratóriuma

Útmutató szerzőinknek a *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe* írott közleményekhez

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

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

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

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

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárásnak 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, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Ha a word fájlban küldött kéziratban alkalmazzák a dőlt betűs és a félkövér kiemeléseket, a külön jelölés nem szükséges. Az apró betűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

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

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

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

Hivatkozásminták:

1. *Folyóirat:*

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

2. *Könyv:*

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

3. *Internetes megjelenés:*

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

A táblázatokat, ábrákat külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és **külön JPG fájl** formátumban is kérjük megküldeni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közzlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közzlése 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.

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 2018

26. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie

Rendezvény időpontja: 2018.07.24-28.
Helyszín: München
Információ: www.fortbildungswoche.de

ASPCR – SLCD 2018

Rendezvény időpontja: 2018.08.15-18.
Helyszín: Sri Lanka, Colombo, The Kingsbury
Információ: <https://www.aspcr2018.org/>

WCCS 2018 – 17th World Congress on Cancers of the Skin 2018

Rendezvény időpontja: 2018.08.15-18.
Helyszín: Sydney
Információ: <http://wccs2018.com/>

27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018.09.12.-16.
Helyszín: Párizs
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

28. Deutscher Hautkrebskongress

Rendezvény időpontja: 2018.09.13.-15.
Helyszín: Stuttgart
Információ: www.conventus.de

15. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie

Rendezvény időpontja: 2018.09.26.-28.
Helyszín: Osnabrück
Információ: <http://www.abd-tagung.de/site/kontakt.html>

ESDR FLA 2018 – Academy for Future Leaders in Dermatology

Rendezvény időpontja: 2018.10.03.-10.
Helyszín: Budapest
Információ: <http://www.esdr.org/educational-programs/future-leaders-academy/2018-future-leaders-academy>

A Magyar STI Társaság XXIII. Nagygyűlése XII. Venerológiai Továbbképző tanfolyama

Rendezvény időpontja: 2018.10.25-27.
Helyszín: Budapest, Hotel Hungária City Center
Információ: <http://www.convention.hu>

28th EADV Congress

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

Magyar Dermatológiai Társulat 91. Nagygyűlése – Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XVII. Dermato-Pharma Kiállítás

Rendezvény időpontja: 2018.11.29-12.01

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.convention.hu>

EADV Training courses for residents 2018

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

Dermatopathology

Rendezvény időpontja: 2018.07.02-06.
Helyszín: Genf

Laser Medicine

Rendezvény időpontja: 2018.08.16-18.
Helyszín: Genf

Acne & Rosacea

Rendezvény időpontja: 2018.08.24-25.
Helyszín: Budapest

Ethnic Skin & Hair

Rendezvény időpontja: 2018.09.28-29.
Helyszín: London

Hair & Scalp

Rendezvény időpontja: 2018.10.19-20.
Helyszín: Bologna

Skin Cancer

Rendezvény időpontja: 2018.11.09-11.
Helyszín: Trieszt

EADV Training courses for specialists 2018

Információ: <https://www.eadv.org/article/220>

Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2018.09.06-08.
Helyszín: Prága

The Art of Observation - Visual Literacy for Dermatologist

Rendezvény időpontja: 2018.09.06-08.
Helyszín: London

Ethnic Skin & Hair

Rendezvény időpontja: 2018.09.28-29.
Helyszín: London

Paediatric Dermatology

Rendezvény időpontja: 2018.10.05-06.
Helyszín: Lausanne

Hair & Scalp

Rendezvény időpontja: 2018.10.19-21.
Helyszín: Bologna