

B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

92. ÉVFOLYAM • 2016. • 2. SZÁM



**A Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi
Oktatókórház Bőrgyógyászati Osztályának jubileumi száma
Dr. Károlyi Zsuzsanna főorvosnő köszöntése**

37-100 • 2016. április – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

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.
Kobza Black Anikó dr.	Oláh Judit dr.
Daróczy Judit dr.	Podányi Beáta dr.
Dobozy Attila dr.	Remenyik Éva dr.
Farkas Beatrix dr.	Schneider Imre dr.
Gyulai Rolland dr.	Simon Miklós dr.
Holló Péter dr.	Somlai Beáta dr.
Horkay Irén dr.	Szegedi Andrea dr.
Horváth Attila dr.	Török László dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Livia dr.
Husz Sándor dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

92. évf. 2016. 2. szám

Nagy Gabriella dr.:

Dr. Károlyi Zsuzsánna főorvosnő köszöntése.....39

Nagy Gabriella dr., Tóth Ágnes dr., Károlyi Zsuzsánna dr.:

Állati szőrök okozta kontaktallergiák41

Sziray Ágnes dr., Károlyi Zsuzsánna dr.:

A szűrővizsgálatok és vakcináció jelentősége psoriasis biológiai válaszmódosító kezelése előtt48

Jakab Kinga dr., Károlyi Zsuzsánna dr., Nagy Gabriella dr.:

A Miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályán 2008-2015 között kezelt pemphigusos esetek elemzése.....57

Tóth Ágnes dr., Károlyi Zsuzsánna dr., Nagy Gabriella dr.:

Az elmúlt 5 év trendje a kontakt allergiák előfordulásában a Miskolci Semmelweis Kórház Allergológiai Szakrendelésének beteganyagában.....64

KAZUISZTIKA

Majoros Tibor dr., Károlyi Zsuzsánna dr., Takács István dr., Nagy Gabriella dr.:

Darázscsipés kapcsán diagnosztizált szisztémás mastocytosis esete.....70

Dózsa Anikó dr., Károlyi Zsuzsánna dr., Mórocz István dr.:

Sutton naevus utáni melanoma76

Paulenka Kinga dr., Dózsa Anikó dr., Mórocz István dr., Barna Tibor dr., Károlyi Zsuzsánna dr.:

Sister Mary Joseph csomó - colon adenocarcinoma metastasis a köldökben.....82

Irinyi Beatrix dr.:

Az azelainsav egy különleges sav.....85

Várkonyi Viktória dr.:

HPV vakcináció helye a condyloma acuminatum ellátásában és megelőzésében.....90

Könyvismertetés95

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamenyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

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:

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

CONTENTS

Vol. 92. N° 2. 2016.

<i>Gabriella Nagy:</i> Greeting of Dr. Károlyi Zsuzsánna	39
<i>Gabriella Nagy, Ágnes Tóth, Zsuzsánna Károlyi:</i> Animal hair caused contact allergy	41
<i>Ágnes Sziray, Zsuzsánna Károlyi:</i> The importance of screening and vaccination in patients with psoriasis prior to initiating biological therapy	48
<i>Kinga Jakab, Zsuzsánna Károlyi, Gabriella Nagy:</i> Pemphigus cases at the Department of Dermatology Semmelweis Hospital Miskolc between 2008-2015	57
<i>Ágnes Tóth, Zsuzsánna Károlyi, Gabriella Nagy:</i> The contact allergens' in the past five years among patients of the Allergology Department in the Semmelweis Hospital, Miskolc	64
CASE REPORT	
<i>Tibor Majoros, Zsuzsánna Károlyi, István Takács, Gabriella Nagy:</i> The case of systemic mastocytosis diagnosed in connection with wasp sting	70
<i>Anikó Dózsa, Zsuzsánna Károlyi, István Mórocz:</i> Sutton naevus like melanoma	76
<i>Kinga Paulenka, Anikó Dózsa, István Mórocz, Tibor Barna, Zsuzsánna Károlyi:</i> Sister Mary Joseph's node - Cutaneous metastasis of colon adenocarcinoma	82
<i>Beatrix Irinyi:</i> The azelaic acid is a special acid	85
<i>Viktória Várkonyi:</i> The role of HPV vaccination in management and prevention of condyloma	90
Book review	95

Dr. Károlyi Zsuzsanna főorvosnő köszöntése



Dr. Károlyi Zsuzsanna 1951. augusztus 13-án született Budapesten, Károli Gáspár leszármazottjának számító ősi, református családban, orvos dinasztia tagjaként. Gyermekkorának első éveit a fővárosban töltötte, 1956-ban a család Kazincbarcikára került, ahol édesapja a sebészet osztályvezető főorvosa lett, édesanyja tanítónőként dolgozott. Középiskolai tanulmányait helyben végezte, kezdetben nyelvtanárként készült, végül családi indíttatásra döntött úgy, hogy orvos lesz.

Orvosi diplomáját 1975-ben a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerezte. Végzés után a Miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályán helyezkedett el, bőrgyógyászati-venerológiai és kozmetológiai szakvizsgáját 1979-ben jeles eredménnyel tette le Debrecenben.

Kezdő orvosként *Balogh Miklós*, majd később *Molnár László* osztályvezető főorvosok mellett sajátította el és terjesztette ki szakmai ismereteit. Fiatal szakorvosként az Allergológiai Szakambulanciát vezette. Első klinikai kutatása a kozmetikumok irritatív és szenzibilizáló hatásának, fényvédő krémek faktorszámának vizsgálata volt. Ebben az időben kezdett foglalkozni fototerápiával is. Egyik első közleményében a szelektív fototerápia alkalmazásáról számolt be psoriasisban.

A 90-es évek elején a göttingeni Bőrklubban járt tanulmányúton, itt sajátította el a méh- és darázsérget elleni hiposzenzibilizálás módszerét, melyet – az országban az elsők között – osztályunkon is bevezetett.

Osztályvezető főorvosi kinevezését 1996. februárjában nyerte el. Jól felszerelt osztályt és egy aktív orvoscsapatot örökölt. Intenzív tudományos tevékenységbe kezdett, és hamarosan országos elismertséget vívott ki több területen

is. Elsődleges célja volt, hogy erősítse a kórházban a bőrgyógyászati szakma megbecsülését, presztízsét, szorosra vonja a kapcsolatot a társszakmákkal, különösen a belgyógyászattal. Ekkor a gyulladásozó bélbetegségek és a belsőszervi daganatok bőrtüneteivel kezdett behatóan foglalkozni. Az Orvosi Hetilapban megjelent, cutan paraneoplasziák témában írt munkája Markusovszky-díjat, a Hypertrichosis lanuginosa acquisita című közleménye a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Nívódíját nyerte el. 1999-ben Amszterdamban az Európai Bőrgyógyász Kongresszuson a „Gyulladásozó bélbetegségek bőrtünetei” című posztere szintén díjat nyert közel ezer poszter között. 1999-ben a Bőrgyógyászati Osztály a Semmelweis Kórházon belül új épületbe költözött. Az új helyen egy régi álmom vált valóra, bőrbetegségi műtő is létesült, így a bőrtumorkok diagnosztikáját és műtéti megoldását egy helyen tudták elvégezni, plasztikai sebész kollégák bevonásával. *Károlyi főorvosnő* a 2000-es évektől vezette be az onkodermatológiai szakrendelést, a melanomás betegek centralizált kezelését és gondozását. Dermatoszkópos ismereteit Münchenben, Nápolyban, Barcelonában és Bécsben különböző dermatoszkópos kurzusokon szerezte meg, illetve mélyítette el. A Pittsburgi Rákkutató Intézetben a melanoma interferon kezelését tanulmányozta. Mindig fogékony volt az új, modern diagnosztikai eljárásokra és technikai eszközökre, elsőként alkalmazott régióinkban – akkor még újdonságnak számító – dermlite-ot és videodermatoszkópot, mely a melanoma korai felismerésében nagy jelentőséggel bír.

A hajbetegségek diagnosztikájában bevezette a trichoszkópiát. Új terápiás eljárásaként meghonosította az osztályon a kriosebészetet. Bővítette az osztály fényterápiás

részlegét. Magyarországon a PUVA-fürdő kezelést osztályunkon alkalmazták először, ennek kapcsán a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében nívódíjat nyert közlemény született.

2008-ban a Miskolci Bőrgyógyászati Osztály akkreditációt nyert biológiai terápia alkalmazására psoriasis vulgarisban. Ettől az időtől érdeklődése a biológiai terápia bőrgyógyászati szövődményei felé irányult. Részben saját, részben gasztroenterológiai és reumatológiai kollaborációban szerzett tapasztalatairól számos hazai és nemzetközi fórumon, publikációkban számolt be. Ezen alapokon elindulva ma már az osztályon évente átlag 130-140 súlyos fokú psoriasis miatt gondozott beteg részesül biológiai terápiaiban.

Számos munkája jelezte jártasságát a bőrgyógyászati infektológia területén is, kollégáival mikológiai témában publikált cikkeket hazai, alpok-adriai és japán folyóiratokban. A cutan strongyloidiasis bőrtünetei német nyelvű előadása mellett az Orvosi Hetilapban, míg a *Mycobacterium marinum* infekciót a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében összefoglaló közleményben ismertette. Hazánkban osztályunkon alkalmaztak először szisztémás ivermectin kezelést terápia rezisztens scabiesben, erről írt cikküket szintén nívódíjjal jutalmazták. A bőrgyógyászati szakmán belül szerteágazó érdeklődését jelzi, hogy publikációi jelentek meg acné, ekzéma, kontaktallergia, alopecia, lymphoma témakörben egyaránt, foglalkozott az ún. aquatic dermatosisokkal, közelebbről a tűzkorall és medúzacsípés bőrtünetjeivel, keresztes vipera okozta bőrreakciókkal, terhességi dermatosisokkal, a tetoválás és piercing viselés bőrgyógyászati szövődményeivel, terhességi syphilissel is. Szerzőtársaival elsők között számoltak be az ACE-gátlók okozta Quincke-ödémáról az Orvosi Hetilapban.

Orvosi pályafutása alatt közel 400 tudományos előadást tartott, közel 100 közleménye jelent meg magyar, angol és német nyelven, melynek felében első szerző volt.

Egy könyvet szerkesztett „Az emésztőszervi betegségek bőrtünetei” címmel, mely 2008-ban a Medicina Könyvkiadó gondozásában jelent meg, négy könyvfejezetet írt, egy referáló folyóiratnak volt szerkesztője éveken át. Prágában, Firenzében, Barcelonában, Londonban, Párizsban, Amszterdamban, Isztambulban mutatott be poszter előadást. Összesen 6 alkalommal vett részt a müncheni Bőrklínika által szervezett német nyelvű továbbképző héten. Rendszeres látogatója az Amerikai és Európai Bőrgyógyász Társaság kongresszusainak.

2000 óta tagja a Magyar Dermatológus Társaság vezetőségének, a Bőrgyógyászati Szakmai Kollégiumnak, néhány éve annak Tanácsának. A szakfelügyeleti rendszer feloszlásáig megyei, illetve regionális bőrgyógyász szakfelügyelőként dolgozott, négy évig a Borsod-Megyei Orvosi Kamara Szakmai Bizottságának elnöke volt.

Magas színvonalú szakmai tevékenységét és tudományos munkásságát számos elismeréssel jutalmazták. Munkahelyén 2006-ban Semmelweis emléklappal tüntették ki, a kórház igazgatóságának falán elhelyezett márvány-

táblán őrzik nevét a kórház legkiválóbb orvosai között. Szintén ebben az évben az MDT Nagygyűlésén szakmai tevékenységének elismeréseként Kaposi Mór emlékéremmel jutalmazták.

A bőrgyógyászati osztályon eltöltött négy évtizede alatt 30 orvossal dolgozott együtt, vezetése alatt 15 orvos szerzett szakvizsgát, ebből 2 orvos második szakvizsgára tett szert.

„Nagyon sok áldozatot és lemondást követelő hivatás a miénk, ahol folyamatos önképzésre van szükség” – mondta gyakran *Károlyi főorvosnő*. Mindezek ellenére, aki mellette dolgozott, annak sosem tűnt úgy, hogy ez áldozat lett volna a számára. Szenvedélyesen kereste az újat és a folyamatos megújulás lehetőségét, szakmai útjairól mindig feltöltődve tért haza, ismereteit a gyakorlatban szinte azonnal kamatoztatta. Fáradhatatlanul és nagy teherbíró képességgel dolgozott a munkájának utolsó napjáig mind az osztály alapellátásában, mind vezetői és tudományos tevékenységét tekintve egyaránt. Szabadidejének nagy részét is a szakmája töltötte ki, hetente két alkalommal magánrendelésén fogadta betegeit. Munkájában elfáradva munkában pihent meg, legnagyobb szerelme, hobbija továbbra is szakmája, a dermatológia maradt.

Kimagasló szakmai tevékenysége mellett mindig igyekezett megtalálni az egyensúlyt munkája és családja között. Férjével, aki szintén orvos, belgyógyász-gasztroenterológus két fiú gyermeket neveltek, az idősebbik belgyógyász-aneszteziológus-kardiológus szakorvos, a Borsod-Megyei Kórház Kardiológiai Osztályának osztályvezető főorvosa, a fiatalabb Budapesten egészségügyi vonalon tevékenykedő közgazdász.

A kiegyensúlyozott családi háttér a dominánsan női kollektívából álló munkaközösség irányítására is kisugárzott. Rendkívüli empátiás készségének, objektív és optimista életszemléletének köszönhetően a szakmai támogatáson túl a személyes problémák megoldásában is mindig készségesen nyújtott segítséget.

Dr. Károlyi Zsuzsanna az elmúlt két évtized osztályvezető főorvosaként biztos szakmai tudásra alapozva, mély elkötelezettséggel alkotta meg a jelenleg országosan is elismert, magas színvonalú miskolci Bőrgyógyászati Osztály és a hozzá tartozó Bőrgyógyászati és Nemibeteg Gondozó Intézet működési egységét, ahol vezetése alatt a dermatológia szinte minden ágazatában jelentős fejlődést ért el. A magyar dermatológia kiemelkedő egyénisége, nemzetközileg is elismert szaktekintély. Eddigi sikeres életútját kemény, kitartó munkamorál, lényeglátó, objektív, de humánus, etikus és betegcentrikus gondolkodásmód jellemezte. Szakmai öröksége megtisztelő feladat, nagy felelősség, élete követésre méltó példa az utókor számára.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle jelen számában megjelent közleményeinkkel szeretnénk jelképesen köszönetet mondani áldozatkész munkájáért. Kívánunk jó egészséget, hosszú boldog nyugdíjas éveket és további sikereket szakmai tevékenysége során!

Dr. Nagy Gabriella
megbízott osztályvezető főorvos

Állati szőrök okozta kontaktallergiák

Animal hair caused contact allergy

NAGY GABRIELLA DR., TÓTH ÁGNES DR., KÁROLYI ZSUZSÁNNA DR.

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház
Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc

ÖSSZEFOGLALÁS

Az állati szőrök okozta allergiás rhinitis és asthma évtizedek óta növekvő egészségügyi problémát jelent az urbanizálódott országokban. Az utóbbi években extrém módon elterjedt a különböző hobbiállatok tartása, mely a beltéri allergének koncentrációjának jelentős emelkedéséhez, továbbá új, ritka vagy egzotikus fajokkal szembeni túlérzékenységhez vezetett. Az állatokkal való kontaktus kapcsán egyre többször észleljük korai vagy késői típusú allergiás bőrtünetek megjelenését is. Ennek diagnózisát a klasszikus bőrpróbák és *in vitro* vizsgálatok hivatottak alátámasztani, azonban ezek a módszerek számos hibával terhelték. Újabban a klinikai kutatásban már bevált komponens vagy allergén specifikus *in vitro* tesztek váltak hozzáférhetővé, melyek szenzitivitása nagyobb, a szenzibilizáció pontosabban diagnosztizálható és lehetőséget adnak a keresztallergiák vizsgálatára.

A rekombináns technikával előállított, standardizált allergének a közeli jövőben megteremthetik a lehetőségét a célzott allergénspecifikus immunterápiának is. A szerzők áttekintik az állati szőrök okozta kontaktallergiákkal kapcsolatos újabb kutatásokat, irodalmi áttekintést adnak az ezek alapján ismertté vált allergénekről és keresztallergiákról. Saját klinikai anyagukból származó három eset kapcsán bemutatják az állatszőr okozta kontaktallergiák diagnosztikai nehézségeit. Az irodalmi adatok alapján javasolják a rekombináns technikával előállított, standardizált allergénekkel végzett tesztek alkalmazását, hazai bevezetését.

Kulcsszavak:

állati szőr allergia - rekombináns allergének - keresztallergia

SUMMARY

Animal hair and dander caused allergic rhinitis and asthma have implied an increasing health problem in urbanized countries for decades. In recent years extreme habits of keeping pets led to an overwhelming allergen exposure in households and also to increasing hypersensitivity to novel rare or exotic animal fur. Skin contact with these species may provoke type I or type IV cutaneous hypersensitivity. Its diagnosis is based upon the classical skin tests and *in vitro* examinations but these techniques have certain limits. Recently the component or allergen specific *in vitro* tests were introduced into clinical practice, which proved to be exact in earlier research studies and were found to be more sensitive. The test more accurately proves hypersensitivity and feasible for detecting cross-allergies. These standardized allergens, synthesized with recombinant techniques, may also be appropriate for allergen specific immunotherapy in the future.

The authors give an overview upon the current publications on animal dander related contact allergy, summarize the known allergens and cross allergies of furry animals. They demonstrate the diagnostic problems in three of their clinical cases. In accordance with the literature they recommend the introduction of novel test methodology into practice in Hungary.

Key words:

animal hair allergy - recombinant allergens - cross-allergies

Az emberiség több ezer éve együtt él a háziállatokkal, mégis csak a XX. század második felétől, az urbanizáció felgyorsulásától jelentenek egyre nagyobb problémát az állati szőrök okozta allergiák.

A túlérzékenység következtében elsődlegesen légúti tünetek jelentkeznek, leggyakrabban rhinitis, rhinoconjunktivitis vagy aszmatikus panaszok. A megbetegedések szá-

ma gyorsan növekszik, ami komoly kihívást jelent az egészségügy számára. Az utóbbi néhány évtizedben a légúti betegségek mellett egyre gyakrabban számolnak be állati szőrök okozta korai és késői típusú kontaktallergiás bőrtünetekről is (1, 2). Ezeket kezdetben elsősorban állatgondozók és állategészségügyi dolgozók körében észlelték, mint foglalkozási betegséget. Később a hobbiállatok

elterjedésével a lakosság körében is egyre gyakrabban kerültek felismerésre. A szenzitizáltság nem jelent egyben betegséget is, az állati szőr ellen termelődött antitestek in vivo vagy in vitro eljárással tünetmentes egyének között is nagy számban kimutathatók.

Epidemiológia

A rhinoconjunctivitist és asthmát kiváltó leggyakoribb beltéri allergéneknek hosszú ideig a háziporatkát és a különböző penészgombafajokat tartották. A legfejlettebb államokban azonban már 10-15 éve megfigyelték, hogy ezek jelentősége csökken és helyüket a háziállat (elsősorban a macska) szőr okozta allergia veszi át. *Plaschke és munkatársai* skandináv populáción végzett, közel 2000 véletlenszerűen kiválasztott önkéntes bőrtesztjének és specifikus IgE-vizsgálatainak eredményét összegezve megállapították, hogy állati szőr érzékenységet jelző pozitív teszteredmények mellett sokkal gyakrabban észleltek valódi légúti allergiát, mint háziporatkát, vagy akár kültéri (pl. pollen) allergének tesztjeinél (3). Az előbbi esetekben a szenzibilizáció gyakrabban nyilvánul meg klinikai tünetekben is, tehát a tesztekkel kimutatható túlérzékenység ismeretében elvileg megbecsülhető a valódi szőralergiák száma. Felnőtt populáción végzett nagyobb felmérések alapján a macskaszőr szenzibilizáció a fejlett országokban 10-15%-ra tehető (4). Kevés adat áll rendelkezésre a kutyaszőrrel kapcsolatban, míg más házikedvenc fajokról inkább csak sporadikus közleményeket találunk.

A valódi allergiák pontos számának meghatározását nehezíti, hogy a szenzibilizált állapot nem jár feltétlenül klinikai tünetekkel is. Bár az IgE-mediálta folyamatokat sokáig a „minden vagy semmi elve alapján működőnek” tartották, újabban kérdések merülnek fel ezzel kapcsolatban. Angol szerzők 5 éves kor alatti gyerekeken végeztek megfigyeléseket, mely során a különböző beltéri allergének elleni specifikus IgE-szintek és a légúti tünetek/légzésfunkció összefüggéseit vizsgálták. Megállapították, hogy a klinikai tünetek nem dichotomikusan, hanem logaritmikusan korreláltak a specifikus IgE-szintekkel, annak emelkedésével gyakoribbá illetve súlyosabbá váltak, a légzésfunkciós paraméterek romlottak (5). Ebből következik, hogy az in vitro tesztekkel akkor tudnánk jól megjósolni a klinikai formában is megnyilvánuló allergiát, ha (standardizált antigének használata mellett) meg lehetne határozni azokat az IgE-titer értékeket, amely felett a tünetek már nagy valószínűséggel fennállnak.

További problémát jelent azonban, hogy egyes szenzibilizált egyének akár emelkedett IgE-szint mellett is tünetmentesek maradhatnak. E specifikus tolerancia pontos oka aktuálisan is intenzív kutatás tárgya. *Platts-Mills és munkatársai* macskaszőr expozíciónak kitett gyermekeken vizsgálták a macska major antigénjével (Fel d 1) szemben termelődött antitestek szintjét (6). Megállapították, hogy magasabb Fel d 1 koncentráció ellenére a szenzitizáció mértéke nem feltétlenül növekszik, ugyanakkor az antigénnel szemben magas titerű IgG és IgG4 izotípusokat tudtak kimutatni. Ugyanebből az intézetből nemrégiben publikáltak egy vizsgálatot, melyben macskaszőr expozíciónak koráb-

ban kitett, majd diákotthonban, allergénmentes környezetben tanuló gyermekek specifikus IgE, valamint Fel d 1 elleni IgG és IgG4 szintjét monitorizálták. Az in vitro vizsgálatokkal szenzibilizáltak kimutatott (spec. IgE pozitív) és a nem szenzibilizálódott csoportban is ugyanazt tapasztalták: a kezdeti magas, Fel d 1 elleni IgG és IgG4-szintek lecsökkentek az allergén expozíció megszűntével. Ugyanakkor a specifikus IgE-szint a vizsgált 8 hónap alatt változatlan maradt az egyébként tünetmentes diákokban (7). A megfigyelések arra engednek következtetni, hogy az IgG/IgG4 termelődése toleranciát eredményez a vizsgált embereknél. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a szenzibilizált egyéneknél számos tényező befolyásolja az allergiás tünetek kifejlődését, s egyelőre nem rendelkezünk olyan módszerrel, mellyel a manifeszt allergia előre megjósolható.

Ha az állati szőr allergiák előfordulása a populációban nem is állapítható meg pontosan, az esetek számának folyamatos emelkedése vitathatatlan.

A túlérzékenységi reakciók megszaporodása több tényezőre is visszavehető:

- a) Az állattartási szokások megváltozása.

A házikedvencként tartott kisállatok száma az utóbbi évtizedekben robbanásszerűen nőtt, továbbá a tradicionális kutya- és macskatartás mellett számos új faj is népszerűvé vált. Egy spanyol felmérés adatai alapján 2009-ben a spanyol háztartások 60%-ában volt valamilyen kedvtelésből tartott állat (46,7 millió lakos közül kutyát 5,5 millió, macskát 4,0 millió, madarat 7,0 millió, egyéb házikedvencet 6,5 millió embert tart) (8). Magyarországon a PetVet adatai alapján a regisztrált kutyák száma 2014-ben 3 millió volt (9,9 millió lakosra), ami az európai átlaghoz képest igen magas arány. Becslések alapján a macskatartók száma is körülbelül ugyanennyire tehető.

- b) Urbanizációs tényezők.

A modern lakások kis belmagassága, egyre tökéletesebb szigetelése, a túlfűtött, száraz levegő, a bezárkózott életmód egyaránt kedveznek a szenzibilizáció kialakulásának (9).

- c) A tolerancia kialakulásának hiánya.

Az állati szőr tolerancia immunológiai hátterét vizsgáló, előzőekben tárgyalt munkákon kívül (6, 7), demográfiai tanulmányok is bizonyították, hogy az első néhány életévüket „steril” környezetben töltő gyermekek szignifikánsan gyakrabban válnak allergiássá állati szőrökkel, parazitákkal szemben.

Wegienka és munkatársai (10) 566 amerikai gyermek 18 éves utánkövetése során bizonyították, hogy tartósan kutya- vagy macskaszőrrel érintkezőknél csak fele olyan gyakorisággal alakult ki szenzibilizáció felnőtt korukig, mint a „steril” környezetben élőkénél. Tanulmányukban allergén specifikus IgE-szinteket tudtak mérni a teljes nyomkövetési periódus alatt, s néhány nagyon fontos következtetést sikerült levonni azokból. Kimutatták, hogy a tolerancia szempontjából kritikus az első életévben bekövetkezett expozíció, illetve hogy az legalább két hétig fennálljon. A későbbi és a többszöri (kumulatív) expozíció már nem befolyásolta a toleranciát.

Az állati szőr okozta hiperszenzitivitás és allergia legfontosabb törvényszerűségeit döntően légúti allergiás betegek végzett vizsgálatokból ismerjük. Az állati szőrök okozta allergiás bőrtünetek csak az utóbbi időben kerültek a figyelem középpontjába, korábban inkább csak állatgondozók, állatorvosok, illetve laboratóriumi állatokkal dolgozók foglalkozási allergiájaként váltak ismertté (11, 12). Finnországban például a leggyakoribb foglalkozási kontaktallergiaként a szarvasmarhaszőr allergiát tartották számon (1). Néhány közlemény ritka esetekről is megjelent, például zsiráfiszőr allergiáról (13). A két leggyakoribb házikedvenc, a kutya és a macska legfontosabb allergénjeit (14, 15) is hamar tisztázták, majd intenzív kutatás indult a minor allergének feltárása. Napjainkban a kisállattartás elterjedésével számos új species okozta allergiás dermatitist leírtak, így közöltek már csincsilla okozta urticariát (16), menyétszőr kiváltotta protein kontakt dermatitist (2), de gyakoriak az egér, futóegér, hörcsög, nyúl, törpemalac túlérzékenységről beszámoló publikációk is (17). Ezek döntő többségénél már a főbb allergéneket is meghatározták, a molekulá szerkezeti elemzések pedig magyarázattal szolgálnak a köztük létrejövő keresztallergiákra is.

Állatszőr allergének, a keresztallergiák háttere

Már régóta ismert, hogy a szőrszálaknak önmagukban alig van allergén potenciáljuk, a túlérzékenységet elsősorban a szőrszálhoz tapadó, epidermisről levált hámlémezek fehérjemolekulái okozzák. Az allergén palettát tovább bővíti, hogy az elhalt lemezekben az állat nyálának, verejték- és bűzmirigyének, faggyúmirigyének elválasztott termékei is koncentrálnak, s ehhez társulhatnak még a vizelettel vagy széklettel kiválasztott anyagok, valamint az állaton élősködő ízeltlábúak (bolha, rüh, tetű) szekréta is. A mikroszkopikus méretű lemezek a levegőbe kerülve sokáig lebegnek, majd leülepedve a tárgyra tapadnak, s így az állat jelenléte nélkül is allergiás tüneteket okozhatnak (18). A Prick tesztek és atopy patch tesztek során használt gyári extraktumok a levált hámlémezek (hámkaparék) kivonatát tartalmazzák, ezért többféle, különböző eredetű allergén is előfordulhat bennük. Az egyes testanyagokban az allergén összetétel eltérő, az oldatok standardizálása gyakorlatilag lehetetlen. Hasonló a helyzet a klasszikus specifikus IgE-vizsgálatokkal, melyeknél a szilárd fázishoz, legtöbbször cellulóz polimerhez kovalensen kötött allergén leggyakrabban szintén hámxtraktum, s így a heterogén allergén spektrum képezi e vizsgálatok fő hibáját. Ezt a major (és minor) allergének szerkezetének megismerésével, standardizált előállításával és allergén specifikus tesztek alkalmazásával lehet kiküszöbölni.

A fő allergének kutatása nem új keletű, már a 70-es években magyar szerzőktől is megjelent erről szóló publikáció (19). Mára a legtöbb háziállat major allergénjeit, azok térszerkezetét, építőjait, immunológiai sajátosságait feltérképezték. Kiderült, hogy az egymástól különböző speciesekben hasonló szerkezetű allergén molekulák fordulnak elő, s ezek besorolhatók négy allergéncsalád tagjai

közé. Ez magyarázatot ad arra, hogyan fordulhat elő túlérzékenység olyan különleges hobbiállatokkal szemben is, melyekkel az egyén korábban nem találkozott (17). A legelterjedtebb allergéncsalád a lipocalinok csoportja, ezek 20 kDa körüli molekulású, N- vagy O-glikozilált glikoproteinek. A molekulá szerkezetükben 40-50% az egyezés a különböző speciesek közt, térszerkezetükben azonban nagyfokú a hasonlóság. A kutya és a legtöbb rágcsáló major antigénje ebbe az allergén famíliába tartozik. A lipocalinok fontos biológiai ligandok transzportfehérjéi, s újabb kutatások alapján ligandhoz kötött állapotban képesek az innate immunitás stimulálására is (20). A másik gyakori keresztallergiát okozó család a serum albuminok (SA), melyek átlagosan 67 kDa molekulású proteinek. Az egyes speciesekben általában minor allergénként szerepelnek, de szerepük jelentős, az allergiák 20-30 százalékáért felelősek. A secretoglobint csoport kiemelkedő reprezentánsa a házimacska major antigénje. A Fel d 1 molekulát már a 80-as évek közepén leírták (15), s napjainkra gyakorlatilag minden allergológiai fontos tulajdonságát feltérképezték (9, 21). Az uteroglobintok közé is sorolt protein erős allergén, de keresztallergiát kevésbé okoz, mivel az ismertebb allergének közül csak a házinyúl Ory c 3 proteinje mutat hasonló szerkezetet. Végül a negyedik családba egyéb, ritka allergéneket soroltak, ide a kazeinok, immunoglobulinok, transferrinek és egyéb ritka allergének tartoznak. A fő allergén családok tulajdonságait, az ismert és az újabban divatosabbá vált hobbiállatok fontosabb antigén molekuláit és a köztük potenciálisan létrejövő keresztallergiákat *Diaz-Perales és munkatársai* nyomán (17) az *I. táblázatban* foglaltuk össze. Jól látható, hogy keresztallergiákra elsősorban a lipocalin és albumin csoport tagjai között lehet számítani, s azok talaján akár olyan egzotikus állattal való szenzibilizáció is előfordulhat, mellyel a beteg soha nem találkozott. E jelenségre *Liccardi* (22) egy nemrég publikált munkájában is felhívja a figyelmet. Javaslatára szerint a lipocalinok közül a Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Fel d 4, Mus m 1, a serum albuminok közül a Bos d 6, Can f 3, Equ c 3, Fel d 2 teszt allergének vizsgálatával a legtöbb keresztallergia felderíthető.

Diagnosztikai és terápiás lehetőségek

Az állati szőrök okozta cutan allergia tünetei nem különböznek lényegesen egyéb kontaktallergiáktól.

Valódi allergia esetén az állattal vagy annak szőrével való kontaktust követően korai reakcióban (általában 15-20 perc után) az érintkező bőrfelületen urtica jelentkezik, melynek hátterében korai típusú IgE-mediálta reakció áll. A tüneteket pruritus kíséri, súlyosabb esetben generalizált általános reakció is felléphet. A bőrtünetek általában 40-60 perc múlva spontán megszűnnek.

A kontakt urticaria kiváltó allergénjének verifikálására az in vivo Prick tesztek illetve az in vitro specifikus IgE-vizsgálatok szolgálnak.

Késői allergiás reakció esetén (kontakt dermatitis, kontakt ekzema) a tünetek az expozíciót követően 24-48 óra elteltével jelentkeznek erythema, papulák, seropapulák formájában, melyek néhány napon keresztül fokozódhat-

(Színkódok: kék: lipocalinok, piros: serum albuminok, sárga: secretoglobinok, zöld: egyéb allergének)

Állatfaj	Species	Allergén	Allergén család	Irodalomban külön vizsgált, kiemelt keresztallergiák
Házimacska	<i>Felis domesticus</i>	Fel d 1	Secretoglobin	Ory c 3(nyúl); 20kDa kutya allergén
		Fel d 2	Serum albumin	Can f 3(kutya); Sus s 6(disznó); egyéb albuminok
		Fel d 4	Lipocalin	Can f 2 (és Can f 1)(kutya); egyéb lipocalinok
		Fel d 3	Cystein protease inhibitor	humán és bovin cystatin A
		Fel d 5w	Immunglobulin (IgA)	
		Fel d 6	Immunglobulin (IgM)	
		Fel d 7	Lipocalin (Fel d 4-szerű)	
Kutya	<i>Canis lupus familiaris</i>	Can f 1	Lipocalin	számos lipocalinnal erős keresztreakció
		Can f 2	Lipocalin	Fel d 4(macska); Mus m 1(egér); Equ c 1(ló); Bos d 2(marha); Rat n 1(patkány)
		Can f 3	Serum albumin	
		Can f 4	Lipocalin	23kDa szarvasmarha allergén
		Can f 5	Kallikrein (csak kanok)	humán PSA (sperma allergia!)
		Can f 6	Lipocalin	
Csincsilla	<i>Chincilla lanigera</i>	Chi La	Protein kinase inhibitor	
		Chi Lb	Lipocalin	
Tengerimalac	<i>Cavia porcellus</i>	Cav p 1	Lipocalin	
		Cav p 2	Lipocalin	
		Cav p 3	Lipocalin	
		Cav p 4	Serum albumin	
		Cav p 6	Lipocalin	
Futóegér	<i>Meriones unguiculatus</i>	Mer un 23kDa	Lipocalin	
		Mer un 4	Serum albumin	
Hörcsög	<i>Phodopus sungorus</i>	Phos 21 kDa	Lipocalin	
Patkány	<i>Rattus norvegicus</i>	Rat n 1	Lipocalin	Can f 2(kutya)
		Rat n 4	Serum albumin	
		Rat n 7	Immunglobulin	
Háziegér	<i>Mus musculus</i>	Mus m 1	Lipocalin	Can f 2(kutya)
		Mus m 2	Ismeretlen	
		Mus m 4	Serum albumin	
		Mus m 7	Immunglobulin	
Nyúl	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	Ory c 1	Lipocalin	
		Ory c 2	Lipocalin	
		Ory c 3	Secretoglobin	Fel d 1
		Ory c 4	Lipocalin	
Vadászgörény	<i>Mustela putorius</i>	Mus p 17	Ismeretlen	
		Mus p 66	Serum albumin	
Disznó	<i>Sus scrofa</i>	Sus s 5	Lipocalin	
		Sus s 6	Serum albumin	

Díaz-Perales A, González-de-Olano D, Pérez-Gordo M, Pastor-Vargas C.: Allergy to uncommon pets: new allergies but the same allergens. Front Immunol 2013; 4: 492(1-6). nyomán, kibővítve, átszerkesztve.

1. táblázat

Hobbiállatok allergénjei és a leggyakoribb keresztallergiák. Az egyes főcsoportok közt nagy valószínűséggel fordul elő keresztallergia

nak, majd csökkennek. Amennyiben az allergén expozíció és a kontaktus folyamatosan megmarad, a bőrtünetek infiltrálttá, hyperkeratoticussá válnak.

A reakcióért T-sejtek felelősek, előzetes szenzibilizáció talaján IV. típusú celluláris immunválasz alakul ki. A ké-

sői túlérzékenység epicutan próbával igazolható, melyek közül az atopy patch tesztsor tartalmazza a kutya és macskaszőr allergéneket. A tesztek kivitelezése és értékelése az epicutan tesztelés általános szabályainak megfelelően történik.

Beteg életkora, neme	Anamnézis	Atopy patch-teszt (kutyá-, macska epithel)	Prick-teszt kutyá-, macskaszőr	Specifikus IgE-vizsgálat (kutyá, macska epithel allergén)
1. 22 év, ffi	Kontaktus macskával: kezeken erythema, oedema	negatív	macskaszőr pozitív	negatív
2. 25 év, nő	Kontaktus kutyával: bőrvizketés, atopiás dermatitis romlása. Macskától tüszögés.	negatív	kutyaszőr pozitív macskaszőr pozitív	kutyá: pozitív macska: pozitív
3. 49 év, ffi	Macskaszőrtől orrdugulás, tüszögés, nyakon visketés, erythema	macskaszőr pozitív	macskaszőr pozitív	macskaszőr pozitív

2. táblázat

Betegeinknél tapasztalt klinikai tünetek és bőrteszt eredmények. Az állati szőr kiváltotta cutan allergia igazolására végzett vizsgálatok csupán egy betegnél bizonyultak mindhárom teszttel pozitívnak

Tehát az anamnézis és tünettán mellett a természetes extraktumokat (hámkaparékot) alkalmazó bőrpróbák (Prick és atopy patch tesztek) és in vitro próbák (állat specifikus IgE) tartoznak a klasszikus diagnosztikai eszköztárba. E módszerek azonban számos hibával terhelték: változó az allergén összetételük, szennyeződésből származó egyéb (pl. háziporotka) allergéneket is tartalmazhatnak, a bőrpróbák során pedig fennállhat egyes kórokozók átvitelének a lehetősége is. Mindezek miatt önálló diagnosztikai értékük csekély. Ezt saját felméréseink is alátámasztják, mely során 3 év alatt elvégzett 61 atopy patch teszt kapcsán 6 állati szőrre pozitív eredményt észleltünk, de csak két betegnél volt in vitro teszteredménnyel is megerősíthető a szenzibilizáció ténye, ami klinikai tünetekben viszont egyiküknél sem nyilvánult meg. Az extraktumokkal végzett tesztek helyett a klinikai kutatásban már régóta alkalmazzák az allergén specifikus vizsgálatokat. A rekombináns technikák megerősítették a lehetőségét a tesztanyagok standardizálásának. Az alkalmazhatóság legfontosabb kérdése az, hogy hány ismert allergén vizsgálata szükséges az adott állattal szembeni allergia bizonyításához, hiszen a szenzibilizáció a szőr többféle allergénjére is kialakulhat. Macskaszőr allergiában szenvedő betegek szérumát vizsgálva *van Ree* (23) kimutatta, hogy a rekombináns Fel d 1 RAST eredménye 96%-ban egyezik a hámextraktummal végzett tesztével. A negatívnak bizonyult szérumminták pedig csupán gyenge reakciót adtak a természetes extraktummal. Svéd szerzők (24) macska okozta légúti allergia diagnosztikájában tesztelték a rekombináns Fel d 1 teszt értékét. Annak segítségével 30%-kal nagyobb szenzitivitással tudták előre jelezni az asthmát, mint az extraktummal, a különbség erősen szignifikánsnak bizonyult. Ez alapján egyértelmű, hogy a rekombináns major antigénnel végzett teszt önmagában elegendő az allergia kimutatására. Tény, hogy a macska major antigén különleges az allergének közt. A secretoglobulin Fel d 1 molekulát erős antigénként tartjuk számon, mely alig mutat keresztallergiát egyéb, pl. lipocalin molekulákkal. Újabban ezt cáfolni látszik *Reininger* (25) munkája, aki számos kutyafajta hám-extractumából izolálni tudott egy Fel d 1-gyel kereszt-reagáló 20kDa antigént.

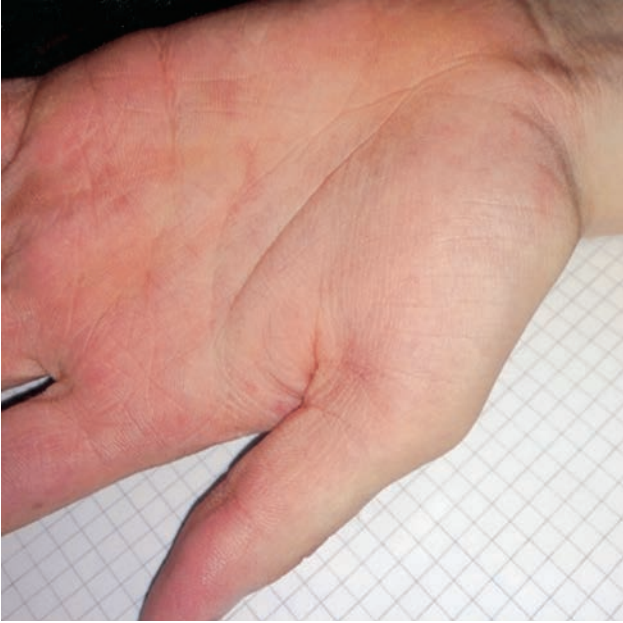
A Fel d 1 markáns allergén potenciálja azonban tény, és felmerül a kérdés, hogy vajon más fajknál is lehetséges-

egy vagy két allergénre alapozott teszttel korrekt diagnózishoz jutni. Egyelőre ez még kutatás tárgya, de egy frissen publikált, több európai centrum anyagát felölelő tanulmányból már kiderült, hogy a kutya rekombináns Can f 1 major antigénjével végzett teszt érzékenyebb prediktora a kutyaszőr allergiának, mint a természetes extraktum (26). A szerzők megerősítik a korábbi, Fel d 1 tesztekkel kapcsolatos megfigyeléseket is. Az allergén specifikus tesztek napjainkban már nemcsak kutatási célokat szolgálnak, kereskedelmi forgalomban is kaphatók, bár hazai alkalmazásuknak egyelőre gátat szab igen magas árak. A fejlődés másik útját jelentheti az allergén „chipek” fejlesztése. Ezeknél a micro-array technikát alkalmazó tesztekkel egyszerre sok, tetszés szerint összeállítható, standardizált antigénnel szembeni szenzitivitás vizsgálható. Ezt a módszert alkalmazza az ImmunoCAP ISAC (Immuno Solidphase Allergen Chip), amely már jelenleg is hozzáférhető.

A rekombináns antigének, illetve a molekulaszervezet módosításának lehetősége új terápiás lehetőségeket is magukban hordoznak. Segítségükkel új lehetőségek nyíltak a specifikus immunterápiára. A Karolinska Intézet munkacsoportja a rekombináns Fel d 1 molekula szerkezetét úgy módosította, hogy allergénitálásában csökkent, de a toleranciát kiváltó hatásában nem módosult. A módszerrel létrehozott hét molekulatípusból 3 kiválóan megfelelt az elvárásoknak, segítségükkel az allergén specifikus immunterápia eredményei biztatók (27). Az antigén specifikus gátlás másik lehetősége a rekombináns allergén molekula összekapcsolása immunmodulátor molekulákkal, ún. kiméra protein létrehozása. Ezek leggyakoribb támadáspontja a basophilek és hízósejtek FcγRIIb receptora, melyhez való kötődés gátolja e sejtek degranulációját (4). Bár az új terápiás eredmények még javarészt kísérletiek, a jövőben várhatóan a kezelés részeivé válnak.

Saját tapasztalataink

Kórházunk allergológiai ambulanciájának anyagából három olyan esetet mutatunk be, akiknél állati szőrrel történt kontaktus után kontaktallergia tünetei voltak észlelhetők. A bőrtünetek ismételt kontaktus alkalmával reprodukálhatóak voltak. Mindhárom ilyen esetünkben részletesen rögzítettük a kórtörténet adatait, majd Prick tesztet, atopy patch tesztet és specifikus IgE-vizsgálatokat végeztünk.



1. ábra

A 22 éves, macskákat tartó férfibeteg kezén az állatok simogatása után tenyéri duzzanat, erythema jelentkezett

Eset 1. (1. ábra)

22 éves, macskát tartó férfibeteg, az állat simogatása után 10-15 perc múlva tenyéri erythema, oedema jelentkezett.
 Inhalatív Prick teszt 20': macska (++) pozitív.
 Atopy patch teszt: kutya, macska: negatív.
 Specifikus IgE: kutya, macska: negatív.
 A macskával való érintkezés során tünetei reprodukálhatók voltak.

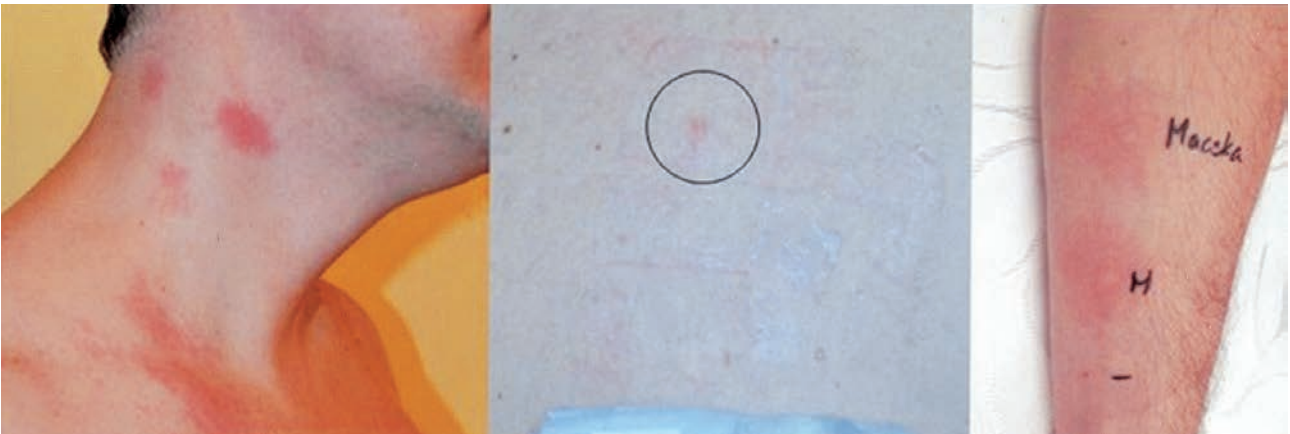
Eset 2. (2. ábra)

25 éves, atopiás dermatitisben és rhinitis allergiában szenvedő nő, kutyával való kontaktus után bőre néhány perc múlva viszketett, később atopiás dermatitise romlott, macskától tüszögött.
 Inhalatív prick teszt 20': macska (++) pozitív, kutya (++) pozitív.
 Atopy patch teszt: kutya, macska: negatív.
 Specifikus IgE: kutya pozitív, macska pozitív .
 Bőrtünetei a kutyával való érintkezés során reprodukálhatók, macskával való érintkezés nem provokálja azokat.



2. ábra

25 éves atopias dermatitisben szenvedő nőbeteg kutyával való érintkezés után pruritus, atopias dermatitis romlása lépett fel. Inhalatív Prick teszt kutyaszőr (++) pozitív, macskaszőr (+++) pozitív reakciót mutatott



3. ábra

49 éves férfi. Korábban macskát tartott, melynek jelenlétében orrfolyás, tüszögés jelentkezett. Nyakába olyan sálat tett, melyre előzetesen sziámi macska feküdt. Fél óra múlva a nyak bőrén viszketés kíséretében kialakult, élénk, erythemás foltok látszóttak, melyek 24-48 óráig fokozódtak. Az atopy patch teszt macska epithellel a 24. órában (+) pozitív reakciót mutatott. Inhalatív Prick teszt macskaszőrrel (+++) pozitív

Eset 3. (3. ábra)

49 éves férfi, anamnézisében rhinitis allergica szerepel. Korábban macskát tartott, melynek jelenlétében orrfolyás, tüszögés jelentkezett. Ezután éveken keresztül nem tartott macskát. Aktuálisan vendégségből távozáskor a nyakába olyan sálat tett, melyre előzetesen a házigazda számi macskája ráfeküdt. Fél óra múlva a nyak bőrén viszketés, majd élénk erythemás foltok jelentkeztek. Bőrtünetei 24-48 h-ban még fokozódtak, majd megszűntek.

Inhalatív Prick teszt: macska (+++) pozitív.

Atopy patch teszt: macska 24 és 48 órában (+) pozitív.

Specifikus IgE-vizsgálat: macska pozitív.

Előzetesen macskaszőrrel bedörzsölt textil kendővel az alkaron reexpozió történt, mely során bőrtünetei reprodukálhatók voltak.

Összefoglalás

A kedvtelésből tartott állatok száma, s ezzel együtt az általuk provokált légúti allergiák, újabban pedig a kontaktallergiák száma is dinamikusan nő. A diagnosztizálásukra tradicionálisan alkalmazott bőrtesztek és in vitro vizsgálatok számos hibával rendelkeznek. A klinikai kutatásban már sikerrel alkalmazott, rekombináns technikával előállított allergén specifikus tesztanyagok új lehetőséget teremtenek a diagnózis pontosabb megállapítására és emellett a keresztallergiák vizsgálatára. Segítségükkel várhatóan lehetőség nyílik célzott allergén specifikus immunterápia alkalmazására az állati szőr okozta allergiás megbetegedésekben is.

IRODALOM

1. Kanerva L., Estlander T.: Immediate and delayed skin allergy from cow dander. *Am J Contact Dermat* (1997) 8(3), 167-9.
2. Amsler E., Bayrou O., Pecquet C. és mtsai.: Five cases of contact dermatitis to a trendy pet. *Dermatology* (2012) 224(4), 292-4.
3. Plaschke P., Janson C., Norrman E. et al.: Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in swedish adults: pets, and not mites, are the most important allergens. *J Allergy Clin Immunol*. (1999) 104(1), 58-65.
4. Grönlund H., Saarne T., Gafvelin G. et al.: The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol* (2010) 151(4), 265-74.
5. Simpson A., Soderstrom L., Ahlstedt S. et al.: IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. (2005) 116(4), 744-9.
6. Platts-Mills T., Vaughan J., Squillace S. et al.: Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. (2001) 10, 357, 752-6.
7. Erwin E. A., Woodfolk J. A. et al.: Changes in cat specific IgE and IgG antibodies with decreased cat exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (2014) 112(6), 545-550.
8. Pecquet C.: New pets and allergies. *Eur J Dermatol* (2012) 22(1), 14-22.
9. Kelly L. A., Erwin E. A., Platts-Mills T.: The indoor air and asthma: the role of cat allergens. *Curr Opin Pulm Med* (2012) 18(1), 29-34.
10. Wegienka G., Johnson C. C., Havstad S. et al.: Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. *Clin Exp Allergy* (2011) 41(7), 979-86.
11. Hjorth N., Roed-Petersen J.: Allergic contact dermatitis in veterinary surgeons. *Contact Dermatitis* (1980) 6(1), 27-9.
12. Prahl P., Roed-Petersen J.: Type I allergy from cows in veterinary surgeons. *Contact Dermatitis* (1979) 5(1), 33-8.
13. Herzinger T., Scharrer E., Placzek M. et al.: Contact urticaria to giraffe hair. *Int Arch Allergy Immunol* (2005) 138(4), 324-7.
14. Spitzauer S., Schweiger C., Anrather J. et al.: Characterisation of dog allergens by means of immunoblotting. *Int Arch Allergy Immunol*. (1993) 100(1), 60-7.
15. Löwenstein H., Lind P., Weeke B.: Identification and clinical significance of allergenic molecules of cat origin. Part of the DAS 76 Study. *Allergy* (1985) 40(6), 430-41.
16. Fernández-Parra B., Bisson C., Vatini S. et al.: Allergy to chinchilla. *J Investig Allergol Clin Immunol* (2009) 19(4), 332-3.
17. Díaz-Perales A., González-de-Olano D., Pérez-Gordo M. et al.: Allergy to uncommon pets: new allergies but the same allergens. *Front Immunol* (2013) 4, 492(1-6).
18. Liccardi G., Dente B., Senna G et al.: Sensitization to horse allergens without apparent exposure to horse. Report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* (2005) 37(9), 350-2.
19. Havass Z., Osváth P., Endre L.: Biochemical studies on allergenic proteins of bovine hair extracts. *Allerg Immunol (Leipzig)* (1971) 17(4), 299-306.
20. Jensen-Jarolim E., Pacios L. F., Bianchini R. et al.: Structural similarities of human & mammalian lipocalins, and their function in innate immunity and allergy. *Allergy*. (2015) Oct 23. doi: 10.1111/all.12797. [Epub ahead of print]
21. Kaiser L., Grönlund H., Sandalova T. et al.: Three-Dimensional Structure of Fel d 1, the Major Allergen in Cat. *Int Arch Allergy Immunol* (2003) 132, 25-26.
22. Liccardi G., Bilò M. B., Manzi F. et al.: What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. (2015) 47(5), 163-7.
23. van Ree R, van Leeuwen W. A., Bulder I. et al.: Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro diagnostics for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* (1999) 104, 1223-1230.
24. Grönlund H., Adedoyin J., Reiningger R., Varga E. M. et al.: Higher immunoglobulin E antibody levels to recombinant Fel d 1 in cat-allergic children with asthma compared with rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* (2008) 38, 1275-1281.
25. Reiningger R., Varga E. M., Zach M., Balic N. et al.: Detection of an allergen in dog dander that cross-reacts with the major cat allergen, Fel d 1. *Clin Exp Allergy* (2007) 37, 116-124.
26. Asarnoj A., Hamsten C., Wadén K. et al.: Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) Dec 10. pii: S0091-6749(15)01574-2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052. [Epub ahead of print]
27. Saarne T., Kaiser L., Grönlund H. et al.: Rational design of hypoallergens applied to the major cat allergen Fel d 1. *Clin Exp Allergy* (2005) 35(5), 657-63.

Érkezett: 2016. 02. 29.

Közlésre elfogadva: 2016. 03. 22.

A szűrővizsgálatok és vakcináció jelentősége psoriasis biológiai válaszmódosító kezelése előtt

The importance of screening and vaccination in patients with psoriasis prior to initiating biological therapy

SZIRAY ÁGNES DR., KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunmediált betegségeknél (IMID), mint például psoriasisban, fokozott lehet bizonyos fertőzések kialakulásának kockázata, mely részben magának a betegségnek, részben az alkalmazott immunoszuppresszív kezelésnek köszönhető. Sok betegség védőoltással megelőzhető, az IMID betegek immunizációja nem rontja az alapbetegség aktivitását, ennek ellenére az átoltottság ebben a populációban meglehetősen alacsony. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák ellenjavalltak immunoszuppresszió során, az inaktív vagy elölt kórokozót tartalmazó oltóanyagok azonban biztonsággal alkalmazhatók. Az immunterápia alatti csökkent immunválasz ronthatja a vakcináció hatékonyságát, ezért célszerű a biológiai kezelés előtt a vakcinációs státusz rögzítése, a szükséges védőoltások beadása. A potenciálisan súlyos szövődmények megelőzése céljából fontos az egyéni rizikófaktorok felmérése, a szűrővizsgálatok gondos elvégzése nemcsak a kezelés bevezetése előtt, hanem a terápia alatt is folyamatosan. Az anamnézisben a szociális háttér, foglalkozás, hobbi, állatokkal való kontaktus, utazási, étkezési és szexuális szokások rögzítése is lényeges a különböző infekciók megelőzése céljából.

Kulcsszavak:
vakcináció - psoriasis - biológiai terápia -
infekció - szűrővizsgálatok

SUMMARY

Patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMID) such as psoriasis, are at increased risk of infection. It is because of the disease itself, but mostly because of treatment with immunosuppressive drugs. In spite of their elevated risk for vaccine-preventable disease, vaccination coverage in IMID patients is low. Immunization of IMID patients does not increase disease activity. Live vaccines are contraindicated in immunocompromised patients, but non-live vaccines can safely be given. The reduced quality of the immune response in patients under immunotherapy may have a negative impact on vaccination efficacy, therefore vaccination status is best checked before the start of biological therapy and vaccination. For the prevention of potentially severe complications screening is necessary before and under biological treatment. The knowledge of case history, social background, occupational status, hobbies, contact with animals, travel, meal, sexual habits is very important in the prevention of infectious diseases under biological therapy.

Key words:
vaccination - psoriasis - biological therapy -
infection - screening

Az immunmediált betegségeknél (IMID – Immune-Mediated Disease) fokozott a fertőzések kialakulásának kockázata. Psoriasisban a fertőzés kialakulását több tényező is befolyásolja, részben a betegség okozta immunológiai rendellenességek, az alkalmazott immunoszuppresszív kezelés, a kísérőbetegségek (pl. metabolikus szindróma), valamint egyéb betegséggel összefüggő tényezők (pl. arthritis miatti mozgásszegény életmód).

Az immunmediált betegségeknél, mint amilyen a psoriasis is, jellemző bizonyos citokinek rendellenes szabá-

lyozása, ezen betegek immunrendszere kórosan működik. Psoriasisban fokozott a T-helper1 és T-helper17 lymphocyták és az antigénprezentáló sejtek aktivitása, a gyulladáshoz vezető citokinek [tumornekrózis-faktor (TNF)-alfa, interferon (INF)-gamma] termelődése. A TNF-alfa szintje mind a bőrben, mind a szérumban emelkedett, korrelál a betegség súlyosságával, a sikeres terápiát követően normalizálódik (1, 2, 3). A kezelésre alkalmazott immunmoduláns és immunoszuppresszív terápiák kedvezőtlen hatással lehetnek az immunválaszra. A DMARD

(Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) szerek (azathioprin, cyclosporin, hydroxycloquin, methotrexat) közül például a methotrexat (MTX) gátolja a T-sejtek aktiválódását, a granulocyták működését. A hagyományos szisztémás terápiák korlátozott effektivitása miatt manapság egyre szélesebb körben alkalmazunk biológiai gyógyszereket, TNF-alfa-antagonistákat (etanercept, infliximab, adalimumab), interleukin (IL)-12/23 elleni antitestet tartalmazó terápiát (ustekinumab). A TNF-alfa fontos szerepet tölt be a patogénnel szembeni védekezésben, a monocyták, a neutrophil granulocyták, a B- és T-sejtek működésében, valamint elősegíti ezen sejtek közötti kommunikációt. A TNF-alfa gátlása miatt az immunsejtek működése módosul, csökkentté válik a kórokozók felismerése, a proinflammatorikus mediátorok termelődése, a kórokozók intracelluláris eradikációja, ami fertőzések kialakulásához vezethet (3, 4). Az immunkompetencia gyengülése függ az alkalmazott gyógyszertől, annak dózisától, más szerekkel való kombinációjától, a kezelés időtartamától is. Az immunterápiák általában a celluláris immunitást befolyásolják, a humorális immunválasz többé-kevésbé intakt marad (3, 5).

A TNF-alfa-gátló terápia során jelentkező különböző fertőzéses kockázatokat illetően kevés az evidencia, különösen a ritkán előforduló infekciókkal, kórokozókkal kapcsolatban. Sok patogén csak a forgalomba hozatalt követően megjelent esettanulmányok kapcsán került a figyelem középpontjába (6, 7). Rheumatoid arthritisben (RA) és gyulladásos bélbetegségben (IBD) korábban kezdték alkalmazni a TNF-alfa blokkolókat, mint psoriasisban, így több adat áll rendelkezésre, de az alapbetegség okozta immunmoduláció miatt az ebből a betegpopulációból származó biztonságossági adatokat nem lehet közvetlenül extrapolálni a pikkelysömörben szenvedő páciensekre (1). Az is problémát jelent, hogy a biológiai terápiát alkalmazó orvosok sok esetben nem illetékesek a kezelés során jelentkező infekciók kivizsgálásában, kezelésében, illetve sokszor nem is rendelkeznek kellő ismerettel és tapasztalattal a ritka, szokatlan, atípusos tünetekkel jelentkező fertőzések felismerésére. A társszakmák képviselői sem minden esetben tájékozottak a biológiai terápia potenciális szövődményeivel kapcsolatban. Multidiszciplináris ellátásra van szükség, a biológiai terápiát alkalmazó bőrgyógyász, reumatológus, gasztroenterológus rendszeres konzultációja szükséges hepatológus, pulmonológus, infektológus szakorvossal.

A psoriasisban, illetve arthritis psoriaticában (PsA) szenvedő betegek esetében az opportunista fertőzések előfordulási aránya a normál populációhoz képest csaknem kétszeres. A psoriasis TNF-alfa-gátlóval történő kezelése kismértékben tovább növeli a fertőzések kialakulásának kockázatát, az első hat hónapban akár négyszer magasabb is lehet a súlyos bakteriális fertőzések előfordulása. A fertőzés kockázatát tekintve nincs különbség a TNF-alfa-gátló szerek között, illetve bizonyos szerzők szerint a monoklonális antitestek (infliximab, adalimumab) esetén magasabb az infekciós ráta, mint az etaner-

cept esetén (7). Az etanercept egy fúziós protein, az adalimumab teljesen humán monoklonális antitest, az infliximab egy kiméra egér-humán antitest, ebből következhet a különböző infekciós kockázati hatásuk. Az infliximab az etanercepttel ellentétben a TNF szolubilis és transzmembrán formájához is kötődik, ezzel monocytá- és T-sejt-apoptózist és különböző leukocytá génexpressziót indukál. A farmakokinetikában lévő különbségek is hatással lehetnek a mellékhatás-profilra (1, 8). A fertőzés fokozott rizikója ellenére a pikkelysömörös betegeknek csak csekély hányada részesül védőoltásban, mellyel számos fertőzés megelőzhető lenne (6, 7, 9).

Az immunszuppresszív kezelés során az opportunistá fertőzéseket gyakran nehéz diagnosztizálni, pedig a korai felismerés fontos lenne, mivel a fatális kimenetel rizikója is fokozottabb. Az infekciós szövődmények megelőzése céljából szűrővizsgálatok javasoltak. A rendelkezésre álló irányelvek nem teljesen egységesek a szükséges szűrővizsgálatokat illetően. Magyarországon az infektív ágensek közül a Hepatitis B vírus, Hepatitis C vírus, Humán immundeficiencia vírus és tuberkulózis szűrése ajánlott a kezelés megkezdése előtt.

A megelőzés fontosságára hívja fel a figyelmet az is, hogy számos kórokozó a gazdaszervezet sejtjein belül élőszködik, ahol a humorális immunválasz elemei (ellenanyagok, komplementrendszer) számára elérhetetlenek. Léküzdésükben a celluláris immunválasz lenne hatékony, de a TNF-alfa-gátlás ez ellen hat, így eliminálásuk a szervezetből nem könnyű (pl. *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*) (3, 4, 10).

A biológiai válaszmódosító kezelés során fokozott a kockázat az alábbi infekciókra:

1. *Mycobacterium tuberculosis*
2. *Pneumococcus*
3. Influenza
4. Hepatitis A, B, C, D, E (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV)
5. Humán papillómavírus (HPV)
6. *Varicella zoster* vírus (VZV), *Herpes simplex* vírus (HSV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Epstein-Barr* vírus (EBV), *Humán immundeficiencia* vírus (HIV)
7. Egyéb (*Staphylococcus* spp., *Salmonella* spp., *Clostridium difficile*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp., *Borrelia burgdorferi*, mélygombás fertőzések, *Strongyloides stercoralis*) (6)

1. *Mycobacterium tuberculosis*

A *Mycobacterium tuberculosis* okozta tuberkulózis (tbc) leginkább cseppfertőzéssel terjed. Beteggel való kontaktus esetén 22% a megfertőződés esélye. Egy tbc-ben szenvedő, kezeletlen személy évente kb. 20 embert fertőzhet meg. A latens tbc-sek nem fertőznek. A szervezetbe jutott baktérium 10%-ban okoz aktív tuberkulózist, 90%-ban latens tbc-t okoz, 15-20%-ban a fertőzés extrapulmonalis. Az immunológiai kontroll gyengülése esetén a latens tbc reaktiválódhat, mint például helyte-

len táplálkozás, malnutritio, rossz életkörülmények, idős kor, HIV-infekció, kábítószerhasználat, dohányzás, cukorbetegség, biológiai kezelés esetén. A TNF-alfa-gátló kezelés csaknem négyszeresére növeli a tuberkulózis incidenciáját (3, 6, 10, 11). Retrospektív tanulmányok igazolták, hogy a profilaktikus kezelés csökkenti a tbc kialakulásának kockázatát ebben a populációban (6, 12). Ezért nagyon fontos a kezelés megkezdése előtt a latens tbc kiszűrése és kezelése. A rizikófaktorok közé tartozik a magas tbc incidenciájú területen 3 hónapot meghaladó tartózkodás, a fertőzött személlyel való szoros kontaktus, korábbi tbc radiológiai jelei, korábban aktív vagy latens tbc-ellenes terápia. Fokozott a fertőződéskockázata egészségügyi dolgozóknál, szociális munkásoknál, rendőröknél is. Magyarországon a Nemzeti Tuberculosis Surveillance Központban (NTSK) 2014-ben 895 tbc-s beteget regisztráltak, az incidencia 9,1/100 000 lakos volt (13, 14). Az előfordulás az 50-59 éves korcsoportban a legmagasabb. Az incidencia Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében a legmagasabb (16,4‰), ezt követi Hajdú-Bihar (15,0‰), Borsod-Abaúj-Zemplén megye (12,9‰) és Budapest (12,3‰) (13, 15). A keleti országrészben észlelt magasabb incidencia részben a szociális helyzettel magyarázható, de fontos tényező a környező országokból történő migráció szerepe is. A megelőzés fontosságát támasztja alá a polirezisztens törzsek megjelenése. Immunszuprimáltaknál gyakran életveszélyes, atípusos, disszeminált fertőzés alakul ki. A BCG-oltás (Bacillus Calmette-Guerin) nem nyújt egész életen át tartó védeltséget a betegséggel szemben. Magyarországon 1953-tól kötelező a csecsemők vakcinálása.

Jelenleg nincs 100%-os specificitású és szenzitivitású módszer a latens tbc igazolására. Manapság a tuberkulin-bőrpróbát/Mantoux-bőrpróbát (a bacillus fehérje derivátja egy késői típusú hyperszenzitivitási reakciót mutat) kiszorította a QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) teszt (interferon gamma release assay – IGRA). A tuberkulin-teszt latens fertőzöttek és BCG-oltásban részesültek esetén pozitív (ha az indurált terület átmérője 5 mm-nél nagyobb, az egyéni latens tbc elleni kezelésben kell részesíteni), HIV-fertőzöttek esetében gyakran fals negatív választ ad (14). Az IGRA teszt kifejezetten specifikus a Mycobacterium tuberculosisra, nincs fals pozitív eredmény, mint a Mantoux-próbánál, szenzitívebb is annál, főként immunszuprimált betegek esetén, kevesebb a fals negativitás is. A beépített pozitív kontroll lehetővé teszi a valódi negatívok és álnegatívok elkülönítését. Az aktív és latens tbc elkülönítésére egyik teszt sem alkalmas (6, 8, 15, 16, 17, 18). Magyarországon a rizikófaktorok feltérképezése, kétirányú mellkasfelvétel mellett a Quantiferon-teszt elvégzése is a szűrővizsgálat része, Mantoux-próba akkor végzendő, ha az IGRA-teszt nem elérhető (a fertőződéstől számított 6 hetes ablakperiódus van). Immunszuppresszív (pl. prednisolon, azathioprin, 6-mercaptopurin, methotrexat, TNF-alfa-gátló) terápia alatt a Quantiferon-teszt szenzitivitása alacsonyabb, a fals negatív eredmények elkerülése miatt még

a kezelés megkezdése előtt célszerű a vizsgálat elvégzése. Rizikófaktorok megléte esetén (magas endemiájú környezetből bevándorló, illetve ott 3 hónapnál tovább tartózkodó személy, korábban fertőzöttel történt kontaktus), negatív röntgen- és Quantiferon-lelet esetén is tanácsos tbc-profilaxis alkalmazása immunszuppresszív kezelés elindítása előtt, sürgős esetben azzal párhuzamosan (6). Pozitív Mantoux-próba vagy Quantiferon-teszt esetén tbc-profilaxis javasolt a biológiai terápia megkezdése előtt 1 hónappal, összesen 7-9 hónapig izoniaziddal (INH), majd a tbc-reaktiválódás gondos monitorozása szükséges. Saját tapasztalataink alapján az INH monoterápiában nem mindig elegendő a latens tbc kezelésére, megelőzésére, kombinált terápia (rifampicin és INH 3-4 hónapon át) nagyobb biztonságot adhat. A többszörös gyógyszerrezisztenciájú és a gyógyszerre fokozottan ellenálló törzsek izoniazidra és rifampicinre rezisztensek. Negatív anamnézis, IGRA-teszt és röntgenlelet esetén félévente javasolt kétirányú mellkasfelvétel elvégzése, szükség szerint IGRA-teszt ismétlése (5, 6, 8, 14, 19).

2., 3. Streptococcus pneumoniae, Influenza

A tüdőgyulladásra hajlamosító tényezők közé tartozik az immunhiányos állapot, dohányzás, alkoholizmus, krónikus obstruktív tüdőbetegség, mely sok psoriaticus betegre jellemző. A közösségben szerzett tüdőgyulladást leggyakrabban baktériumok okozzák, a Streptococcus pneumoniae a bakteriológiailag igazolt esetek közel 50%-áért felelős (20, 21). Egyre gyakoribb az antibiotikum-rezisztens Streptococcus pneumoniae. Magyarországon pneumonia miatt 2011-ben a 20-49 éves korosztályban 1,1/1000 fő, az 50-64 éves korosztályban 4,8/1000 fő, a ≥ 65 éves korosztályban 14,5/1000 fő hospitalizációja történt. A kórházban bekövetkezett halálozások aránya 2011-ben Magyarországon a 20-49 éves korcsoportban majdnem 5%, az 50-64 éves korcsoportban 10% körüli, a 65 évnél idősebbek esetén pedig 20% volt. Felnőtteknél a tüdőgyulladásos esetek 1/3 részét okozzák vírusok, ezek közül is az egyik leggyakoribb az influenzavírus. Az évente visszatérő influenzajárványok leggyakoribb szövődménye is a szekunder tüdőgyulladás. Az egyik leghatékonyabb megelőzési módszer a védőoltás. A Streptococcus pneumoniae elleni védőoltások használatát kellő bizonyítékok támasztják alá (22). A gyermekek beoltása csökkenti a felnőtt megbetegedések számát, mivel sok felnőtt gyermektől fertőződik meg. A Streptococcus pneumoniae baktériumnak több, mint 90 szerotípusa ismert. A 7-valens konjugált pneumococcus-vakcinát (PCV7) 2005-ben engedélyezték Magyarországon, 2008-ban vált ingyenessé a 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára. A pneumococcus elleni átoltottság 2011-ig több, mint 90%-ra emelkedett. 2010-ben a 13-valens PCV (Prevenar 13®) váltotta a PCV7-et, melyet 2011 novemberében engedélyeztek felnőttek számára is Magyarországon, támogatás nélkül. A 23-valens pneumococcus-poliszacharid-vakcina (PPSV23, Pneumo 23®, Pneumovax 23®) szintén elérhető idősebb felnőt-

tek számára 25%-os egészségbiztosítási támogatás mellett (23, 24). Az influenza elleni védekezés leghatékonyabb módja az évente ismételt oltás, melyet a szezon előtt érdemes alkalmazni. A szezonális influenzajárványokat az A és B típusú vírusok okozzák. Az influenza elleni védőoltás minden évben tartalmaz két A és egy B törzset, melyeket az Egészségügyi Világszervezet (WHO) határoz meg az előző szezon megbetegedési adatait elemezve (24). Mind az influenza, mind a pneumococcus vakcináció biztonságos és megfelelő védelmet biztosít DMARD szereket szedő reumatológiai betegekben, beleértve az arthritis psoriaticában szenvedőket (20, 21). Nincs evidencia az immunszuppresszív kezelés alatti influenza-vakcináció csökkent hatékonyságára (6, 25). A reumatológiai betegség miatti methotrexat-terápia alatt álló betegeknél a szezonális influenza-oltásra adott szerológiai válasz jobb, mint azoknál, akik TNF-alfa-blokkoló kezelést kapnak. A hatékonyság főként a B törzssel szemben volt alacsonyabb TNF-alfa-blokkoló kezelés során, az A típusal szembeni védettség 6 hónapig fennállt, de az évente ismételt oltások esetén a harmadik év után a B típusokkal szembeni védő antitesttiter is megfelelőnek találták, ami az évente ismételt vakcináció jelentőségére hívja fel a figyelmet. A pandémiás H1N1 vakcina megfelelő védettséget adott etanercept és adalimumab kezelés esetén, szemben az infliximabbal (7, 26). Néhány vizsgálat alapján a pneumococcus polisaccharid-vakcina okozta antitestválasz nem volt csökkent TNF-alfa-gátló kezelés alatt, a konjugált vakcina sem volt hatással az immunválaszra (4, 7). Pneumococcus-vakcinációt követően megfelelő immunválaszt észleltek cyclosporin-terápia alatt psoriasisban (7).

4. Hepatitis B, C, D, E, A vírus

A krónikus vírushepatitisek hepatotrop vírusok (HBV, HCV, HDV) okozta gyulladáshoz májbetegségek, cirrrosis, hepatocellularis carcinomához (HCC) vezethetnek. A HCC relatív kockázata 50-100-szoros HBV-pozitív egyéneknél. Évente 0,5-1,0 millióra tehető a HBV- okozta cirrrosis vagy HCC-val kapcsolatos halálozás a világon. Magyarországon 0,5-0,8% (50-80 000 ember) a HBV prevalencia. A HCV vírusinfekció globális probléma, világszerte 170 millió fertőzött van, évente kb. 4 millió új eset, az esetek 70-80%-a krónikussá válik (27). Magyarországon a HCV-infekció prevalenciája 1-2%. A HCV-infekció extrahepatikus manifesztációi is jelentős problémát okozhatnak. HBsAg-pozitív tumoros betegek adatainak elemzése során *Lok és mtsai* azt találták, hogy az immunszuppresszív vagy kemoterápia a betegek 20-50%-ánál a HBV-replikáció reaktivációját okozza (6). Klinikai vizsgálatot nem végeztek a TNF-alfa-gátló kezelés HBV-infekcióra kifejtett hatásával kapcsolatban, az egyre szaporodó esetismertetésekben HBV-reaktivációról számolnak be főként HBsAg-pozitív betegeknél (HBsAg-negatív, illetve csak anti-HBc-pozitív esetekben is előfordult), mely akár akut fulmináns hepatitishez, májelégtelenséghez vezethet (28, 29). Reaktivációt és súlyos betegséget leggyakrabban infliximab-terápia alatt észleltek.

HBsAg-pozitív, illetve krónikus aktív HBV-infekcióban szenvedő betegek hepatológiai centrumba irányítandók, súlyos, kiterjedt bőrtünetek esetén csak igen gondos mérlegelést követően, profilaktikus antivirális terápia beállítása mellett részesíthetők TNF-alfa-gátló kezelésben, mely megelőzi a reaktivációt. A kezelés során a HBV víruskópiaszám monitorozása szükséges (6, 7). HBV-szerológiai vizsgálat (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) negativitása esetén mind az aktuális, mind a korábbi HBV-fertőzés kizárható, HBV elleni immunizálás mérlegelendő. A vakcináció hatékonysága csökkentebb lehet TNF-alfa-gátló kezelés alatt, ezért célszerű annak bevezetése előtt oltani, vagy a szerológiai választ ellenőrizni a biológiai terápia alatt végzett vakcinációt követően (6, 7, 19, 29). Az eredményes HBV elleni immunizálást jelző vírusmarker konstelláció: HBsAg negatív, anti-HBs pozitív, anti-HBc negatív (4).

Methotrexat-terápia bevezetése előtt is javasolt szerológiai vizsgálatok, majd vakcináció végzése, mert beszámoltak HBV reaktivációról, illetve fokozottabb májtoxicitásról psoriaticus betegeknél.

HCV infekció exacerbációjára TNF-alfa-gátló terápia alatt kevésbé gyakori, mint HBV fertőzés során, de csak kevés adat áll rendelkezésre a hosszútávú rizikót illetően. Mindenesetre hepatológus általi szoros monitorozás szükséges a biológiai terápia során (3, 6, 30).

A *Hepatitis A* vírusinfekció súlyosabb lefolyásáról is vannak esettanulmányok, ritkán fulmináns, letális kimenetel is előfordulhat (7), ezért védettséggel nem rendelkező egyéneket a biológiai terápia előtt javasolt vakcinálni.

A *Hepatitis E* vírusfertőzés immunszuprimált egyéneknél krónikus infekciót okozhat, fulmináns hepatitis előfordulhat, főként húsfeldolgozóknál, különösen Angliában, Hollandiában fokozott a kockázat (41).

Az ajánlott oltásokat az *I. táblázat* tartalmazza.

5. Humán papillómavírus

A Humán papillómavírus (HPV) magas kockázatú genotípusai, különösen a 16-os és 18-as típusok összefüggésbe hozhatók a méhnyakrák és premalignus stádiumainak kifejlődésével. Az immunszuppresszióval megnő a HPV-asszociált malignitások gyakorisága, illetve a különböző szemölcsök, papillomák kialakulásának rizikója is fokozott, melyeket esetükben nehezebb gyógyítani. *Singh és munkatársai* a cervicalis rák megnövekedett incidenciáját találták azathioprinrel kombinált kortikoszteroid-terápia esetén (6). A TNF-alfa részt vesz a vírusfertőzött sejtek apoptózisának szignáljában (7). A TNF-alfa-gátló kezelés hatása a HPV-asszociált betegségekre nem tisztázott, néhány vizsgálat a meglévő anogenitális szemölcsök exacerbációját írta le, randomizált klinikai vizsgálatok nincsenek (3, 6). TNF-alfa-gátló kezelés során IBD-s betegeknél a cervicalis dysplasia aránya magasabb volt (7). A HPV-vakcinák szignifikáns védelmet jelentenek immunkompetens egyéneknél. A HPV-vakcinációra adott immunválasz nem megfelelő HIV-pozitív pácienseknél és dohányosoknál. Nem is-

Felnőttkori oltások ütemezésének ajánlása biológiai terápia előtt, a vakcinációs status felmérése után

Betegség	Életkor csoportok							
	18 - 21 év	21 - 25 év	26 - 29 év	30 - 44 év	45 - 49 év	50 - 54 év	55 - 59 év 60 - 64 év	65 év felett
Tetanusz ¹	1 adag (i.m.), emlékeztető 10 évente							
HPV 4 vagy 9 komponensű oltás, nők-férfiak ²	3 adag (i.m.): 0-1/2-6 hónap							
Pneumococcus ³	1+1 adag (min. 2 hónap időköz)					1+1 adag (i.m.)		
Meningococcus C, B, ACWY ⁴	1 adag (i.m.)		1 adag (i.m.)					
Influenza ⁵	évente 1 adag (i.m.)							
Varicella zoster ⁶	50 év felett 1 adag i.m.							
Hepatitis A ⁷	2 adag (i.m.) 0 hó 2. adag: 6-12 hó/max. 3 vagy 5 éven belül oltóanyagtól függően							
Hepatitis B ⁸				3 adag (i.m.) 0-1-6 hó gyorsított: 0-7-21 nap+12 hó vagy 0-1-2 hó+12 hó				
Hepatitis A+B ⁹				3 adag (i.m.) 0-1-6 hó gyorsított: 0-7-21 nap+12 hó				

	minden (fogékony) felnőtt számára javasolt
	a rizikócsoportok számára javasolt
	nincs ajánlás
	ha a gyermekkori kötelező oltásait megkapta, akkor védett

¹Tetanol pur, ²Silgard, Gardasil9, ³Prevenar13 (konjugált PV) + Pneumovax23 (poliszacharid PV),
⁴NeisVacC /Menjugate: C csoport ellen, Nimenrix/Menveo: A,C,W-135,Y ellen, Bexsero: B csoport ellen
⁵Vaxigrip/Fluarix/Begrivac/Influvac, Fluval AB, ⁶Zostavax, ⁷Havrix/Avaxim, ⁸Engerix B, ⁹Twinrix
 felnőtteknek

www.vacsatc.hu, Ref.: Vaccine 30 (2012) 1529-1540.

1. táblázat

Felnőttkori ajánlott oltások immunszuppresszív terápia előtt

mert, hogy TNF-alfa-gátló kezelés alatt módosul-e a HPV-vakcináció utáni immunválasz (6, 7). A homoszexuális egyének vakcinációja javasolt a fokozott rizikó miatt.

Az ajánlott oltásokat az 1. táblázat tartalmazza.

6. Varicella zoster vírus, Herpes simplex vírus, CMV, EBV, HIV

A *Varicella zoster vírus* (VZV) primer infekció során varicellát okoz, majd a latens VZV reaktivációjaként herpes zostert. A gyermekek 90-95%-a 12 éves koráig bárányhimlőn átesik. A korábban lezajlott fertőzés VZV IgG-antitest kimutatásával igazolható. A vírus reaktivációja minden életkorban előfordulhat, de főként idősebbeknél és immunkompromittáltaknál jellemző. A tünetek súlyossága fokozódik az életkorral, illetve immunszuppresszív kezelés alatt a disszemináció és szövődmények kockázata is nő. A TNF-alfa gátolja a vírusreplikációt (7, 31). TNF-alfa-gátló kezeléssel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb nemkívánatos esemény a herpes zoster, súlyos és fatális kimenetelű infekció is előfordult (6, 7). A monoklonális antitest-terápia, főként infliximab esetén nő a rizikó, etanercept esetében ezt nem figyelték meg (1, 7). Varicella elleni megelőzésre szolgáló védőoltás (Varilrix®) élő attenuált vírust tartalmazó liofilizált készítmény, mely 9 hónapos kortól adható, szeronegatív felnőttek aktív immunizálására is alkalmas. Az Európai Unió teljes területére érvényes forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező vakcina a Zostavax®, mely a herpes zoster és a herpes zoster kapcsán kialakuló postherpeszes

neuralgia megelőzésére szolgál 50 éves vagy annál idősebb személyek esetén, attenuált varicella-zoster vírust tartalmaz, egy dózis szükséges, erősíti a VZV vírussal szembeni specifikus immunválaszt (32). A 60 évesnél idősebb korcsoportban a herpes zoster incidenciáját 50%-kal, a postherpeszes neuralgia rizikóját 66%-kal csökkenti. Immunszuprimáltaknál nem alkalmazható. Az Amerikai Reumatológiai Kollégium az összes 60 év feletti RA-s páciens vakcinálását javasolja, abban az esetben is, ha MTX- vagy alacsony dózisú szteroid-terápiában részesülnek (6). Psoriasis MTX-kezelése során a zoster rizikója fokozott. A 0,4 mg/ttkg/hét methotrexat-terápia önmagában nem kontraindikálja a zoster-vakcinációt. Zhang és munkatársai nem észleltek varicella-infekciót az immunizációt követő 30 napban, illetve a 2 éves obszerváció során (7). Fokozott rizikójú, iskolában, kórházban dolgozó, szeronegatív egyéneknél javasolt a varicella elleni immunizáció az immunszuppresszív kezelést megelőző 4 héttel (7, 33, 34).

A TNF-alfának jelentős szerepe van a virális infekciók leküzdésében. Az immunszuprimáltaknál disszeminált infekciót, HSV encephalitist okozó vírus ellen nincs vakcina. CMV reaktiváció, disszeminált fertőzés is előfordulhat immunszuppresszív kezelés alatt, gyakran aszimptomatikus, nincs vakcina ellene. EBV reaktivációval kapcsolatban biológiai terápia alatt kevés adat áll rendelkezésre, oltás nem elérhető (3, 6).

A TNF-alfának szerepe van a HIV-fertőzés patogenezisében, elősegíti a vírus celluláris terjedését, stimulálja a vírusreplikációt. A cirkuláló TNF-alfa blokádjá emiatt te-

rapiás lehetőség lehetne, a gyakorlatban azonban a TNF-alfa-gátlók nem befolyásolják a vírusreplikációt, nem növelik a víruskópiaszámot, a CD4 sejtszámot sem csökkentik (3, 6, 35). Magyarországon a HIV pozitívak biológiai terápiája ellenjavallt.

7. Egyéb kórokozók (vakcina nem áll rendelkezésre)

Streptococcus és *Staphylococcus* speciekkel (MRSA – meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*) akár életet veszélyeztető invazív fertőzések is előfordulhatnak (fasciitis necroticans) (3).

A TNF-alfa-gátlóval kezelt IBD-ben szenvedő betegek esetében fokozott a súlyos *Salmonella enteritidis* fertőzés lehetősége (sepsis, reaktív arthritis), széket bakteriológiai tenyésztése szükséges (3, 6). A betegeknek ételminőségi tanácsot célszerű adni, hogy a fertőzés kockázatát minimálisra csökkentjük. Javasolt az ételiszerek hűtőben való tárolása, a nem kellően átfőtt vagy nyers húsok és tojás, nyers csírák, nem pasztörözött tej, lágy sajtok, szennyezett gyümölcsök és zöldségek fogyasztásának kerülése, valamint a gyakori kézmosás. A protonpumpa-gátló gyógyszerek is növelik a fertőzés kockázatát.

A *Clostridium difficile* fertőzés incidenciája szignifikánsan emelkedettebb volt colont érintő IBD-s betegekben az Egyesült Államokban, illetve néhány európai államban. A fertőzés megnövelte a hospitalizáció szükségességét, mely sokszor elhúzódóvá is vált, a mortalitást 4-szeresére növelte. *Issa és munkatársai* mutatták ki egy vizsgálatban a *Clostridium*-asszociált betegség szignifikánsan emelkedett rizikóját immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt IBD páciensekben. IBD betegeknel javasolt a biológiai terápia előtt széketvizsgálat, *Clostridium difficile* A és B citotoxinok kimutatása (6).

TNF-alfa-gátló kezelés alatt fokozott a rizikója a *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.* és *Legionella pneumophila* fertőzéseknek. Ezek az infekciók nem válnak latenssé, TNF-alfa-gátló kezelés sem reaktiválja azokat. Szűrővizsgálat emiatt nem szükséges (6). A beteg életmódját, táplálkozási szokásait, hobbitevékenységét célszerű feltérképezni, illetve a rizikófaktorokról megfelelő felvilágosítást adni. A biológiai válaszmódosító kezelés során jelentkező infekciós tünetekkel a beteg gyakran a kezelő bőrgyógyász orvosát keresi fel, emiatt a dermatológusoknak is megfelelő ismeretekkel kell rendelkeznie a diagnózis felállítására, a biológiai terápiákban nem jártas specialista orientálása miatt.

A *Listeria monocytogenes* a legvirulensebb ételiszerek útján terjedő patogének egyike, a listeriosis esetek 20-30%-a halállal végződik, meningitis esetén ez a 70%-ot is elérheti. Az emberi tápcsatorna akár 10%-át is kolonizálhatja. Környezetétől függően szaprofitaként vagy patogénként is felléphet. Lágy, érlelt sajtok, mint a brie, camembert, feta gyakran szennyezettek, valamint nyers tej, pasztörözött tej, jégkrém, nyers zöldségek, nyers fermentált kolbászok, nyers és főtt szárnyasok, nyers húsok, nyers és füstölt hal is. Akár 0 °C-on is életképes, hűtött ételekben is el tud szaporodni (3).

A legionellosis civilizációs betegség. A *Legionella pneumophila* egy mindenütt jelen lévő vízi organizmus, 25-45 °C közötti hőmérsékleten tud növekedni. Akkor válhat veszélyessé, ha a vizet apró cseppek formájában belélegezzük, fertőzött víz aspirációjakor, ritkán friss sebbe kerülve. Életveszélyes állapotot okozhat. A Gram-negatív, intracelluláris patogén okozta fertőzés elleni védelemben a celluláris immunválasznak van elsődleges szerepe. A TNF-alfa-gátló kezelés alatt álló betegek infekciós kockázata 16-21-szeres, több fulmináns legionellosisról is beszámoltak (3, 36). Legionellákat tartalmazó aeroszolok az épített vizes környezetek teljes spektrumában kimutathatók, így vízrendszerek, hűtőtornyok, pezsgőfürdők, szökőkutak, permetezők, kerti locsolók, nagynyomású vizes tisztítók, párástítók, fogászati székek, lélegeztető készülékek is lehetnek a kórokozót terjesztő közegek a korábban elsődleges forrásnak tartott klímaberendezések mellett. Komoly lehetséges veszélyforrás a nem megfelelően fertőtlenített és karbantartás nélkül üzemeltetett központi légkondicionáló berendezés, ahol a kórokozó a légáramlás során nagy területen jelenhet meg rövid idő alatt. Javasolt a használati melegvíz 55 °C-nál magasabb hőmérsékleten tartása, pangó vizet tartalmazó esővízgyűjtők, díszkútak, medencék vizének és nedves környezetének rendszeres fertőtlenítése.

Az oportunisták mikotikus és parazitás infekciókkal kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, ezek közül a *Candida spp.* által okozott lokalizált infekciók a leggyakoribbak biológiai terápia során (6). *Mélygombás fertőzések*, mint histoplazmózis, cryptococcosis, coccidioidomycosis, blastomycosis növekvő előfordulására hívja fel a figyelmet az Amerikai Ételszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA), főként Amerikában fordul elő, 2001-ben 10 esetet, 2008-ban 240 esetet regisztráltak (3, 9). Szűrővizsgálat nem szükséges TNF-alfa-gátló kezelés előtt, az anamnézis felvételekor ki kell térni endémiás környezetre, megelőző gombás, parazitás fertőzésekre (6). A *Strongyloides stercoralis* fertőzés trópusi, szubtrópusi régiókban endémiás, de hazánkban is előfordul. Immunszupprimált egyéneknél életveszélyes hyperinfekciós szindróma alakulhat ki (gyors szaporodással a parazita disszeminálódik), melynek mortalitása 60-85%. Endémiás területen megforduló egyéneket TNF-alfa-gátló kezelés alatt szűrni kell (3, 37).

A *Borrelia burgdorferi* okozta Lyme-kór több szervrendszert érintő krónikus lefolyású betegség, mely több stádiumban zajlik. Magyarországon évente 10 000 friss fertőzést regisztrálnak. TNF-alfa-gátló kezelés alatt a betegség csak a szokásosnál magasabb dózissal és hosszabb antibiotikus kezeléssel gyógyítható. A spirochaeta intracellulárisan képes túlélni a kezelést, ezáltal krónikus, perzisztáló fertőzést okozhat (38).

Egyéb szűrővizsgálatok

A biológiai válaszmódosító kezelés bevezetése előtti szűrővizsgálatoknak ki kell térni a malignitások feltérképezésére (HPV-vakcináció lehetősége), terhesség kizárására, szívelégtelenség NYHA-stádiumának meghatáro-

zására, demyelinizációs betegségek, krónikus infekciók, ízületi és autoimmun betegségek előfordulására is (4, 19, 39). A psoriasisról az utóbbi évtizedekben bizonyosodott be, hogy nem csak a bőrt érintő, hanem egy immunmediált, szisztémás betegség, mely ízületi érintettséggel, metabolikus szindrómával, atheroscleroticus cardiovascularis betegségekkel társulhat. Mindezek megelőzésére életmódbeli tanácsok adhatók a psoriaticus betegeknek.

Ustekinumab

Az ustekinumab-terápiával kapcsolatban kevesebb adat áll rendelkezésre az infekciók kockázatát illetően, mint a TNF-alfa-blokkolókkal. A varicella vírus által fertőzött sejtek fokozzák az IL-12 termelést, az IL-12 gátlása csökkenti a természetes ölüsejt (NK) stimulációt, így elméletileg a súlyos vírusinfekció kialakulásának kockázata fokozottabb. Az ACCEPT vizsgálatban nem észlelték ezt (7). A psoriasisos betegek klinikai vizsgálatainak placebo-kontrollos szakaszában a fertőzés vagy súlyos fertőzés aránya hasonló volt az ustekinumabbal, illetve a placebóval kezelt betegek körében. A vakcináció utáni szerokonverzióról is kevés adat áll rendelkezésre. A PHOENIX 2 klinikai vizsgálatban az ustekinumab nem volt hatással a pneumococcus antigén vagy tetanus toxoidot tartalmazó védőoltásra adott válaszra (40). Az élő vakcinák alkalmazása előtt 15 hétig kell szüneteltetni a terápiát, majd 2 hét múlva indulhat újra az ustekinumab-kezelés (7). Saját tapasztalataink szerint kevesebb fertőzés fordul elő.

Vakcináció

Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák gyengített természetes patogént tartalmaznak (2. táblázat). Az infekciót utánozva gyors és tartós antitest-választ produkálnak. Tünetekkel járó fertőzést is okozhatnak, emiatt az immunszuppresszív terápia alatt az élő vakcinák relatíve

kontraindikáltak. Az immunszuppresszív kezelés bevezetése előtt 2-6 héttel ajánlott adásuk, hogy a vírusreplikáció befejeződjön (5, 21). A már megkezdett kezelés alatt szükségessé váló vakcináció esetén átlagosan 1-3 hónapos kimosási periódus szükséges a normál immunitás visszatéréséhez, TNF-alfa-gátló kezelés esetén a féléletidő négyszeresének eltelte szükséges az immunrendszer normál működésének visszaállításához, öt féléletidő alatt a szer 97%-a kiürül a szervezetből (féléletidők: infliximab 7,7-9,5 nap, etanercept 102 óra, adalimumab 2 hét, ustekinumab 14,9-45,6 nap). Biológiai terápiában részesülő anyák gyermekei fél éven át nem kaphatnak élő vakcinát (19). A legújabb vizsgálatok alapján bizonyos élő oltások, mint például a zoster vakcina, biztonságosak lehetnek. Kanyaró, mumpsz, rubeola (MMR) vakcina biztonságosnak bizonyult methotrexat-terápiában részesülő, juvenilis idiopathiás arthritiszben (JIA) szenvedő gyermekeknél (7). Az inaktivált vagy elölt kórokozót tartalmazó vakcinák a patogént elölt formában vagy annak csak egy részét tartalmazzák, nem okoznak infekciót (2. táblázat). A terápiás válasz nem olyan kifejezett, emiatt ismételt vagy emlékeztető oltásokra van szükség. Az inaktivált vakcinák ilyen betegeknek is bizottsággal alkalmazhatók, de a megfelelő terápiás válasz nem biztos, hogy kialakul, az antitesttiter sokkal gyorsabban csökken. A vakcinációs tanácsadás során figyelembe kell venni az egyén személyes és egészségügyi rizikófaktorait is (7). Az immunizációs statusra és a vakcinációval megelőzhető betegségekre vonatkozóan kevés a klinikai vizsgálat psoriasisban. A legtöbb adat a hasonlóan kezelt IBD-s és RA-s populációból származik, bár ezek a betegek általában kombinált terápiában részesülnek, illetve a kezelés megkezdése előtt is fokozottabb az infekcióra való hajlamuk. További vizsgálatok szükségesek a psoriasis miatt immunmoduláns terápiában részesülő betegek biztonságos és hatékony vakcinációs javaslatának kidolgozásához (5, 7).

Figyelembe kell venni a beteg közvetlen környezetének, családtagjainak immunizációs statusát is. Az ő vakcinációjuk is javasolt az infekciós expozíció csökkentésére. A himlő és orális polio-vakcina kontraindikált a kontaktusoknál is (előny-kockázat mérlegelése), más élő vakcinák javasolhatók a mérsékelten immunszuprimáltak háztartásában, viszonylag kicsi a transzmisszió kockázata. Intranazális élő-attenuált influenza-vakcina alkalmazása a vírus terjedését okozhatja, bár kemoterápiás kezelés alatt álló gyermekeken alkalmazva biztonságosnak bizonyult (7). Az MMR, varicella, rotavírus elleni vakcina is javasolt a családtagoknak. A varicella oltás után 5%-ban előfordul vesiculák jelentkezése, ilyenkor javasolt az immunszuprimálttal való kontaktus kerülése, amennyiben a fertőződés mégis megtörténik, az enyhe formában zajlik, nem szükséges profilaktikus immunglobulin adása. A rotavírus vakcinációt követően legalább egy hétig a vírus a széklettel ürül, ez idő alatt fontos a gondos kézhigiéné betartása (3, 5, 7, 19).

A nemzetközi utazással kapcsolatos oltásokkal kapcsolatban Magyarországon a Nemzetközi Oltóközpontokban ja-

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák:

- kanyaró, mumpsz, rubeola (MMR)
- varicella
- BCG
- rotavírus
- varicella zoster
- sárgaláz

Inaktivált vagy elölt kórokozót tartalmazó vakcinák:

- diftéria-pertussis-tetanusz
- kolera
- poliomyelitis
- pneumococcus
- meningococcus
- HAV, HBV
- HPV
- rabies
- influenza
- kullancsencephalitis
- hastífusz

2. táblázat

Az oltóanyagok típusai

vasolt konzultáció szakorvossal, legalább 6 héttel az utazás előtt. Az immunszuppresszió mértékétől függően a sárgaláz elleni oltás kontraindikált lehet. Országspecifikus információ nyerhető a Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Járványkezelési- és Megelőzési Központ) honlapján is (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/>, vagy <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014>) (7).

Magyarországon védőoltási irányelvek, oltásbiztonsági információk a <http://www.vacsatc.hu> honlapon érhetők el, melyet az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a hiteles és megfelelő tartalmú tájékoztatás követelményeinek megfelelő forrásként ismer el. A honlapon elérhető a Védőoltási módszertani levél, az Oltási naptár, a Magyarországon elérhető védőoltások típusai és a klinikai védőoltási tanácsadók listája.

Jelen ismeretanyag és az egyén oltási statusának birtokában az immunszuppresszív, köztük a biológiai terápiák bevezetése előtt 18 éven felüliek számára hazánkban ajánlott védőoltásokat tartalmazza az 1. táblázat.

Összefoglalás

A biológiai terápia alkalmazása jelentős előrelépést hozott a psoriasis és más immunmediált kórképek (PsA, SpA, JIA, RA, IBD) kezelésében. Az immunfunkciókra gyakorolt hatásuk következtében azonban a potenciális infekciók kockázata megnövekedhet. A kezdeti klinikai vizsgálatokban nem fókuszáltak eléggé a vakcinációval megelőzhető betegségekre, csak a post-marketing vizsgálatok adataiból juthatunk a preventív szemlélet fontosságát alátámasztó információkhoz. Néhány, nem élő kórokozót tartalmazó vakcináról (pl. influenza, pneumococcus) bizonyították, hogy megfelelő immunválaszt idéznek elő, biztonságosak és jól tolerálhatók immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeken. A biológiai terápiát alkalmazó orvosnak proaktív szemlélettel fel kell mérnie a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés alatt folyamatosan az infekcióra hajlamosító speciális rizikófaktorokat. A célzott anamnézisben fontos kitérni a gyermekkori betegségekre, eseményekre, valamint a családtagokkal kapcsolatos információkra, szociális körülményekre is. A vakcinációs status rögzítése után lehetőleg még a biológiai válaszmódosító kezelés bevezetése előtt infektológussal konzultálva a vakcinációs ajánlásoknak megfelelően javaslatot kell tenni a szükséges védőoltások elvégzésére.

IRODALOM

1. Adelzadeh L., Jourabchi N., Wu J. J.: The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) *Jul*; 28(7), 846-52.
2. Fry L., Baker B. S., Powles A. V.: Psoriasis – a possible candidate for vaccination. *Clin Dev Immunol.* (2006) *Jun-Dec*; 13(2-4), 361-7.
3. Chirch L. M., Cataline P. R., Dieckhaus K. D., és mtsai: Proactive infectious disease approach to dermatologic patients who are taking tumor necrosis factor-alfa antagonists. *J. Am Acad Dermatol.* (2014) *Jul*; 71(1), 1.e1-8.
4. Lebwohl M., Bagel J., Gelfand J. M. és mtsai: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* (2008) *Jan*; 58(1), 94-105.
5. Rahier J-F., Moutschen M., Gompel A. és mtsai: Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* (2010) *Oct*; 49(10), 1815-27.
6. Nordgaard-Lassen I., Dahlerup J. F., Belard E. és mtsai: Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J.* (2012) *Jul*; 59(7), C4480.
7. Wine-Lee L., Keller S. C., Wilck M. B. és mtsai: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* (2013) *Dec*; 69(6), 1003-13.
8. Doherty S. D., Voorhees A. S., Lebwohl M. G. és mtsai: National Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* (2008) *Aug*; 59(2), 209-17.
9. Jourabchi N., Adelzadeh L., Wu J. J.: The risk of deep fungal infections during biologic therapy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) *Oct*; 28(10), 1277-85.
10. Rao M., Valentini D., Poiret T. és mtsai: B in TB: B Cells as Mediators of Clinically Relevant Immune Responses in Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* (2015) *Oct*; 61(3), 225-34.
11. Andrade Lima E. V., Andrade Lima M., Duarte A. és mtsai: Investigation of latent tuberculosis infection in patients with psoriasis who are candidate for receiving immunobiological drugs. *An Bras Dermatol.* (2011) *Jul-Aug*; 86(4), 716-24.
12. Ramos S., Nogueira A., Dias A. és mtsai: Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy. *Acta Rheumatol Port.* (2015) *Jul-Sep*; 40(3), 234-40.
13. Bakos Á., Böszörményi N. Gy., Csoma Zs. és mtsai: A pulmonológiai hálózat 2014. évi epidemiológiai és működési adatai. (2015); 1, 4-35. Available from: <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2015.pdf>
14. Tulassay Zs.: Mycobacterium okozta fertőzések. A belgyógyászat alapjai 1. Medicina Könyvkiadó Zrt.; (2010) Available from: www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/2011_0001_524_A_belgyogyaszat_alapjai_1/ch03s07.html
15. Horváti K., Bősze Sz.: Mycobacterium tuberculosis immundomináns fehérjéiből származtatható mesterséges peptidantigének, valamint antituberkulotikum konjugátumok szintézise és in vitro aktivitásuk vizsgálata. Doktori értekezés, MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest, 2009. 11-22.p. Available from: teo.elte.hu/minosites/ertekezes2009/horvati_k.pdf
16. Kurti Zs., Lovasz B. D., Gecse K. B., és mtsai: Tuberculin Skin Test and Quantiferon in BCG Vaccinated, Immunosuppressed Patients with Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. *J Gastrointest Liver Dis.* (2015) *Dec*; 24(4), 467-72.
17. Tavast E., Tuuminen T., Pakkanen S. H., és mtsai: Immunosuppression adversely affects TST but not IGRAs in patients with psoriasis or inflammatory musculoskeletal diseases. *Int J Rheumatol.* (2012) *2012*, 381929.
18. Chirch L., Dieckhaus K., Grant-Kels J. M.: Reply to: „Time to update guidelines on screening for latent tuberculosis infection in dermatologic patients being treated with tumor necrosis factor-alfa inhibitors”. *J Am Acad Dermatol.* (2015) *Apr*; 72(4), 743.
19. Ortleb M., Levitt J.: Practical use of biologic therapy in dermatology: Some considerations and checklists. *Dermatol Online J.* (2012) *Feb*; 18(2), 2.
20. Sowden E., Mitchell W. S.: An audit of influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology outpatients. *BMC Musculoskelet Disord.* (2007) *Jul*; 4(8), 58.
21. Cao Y., Zhao D., Xu A-T. és mtsai: Effects of Immunosuppressants on Immune Response to Vaccine in Inflammatory Bowel Disease. *Chin Med J (Engl).* (2015) *Mar*; 128(6), 835-8.
22. Kapetanovic M. C., Roseman C., Jönsson G. és mtsai: Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum.* (2011) *Dec*; 63(12), 3723-32.

23. Ludwig E., Jorgensen L., Gray S. és mtsai: Pneumococcus, illetve bármely kórokú pneumonia, meningitis és septikaemia miatti hospitalizáció és halálozás Magyarországon, Egy retrospektív értékelés eredménye (2006-2011). *Orv Hetil.* (2014) *Sep; 155(36)*, 1426-1436.
24. Nemzetközi Oltóközpont – Védőoltások. Available from: <http://oltokozpont.hu>
25. Case D. J., Copeland L. A., Stock E. M. és mtsai: Pneumococcal Vaccination Rates in VHA Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Medicine (Baltimore)*. (2015) *Feb; 94(6)*, 417.
26. Karbasi-Afshar R., Izadi M., Fazel M. és mtsai: Response of transplant recipients to influenza vaccination based on type of immunosuppression: A meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* (2015) *Sep; 26(5)*, 877-83.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov>
28. Mori S., Fujiyama S.: Hepatitis B reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol.* (2015) *Sep; 21(36)*, 10274-89.
29. Motaparthy K., Stanistic V., Voorhees A. S. és mtsai: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Recommendations for screening for hepatitis B infection prior to initiating anti-tumor necrosis factor-alfa inhibitors or other immunosuppressive agents in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* (2014) *Jan; 70(1)*, 178-86.
30. Frankel A. J., Voorhees A. S., Hsu S. és mtsai: Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* (2009) *Dec; 61(6)*, 1044-55.
31. Patel N., Singh D., Patel K., és mtsai: Atypical Presentation of Disseminated Zoster in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Case Rep Med.* (2015) *2015*, 124840.
32. Védőoltási irányelvek, információk Magyarországon, Oltásbiztonsági honlap. Available from: <http://www.vacsatc.hu>
33. Zhang J., Delzell E., Xie F. és mtsai: The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* (2011) *13(5)*, 174.
34. Zhang J., Xie F., Delzell E. és mtsai: Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA.* (2012) *Jul; 308(1)*, 43-9.
35. Menon K., Voorhees A. S., Bebo B. F. és mtsai: Psoriasis in patients with HIV infection: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* (2010) *Feb; 62(2)*, 291-9.
36. Hofmann A., Beaulieu Y., Bernard F. és mtsai: Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease: Case series and literature review. (2009) *Dec; 23(12)*, 829-33.
37. Incani R. N., Hernández M., González M. E.: Hyperinfection by *Strongiloides stercoralis* probably associated with Rituximab in a patient with mantle cell lymphoma and hyper eosinophilia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* (2010) *Jul-Aug; 52(4)*, 221-4.
38. Bonnet N., Guis S., Drancourt M. és mtsai: Borreliosis in a patient treated with anti-TNF α therapy: first case. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) *Mar; 25(3)*, 367-8.
39. Hugh J., Voorhees A. S., Nijhawan R. I. és mtsai: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* (2014) *Jan; 70(1)*, 168-77.
40. Langley R. G., Lebwohl M., Krueger G. G. és mtsai: Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* (2015); *172(5)*, 1371-83.
41. Marano G., Vaglio S., Pupella S. és mtsai: Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus.* (2015) *Jan; 13(1)*, 6-17.

Érkezett: 2016. 02. 29.

Közésre elfogadva: 2016. 03. 22.

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

A Miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályán 2008-2015 között kezelt pemphigusos esetek elemzése

Pemphigus cases at the Department of Dermatology, Semmelweis Hospital Miskolc between 2008-2015

JAKAB KINGA DR., KÁROLYI ZSUZSANNA DR., NAGY GABRIELLA DR.

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Miskolc, Magyarország

Összefoglalás

A szerzők retrospektív vizsgálat során elemezték a 2008-2015 között a Miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályán az autoimmun hólyagos bőrbetegségek megoszlását, azon belül a pemphigusos eseteiket. A vizsgált időszakban összesen 149 pácienszt hospitalizáltak autoimmun hólyagos bőrbetegség diagnózisával, 36 esetben a pemphigus valamely formája igazolódott. Pemphigus vulgarist 27, pemphigus vegetans 3, a foliaceus formát 4 betegnél diagnosztizáltak, pemphigus paraneoplasticus és IgA pemphigus 1-1 esetben írtak le. A pemphigus alcsoportok megoszlása mellett vizsgálták a nyálkahártya tünetek meglétét, a betegek nemi megoszlását, életkorát, valamint a klinikai tünetek, szövettani és IF vizsgálat korrelációját, eredményeiket összehasonlították az irodalmi adatokkal. Bizonyos években a pemphigus incidenciája az irodalmi átlagnál magasabbnak bizonyult, a pemphigus altípusok megoszlása, nemek közötti arány, nyálkahártya érintettség az irodalmi adatokhoz hasonló volt.

Kulcsszavak:

pemphigus vulgaris - pemphigus foliaceus - IgA pemphigus - pemphigus paraneoplasticus - pemphigus vegetans

SUMMARY

The authors analyzed retrospectively the autoimmune bullous disease cases at the Dermatology Department, Semmelweis Hospital Miskolc between 2008-2015. In this period 149 patients were hospitalized with a form of autoimmune blistering disease diagnoses. 139 cases were newly diagnosed, at 36 cases a form of pemphigus was confirmed. The authors surveyed the pemphigus subtype and gender distribution, the age of onset, mucosa involvement and the correlation between clinical, histological and immunological features. The results were compared with international studies. In this period 27 patients were diagnosed with pemphigus vulgaris. 4 cases of pemphigus foliaceus and three cases of vegetans form was reported. Pemphigus paraneoplasticus was confirmed at one patient, as well as IgA pemphigus. The incidence rate of pemphigus was higher in some years, the pemphigus subtype, the gender distribution, mucosa involvement was similar to literature data. The age of onset was higher than classically reported.

Key words:

pemphigus vulgaris - pemphigus foliaceus - IgA pemphigus - pemphigus paraneoplasticus - pemphigus vegetans

A pemphigus szervspecifikus, autoimmun hólyagos bőrbetegség (AIHB), mely intraepidermális hólyagképződéssel (acantholysis) jár, csak a bőrben, csak a nyálkahártyákon vagy mindkettőben. Több altípusa ismert, melyek elkülönítése a klinikai kép, szövettani, immunhisztokémiai, antigén specifikus szerológiai vizsgálatok alapján lehetséges. A pemphigus csoport típusait és azok főbb szövettani és immunhisztokémiai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze. Az incidencia az átlag populációban 0,1-0,5/100.000 lakos a betegek átlag életkora 40-60 év (3, 4, 5), kivéve az endémiás típust.

Gyermekkorban igen ritka. A nemek közti megoszlás majdnem azonos, az irodalomban enyhe női dominanciát írnak le (3, 6, 7, 8, 14). Ashkenazi zsidó populációban előfordulása gyakoribb (90% hordozza a HLA DRB1*0402 haplotípust). Más populációban a pemphigusra való hajlam DRB1*1401/04 és DQB1*0503 allél előfordulásához köthető, szignifikánsan magas a pemphigus vulgaris és a DRB1*04 DRB1*08 DRB1*14 közötti asszociáció (9, 10). A pemphigus diagnózisának felállításánál a részletes anamnézis (gyógyszerexpozíció, tumor, endémiás terület) mellett figyelembe kell

	Epidemiológia	Klinikum	Szövettan	DIF/ IIF	ELISA
P. vulgaris (P.V.)	Középkorú egyéneknél 40-60 év között, Nő/Férfi ~1,3/1	Nyálkahártya és/vagy bőr érintettség	- Intraepithelias hólyagképződés -Tombstone effektus - Tzanck sejt	DIF: Epidermis: IgG , C3	Dsg 1, 3
P. vegetans					IIF: IgG (majom oesophagus) C3
Neumann		-Mucosa, hajlatok - Papillomatosus, verrucosus plakk	-Eosinophil spongiosis -Intraepithelialis abscessus		
Hallopeau		Nincs hólyagképződés, csak vegetáló plakk, esetleg pustula			
P.herpetiformis			-Kezdetben atipikus tünetek, erythemás alapon csoportosan vesiculák, pustulák	-Nagyon heterogén: lehet csak spongiosis, de lehet tipikus acantholysis	
P.foliaceus (P.F.)	Középkorú egyéneknél, de leggyakoribb gyerekkori forma	-Laza falú hólyagok arc, törzs -Pörkkel fedett lézió -Nincs nyálkahártya tünet!	-Intraepidermalis hólyag a stratum spinosum legfelső sejtsorai között - Tzanck sejt (acantholyticus keratinocyta)	DIF: IgG, C3 (epidermis felső rétege élénkebb)	Dsg 1
Endémiás forma Fogo selvagem, tunéziai, E1 Bagre)	Fogo selvagem: fekete légy - Családi halmozódás			IIF: IgG (tengeri- malac), C3	
P. erythematosus		-LE átfedés -Súlyos formában exfoliatív erythroderma	-Eosinophil spongiosis		+ ANA, lupus band test pozitív
Gyógyszer indukálta P.		P. vulgaris / P. foliaceus			
Paraneoplasticus pemphigus (PNP)	Bármely életkor	Súlyos nyálkahártya tünet minden formában!		DIF: IgG és/vagy C3 basal membrán mentén IIF: PV és BP jellemző (patkány húgyhólyag hám)	Dsg 1,3, Dsc 1,2,3 BP180 Desmoplakin I - II Envoplakin periplakin A2ML1
		Pemphigus-hoz hasonló	Intraepidermalis résképződés		
		Bullosus p. hasonló	Subepidermalis résképződés		
		Lichen planushoz hasonló	Hypergranulosis, dyskeratosis		
		Erythema multiforme-ra emlékeztető	Dyskeratosis résképződés nélkül		
		GVH –ra emlékeztető	Interface dermatitis;		
IgA pemphigus	Középkorú egyéneknél	-Vesiculo- pustulosus -Seropapulák -Kifejezett pruritus -Nyálkahártya érintettség ritkább		DIF: IgA és C3	Dsc 1, 2, 3
Subcornealis Pustulosis		Pustula subcornealis			
IgA PV			Suprabasalisán		Dsg 3
IgA PF			Stratum spinosum felső réteg	IIF: IgA (majom oesophagus)	Dsg 1
Intraepidermalis IgA		- Steril pustula circiner elrendezésben (napraforgóhoz hasonló)	Pustula stratum spinosum		ismeretlen

1. táblázat

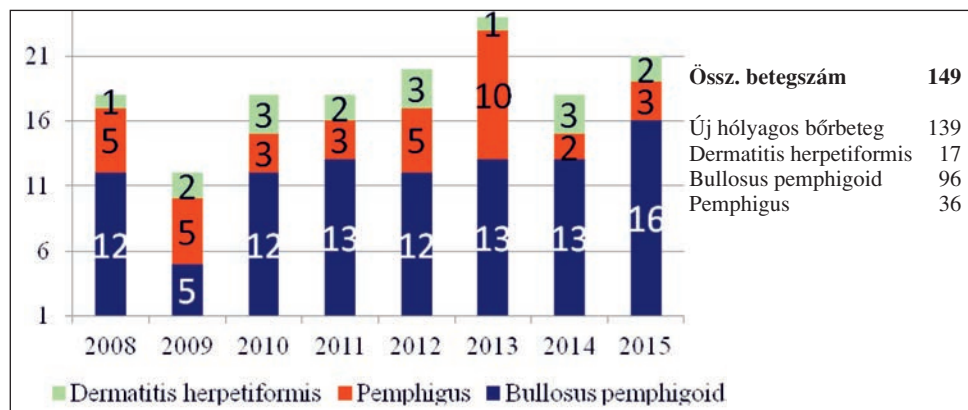
Pemphigus variánsok jellemzői vázlatosan

DIF: direkt immunfluoreszcens, IIF: indirekt immunfluoreszcens, dsg:desmoglein,
dsc: desmocollin, C3: complement 3, LE: lupus erythematosus, ANA: antinuclear antibody, BP: bullosus pemphigoid,
GVH: graft versus host, A2ML1: Alpha-2-Macroglobulin-Like1

venni a betegek életkorát és a bőrtünetek jellegzetességeit is. A klinikai vizsgálat során le kell írni a bullák, vesiculák jellemzőit (eloszlás, méret, minőség), a nyálkahártya tünetek jelenlétét, Nikolsky tünet pozitívitását. Képpalkotó vizsgálatok javasoltak tumorkutatás céljából. Mikrobiológiai vizsgálat is végzendő, a szuperinfekció fokozott kockázata miatt. A hisztopatológus a szövettani

vizsgálat során a hasadékképződés szintjét, a sejtes infiltráció minőségét, Tzanck sejt jelenlétét nézi. Direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálat az ellenanyag és/vagy komplement kötődés helyét mutatja a bőrben, míg indirekt immunfluoreszcens (IIF) vizsgálat során a keringő ellenanyagok azonosíthatók. Antigen specifikus szerológiai tesztek [immunoblot, ELISA (Enzyme lin-

ked Immunosorbent Assay)] a keringő ellenanyagokat mutatják ki, specifitásuk nagy. A Salt split technika a bullosus pemphigoid (BP) és az epidermolysis bullosa acquisita elkülönítésére alkalmas. Jelen tanulmány célja a pemphigus altípusok előfordulásának és eloszlásának a vizsgálata térségünkben és az eredményeink összehasonlítása az irodalmi adatokkal.



2. táblázat

Autoimmun hólyagos bőrbetegségek előfordulása 2008-2015 között

Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálat során azon betegek adatait dolgoztuk fel, akik a Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Bőrgyógyászati Osztályára, 2008 január és 2015 december között osztályos felvételre kerültek immunfluoreszcens (IF) és/vagy rutin szövettani vizsgálattal igazolt, autoimmun hólyagos bőrbetegség (AIHB) diagnózisával. A betegadatokat a MedWorks adastárbázisból gyűjtöttük ki. Összesen 149 beteget kezeltünk autoimmun hólyagos bőrbetegséggel, 10 egyénnek 2008 előtti időszakból ismert volt a betegsége, progresszió miatt kerültek ismételt osztályos felvételre. 2008-2015 között diagnosztizált 139 betegnél csak az első osztályos felvétel adatait elemeztük. Egyrészt vizsgáltuk a hólyagos bőrbetegségek megoszlását, másrészt részletesen elemeztük a pemphigusos eseteket. A pemphigusos esetek elemzése a következő szempontok alapján történt: pemphigus variánsok előfordulása, nemi megoszlás, életkor, nyálkahártya tünetek jelenléte, klinikai kép az IF vizsgálat és a hagyományos szövettani vizsgálat közötti korreláció, valamint az alkalmazott terápia.

Eredmények

A vizsgált időszakban 149 beteget hospitalizáltunk AIHB csoportba tartozó kórképpel, ebből 139 új eset volt. A vizsgált hat év alatt dermatitis herpetiformist (DH) 17, bullosus pemphigoidot (BP) 96 betegnél diagnosztizáltunk, 36 esetben a klinikai kép, az IF és/vagy a hisztopatológiai lelet alapján pemphigust véleményeztünk (2. táblázat).

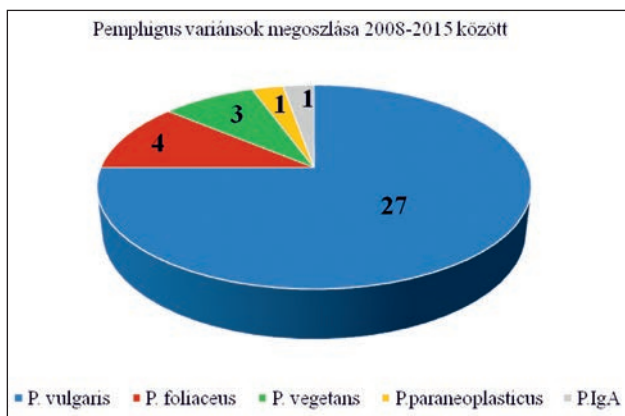
1. Pemphigus altípusok, életkor szerinti megoszlás, nemek közötti arány. A 36 pemphigusos esetből 27 (75%) P. vulgaris volt, P. foliaceus-t 4 (11,1%) betegnél diagnosztizáltunk, P. vegetans 3 (8,3%) esetben igazolódott. Két P. vegetans esetünk Neumann típusú volt (1a. ábra), a harmadik beteg tünetei a klinikai kép alapján Hallopeau típusnak feleltek meg (1b. ábra). Egy betegnél (2,7%) az anamnézis, klinikum, IF vizsgálat, szövettan alapján P. paraneoplasticum véleményeztünk. IgA pemphigust szintén egy (2,7%) betegnél írtunk le IIF és DIF vizsgálat során. Pemphigusos eseteink megoszlását a 3. táblázat szemlélteti. Gyógyszerindukálta pemphigus két esetben fordult elő, az anamnézis alapján, amlodipine ill. enalapril oki szerepe volt feltételezhető. Átlag életkor 59 év volt, középtérték 63 +/- 18,5 év. A legfiatalabb páciens 25 éves férfi volt P. vegetans diagnózissal, szájnyálkahártya érintettséggel. A legidősebb, 92 éves nőt betegeket P. vulgaris diagnózissal emittáltuk, nála mucosa érintettség nem volt észlelhető. Nemek szerinti megoszlás aránya 1:1 volt, vagyis 18 férfi és 18 nő betegnél igazolódott a pemphigus valamelyik típusa.

2. Mucosális érintettség A négy P.F. betegnél nyálkahártya érintettség nem volt észlelhető. 32 esetet vizsgálva 21 alkalommal (65,6%) írtunk le nyálkahártya tünetet,



1a., b. ábra

- a) Pemphigus vegetans Neumann típus. Nyálkahártyák is érintettek. Főleg a hajlatokra lokalizált, verrucosus bőrtünet.
b) Hallopeau típusnál nincs látható hólyagképződés, csak vegetáló plakk. Nyálkahártya tünete nem volt

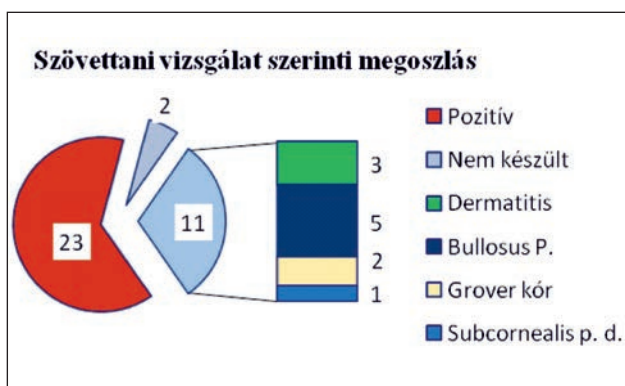


3. táblázat
Pemphigus variánsok megoszlása

genitáliák három betegnél voltak érintettek, három másik páciensnél a conjunctiván volt elváltozás a szájnyalvákhártya és bőr érintettsége mellett. Izolált nyálkahártya pemphigusos eset osztályunkon a vizsgált időszakban nem fordult elő.

3. Pemphigusos eseteink az IF és a szövettani vizsgálat tükrében 36 esetből 11 páciensnél korrelált a klinikai kép, az IF vizsgálat valamint a rutin szövettani vizsgálati eredménye (30,5%). IF (direct és indirekt) vizsgálat 4 páciensnél nem készült, 32 vizsgált betegnél 23 (71,9%) alkalommal pozitív volt, kilenc (28,1%) páciensnél negatív eredménnyel zárult. Hisztopatológiai leleteket elemelve, 2 betegnél nem történt mintavétel szövettani vizsgálatra. A 34 szövettani vizsgálat során 23 (67,6%) alkalommal igazolódott a klinikai kép alapján feltételezett pemphigus, 11 (32,4%) esetben más kórképet vélemezett (4. táblázat).

4. Eseteink az alkalmazott terápia tükrében Elsővonalbeli terápiának glükokortikoidot alkalmaztunk (methylprednisolon 1-2 mg/kg/nap), kiegészítve adjuváns immunszuppresszióval. Azathioprint (1,5-2,5 mg/kg/nap) 23 (71,8%) betegnél állítottunk be. Azathioprin intolerancia két betegnél volt, náluk felmerült a thiopurine methyltransferase (TPMT) defficiencia. Egy betegnél intravénás immunoglobulin terápiát, szintén egy betegnél methotrexatot alkalmaztunk.



4. táblázat

Pemphigusos eseteink megoszlása a hisztopatológiai lelet alapján

Megbeszélés

Retrospektív vizsgálatunk értékelhetősége több tényező miatt is limitált. Egyrészt a diagnózis felállítását nehezítette, hogy a betegek gyakran ügyeleti időben a Sürgősségi Betegellátó Osztály érintésével, rendszerint már nagy dózisu steroid lökésterápiát követően érkeztek osztályunkra felvételre. Nehezítette a diagnosztikát továbbá, hogy az antigén specifikus szerológiai tesztek (ELISA, immunoblot) nem elérhetőek régióinkban, valamint az IIF vizsgálatokhoz a betegek saját szövetét használtuk.

A pemphigusos esetek előfordulása a vizsgált nyolc éven belül 2009, 2012, 2013-ban gyakoribb volt, mint a nemzetközi irodalomban publikáltak. Kiugróan magas volt az incidencia 2013-ban, ekkor 10 új betegnél igazolódott a pemphigus valamelyik formája, az incidencia 1,5/100 000 lakos/év volt. Ilyen magas incidenciát *Chams-Davatchi*, valamint *Pisanti* szerzők közöltek (2, 14). 2008-ban is öt beteg feküdt osztályunkon pemphigus kezelése céljából, de három betegnél már korábban diagnosztizálták a kórképet. Az incidenciát minden évben Borsod-Abaúj-Zemplén megye teljes népességére vonatkoztattuk. Anyagunkban a nemek közötti megoszlás egyenlő volt hasonlóan a szakirodalomban publikáltakhoz, bár több szerző enyhe női dominanciát ír le, mint a legtöbb autoimmun kórképben (3, 6, 7, 8, 15). Betegeink átlag életkora 59 év volt, mely az irodalmi adatoknál kissé magasabb (2, 3, 4, 6, 7, 8, 14). Nyálkahártya tünetet (65, 6%) hasonló százalékban írtunk le, mint a szakirodalomban publikáltak (6,14). A pemphigus altípusok előfordulása korrelál a legtöbb nemzetközi adattal, a vulgaris forma gyakorisága 75% régióinkban (1, 15). A pemphigus foliaceus előfordulása a szakirodalomban 4-7% körüli a csoporton belül, kivéve endémiás formát (11, 12, 13, 15): ezen arány alacsonyabb, mint amit mi észleltünk elemzésünk során. Egyik pemphigus foliaceus-ban szenvedő 40 éves nőbetegünket 2 évig tévesen szövettani vizsgálatral is igazolt psoriasis diagnózisával kezelték. Felvételkor testszerte erythemás, részben lemezesen hámló, részben pörkös plakkok voltak láthatók (2. ábra). DIF és IIF vizsgálat során IgG ellenanyaggal az epidermis felső sejt sorában intercelluláris fluorescentia volt látható, az ismételt szövettan igazolta a klinikailag feltételezett pemphigus foliaceust. A betegnek nyálkahártya tünete nem volt. PNP és IgA pemphigus gyakoriságára vonatkozóan nincsen adat, mert nagyon ritka kórképek, többnyire esetismertetések vannak (13), *Daneshpazhooh* és *mtsai* 0,2%-ot írnak le az AIHB csoporton belül (15). IgA pemphigusos betegünknek nyálkahártya tünetei is voltak – ami ritka a szakirodalomban publikáltak szerint –, ugyanakkor kifejezett pruritusa volt (13). A betegünkönél jól látható ezen variánsra jellemző annuláris, herpetiform, főleg hajlatokra, végtagokra lokalizálódó pustulák, vesiculák jelenléte (3. ábra). Vegetans forma előfordulása a szakirodalomban 2% körüli, de *Zaraa* és *mtsai* 9,1%-t írtak le tunéziai tanulmányukban (16, 17, 18). A három P. vegetansban szenvedő beteg 8,3%-a az össz. pemphigus eseteinknek. Érdekes-



2. ábra

Pemphigus foliaceus, korábban szövettanilag igazolt psoriasis vulgaris miatt kezelték



3. ábra

IgA pemphigusos esetünk klinikai képe

ség, hogy azon betegünkénél, akinek a pemphigus vegetans Hallopeau típusát diagnosztizáltuk, pont a nyak j. oldalán levő vegetáló plakk magasságában az érsebészek ACI kezdeti szakaszán és az ACC distalis szakaszán meszes plakk által okozott 99%-os, subtotalis szűkületet írtak le DSA alapján, de a vegetáló plakk miatt PTA, ill. stentbehelyezését nem vállalták. A betegnek egyébként nyálkahártya tünete nem volt, irodalomban már leírtak Hallopeau típusú P. vegetans nyálkahártya tünet nélkül (17).

A paraneoplasticus pemphigusban szenvedő 80 éves férfi páciensünkénél az anamnézisben jobb alsó tüdőlebenyi tumor miatt lobectomia és tumor vesicae urinae miatti opus szerepelt. Súlyos nyálkahártya tünet, stomatitis kíséerte a bőrtüneteket, melyek időben egyszerre jelentkeztek. Osztályunkon exitált, a patológus – többek között – bronchiolitis diffusat, bronchitis chronica dilatativa, bronchosclerosist írt le, melyek acut exacerbatioja vezetett a szívelégtelenséghez. Irodalmi adatokat elemezve, paraneoplasticus forma többnyire hematológiai tumorokhoz tár-

sult, csak ritkábban nem-hematológiai daganatokhoz (16%-ban) (19). Adenocarcinomákhoz társult PNP gyakorisága szakirodalom alapján 4-5% (19). Paraneoplasticus pemphigus gyakori halálos szövődménye a bronchiolitis obliterans (70-90% körül), melyet gyakran elnéznek, tévesen diagnosztizálnak (20, 22, 23). A plakin antigének elleni autoantitestek jelenléte a tüdő hámrétegének akut gyulladásában, az anti-Dsg 3 autoantitestek jelenléte és a bronchiolitis obliterans közötti pozitív korreláció és a PNP-s beteg szérumában tüdőszövet elleni keringő IgA és IgG típusú antitestek játszhatnak szerepet a bronchiolitis obliterans kialakulásában (20, 21, 22, 24).

Egy 42 éves pemphigus vulgarissal kezelt nőbetegnél nosocomialis MRSA fertőzést tapasztaltunk. Magas dóziszú steroid (kezdetben parenterálisan majd per os) és azathioprin terápia mellett bőrtünetei nem javultak, a nagy dóziszú steroid mellett myopathia lépett fel. A kezelés során emelkedett májfunkciós értékek, anaemia és thrombocytopenia jelentkezett, emiatt az azathioprin kezelést is le kellett állítani. A beteg nosocomialis MRSA fertőzést kapott, orr-, garat- és sebváladék tenyésztés eredménye is pozitív volt. A resistencia vizsgálat alapján sulfamethoxazole/trime-thoprim terápia indult, localisan Octeniseptes lemosások, Bactroban kenőcsös kezelések mellett. Mindezeket figyelembe véve, IVIG terápiát indítottunk 2 gr/tskg dózisban (összdózis 160 gr), 3 napon át alkalmazva. Az IVIG terápia hatására bőrtünetei gyorsan javultak, izomereje fokozódott, közérzete javult, steroid igénye csökkent. Napi 60 mg methylprednisolon mellett bőrfolyamata csaknem teljes remissióba került. MRSA fertőzése megszűnt, utolsó orrváladék tenyésztése negatívvá vált. Évek múlva súlyos recidíva miatt egyetemi klinikán cyclophosphamid kezelésben részesítették. Homeopatiás gyógymód hatékonyságát egy esetben volt alkalmunk meg tapasztalni. 10 éve pemphigus vulgaris miatt steroid kezelés alatt álló 38 éves nőbeteg homeopata tanácsára elhagyta ekkor 8 mg methylprednisolon és azathioprin immunszuppressziós kezelését. Egy hónap múlva súlyos recidíva alakult ki, ismételt osztályos kezelés vált szükségessé.

Jelen tanulmányunk adatai felhívják a figyelmet arra, hogy térségünkben magasabb a pemphigus incidenciája, melyet főleg a roma populáció körében tapasztaltunk. Az adatok arra is rávilágítanak, hogy növelnünk kell a hagyományos szövettani és az IF vizsgálat diagnosztikus pontosságát. Az exitált PNP diagnosztizált betegünk esete mutatja, hogy nagyon fontos a bronchiolitis obliteransra, mint súlyos szövődményre gondolni.

Köszönetnyilvánítás

A MedWorks adatbázisból a megadott kódok alapján a betegadatokot Kövessy Péter informatikus összesítette.

IRODALOM

1. Micali G., Musumeci M. L., Nasca M. R.: Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol.* (1998) 37(3), 197-200.
2. Pisanti S., Sharav Y., Kaufman E. és mtsai.: Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* (1974) 38(3), 382-7.

3. *Bozdog K., Bilgin Y.*: Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol.* (2012) *31(4)*, 280-5
4. *Baicán A., Baican C., Chiriac G.*: Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol.* (2010) *49(7)*, 768-74.
5. *Tsankov N., Vassileva S., Kamarashev J. és mtsai.*: Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *I. Dermatol* (2000) *39(2)*, 104-108.
6. *Zhu X., Pan J., Yu Z. és mtsai.*: Epidemiology of pemphigus vulgaris in the Northeast China: a 10-year retrospective study. *J Dermatol.* (2014) *41(1)*, 70-5
7. *Alpsoy E., Akman-Karakas A., Uzun S.*: Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* (2015) *307(4)*, 291-8.
8. *Kim M. R., Kim H. C., Kim S. C.*: Long-term prognosis of pemphigus in Korea: retrospective analysis of 199 patients. *Dermatology.* (2011) *223(2)*, 182-8.
9. *Lombardi M. L., Mercurio O., Ruocco V. és mtsai.*: Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol.* (1999) *113(1)*, 107
10. *Yan L., Wang J. M., Zeng K.*: Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis *Br J Dermatol.* (2012) *167(4)*, 768-77.
11. *Abréu-Vélez A. M., de Reason I. J., Howard M. S. és mtsai.*: Endemic pemphigus foliaceus over a century: Part I. *N Am J Med Sci.* (2010) *2(2)*, 51–59.
12. *James K. A., Culton D. A., Diaz L. A.*: Diagnosis & Clinical Features of Pemphigus Foliaceus *Dermatol Clin.* (2011) *29(3)*, 405–412.
13. *Porro A. M., Caetano L. de V., Maehara L. de S. és mtsai.*: Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol.* (2014) *89(1)*, 96–106.
14. *Chams-Davatchi C., Valikhani M., Daneshpazhooh M. és mtsai.*: Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* (2005) *44(6)*, 470-6.
15. *Daneshpazhooh M., Chams-Davatchi C., Payandemehr P. és mtsai.*: Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review. *Int J Derm.* (2012) *51(1)*, 35-41.
16. *Son Y. M., Kang H. K., Yun J. H., Roh J. Y., Lee J. R. és mtsai.*: The Neumann Type of Pemphigus Vegetans Treated with Combination of Dapsone and Steroid. *Ann Dermatol.* (2011) *23(Suppl 3)*, S310–S313.
17. *Jain V., Jindal N., Imchen S.*: Localized Pemphigus Vegetans without Mucosal Involvement. *Indian J Dermatol.* (2014) *59(2)*, 210.
18. *Zaraa I., Sellami A., Bouguerra C. és mtsai.*: Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) *25(10)*, 1160-7.
19. *Kaplan I., Hodak E., Ackerman L. és mtsai.*: Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* (2004) *40(6)*, 553-62.
20. *Preisz K., Kárpáti S.*: Paraneoplastic pemphigus. *Orv. Hetilap.* (2007) *27/18*, 979-983.
21. *Preisz K.*: Új megfigyelések autoimmun hólyagos bőrbetegségeken. Doktori értekezés (Ph.D.) tézisei, Budapest, 2005.
22. *Mimouni D., Anhalt G. J., Lazarova Z. és mtsai.*: Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* (2002) *147(4)*, 725-32.
23. *Takahashi M., Shimatsu Y., Kazama T. és mtsai.*: Paraneoplastic pemphigus associated with bronchiolitis obliterans. *Chest.* (2000) *117(2)*, 603-7.
24. *Ohzono A., Sogame R., Li X. és mtsai.*: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* (2015) *173(6)*, 1447-52.

Érkezett: 2016. 02. 29.

Közlésre elfogadva: 2016. 03. 24.

Az elmúlt 5 év trendje a kontakt allergiák előfordulásában a Miskolci Semmelweis Kórház Allergológiai szakrendelésének beteganyagában

Trends in the contact allergens' in the past five years among patients of the Allergology Department in the Semmelweis Hospital, Miskolc

TÓTH ÁGNES DR., KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR., NAGY GABRIELLA DR.

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc

ÖSSZEFOGLALÁS

A környezetben jelen lévő és bőrrel érintkező különféle allergén anyagok száma évről évre nő, így nem meglepő, hogy a kontakt szenzibilizáció aránya is folyamatosan emelkedik. Kontakt érzékenység kimutatására alkalmazott „gold standard” allergológiai vizsgálati módszer az epicutan teszt. A különféle allergéneket tartalmazó tesztsorokat a beteg anamnézise alapján célszerűen alkalmazzák.

A szerzők a Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Allergológiai Szakrendelésén az elmúlt 5 évben megjelent 2370 főnél végzett epicutan tesztek eredményeit elemezték összehasonlítva a hazai és nemzetközi irodalmi adatokkal. A cél a leggyakoribb allergének kimutatása, a régióra jellemző sajátosságok feltárása volt.

Kulcsszavak:

epicutan teszt - kontakt szenzibilizáció - az „év allergénje” - nikkal érzékenység

SUMMARY

The number of materials in the environment and in contact with the skin is increasing every year, so it is not surprising that the prevalence of contact sensitization is constantly rising. Patch testing is currently used in clinical practice as the gold standard diagnostic method for verifying contact hypersensitivity. The different types of patch test series should be applied by the patient's case history, in order to avoid unnecessary sensitization.

The authors analyzed two thousand three hundred and seventy patients' patch test results retrospectively, which were made in the Allergology Department of the Semmelweis Hospital in Miskolc. The results were compared to other Hungarian and international publications' data. Aim of the study was to find the most common allergens and the specialties of this region.

Key words:

patch test - contact sensibilisation - allergens of the year - nickel allergy

Az Amerikai Kontakt Dermatitis Társaság (ACDS) minden évben megválasztja az év allergénjét. Ez általában olyan anyag, mellyel szemben a kontakt szenzibilizáció aránya kiemelkedően magas, eddig nem ismert, új allergén, vagy olyan vegyület, mely súlyos tünetekkel járó allergiás folyamatot idéz elő (1. ábra).

A szerzők célja az Allergológiai Szakrendelésen előforduló betegek epicutan teszt eredményeinek elemzése, a régióra jellemző leggyakoribb kontakt allergének feltérképezése, kiemelt figyelmet szentelve az elmúlt 10 esztendő „év allergénje”-ire. A szerzők eredményeiket összehasonlították más magyar illetve külföldi adatokkal.

Anyag és módszer

A szerzők a Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Allergológiai Szakrendelésén 2011. január 01. és 2015. december 31. között megjelent 2370 főnél végzett epicutan tesztek eredményeit retrospektíven elemezték.

Az epicutan tesztet zárt formában végezték. Ez esetben 0,02ml tesztanyag került felhelyezésre a beteg tünetmentes hátbőrére 48 órára okklúzióban. A teszt felhelyezését követően a korai reakció megjele-

2000	–	Disperse Blue (henna tattoo)
2001	–	Arany
2002	–	Thiomersal
2003	–	Bacitracin
2004	–	Cocamidopropyl betaine
2005	–	Kortikoszteroidok
2006	–	Parafeniléndiamin
2007	–	Fragrance
2008	–	Nikkel
2009	–	Dialkil-tiourea (neoprén gumi)
2010	–	Neomycin
2011	–	Dimetil-fumarát
2012	–	Akrilátok
2013	–	Metilizotiazolinon (Kathon CG)
2014	–	Benzofenonok
2015	–	Formaldehid

1. ábra

Az év allergénjei az elmúlt 10 évben (ACDS)

Levelező szerző: Tóth Ágnes dr.

e-mail: dr.toth.agnes@freemail.hu

Jelölés	Leírás	Értékelés
–	nincs reakció	negatív
?+	halvány erythema, infiltráció nélkül	kétséges reakció
+	erythema, infiltráció, diszkrét papula	gyengén pozitív reakció
++	erythema, infiltráció, papula, vesicula	erősen pozitív reakció
+++	erythema, infiltráció, összefolyó vesiculák, bullák, erosió	extrém pozitív reakció
IR	különböző típusú reakciók (vesiculák, hólyag, pustulák, necrosis)	irritáció
NT		nem tesztelt

2. ábra
Epicutan teszt értékelése

nését a 20. és a 40. percben, a késői reakciókat pedig 48, 72, 96 és 168 óra elteltével vizsgálták. A tesztek értékelésének metódusát a 2. ábra tartalmazza, mely a nemzetközi ajánlásokkal összhangban van (1). Az Allergológiai szakrendelésen a Brial GmbH, illetve a SmartPractice Europe GmbH által gyártott AllerEAZE teszteket alkalmazták.

Az anamnézisnek megfelelően az alábbi tesztek valamelyike került felhelyezésre: magyar standard sor (35 allergén), illatanyag sor (15 allergén), fogászati sor (27 allergén), atopy patch teszt (10 allergén), kortikoszteroid sor (9 allergén), fodrászati sor (10 allergén), szemészeti sor (14 allergén), fertőtlenítő és tisztítószerek sor (20 allergén), fényvédőszerek sor (9 allergén), fotoallergének sor (11 allergén), cipőallergén sor (23 allergén), kenőcsalapanyagok sor (14 allergén). Minden tesztornál külön meghatározták a leggyakoribb allergéneket. Egyes, több tesztornában is szereplő allergének gyakoriságát (nikkel-szulfát, kobalt-klorid, kálium-dikromát, parafenilén-diamin) együttesen is meghatározták. A kapott eredményeket összehasonlították az irodalomban szereplő adatokkal.

Eredmények

Az elmúlt 5 évben vizsgált összesen 2370 beteg 81,4%-a nő, 18,6%-a férfi volt. A vizsgált betegek több mint felénél (69,83%) tudtak kimutatni legalább 1 anyaggal szembeni kontakt érzékenységet. Összesen 3719 teszt sor került felhelyezésre, az esetek felében az anamnézis alapján 2 féle teszt sorral (leggyakrabban standard+ illatanyag sor) történt a vizsgálat.

A leggyakoribb beutaló diagnózisok között az első három helyen kontakt dermatitis (57,55%), allergiás stomatitis (8,43%), krónikus kézkezdema (6,07%), illetve urticaria (5,69%) állt. A ritkább (5% alatti gyakoriságú) diagnózisok között atópiás dermatitis (3,79%), generalizált pruritus (3,71%), továbbá dyshidrosis (1,68%), psoriasis vulgaris (1,60%), perioralis dermatitis (1,05%) szerepelt.

A magyar standard sorral végzett 1482 vizsgálatból 876 esetben tudtak szenzibilizációt kimutatni valamelyik anyaggal szemben. Leggyakoribb allergénként a nikkel-szulfát (29,95%), kobalt-klorid (15,45%), kálium-dikromát (10,59%) valamint a fakátrány (10,39%) és a tiomerzál (8,43%) szerepelt.

A 15 allergént tartalmazó illatanyag sor szintén gyakran alkalmazott teszt sor volt (39,66%). A jelen vizsgálat külön érdekessége, hogy az elmúlt 5 évben illatanyag sorral végzett epicutan tesztelés 91%-a negatív eredményt adott. A teszt soron belül a leggyakoribb allergén az eugenol volt, 1,80%-ban fordult elő. Ezután a második és harmadik helyen a benzil-alkohol (1,17%), valamint a vanília (1,06%), cédrusolaj (1,06%), borsmenta olaj (1,06%) szerepelt.

A harmadik leggyakrabban használt teszt sor a fogászati sor volt, a betegek 39,28%-nál alkalmazták. Fogászati sorral akkor végeztek epicutan tesztet, ha a betegnél felmerült fogászati anyagokkal szembeni kontaktérzékenység (elsősorban fémekre, akrilátra), fogászati egészségügyi dolgozóknál foglalkozási betegség (pl. kézkezdema) gyanúja esetén, továbbá ortopédiai és traumatológiai műtétek előtt, ha fémérzékenység merült fel a

körelőzmény alapján. A felhelyezett tesztek több mint 70%-a volt pozitív. Leggyakrabban a nikkel-szulfát (42,10%), palládium-klorid (25,99%), kobalt-klorid (22,87%), nátrium-dikromát (14,28%) szerepelt kontakt provokáló faktorként. A vizsgált mintában a leggyakrabban kimutatott akrilát allergén az etilén-glikol-dimetakrilát (3,75%) volt.

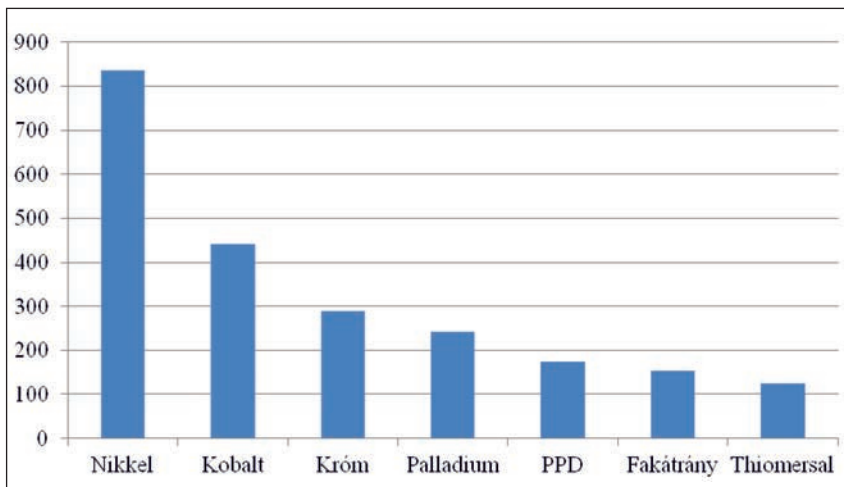
Célzottan az anamnézisnek megfelelően egyéb, speciális teszt sorokat is alkalmaztak. Ezek közül érdemes megemlíteni az atopy patch tesztet, melyet a betegek 3,54%-nál alkalmaztak, elsősorban atópiás dermatitises betegek esetében. A fodrászati sorban a leggyakrabban előforduló kimutatott allergén az o-nitro-p-feniléndiamin (40,31%) volt, mely fekete festékként számos kozmetikumban, hajfestékekben, ruhafestékekben megtalálható. Külön figyelmet érdemel a szemészeti sor. Ritkán alkalmazzák, a vizsgálat során összesen 41 sor került felhelyezésre, melyből 6 esetben mutattak ki szenzibilizációt. Ezen hat betegnél azonban a felhelyezett 14 anyagból összesen 13-mal szemben igazolódott érzékenység. Tehát amennyiben szenzibilizáció igazolódott a szemészeti sort alkotó allergénekkal szemben, úgy az polyszenzibilizáció volt. Ezen betegek általában többféle különböző szemészeti készítményt alkalmaztak már, gyakran párhuzamosan, mely elősegítette a polyszenzibilizáció kialakulását. Összesítve az öt év eredményeit a szerzők anyagában a leggyakrabban kimutatott kontakt allergének a nikkel-szulfát (836 eset), a kobalt-klorid (442 eset), a kálium-dikromát (290 eset), palládium-klorid (242 eset), PPD (173 eset), fakátrány (173 eset), továbbá a tiomerzál (125 eset) volt (3. ábra).

Megbeszélés

Az irodalomban szereplő, hasonló, átfogó vizsgálatokban 27,0-59,2% között mutattak ki legalább egy anyaggal szembeni szenzibilizációt (2, 3, 4). Jelen vizsgálatban ez az arány közel 70% volt.

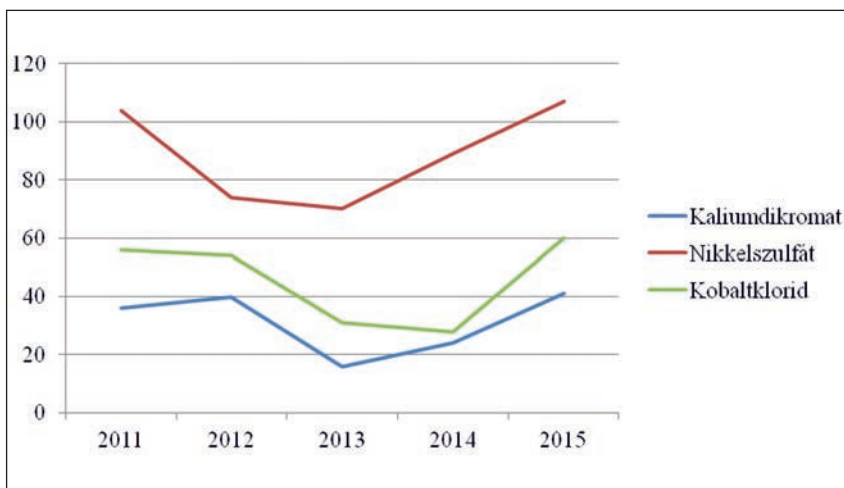
Magyar standard sor

A legtöbbször alkalmazott teszt sor a magyar standard sor volt, mely általános környezeti kontakt allergéneket tartalmaz. A sor összesen 35 anyagot tartalmaz, melynek egyharmada már elnyerte az „év allergénje” címet (tio-



3. ábra

Leggyakrabban kimutatott szenzibilizáció (összes eset)



4. ábra

Fényérzékenység változása a standard sor adatai alapján (eset/év)

merzál, kortikoszteroidok, parafenilén-diamin, fragrance, nikkel, neomycin, metilizotiazolinon/Kathon CG, formaldehid).

A vizsgált betegek 29,95%-nál nikkel érzékenység igazolódott, ez volt a legmagasabb szenzibilizációs arány (a standard és fogászati sor adatai alapján ez összesen 34,64%). Ebben a tekintetben az irodalom nem egységes. Életkortól függően eltérő gyakoriságú nikkel allergiáról számoltak be, gyermekekénél 18-36,8% (2, 3), míg felnőtteknél 14% körüli az előfordulása (4). A Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Allergológiai Osztályának adatai szerint 2008-ban a nikkel szenzibilizáció gyakorisága 20,6% volt (5). Minél fiatalabb életkorban kezd el valaki ékszert, testékszert viselni és minél nagyobb számban, annál valószínűbb a későbbi nikkel szenzibilizáció kialakulása (6). Annak ellenére, hogy 2001. július óta az Európa Unióban hatályos szabályozás alapján tilos olyan anyagok használata, melyekből bőrrel érintkezve 0,5 µg/cm²/hét dózisonál nagyobb mennyiségű nikkel szabadul fel, a nikkel allergia továbbra is komoly problémát jelent. (7) Ezt a határértéket 2004-ben 0,2 µg/cm²-re módosították.

A nikkel mellett a leggyakrabban kimutatott allergének a vizsgált populációban a kobalt-klorid (15,45%) és a nátrium-dikromát (10,59%) voltak. Egyéb közleményekben a kobalt és a króm szenzibilizáció 2-6,4 % közötti gyakoriságot mutat (2, 3, 4, 8). A fenti fémek, továbbá a fogászati sorban szereplő palládium érzékenység együttes előfordulása gyakori és jól ismert jelenség. Ezen fémek különféle eszközökben (például a titánium ötvözetből készült endoprotézis, ékszerek, műszaki eszközök stb.) ötvözetek formájában együtt vannak jelen. Például a fehérarany olyan aranyötvözet, mely a benne lévő kb 10% palládium és 20% nikkel hatására válik fehér színűvé. Az elmúlt öt év adatai alapján a kimutatott fémérzékenység gyakorisága az átmeneti csökkenés után ismételen emelkedő tendenciát mutat (4. ábra). Ennek magyarázata az újkeletű szenzibilizációs forrásokban keresendő. Míg 2010. előtt inkább az ékszerek, piercingek, fogászatban alkalmazott fémötvözetek okoztak leggyakrabban fémérzékenységet, addig manapság előtérbe kerültek a mobil telefonok, laptopok, egyéb számítástechnikai eszközök, amit szintén egyre fiatalabb kortól használnak az emberek (9, 10, 11).

A klasszikus fémek után a standard sor következő leggyakoribb kontakt allergénje a fakátrány (10,39%), valamint a tiomerzál (8,43%) volt. Ismert, hogy a tiomerzál egy szerves higany származék, baktérium és gombaölő hatású, mely szájvizet, fogkrémeket, kontaktlencse tároló folyadékokat, tetováló festékek adalékanyaga. 1930 óta egyes védőoltásokban is megtalálható. A széles körű alkalmazás miatt a szenzibilizáció is gyakoribb, az Észak-Amerikai Kontakt Dermatitis Csoport (NACDG) felmérése alapján 10,9-16,8% (12).

A parafenilén-diamin az elmúlt öt évben a standard sorral végzett epicutan tesztek eredményei alapján 8,16%-os gyakorisággal fordult elő provokáló anyagként.

A korábban említett többi „év allergénje” a vizsgált populációban kisebb számban fordult elő, fragrance 10,45%-ban, Kathon CG 2,3%-ban, neomycin 2,2%-ban, formaldehid 1,07%-ban került kimutatásra.

Illatanyagok

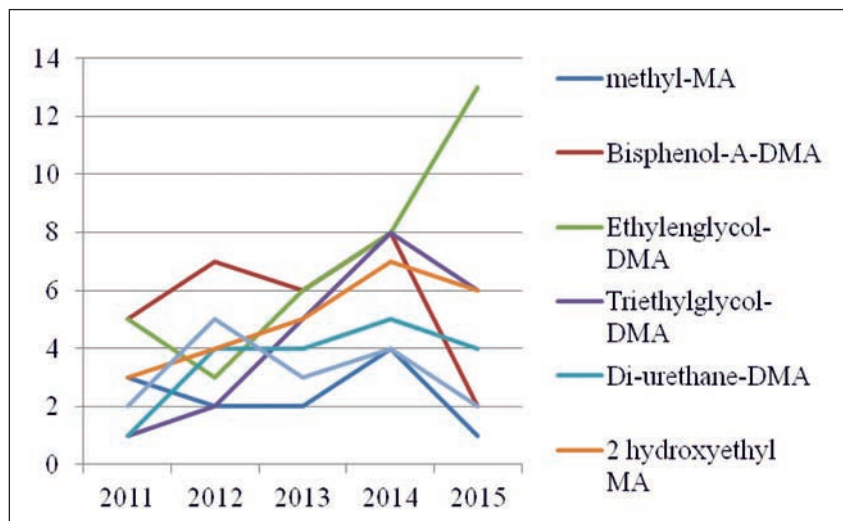
Annak ellenére, hogy az illatanyagok a második leggyakrabban alkalmazott teszt sor volt, kevés pozitív reakciót észleltek. Ennek feltehetően az lehetett az oka, hogy a betegek anamnézisében gyakran szerepelt kozmetikumra vagy illatszerekre való allergia gyanúja. A felhelyezett

tesztek 91%-a negatív eredményt mutatott. Az illatanyag-sorból az eugenol emelhető ki, erre a gyakoriság 1,80% volt. Összefüggésbe hozták már kontakt dermatitiszen kívül, akut urticariával, ritkábban asztmával, szénanáthával is. Elsősorban parfümök, olajok, antiszeptikumok, anesztikumok összetevője (13).

Fogászati sor

A vizsgált periódusban a standard és illat sor után a fogászati sort alkalmazták a legtöbbször. A sort alkotó anyagok közül a nikkkel-szulfát (42,10%) után a palládium-klorid volt a leggyakrabban kimutatott kontakt allergén. Fogászati sorokkal készült vizsgálatokban a palládium érzékenységet általában 6,8-7,4%-ra becsülték (14,15). Jelen esetben ez több, mint háromszoros (25,99%) volt. Harmadik helyen a kobalt-klorid szerepelt (gyakorisága 22,87%). Ezen kívül a nátrium-dikromát (14,28%), valamint az amalgam non gamma (12,24%) iránti érzékenység említendő.

A fogászati sorban 4 anyag érdemelte ki a „megtisztelő” év allergénje címet, ezek az arany, a nikkkel, az akrilátok és a benzofenon. A teszt sor 7 féle akrilátot tartalmaz, melyek között gyakori a keresztallergia. Az akrilátok a fogpótlások egyik leggyakoribb összetevői. Napjainkban az allergia gyakoriságát fokozza a szépségiparban a műköröm elterjedése, melynek már a tinédzserkorban való viselése elősegíti a korai szenzibilizációt. Foglalkozási betegséget okozhat műköröm építők és fogászati egészségügyi dolgozók körében (14, 16, 17, 18). Ez utóbbi szakterületen dolgozók között a metil-metakrilát monomerek okozzák az allergiás kontakt dermatitis és asztma döntő részét. A szenzibilizáció prevalenciája 1% körüli (14, 15). Akrilát érzékenység kimutatására még nincs egységesített teszt sor, 14-20 akrilátból álló teszt sorokat javasolnak különböző szerzők (16, 17). A közölt esetben a 7 akriláttal összesen 156 pozitív teszteredményt kaptak. Első helyen az etilén-glikol-dimetakrilát állt (3,75%), második a bisfenol-A-dimetakrilát (3,0%), harmadik pedig a 2-hidroxi-etil-metakrilát (2,63%) volt (5. ábra).



5. ábra

Akrilátérzékenység előfordulása az 5 év anyagában (esetszám/év)

Az arany különféle ötvözetek formájában az élet számos területén (ékszerek, orvosi műszerek, fogászati ötvözetek, luxus ételek, építőipar, elektronikai eszközök) megtalálható. Kimutatott érzékenység ebben a vizsgálatban nem volt túl magas (5,47%). Az irodalomban szerepel olyan publikáció, ahol a fogászati sorral célzottan végzett vizsgálatok alapján a nikkkeléhez hasonló gyakoriságban okozott kontaktérzékenységet az arany. (14)

A benzofenon a 2014-es „év allergénje” volt, gyakorisága jelen vizsgálati anyagban közel 2%-os volt. A benzofenonok aromás ketonok, elsősorban UVA és UVB elnyelő képességük miatt fényvédő szerekben, festékekben, hajlakkban, műköröm adalékanyagaként találkozhatunk vele. Az Észak Amerikai Kontakt Dermatitis Csoport által 2013-ban közölt cikkben 10 év alatt több, mint húszezer betegen végzett vizsgálat során 0,9%-ban mutattak ki „napozószer” allergiát, ezen esetek 70%-ban benzofenon szenzibilizáció igazolódott.

Fodrászati sor

Klinikailag fontos diagnosztikus szerepű epicutan teszt sor a fodrászati sor. A vizsgálat fő indikációja a hajfestést (szemöldök, szempilla) követően kialakult allergiás kontakt dermatitis. Az expozíciót követően a hajszálra, arcra, nyakra lokalizálódó erythema, oedema, pruritus jelentkezik, a bőrtünetek nem ritkán váladékozással járnak, súlyos esetben Quincke-oedemával és általános tünetekkel társulnak. Főleg a 20-40 éves korosztályú nőket érinti. A pozitív és negatív teszteredmények száma közel azonos volt (53,5% pozitív – 46,5% negatív). A vizsgált betegek 40%-ánál o-nitro-p-feniléndiamin szenzibilizációt mutattak ki. A parafenilén-diamin 2006. „év allergénje” volt, a leggyakrabban alkalmazott színezék. 1863-ban fedezték fel, főként fekete, barna, sötétkék színű ruhafestékek, hajfestékek, tinták, tetoválófestékek tartalmazzák. Alapvetően színtelen anyag, mely oxidáció hatására válik színessé. A teljesen oxidált forma nem okoz allergiás reakciót. A problémát elsősorban a részlegesen oxidált molekula okozza, mely erős allergizáló tulajdonsággal rendelkezik. Jelen vizsgálatban a két sorral végzett tesztelés alapján a parafenilén-diamin szenzibilizáció aránya 10,73% volt. Ezzel az ötödik leggyakoribb kimutatott kontakt allergén volt a vizsgált populációban. Európai adatok alapján 4% körüli szenzibilizáció a jellemző. Egy 2014-ben publikált, 5 év anyagát vizsgáló magyar tanulmányban 6,22%-os prevalenciát találtak (19, 20). A saját adatok mindkettőnél magasabbak. Az emelkedő prevalencia miatt a nikkkelhez hasonlóan a PPD tekintetében is törvényi szabályozás történt. A legutóbbi, 2013-as módosítás alapján PPD csak hajfestékekben használható, maximálisan 2%-os koncentrációban (19).

Atopy patch teszt

Atopy patch tesztet 84 betegnél végeztek, ebből 60 esetben szenzibilizáció nem igazolódott. A leggyakrabban kimutatott allergének a háziporátka 23,33%, valamint a macskaepithel 11,9% és a parlagfű 11,9% volt. Hazai atópiás dermatitiszben szenvedő betegeken végzett vizsgálat adataival összevetve háziporátka szenzibilizáció kicsit magasabb (23,33% vs. 18,9%), de a nemzetközi adatok alatt marad (30-60%). Hasonlóan alakult a kimutatott macskaepithel szenzibilizáció aránya is (11,9% vs 8,1%), ahol a nemzetközi irodalomban 14,7-15,7% szerepel (21).

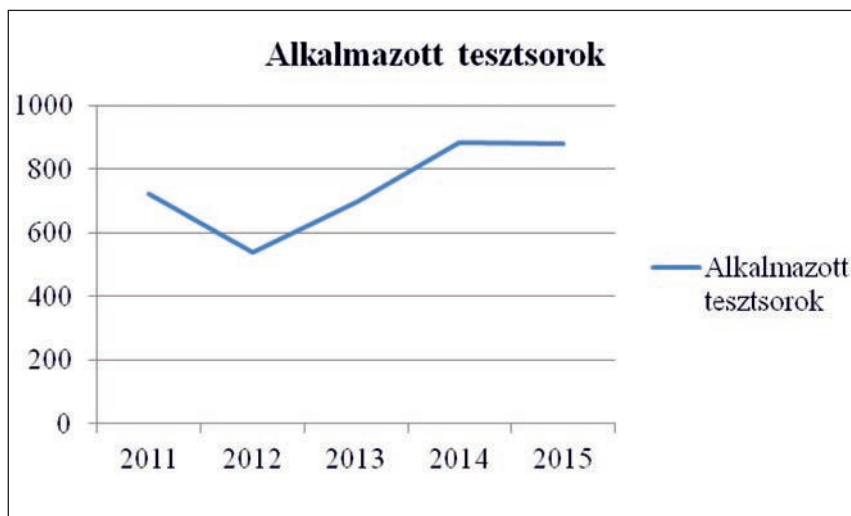
Egyéb, ritkábban alkalmazott tesztsorok

Az év allergénjeinek felsorolásából eddig kimaradt dimetil-fumarát és dialkil-tiourea a cipőallergén sorban található meg. Az elmúlt 5 évben összesen 18 beteg végeztek ezzel a sorral epicutan tesztet. 10 esetben sikerült legalább egy anyaggal szemben kontakt szenzibilizációt kimutatni. Dimetil-fumarát 22%-ban állt a tünetek hátterében provokáló faktorként. A szerzők ez utóbbi eseteket 2013-ban közzölték (22).

Amennyiben kortikoszteroid érzékenység merül fel, célzott vizsgálat végezhető a budesonidon kívül még további 8féle szteroiddal (dexametazon, prednisonon, amcinonide, betametazon-17-valerát, clobetasol-17-propionát, hidrokortizon-17-butirát, hidrokortizon, triamcinolon acetamid). 2011 és 2015 között 28 beteg végeztek ilyen tesztet, ebből 26 negatív eredménnyel zárult, a felmerült lokális szteroid érzékenység nem igazolódott. Kortikoszteroidokat 1952. óta alkalmazzák a lokális terápiában, az általuk indukált kontakt dermatitis gyakorisága folyamatosan nő, a prevalencia 0,2-5% közötti. (23) Hazai közlemény a témában 2004-ben jelent meg (24).

Összefoglalás

Évről-évre egyre több tesztsorral végeznek epicutan tesztet (6. ábra), a kimutatott szenzibilizációk száma rendkívül nagy változatosságot mutat. Míg az illatanyagsorral végzett vizsgálatok 91%-a negatív, addig a standard, fogászati, fodrászati sorok esetében 50% fölötti volt a legalább 1 anyaggal szemben kimutatott szenzibilizáció aránya. A vizsgált régióban magas arányban végeztek tesztelést fogászati sorral, a beutaló diagnózisok között is előkelő helyen állt az allergiás eredetű sztomatitis. A kimutatott fémérzékenységek sorában a palládium iránti érzékenység prevalenciája az irodalmi adatokat is felülmúlta. Szintén átlag feletti prevalenciát találtunk parafenilén-diamin szenzibilizáció esetén is. Az adatokból kitűnik, hogy a célzottan, az anamnézisnek megfelelően végzett epicutan tesztelés igen eredményes lehet a kontakt szenzibilizáció igazolásában.



6. ábra

Évente felhelyezett tesztek száma

Nem szabad elfelejtünk azonban azt, hogy a kimutatott érzékenység klinikai relevanciájának megítélése nehéz feladat, nagy szakmai gyakorlatot igényel.

IRODALOM

1. Spiewak R.: Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. *The Open Allergy Journal* (2008) 1, 42-51.
2. Rodrigues D. F., Goulart E. M.: Patch test results in children and adolescents. Study from the Santa Casa de Belo Horizonte Dermatology Clinic, Brazil, from 2003 to 2010. *An Bras Dermatol.* (2015) Oct;90(5), 671-83. PMID:26560213.
3. Smith V. M., Clark S. M., Wilkinson M.: Allergic contact dermatitis in children: trend sin allergens, 10 years on. A retrospective study of 500 children tested between 2005 and 2014 in one UK centre. *Contact Dermatitis.* (2016) Jan;74(1), 37-43. doi:10.1111/cod.12489.
4. Diepgen T. L. at all.: Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* (2015) Sep 15. doi:10.1111/bjd.14167.
5. Sas A., Németh I., Pónyai Gy. DR, Temesvári E.: Nikkel, a 2008-as év kontakt allergéne. *Bőr. és Vener. Szemle.* 85. évf. 3., 124-130.
6. Fors at all.: Lifestyle and nickel allergy in a Swedish adolescent population: effects of piercing, tattooing and orthodontic appliances. *Acta Derm Venereol* (2012) Nov; 92(6), 664-8. doi:10.2340/00015555-1305.
7. Thyssen J. P., Uter W., McFadden J., Menné T., Spiewak R., Vigan M., Gimenez-Arnau A., Lidén C.: The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better protection against nickel allergy. *Contact Dermatitis.* (2011) Mar;64(3), 121-5.
8. Tichy M., Karlova I.: Allergic contact dermatitis and changes in the frequency of the causative allergens demonstrated with patch testing in 2008-2012. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* (2015) Sep;159(3), 480-488. PMID: 24881589
9. Jacob S. E., Admani S.: Allergic contact dermatitis to laptop computer in a child. *Pediatr. Dermatol.* (2014) May-Jun; 31(3), 345-6. doi:10.1111/pde.12303.
10. Jacob S. E., Admani S.: iPad-Increasing Nickel Exposure in Children. *Pediatrics* August (2014) Volume 134/ Issue 2.
11. Richardson C., Hamann C. R., Hamann D., Jacob P., Thyssen: Mobile Phone Dermatitis in Children and Adults: a review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* (2014) Jun 1;27(2), 60-69. PMID:24963454.
12. Rocha V. B., Scherrer M. A.: Thimerosal: current sources of contact in Brazil. *An Bras Dermatol.* (2014) Mar-Apr;89(2), 376-8.

13. *López-Sáez M. P., Carrillo P., Huertas A. J., Fernández-Nieto M., López J. D.*: Occupational Asthma and Dermatitis Induced by Eugenol in a Cleaner. *J. Investig Allergol Clin Immunol* (2015) *Vol.25(1)*, 55-82.
14. *Tae-Wook K., Woo-Il K., Je-Ho M., Song M., Hoon-Soo K., Byung-Soo K., Moon-Bum K., Hyun-Chang K.*: Patch testing with Dental Screening Series in Oral Disease. *Ann Dermatol*. (2015) *Vol 27*. No 4.
15. *Syed M., Chopra R., Sachdev V.*: Allergic Reactions to Dental Materials-A Systemic Review. *J. Clin Diagn Res.* (2015) *Oct;9(10)*, ZE04-9. PMID:26557634.
16. *Roche E., de la Cuadra J., Alegre V.*: Sensitization to acrylates caused by artificial acrylic nails: review of 15 cases. *Actas Dermosifiliogr.* (2008) *Dec;99(10)*, 788-94.
17. *Lazarov A.*: Sensitization to acrylates is a common adverse reaction to artificial fingernails. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* (2007) *Feb;21(2)*, 169-74.
18. *Sasseville D.*: Acrylates. Dermatitis. (2012) *Jan-Feb;23(1)*, 3-5.
19. *Pónyai Gy., Diczig B., Németh I., Temesvári E.*: Adatok, tendenciák és elméletek a parafenilén-diamin szenzibilizációról. *Bőrgy. és Vener. Szemle* (2014) *90. évf. 1.*, 17-23.
20. *Fábos B., Battyáni Z.*: A PPD allergia jelentősége a mindennapi gyakorlatban. *Bőrgy. és Vener. Szemle.* (2014) *90. évf. 1. sz.*, p. 11-16.
21. *Pónyai Gy., Máté B., Németh I., Kárpáti S., Temesvári E.*: Az inhalatív atopy patch teszt szerepe az atópiás dermatitis diagnózisában. *Bőrgy. és Vener. Szemle* (2012) *87. évf. 3.*, 84-90.
22. *Nagy G., Károlyi Zs.*: Dimetil-fumarát okozta kontakt allergia. *Bőrgy. és Vener. Szemle.* (2013) *89(1)*, 13-17.
23. *Berbegal L., DeLeon F. J., Silvestre J. F.*: Corticosteroid Hypersensitivity Studies in a Skin Allergy Unit. *Actas Dermosifiliogr.* (2015) *106(10)*, 816-822.
24. *Soós Gy., Baló-Banga M., Bata Zs., Husz S., Károlyi Zs., Kis K., Kohánka V., Nagy G., Nebenführer L., Somogyi T., Soós É., Török L., Németh I., Temesvári E.*: Corticosteroid kontakt szenzibilizáció magyarországi multicentrikus vizsgálata. *Bőrgy. és Vener. Szemle* (2004) *80(4)*, 203-208.

Érkezett: 2016. 02. 29

Közésre elfogadva: 2016. 03. 22.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés • Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Seress Jánosné

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

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu • Open access

Leader of the office: Jánosné Seress

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

Darázscsípés kapcsán diagnosztizált szisztémás mastocytosis esete

The case of systemic mastocytosis diagnosed in connection with wasp sting

MAJOROS TIBOR DR.¹, KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.¹, TAKÁCS ISTVÁN DR.²,
NAGY GABRIELLA DR.¹

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Bőrgyógyászati Osztály¹ és
Belgyógyászati Osztály², Miskolc, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A mastocytosis hízósejtek felszaporodásával, proliferációjával járó ritka betegségcsoport. A WHO 2008-as klasszifikációja alapján egyike a 8 myeloproliferatív neoplazmának. Morfológiailag és immunfenotípus szerint abnormális hízósejtek klonális expanziója jellemzi egy vagy több szervben. Klinikai megjelenését, tüneteit tekintve heterogén betegségcsoport, spektruma a bőrre lokalizált formától az agresszív, több szervet érintő szisztémás kórfomákig terjed. A szerzők egy 62 éves férfi esetét ismertetik, akit darázscsípés kiváltotta anaphylactoid reakció miatt hospitalizáltak. Az ekkor észlelt, majd perzisztáló és fokozatosan progrediáló bőrtünetei mastocytosis lehetőségét vetették fel, melyet a szövettani vizsgálat alátámasztott. Haematológián elvégzett cristabiopszia szisztémás kórfomát véleményezett. A részletes allergológiai kivizsgálás alapján méh-darázs venom allergiát nem tudtak bizonyítani a betegnél.

Kulcsszavak:
mastocytosis - anaphylactoid reakció -
provokáló faktor

SUMMARY

Mastocytosis is a rare disorder characterized by accumulation and proliferation of mast cells. According to the 2008 WHO classification system, mastocytosis is one of eight subcategories of myeloproliferative neoplasms. It results from a morphologically and immunophenotypically abnormal mast cells that expand in one or more organ. The clinical signs, symptoms of mastocytosis is heterogenous, ranging from skin-limited disease to more aggressive, multiorgan, systemic variant. In the case report, it is presented a 62-year-old male patient who was hospitalized due to wasp induced anaphylactoid reaction. During the hospitalization detected, later persistent and gradually progressive skin symptoms arised the opportunity of mastocytosis, which was confirmed by histological examination. Systemic disease has been remarked by crista biopsy done at haematology department. The bee-wasp venom allergy could not have been demonstrated based on the detailed allergological examination.

Key words:
mastocytosis - anaphylactoid reaction -
trigger factor

A mastocytosis hízósejtek felszaporodásával, proliferációjával bíró ritka, kifejezetten heterogén betegségcsoport. A mastocytosis proliferáció korlátozódhat csak a bőrre (cutan mastocytosis – CM) vagy involválhatja a csontvelőt és egyéb extracutan szerveket (szisztémás mastocytosis – SM) is (1, 2). Differenciáldiagnosztikai problémák miatt a kórkép diagnózisa éveket késhet (3). Az akkumulálódott hízósejtekből provokáló faktorok hatására felszabaduló mediátorok szisztémás tünetekhez, akár anaphylaxiás (anaphylactoid) reakcióhoz is vezethetnek. A nem kizárólag bőrre lokalizált – szisztémás formák – kezelése multidiszciplináris együttműködést igényel.

Esetismertetés

A 62 éves férfibeteg anamnézisében hypertonia, balesetből származó fejsérülés és emollitio cerebri szerepel. 2014 augusztusában darázscsípést (melyet a beteg határozottan, több alkalommal megerősített) követően kialakult anaphylactoid reakció miatt kezeltük osztályunkon. A jobb felkarját ért csípés után a beteg kollabált, hypotoniássá vált. Mentőszolgálat szállította sürgősségi betegellátó osztályra, ahol parenterális adrenalin, steroid, antihisztamin és volumenpótlás hatására állapota rendeződött. Osztályunkra helyezték, majd néhány óra múlva ismét hypotonia lépett fel, mely szisztémás steroid, antihisztamin és újbóli volumenpótlás mellett normalizálódott. Ekkor testszerte elszórtan néhány nem specifikus, kissé erythemás, maculopapulosus bőrtünetet észleltünk, melyet az allergiás reakció részjelenségének tartottunk. A beteg elmondása szerint darázscsípést köve-

Levelező szerző: Majoros Tibor dr.
e-mail: tibormajoros@freemail.hu

tően a megelőző években is voltak általános tünetei, de azok eszméletvesztésig nem fokozódtak. Emissziójakor életmentő epinefrin tartalmú autoinjektorral, per os steroiddal és antihisztaminnal a beteget elláttuk. 2014 novemberében allergológiai szakrendelésünkön elvégzett darázs specifikus szérumszint negatív volt, méh esetében minimális emelkedettség (0,54 IU/l) volt észlelhető. A venomallergia további verifikálása céljából tervezett Prick teszt a testszerte meglévő bőrtünetek miatt nem volt kivitelezhető. Triptáz meghatározására régióinkban nincs lehetőség. A beteg a hiposzzenibilizálást ekkor nem vállalta, továbbá társbetegségeit és korát is figyelembe véve a további kivizsgálást nem forszíroztuk. 2015 májusában a specifikus IgE vizsgálatot megismételtük, mely méhre és darázsra egyaránt negatív volt. 2015 júniusában a törzsön, végtagokon lévő, időnként viszkető, egyéb panaszt nem okozó, fokozatosan növekvő számú barnás-vörös, helyenként konfluáló maculo-papulosus bőrtünetek miatt vettük fel osztályunkra kivizsgálás céljából (1. ábra). Darier tünet



a



b

1a., b. ábra

Barnás-vörös, helyenként konfluáló maculo-papulosus bőrtünetek

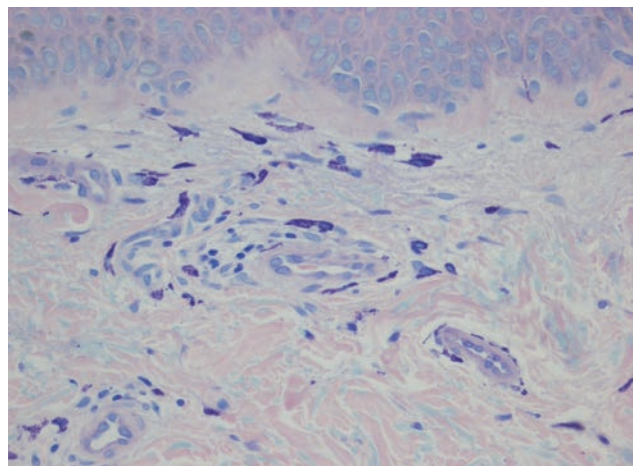


c

1c. ábra

Barnás-vörös, helyenként konfluáló maculo-papulosus bőrtünetek

pozitív volt. A klinikai kép alapján felmerült urticaria pigmentosa lehetősége miatt próbaexcíziót végeztünk szövettani vizsgálat céljából. A plexus erei körül göccs lobsejtes infiltrátum volt megfigyelhető, melyben nagyszámú mastocyt helyezkedett el (2. ábra). A szöveti kép alapján a patológus mastocytosist véleményezett. Laboratóriumi leletekben jelzett eosinophiliát (5,7%), kissé emelkedett GPT (42,5 U/l) és ALP (131 U/l) értéket észleltünk normál LDH mellett. Hasi UH-n steatosis hepatis és hyperplasia prostatae ábrázolódtak. A betegnek általános tünetei (hasi fájdalom, hasmenés, fejfájás, flush, collapsus) nem voltak. Per os antihisztamint (desloratadine napi 5mg) állítottunk be. Cristabiopszia céljából a beteget haematológiára irányítottuk, a csontvelővizsgálat során a csontgerendák között részben in-



2. ábra

A plexus erei körül göccs lobsejtes infiltrátum nagyszámú mastocytával (Giemsa 40x)

tersticiálisan, részben paratrabeularisan fibroticus jellegű góccok voltak megfigyelhetők, a kóros morfológiájú mastocyták CD2, CD25, CD117 és triptáz pozitivitást mutattak, a velőúri térfogat kb. 15%-át tették ki. A klinikai kép és hisztológiai vizsgálatok alapján indolens szisztémás mastocytosis (ISM) véleményeztünk. Haematológus 2015 szeptemberében heti 3x3 ME interferon alfa terápiát állított be, melyet jól tolerált, bőrtünetei lassú regressziót mutattak. Prick teszt a beteg bőrtünetei miatt továbbra sem volt végezhető, a venom allergia tisztázása céljából méh-darázs komponens alapú diagnosztika történt 2016 februárban, mely mindkét rovar esetében negatív eredményt adott (Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Immunológiai Laboratórium).

Megbeszélés

A mastocytosis heterogén betegségcsoport, melynek során neoplasztikus hízósejtek, illetve ezek CD 34+ progenitor alakjai akkumulálódnak elsősorban a bőrben, valamint más szervekben – leginkább a gyomor-bél traktusban, csontvelőben, esetleg csont-, izomszövetben (1). A betegség becsült incidenciája 1/150.000/év, azonban ez a szám valószínűleg jóval magasabb, mert sok a fel nem ismert eset (2). A kaukázusi népcsoportban gyakoribb (2). Előfordulása gyermekkorban tetőzik (születéskor 15%-a van jelen, 15 éves korra az esetek 65-75%-a kialakul), azonban 30-50 éves kor között észlelhető egy második csúcs is (2). A gyermekkori esetek pubertáskorban általában remissziót mutatnak. Felnőtt korban remisszió ritkán észlelhető, illetve ezen életkorban nagyarányú a szisztémás megjelenés (3). A betegség gyakran társul a KIT receptor szomatikus funkciónyerő mutációjával (3, 4). A KIT (CD117) egy III. típusú transzmembrán tirozin kináz receptor, mely a haematopoezis során számos sejtvonal kapcsán expresszálódik, azonban a differenciálódott sejtek esetében down-reguláció figyelhető meg; kivételt csak a hízósejtek képeznek, melyek felszínén ezt követően is nagyszámú KIT receptor prezentálódik. A KIT receptor és ligandja (SCF- stem cell factor – őssejt faktor) közötti interakció kulcsszerepet játszik a hízósejtek proliferációjában, érésében, kemotaxisában és túlélésében. A felnőttkori mastocytosis esetek döntő többségében a KIT receptor D816V funkciónyerő mutációja áll a háttérben (4). Kis százalékban egyéb KIT mutációkat is azonosítottak (V560G, D815K, D816Y, D816F, D816H, D820G) SM esetében (4). Vizsgálatok bizonyították, hogy a gyermekkori forma is klonális, valamint germinális, illetve szomatikus aktiváló KIT mutációval társul (5). Az utóbbi időben egyéb onkogén mutációkat is leírtak, ilyenek a TET-2 és N-RAS mutációk, melyek azonban nem specifikusak, valamint szerepük és prognosztikai hatásuk még bizonytalan (6, 7). Vizsgálatok során emelkedett interleukin-6 szintet észleltek mastocytosis esetében, mely korrelált a betegség súlyosságával. Ez alapján az IL-6 patofiziológiai szerepe is valószínűsíthető mastocytosisban (8, 9).

A klinikai tünetek egy része a hízósejtek felszaporodásának, infiltrációjának következménye, míg más tünetek a hízósejt-aktiváció során felszabaduló mediátorok (hisztamin, heparin, eozinofil kemotaktikus faktor, triptáz, kimáz, citokinek stb.) hatására jönnek létre (1, 2, 3). Ezek alapján lokális és szisztémás tünetek alakulhatnak

ki. Bőrtünetek a szisztémás esetek mintegy 90%-ában fordulnak elő. Urticaria pigmentosa (UP) észlelhető 56-90%-ban, mely során az alsó és felső végtagokon, törzsön apró, barnás-vörös maculák, papulák jelentkeznek. Felnőttek esetében a tenyér, talp, arc és hajás fejbőr megkímélt, gyermekeknél bullosus, haemorrhagiás forma is előfordul. Az ISM 90%-ában UP jelen van, de azokban a formákban, melyek haematológiai betegséggel, vagy agresszív mastocytosisal járnak csak kevesebb, mint 50%-ban (10). Diffúz cutan mastocytosis során egyenletes hízósejt infiltráció észlelhető a normál, vagy kissé sárgás-barnán elszíneződött, mérsékelten megvastagodott bőrben. A mastocytoma lehet szoliter vagy multiplex, előfordulása ritka, leginkább gyermekkorban észlelhető, spontán regressziója gyakori. A teleangiectasia macularis eruptiva perstans a legritkábban észlelhető bőrtünet, mely főként felnőtt korban jelentkezik barna, 2-6 mm-es, teleangiectasiával tarkított szabálytalan macula képében (11, 12). A bőrtünetek dörzsölését követően a dermisben akkumulálódott mastocytákból felszabaduló mediátorok hatására lokális hyperaemia, oedema – urtica – alakul ki, melyet Darier tünetnek nevezünk az elsőként leíró bőrgyógyász után.

Szisztémás tünetként leggyakrabban pruritus, flush, urticaria észlelhető, azonban hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, palpációérzés és kollapszus is társulhat a betegséghez (3, 13). Belsőszervi infiltráció és agresszív betegség mellett csont-, ízületi fájdalmak, patológiás fraktúrák, fekélybetegség, gyomor-bélrendszeri vérzés, anaemia, leuko-, és thrombocytopaenia, valamint eosinophilia is kialakulhat (3, 13). A nyirokcsomók, a máj és a lép gyakran infiltrált SM-ben. Esetünkben eosinophilia, kissé emelkedett májenzimek, hepatomegalia volt észlelhető. Fokozott a rizikó osteopeniára és osteoporosisra – különösen ISM esetén –, mely kiváltásában a kifejezett hisztamin, triptáz, heparin és citokin hatást valószínűsítik (14). SM esetén neuropszichiátriai tünetek is jellemzőek, melyek közül leggyakoribb a fejfájás, migrén, de jelentős mértékben fordul elő depresszió és kognitív zavar is. A központi idegrendszeri tünetek háttérben a mastocytákból felszabaduló mediátorok játszanak szerepet (15).

Csípés, marás, fizikai, kémiai ingerek hatására az akkumulálódott mediátorok felszabadulása a helyi tüneteken kívül általános tüneteket, súlyosabb esetben anaphylactoid reakciót is kiválthat (3, 16) (1. táblázat). Számos alkalommal azonban trigger faktor nem azonosítható. Mastocytosisban szenvedő betegeknél egyidejűleg előfordulhatnak IgE mediálta allergiás megbetegedések (asthma, allergiás rhinitis, élelmiszer és gyógyszer allergia, venom allergia), de ezek prevalenciája nem magasabb, mint az átlagpopulációban (17). Anaphylaxia mind cutan, mind szisztémás mastocytosis esetén előfordul, de kialakulásának valószínűsége szisztémás betegség esetén a legnagyobb (16). IgE mediálta allergia nélkül fellépő anaphylactoid reakció ISM-ben szenvedő férfi betegeknél gyakori (17). Számos rovarcsípés után kialakuló anaphylaxiát közöltek olyan betegek esetében, akiknél a

Csípés, marás	
	– rovarok
	– medúza
	– hüllők
Gyógyszerek	
	– narkotikumok
	(pl.: kodein, morfin)
	kontrasztanyagok
	– aspirin és nem steroid gyulladáscsökkentők (NSAID)
	– izomrelaxánsok
	– bizonyos antibiotikumok (pl.: vancomycin, polymyxin-B)
	– egyéb gyógyszerek, készítmények (pl.: tiamin, kinin, dextrán)
Hőmérsékletváltozás	
	– hideg, meleg, láz
Mechanikai irritáció	
	– masszázs, nyomás, dörzsölés
Invazív beavatkozások (pl.: sebészi, endoszkópia)	
Egyéb	
	– alkohol
	– emocionális stressz
	– fizikai megerőltetés
	– fűszerek
	– infekciók (vírusos, bakteriális, parazitás)

1. táblázat

Leggyakoribb provokáló faktorok

prick teszt és a venom-specifikus IgE vizsgálat negatív volt (18). Anaphylaxián átesett betegek bazális szérum triptáz szintjét szignifikánsan magasabbnak találták azokkal szemben, akiknél ez az állapot nem alakult ki (16). Bizonyított venom allergia esetén az anaphylaxia kialakulásának fokozott veszélye miatt javasolt hiposzzenzibilizálást végezni, melyet élethosszig kell folytatni. Mastocytosis során a hiposzzenzibilizálás kapcsán jelentkező mellékhatások gyakorisága kissé fokozódhat, valamint sikeressége némileg elmaradhat az átlagpopulációhoz képest (19, 20, 21). Orvosi beavatkozások, műtétek esetén körültekintően kell eljárni a hypotonia, anaphylactoid reakciók, intra- és posztoperatív komplikációk veszélye miatt (22). Az általános anesztéziával szemben előnyben részesítendő a lokális, vagy regionális érzéstelenítés, valamint a fokozott hízósejt-aktiváció megelőzése érdekében premedikáció javasolt (antihisztamin, leukotrién antagonistá, steroid).

A mastocytosis besorolása a WHO 2008-as klasszifikációján alapul (2. táblázat).

A betegség különböző megjelenési formái, diverz képe miatt differenciáldiagnosztikai problémák (lymphoma, lentigo, szekunder syphilis, xanthogranuloma, hystiocytosis X, amyloidosis) merülhetnek fel, melynek következtében jellemző a klinikai diagnózis éveken át történő késése (3, 12, 23). Az anamnézis, bőrérzettség, fizikális vizsgálat (Darier-tünet) alapján felmerülő CM diagnózisát az el-

Típus	Altípus
Cutan mastocytosis (CM)	
	– <i>Urticaria pigmentosa (UP) maculopapularis cutan mastocytosis (MPCN)</i>
	– <i>Diffúz cutan mastocytosis</i>
	– <i>Mastocytoma</i>
Indolens szisztémás mastocytosis (ISM)	
	– <i>Lappangó SM</i>
	– <i>Izolált csontvelői mastocytosis</i>
Szisztémás mastocytosis nem mastocytavonalból eredő haematológiai betegséggel társult formája (SM-AHNMD)	
Agresszív szisztémás mastocytosis (ASM)	
	– <i>Lymphadenopathiás mastocytosis eosinophiliával</i>
Hízósejt leukémia (MCL)	
Hízósejt sarcoma (MCS)	
Extracutan mastocytoma	

2. táblázat

A mastocytosis WHO csoportosítása (2008)

végzett bőrhisztológia támasztja alá. Bőrszöveti mintában perivascularis hízósejt felszaporodás észlelhető. A mastocyták denzitása azonban nem korrelál a bőrtünetek makroszkopos intenzitásával.

Az SM diagnózisa WHO kritériumok alapján történik; a betegség kimondható, ha egy major és egy minor, vagy három minor kritérium teljesül. Major kritérium a csontvelőben a mastocyták multifokális felszaporodása (>15 mastocytá/ aggregátum), minor kritériumok a következők: abnormális hízósejt morfológia (pl.: orsó alak), több mint 25%-ban, C-KIT D816V mutáció jelenléte, CD2 és/vagy CD25 expresszió a mastocytákon, emelkedett szérum triptáz szint (>20ng/ml) (24). Esetünkben a csontvelő-minta vizsgálata során a major, valamint két minor kritérium teljesült (abnormális hízósejt morfológia, CD25 expresszió).

A kezelésnek minden esetben személyre szabottnak kell lennie, szisztémás forma során elengedhetetlen a haematológiai együttműködés. Nélkülözhetetlen a provokáló faktorok azonosítása, lehetőség szerinti eliminációja, kerülése (1, 3, 4, 12).

Bőrre lokalizált folyamat esetében – dominálónan pruritus, urtica, flush megletekor – H1 és H2 antihisztamin kezelés javasolt, mely lokális steroiddal kiegészíthető (3, 4, 12). Ha ezek kombinációja mellett terápiareszisztencia észlelhető, akkor leukotrién antagonistá bevezetése szükséges. Kezelésre refrakter esetben, NSAID-ot toleráló betegeknél – főként flush megletekor – emelkedő dózisban aspirin adása megpróbálható (25). Fénykezelés (UVB, UVA, valamint PUVA terápia) általában jó hatású, azonban elhagyását követően jellemző a betegség relapsusa (3, 4).

A szisztémás interferon kezelés csökkenti a hízósejtek degranulációs aktivitását, valamint a csontvelő infiltráció mértékét is, és javítja a hepatosplenomegaliát, cytopeniát, bőrtüneteket és osteoporosist. Mellékhatásai közül kiemelendők az influenza-szerű tünetek, csontfájda-

lom, láz, cytopenia, depresszió, valamint a hypo- és hyperthyreosis. A terápia indításakor párhuzamosan adott, majd később fokozatosan leépítésre kerülő prednisolon javít a tolerabilitáson és klinikai válaszon. Az interferon kezelés dózisa és időtartama nem meghatározott, irodalmi adatok, vizsgálatok alapján legalább egy éves kezelés javallt, de a terápia folytatása javasolt, ameddig a remisszió fennáll, illetve a mellékhatások nem korlátozzák annak alkalmazását. Az interferon átlagos dózisa heti három-öt alkalommal 3-5 ME. Gyors mastocytosiszám csökkentés szükségessége, valamint interferon intolerancia, hatástalanság esetén cladribine javallt, melynek legjelentősebb mellékhatása a myelosuppressio. Az amerikai gyógyszerügynökség (FDA) által SM-ben az egyetlen törzskönyvezett készítmény az imatinibe mesylate (tirozin-kináz inhibitor), mely leginkább felnőttkori agresszív szisztémás mastocytosis (KIT D816V mutáció hiánya, illetve ismeretlen státusza) esetében javallt. Több, új tirozin kináz inhibitor készítménnyel folynak klinikai vizsgálatok, melyek kecsegtető eredménnyel bíztatnak SM-ben (4). Az omalizumab (anti IgE) humán monoklonális antitest, mely meggátolja az IgE kötődését a mastocytákhoz, csökkenti az anaphylaxiák frekvenciáját. Az omalizumab kezelés mérsékli a cutan és idegrendszeri tüneteket UP-ben (26, 27).

Az általunk bemutatott betegnél több alkalommal jelentkezett darázscsípést követően fokozott helyi reakció és általános tünet, utolsó csípés alkalmával súlyos fokú anaphylactoid reakció. Kezdetben a beteg enyhébb bőrtüneteit az allergiás reakció részjelenségének véltük, de később a bőrtünetek perzisztálása, illetve progressziója mastocytosis gyanúját vetette fel. Fokozatosan kialakuló, jellegtelen bőrléziói alkalmanként jelentkező purituson kívül egyéb szubjektív panaszt nem okoztak. A diagnózis alátámasztására jelen esetben is hangsúlyozzuk a szövettani vizsgálat elengedhetetlen voltát. CM esetén a beteg haematológiai konzultációja szükséges a szisztémás kórforma vizsgálata miatt. Az ISM döntően benignus lefolyást mutat, az életkilátások hasonlóak az átlagpopulációéhoz. Mastocytosisban szenvedő betegek esetében fontos a beteg figyelmének felhívása a provokáló faktorok jelentőségére, elkerülésére. Rovarcsípés kiválthat anaphylaxiát akkor is, ha nem lehet prick teszttel vagy IgE vizsgálattal venom allergiát igazolni, ahogy ezt a saját betegünkönél is tapasztaltuk. Bizonyított venom allergia fennállásakor a hiposzenzibilizálást forszírozni kell. Az esetleges anaphylaxiás, anaphylactoid reakció elkerülése céljából a beteget életmentő epinefrin tartalmú autoinjektorral kell ellátni, melyből 2 dózis szükséges, mivel a masszív mediátor felszabadulás miatt gyakran egy dózis nem elegendő a megfelelő hatás eléréséhez. Az SM jól demonstrálja a bőrgyógyászat multidiszciplináris jellegét, mivel a beteg gyógyítása más társszakták szoros együttműködését is megkívánja.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani dr. Mórocz Istvánnak (Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Patológiai Osztály) a szövettani metszetek fotóinak elkészítéséért, rendel-

kezésükre bocsátásáért, valamint dr. Mezey Györgyinek (Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika) és dr. Beleznay Zsuzsannának (Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Immunológiai Laboratórium) a méh-darázs komponens alapú diagnosztika elvégzésében nyújtott segítségéért.

IRODALOM

- Horny H. P., Sotlar K., Valent P.: Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology*. (2007) 74(2), 121-132.
- Almahroos M., Kurban A. K.: Management of mastocytosis. *Clin Dermatol*. (2003) 21(4), 274-277.
- Mihalik N., Hidvégi B., Hársing J. és mtsai.: Klinikai tapasztalataink cutan mastocytosisban. *Orv Hetil*. (2013) 154(37), 1469-1475.
- Pardanani A.: Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. (2013) 88(7), 612-624.
- Bodemer C., Hermine O., Palmerini F. és mtsai.: Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. (2010) 130, 804-815.
- Tefferi A., Levine R. L., Lim K. H. és mtsai.: Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: Clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia*. (2009) 23, 900-904.
- Wilson T. M., Maric I., Simakova O. és mtsai.: Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis. *Haematologica*. (2011) 96, 459-463.
- Rausz, E., Szilágyi, A., Nedoszytko, B. és mtsai.: Comparative analysis of IL6 and IL6 receptor gene polymorphisms in mastocytosis. *Br J Haematol*. (2013) 160, 216-219.
- Brockow K., Akin C., Huber M. és mtsai.: IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis. *Clin Immunol*. (2005) 115(2), 216-223.
- Soter N. A.: Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. (2000) 14(3), 537-555.
- Costa D. L., Moura H. H., Rodrigues R. és mtsai.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans: a rare form of adult mastocytosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. (2011) 4(10), 52-54.
- Mikkelsen C. S., Nybo A., Arvesen K. B. és mtsai.: Delayed diagnosis of adult indolent systemic mastocytosis. *Dermatol Reports*. (2014) 6(1), 5199.
- Sokol H., Georgin-Lavialle S., Canioni D. és mtsai.: Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol*. (2013) 132(4), 866-873.
- Brumsen C., Papapoulos S. E., Lentjes E. G. és mtsai.: A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. *Bone*. (2002) 31(5), 556-561.
- Moura D.S., Georgin-Lavialle S., Gaillard R. és mtsai.: Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. (2014) 34(2), 407-422.
- Brockow K., Jofer C., Behrendt H. és mtsai.: Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. (2008) 63(2), 226-232.
- González de Olano D., de la Hoz Caballer B., Núñez López R. és mtsai.: Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. (2007) 37(10), 1547-1555.
- Kontou-Fili K.: Patients with negative skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. (2002) 2(4), 353-357.
- Niedoszytko M., Bonadonna P., Oude Elberink J. N., és mtsai.: Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. (2014) 34(2), 365-381.
- Verburg M., Oldhoff J. M., Klemans R. J. és mtsai.: Rush immunotherapy for wasp venom allergy seems safe and effective in patients with mastocytosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. (2015) 47(6), 192-196.
- Bonadonna P., Zanotti R., Müller U.: Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. (2010) 10, 347-353.

22. *Matito A., Morgado J. M., Sánchez-López P.*: Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol.* (2015) *167(1)*, 47-56.
23. *Valent P., Akin C., Escribano L., és mtsai.*: Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* (2007) *37(6)*, 435-453.
24. *Horny H. P., Metcalfe D. D., Bennett J. M. és mtsai.*: Mastocytosis. In: *Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L., és mtsai.*, eds. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research and Cancer (IARC). (2008) 54–63.
25. *Worobec A. S.*: Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* (2000) *14(3)*, 659-687.
26. *Jagdis A., Vadas P.*: Omalizumab effectively prevents recurrent refractory anaphylaxis in a patient with monoclonal mast cell activation syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2014) *113(1)*, 115-116.
27. *Siebenhaar F., Kühn W., Zuberbier T. és mtsai.*: Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Ménière disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol.* (2007) *120(1)*, 213-215.

Érkezett: 2016. 02. 29.

Közlésre elfogadva: 2016. 03. 22.

Sutton naevust utánzó melanoma

Sutton naevus like melanoma

DÓZSA ANIKÓ DR.¹, KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.¹, MÓROCZ ISTVÁN DR.²

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Bőrgyógyászati Osztály¹, és
Patológiai Osztály², Miskolc, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A Sutton vagy halo naevus típusosan 6 mm-nél kisebb, lapos, barna vagy vöröses színű anyajegy, mely dermatoszkóposan szabályos globularis vagy homogén mintázatot mutat, és jól körülhatárolt, szimmetrikus hypopigmentált udvar övezi. Felnőttkorban multiplex halo naevusok megjelenése cutan vagy ocularis melanoma jele lehet.

A szerzők egy 33 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél a törzsön 5 db hypopigmentált udvarral övezett anyajegy alakult ki. A hát közepén lévő 7x13 mm-es, vöröses színű, asszimmetrikus haloval övezett anyajegyben dermatoszkóposan elágazódó pigmentcsíkok, pigmentrögök, az alsó részen élesen megszakadó pigmentháló volt észlelhető, emiatt a lézió excisiója történt. A szövettani vizsgálat Clark III., Breslow 0,9 mm melanomát véleményezett. A staging vizsgálatok során metastasisra utaló jelet nem észleltek. Az esetismertetés a halo jelenség felnőttkori megjelenésének diagnosztikai jelentőségére hívja fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
halo naevus - Sutton naevus - melanoma -
dermatoszkópia

SUMMARY

Sutton or halo naevus is a flat brown or reddish melanocytic naevus, with globular or homogeneous patterns, surrounded by a usually symmetric halo of depigmentation. The naevus is smaller than 6 mm. Developing multiplex halo naevi in adulthood raises possibility of cutaneous or ocular malignant melanoma.

The authors present a case of a 33-year-old woman, who developed 5 halo naevi on her trunk. On her back, a 7x13mm sized, reddish macule was observed. By dermoscopy, branched pigment lines and irregular pigment globules, with a sharp cutoff of the pigment network in inferior pole were observed. The macule was surrounded by an asymmetrical halo. The lesion was excised, histological examination revealed Clark III, Breslow 0,9 mm melanoma. No metastasis was explored by staging examinations. Our case report focus the spotlight to the diagnostical importance of halo naevi.

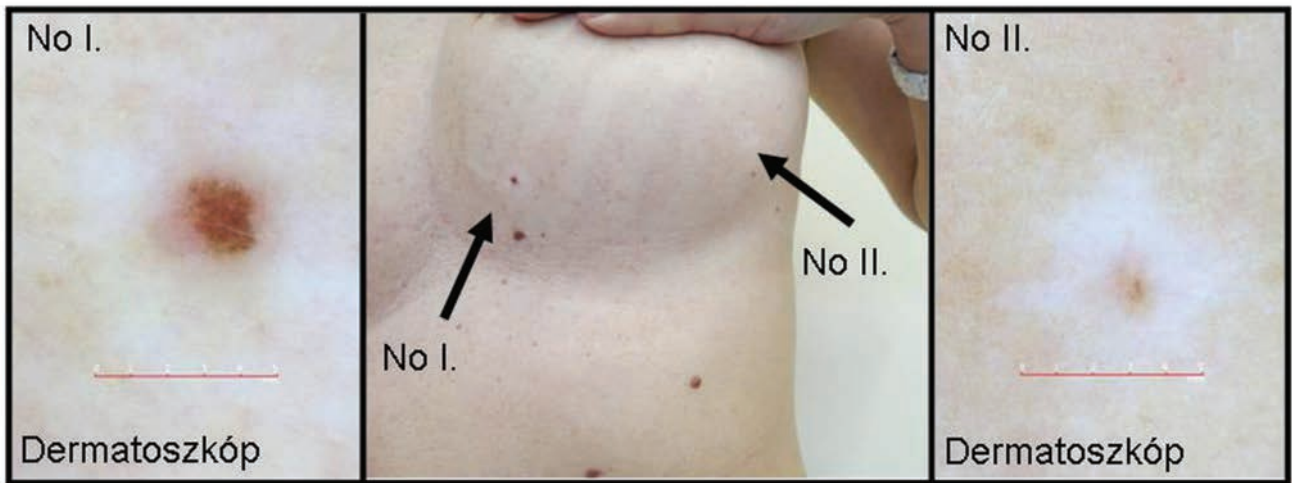
Key words:
halo naevus - Sutton naevus - melanoma -
dermoscopy

A Sutton vagy halo naevus (HN) melanocyter naevus, mely körül egy ovális vagy kör alakú általában szimmetrikus, depigmentált gyűrű alakul ki (1). A Sutton naevus a serdülők 5%-ánál lép fel, az esetek felében multiplex megjelenésű, ennél gyakoribb azoknál, akiknél nagy számú naevus van jelen, és a saját vagy családi anamnézisben vitiligo szerepel (1-3). A halo naevusok típusos lokalizációja a hát felső része (1). A halo jelenség azonban nemcsak ártalmatlan szerzett naevusok körül alakul ki, hanem melanoma megjelenésére is utalhat.

Esetismertetés

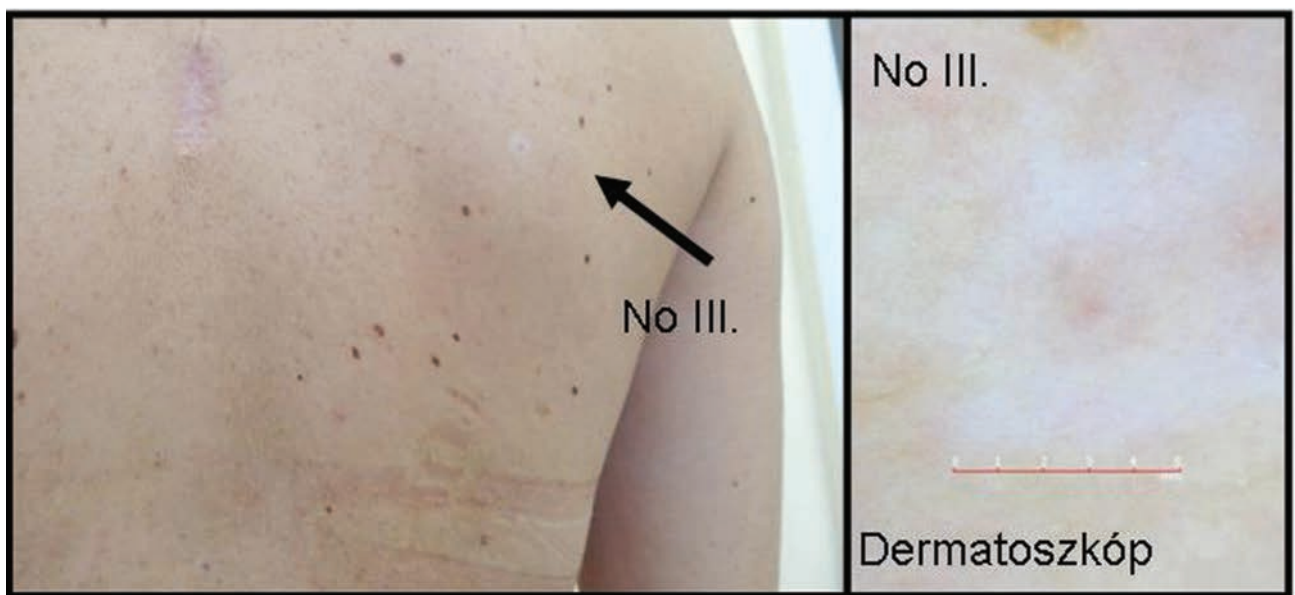
A 33 éves nőbeteg anamnézisében nagyobb megbetegedés nem szerepelt, bőrtípusa Fitzpatrick III volt, rendszeresen, éveken át

szoláriumozott. 2013 júliusában anyajegyszűrően jelentkezett, mert az előző évben az emlőtájékon és a hátán 5 db hypopigmentált udvarral övezett anyajegy alakult ki (1-4. ábra). A hát közepén lévő 7x13 mm-es, vöröses színű, asszimmetrikus haloval övezett anyajegyben dermatoszkóposan elágazódó pigmentcsíkok, pigmentrögök, az alsó részen élesen megszakadó pigmentháló volt észlelhető, emiatt a lézió excisiója történt. A szövettani vizsgálattal asszimmetrikus szerkezetű melanocyter képlet volt látható, melynek felső részén változó nagyságú, nagyrészt elnyúlt sejtcsoportokat észleltek, amelyben a sejtek orsó alakúak voltak. A folyamat naevus talaján alakult ki, oszló alak a szövetben kevés volt, de ezek egyértelműen atípusosak, elérték a reticularis réteget. A stroma kereksejtekkel intenzíven beszűrűlt volt, kimetszés az épen történt. A szöveti kép alapján Clark III. orsó sejtípusú melanoma diagnózisát állították fel, a tumorvastagság 0,9 mm volt, mitotikus index 2, a gyulladás kifejezett, lymphocytás jellegű (dr Hársing Judit). A staging vizsgálatok során (koponya, mellkas, has-, kismedence CT, szemészeti vizsgálat) metastasisra utaló je-



1. ábra

Halo naevus klinikai és dermoszkópos képe, mellkason No. I és II. folt



2. ábra

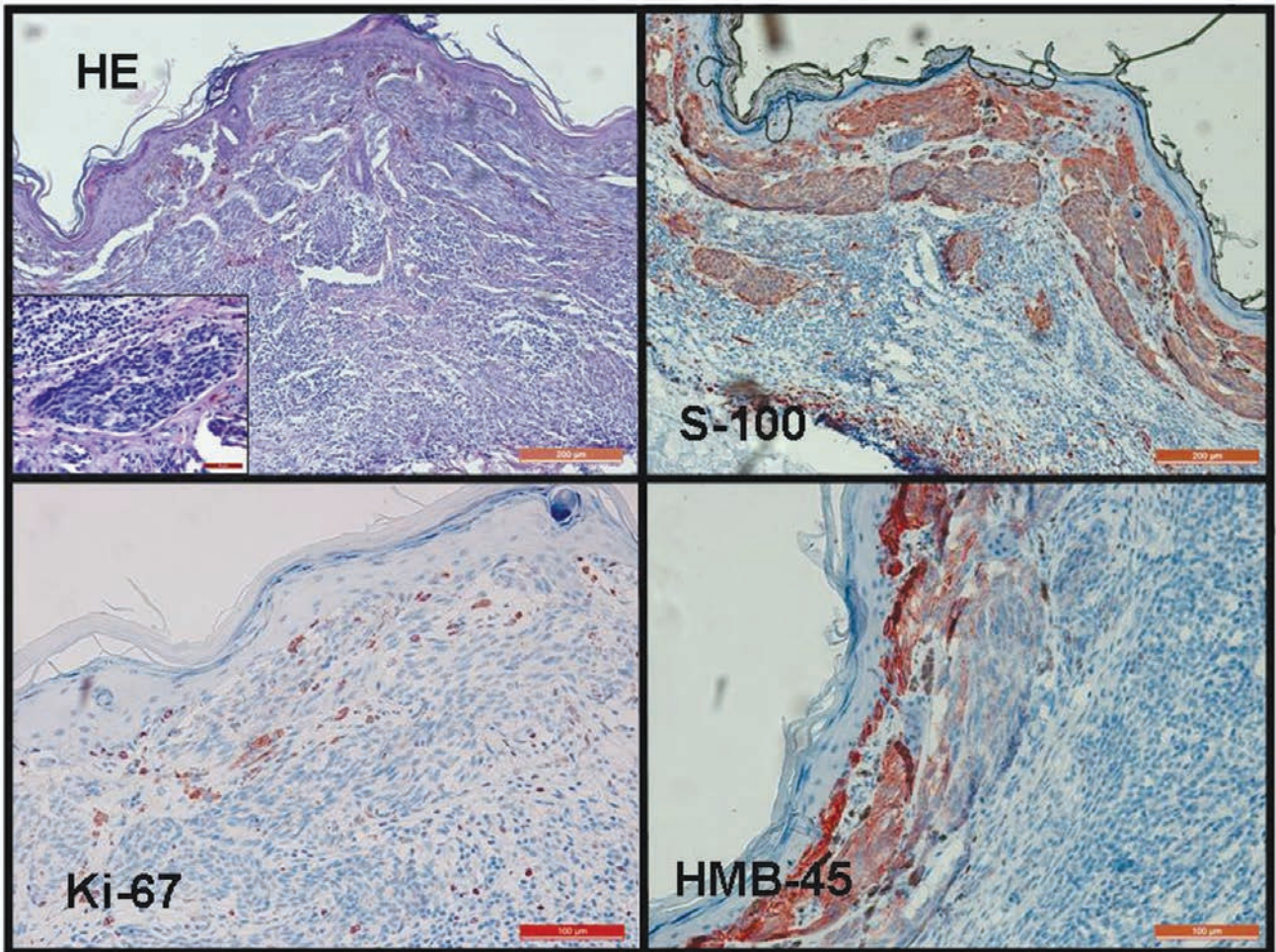
Halo naevus klinikai és dermoszkópos képe, hát felső részén No. III. folt



let nem találtak. A beteg kérésére egy újabb Sutton naevus is eltávolításra került (5. és 6. ábra), mely szövettanilag dysplasticus compound naevusnak bizonyult, malignus átalakulás nélkül, az éppen kimetszve. A beteg szoros observatio alatt áll, 2015 decemberig metastasisra utaló tünete nem volt.

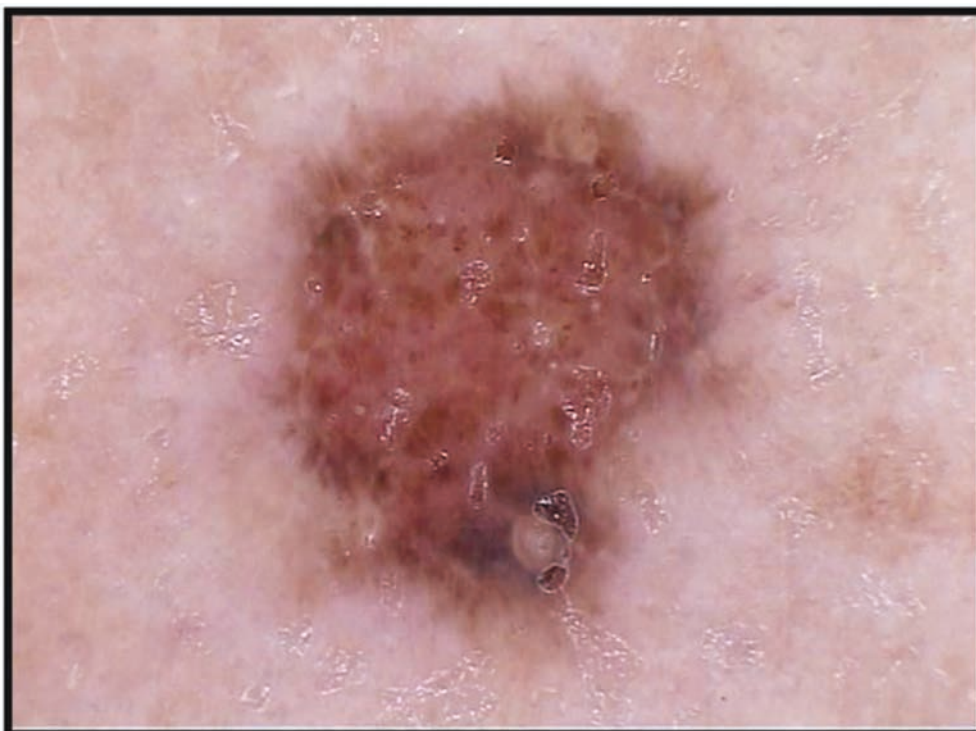
3. ábra

Sutton naevust utánzó melanoma – dermoszkópos kép, hát felső részén kialakult halo „naevus”,
No. IV folt: 7x13 mm nagyságú, vöröses színű, enyhén opálos felszínű, aszimmetrikus haloval övezett naevus, dermoszkóposan a széli részeken elágazódó pigmentcsíkokkal, alsó póluson élesen megszakadó pigmenthálóval



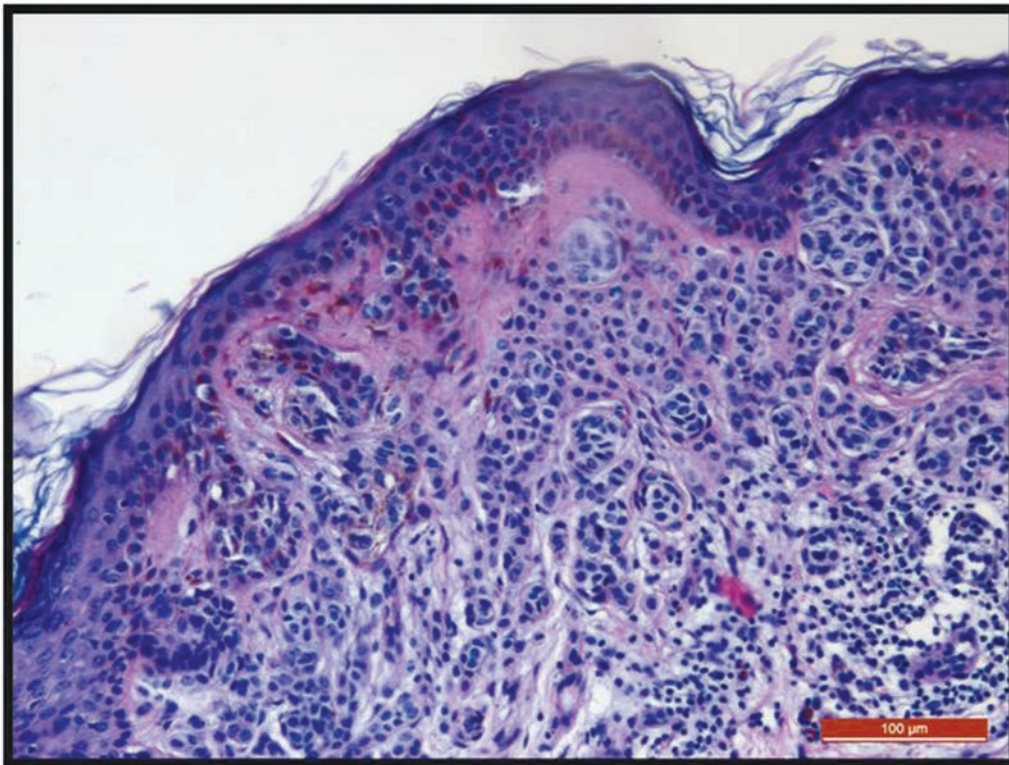
4. ábra

Sutton naevust utánzó felszínesen terjedő melanoma, orsósejtes típus. A beillesztett képen korábbi naevus maradványa.
A tumorsejtek S-100 és HMB-45 pozitívak, Ki-67 pozitivitás a tumor proliferációs aktivitását jelzi



5. ábra

Dysplasticus naevus –
dermatoszkópos kép, hát
felső részén kialakult
No V. folt: 5x6 mm-es,
enyhén asszimmetrikus,
hypopigmentált udvarral
övezett naevus.
Dermatoszkóposan
homogén pigmentfoltok,
globulusok, széleken
elágazódó pigmentcsíkok



6. ábra
Dysplasticus
compound naevus:
a sejtfészkek
dermo-epidermális
elrendeződése
látható

Megbeszélés

A halo naevust, mint külön entitást 1916-ban írta le Sutton (4), ezért sokszor Sutton naevusként említi az irodalom. További elnevezései leukoderma acquisitum centrifugum, perinevoid vitiligo az irodalomban. Típusosan a gyerekeknel, fiatal felnőtteknel jelenik meg, a hát felső részén, de később, akár az 5. évtizedben is leírták HN megjelenését (8). Jelentkezhet multiplex formában is, az esetek kb. 50%-ánál. Mindkét nemnél azonos gyakorisággal jelenik meg, világos bőrön gyakoribb. Morfológiailag a halo naevus egy 6 mm-nél kisebb, lapos, néha kissé előemelkedő, barna színű vagy vöröses anyajegy, melyet egy jól körülhatárolt, szimmetrikus hypopigmentált udvar övez. Dermatoszkóposan a centrális naevus szerkezete szabályos globularis vagy homogén mintázatot mutat, benne ritkán kék, borsszórás szerű globulusokkal és hegyszerű képletekkel. A halo dermatoszkópos szerkezete nem jellegzetes, általában egy homogén szerkezetű, szimmetrikus, hypopigmentált folt. Megfigyelték HN-tól távoli területen is leukoderma kialakulását (5).

Pathomechanizmus:

A halo jelenség hátterében a naevus sejtek ellen fellépő immunológiai reakció feltételezhető (5), melynek pathomechanizmusa hasonló a melanoma-asszociált leukodermában leírt reakcióhoz (6, 9). A melanoma sejteket a bőrben található Langerhans sejtek bekebelezik, fehérjéiket felhasítják, és a peptideket az MHC molekulák segítségével prezentálják a nyirokcsomókban. A regionális nyirokcsomókban a citotoxikus T sejtek ezeket a peptideket azonosítják, majd a T sejtek a véráram útján a bőrbe, a melanoma sejtek és az azt körülvevő ép melanocyták mellé ke-

rülnek. Mivel a melanoma sejtek és melanocyták fehérjéi között van számos azonos vagy részben azonos szerkezetű, ezért a citotoxikus T sejtek ezen fehérjék közül is néhányat idegenként azonosítanak a későbbiekben, és szabadgyökök, NO, citokinek segítségével elpusztítják nemcsak a melanoma sejteket, hanem az ép melanocytákat is. Így a melanoma sejtek és a melanoma sejtek körüli melanocyták is elpusztulnak, a bőr depigmentálódik, leukoderma alakul ki.

Kapcsolódó betegségek:

HN megjelenése kapcsolódhat autoimmun megbetegedésekhez, mint vitiligo, Hashimoto thyreoiditis, alopecia areata, coeliakia, atopiás dermatitis, stb. Ismert, hogy a halo naevusok kialakulása gyakoribb napégés, nagy intenzitású napfény expozíció után (1). Esetünknel a rendszeres solarium használat összefüggésben lehetett a halo naevusok kialakulásával.

A halo naevus evolúciója hetekig-évekig tarthat. A folyamat során elsőként a centrális naevus jelenik meg, majd a naevus körül erythemás udvar jelentkezik, a bőr ezen a területen depigmentálódik (I. stádium). Később a naevus pigmenttartalma csökken, színe rózsaszínűvé válik (II. stádium), majd a naevus sejtek teljesen eltűnnek, és csak egy kör alakú depigmentált folt lesz látható (III. stádium), végül a folt területe repigmentálódik (IV. stádium). Ritkán az evolúció során a centrális naevus nem világosabbá válik, hanem sötétebbé, szerkezete retikuláris lesz.

Halo jelenség nemcsak a közönséges, szerzett melanocytar naevusok körül jelentkezhet, hanem megfigyelték congenitalis naevusok, kék-naevusok, Spitz naevusok és primer melanoma körül is, ilyenkor a centrális anyajegy

dermatoszkópos jellegzetességei határozzák meg az excisio szükségességét. Differenciáldiagnosztikai szempontból legfontosabb a halo naevus elkülönítése a melanomától (1. táblázat), Melanoma esetében a halo aszimmetrikus lehet, a centrális naevus szerkezetében pedig melanomára jellegzetes képleteket láthatunk. Saját esetünknel a centrális folt mérete, a pigmenthálóban elágazódó pigmentcsíkok, a pigmentháló éles megszakadása és a halo asszimmetrikus volta hívta fel a figyelmet melanoma lehetőségére.

Következtetések

HN megjelenése felnőttkorban utalhat melanoma megjelenésére. Halo naevus és/vagy vitiligo/leukoderma esetében a teljes test átvizsgálása szükséges (6), mivel a melanocyták ellen irányuló immunológiai reakció utalhat arra, hogy a beteg akár a leukodermától távoli testtájékon melanoma van jelen (7). Halo jelenség kialakulása mellett az ocularis melanoma előfordulása is gyakoribb, ezért szemészeti szakvizsgálat elvégzése is ajánlott.

IRODALOM

1. Pustisek N., Sikanic-Dugic N., Hirs-Hecej V. et al.: "Halo nevi" and UV radiation. Coll Antropol; (2010) 34 Suppl 2, 295-7.
2. Patrizi A., Bentivogli M., Raone B. et al.: Association of halo nevus/i and vitiligo in childhood: a retrospective observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol; (2013) 27(2), e148-52.
3. Kaminska-Winciolek G., Szymzal J.: Dermoscopy of halo nevus in own observation. Postepy Dermatol Alergol; (2014) 31(3), 152-8.

Sutton naevus	jellemzők	Leukoderma asszociált melanoma
6-15 éves	életkor	16 év felett
a hát felső része	lokalizáció	bármelyik testrészen
barna vagy rózsaszínű	szín	sokszínű
szimmetrikus	halo	aszimmetrikus
max. 6 mm	naevus nagysága	nagyobb, mint 6 mm
globularis vagy homogén	centrális naevus dermatoszkópos szerkezete	szabálytalan

1. táblázat

A halo naevus és a leukoderma asszociált melanoma elkülönítésének főbb szempontjai

4. Happle R. [Grunewald nevus]. Hautarzt (1994) 45(12), 882-3.
5. van Geel N., Speeckaert R., Lambert J., Mollet I. et al.: Halo naevi with associated vitiligo-like depigmentations: pathogenetic hypothesis. J Eur Acad Dermatol Venereol; (2012) 26(6), 755-61.
6. Naveh H. P., Rao U. N., Butterfield L. H.: Melanoma-associated leukoderma - immunology in black and white? Pigment Cell Melanoma Res; (2013) 26(6), 796-804.
7. Zalaudek I., Argenziano G., Mordente I. et al.: Nevus type in dermoscopy is related to skin type in white persons. Arch Dermatol (2007) 143(3), 351-8.
8. Bologna J. L., Jorizzo J. L., Schaffer J. V.: Dermatology, 3rd edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, (2012) pg 1875-77
9. Riegel D. S., Robinson J. K., Ross M. I. et al.: Cancer of the skin 2nd edition, Philadelphia, Elsevier Saunders (2011).

Érkezett: 2016. 02. 29.

Közlésre elfogadva: 2016. 03. 22.

Sister Mary Joseph csomó - colon adenocarcinoma metastasis a köldökben

Sister Mary Joseph's node - Cutaneous metastasis of colon adenocarcinoma

PAULENKA KINGA DR.¹, DÓZSA ANIKÓ DR.¹, MÓRO CZ ISTVÁN DR.²,
BARNA TIBOR DR.², KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.¹

Miskolci Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktatókórház Bőrgyógyászati Osztály¹,
Patológiai Osztály², Miskolc

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 61 éves extrém obes nőbeteg esetét mutatják be, akinek a köldökében öt darab, kisujjbegynyi, nedvező, erythemas csomó jelentkezett (Sister Mary Joseph csomó), két hónapja tartó bizonytalan hasi panaszok, étvágytalanság, fogyás kíséretében. A bőrtünet alapján felmerült belszervi daganat cutan metastasisának lehetősége, ezért az elváltozásból próbaexcíziót végeztek. A szövettani vizsgálat adenocarcinoma cutan metastasisát írta le, immunhisztokémiai vizsgálatokkal CK7 negativitás, CK20, CDX2 pozitivitás alapján a primer tumort vastagbél eredetűnek tartották. Részletes belgyógyászati kivizsgálás során a májban, tüdőben, kismedencében multiplex metastasisokat igazolt. Bélperforatio miatt sebészetén műtétet végeztek, de a beteg a kivizsgálás kezdetétől számítva néhány héten belül peritonitishoz társuló sokszervi elégtelenségben exitált.

A colon carcinoma cutan metastasisa ritka, 5% alatti előfordulású, rossz prognosztikai jel. Jellegetes megjelenése a köldökben az ún. Sister Mary Joseph csomó, mely gastrointestinalis és nőgyógyászati tumorokhoz társulhat. A szerzők a periumbilicalis régió területére lokalizálódó nodosus bőrtünetek diagnosztikai és prognosztikai jelentőségére hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:

Sister Mary Joseph csomó - cutan metastasis - vastagbél daganat

SUMMARY

The authors present a case of a 61-year-old extremely obese woman, who presented with five, small, ulcerated, erythematous nodules in her navel (Sister Mary Joseph's node). She had symptoms of mild abdominal pain, loss of appetite and loss of weight during the previous two months. The symptoms suggested the possibility of cutaneous metastasis from internal malignancy. So finally excisional biopsy was carried out from the nodule, and histological examination revealed CK7 negativity, CK20 and CDX2 positive adenocarcinoma, which originated most likely from the colon. The comprehensive medical examination showed multiplex metastasis in the liver, lungs and a large tumorous mass in the pelvis. Because of the perforation of the colon she received laparotomy. In a few days the patient died from peritonitis associated with multiple organ failure, this was only a few weeks later of the histological diagnosis was.

The cutaneous metastasis of colon carcinoma is rare, with an incidence of less than 5 percent and a poor prognostic sign. The Sister Mary Joseph' nodule localized into the umbilicus as a result of metastasis of malignant gastrointestinal or gynecological cancer. The authors draw attention to the diagnostic and prognostic relevancy of a periumbilical nodule.

Key words:

Sister Mary Joseph's node - cutaneous metastasis - colon carcinoma

Sister Mary Joseph csomónak nevezik a köldök régiójában jelentkező cutan metastasist, melynek jelentősége, hogy a tumor háttérben általában előrehaladott hasüregi (leggyakrabban colorectalis, vagy nőgyógyászati) malignus tumor áll. Az elnevezés 1949-ből, Sir Hamilton Baileytől származik, aki sebészet tankönyvében használta először a Sister Mary Joseph csomó kifejezést (1).

Esetismertetés

A 61 éves nőbeteg anamnézisében extrém obesitas, ISZB, GERD szerepel. 2015. márciustól 2 hónapon át intermittálóan a köldöke körüli fájdalmat észlelt, 10 kg-ot fogyott. 2015. május 28-án készült hasi ultrahang vizsgálat az obesitas és nagyfokú meteorismus miatt kevésbé

Levelező szerző: Paulenka Kinga dr.
e-mail: p.kinga21@gmail.com



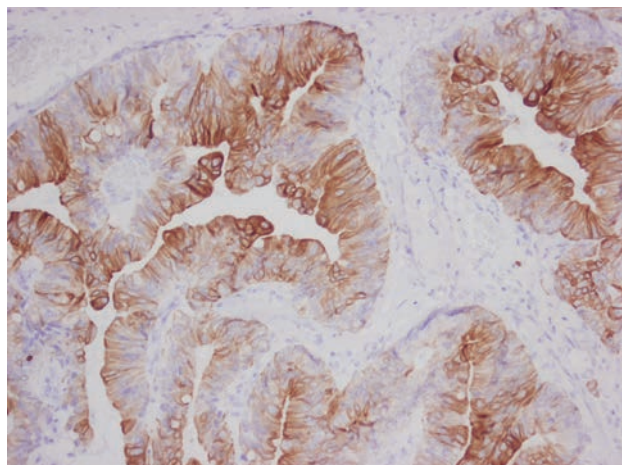
1., 2. ábra

Extrém obes nőbeteg köldökében több halvány erythemas, puha tapintatú csomó, továbbá sárgás odorosus váladék látható

volt értékelhető, cholelithiasist véleményeztek. 2015. májusban a köldök területén öt darab kisujjbegynyi, halvány erythemas, puha tapintatú csomó alakult ki, a köldökből sárgás-zöldes, odorosus váladék ürült (1. ábra, 2. ábra). Klinikailag Sister Mary Joseph csomó lehetősége merült fel. Szövetteni vizsgálat a dermalis kötőszövetben részben felszíni kifeléyesedéssel intestinalis adenocarcinoma invasioját írta le, immunhisztokémiai vizsgálattal cytokeratin 7 negativitást, cytokeratin 20 és CDX2 pozitivitást igazoltak (3. ábra, 4. ábra, 5. ábra). A szöveti kép és az immunhisztokémiai reakciók alapján adenocarcinoma metastaticum cutis-t véleményeztek, feltehetően vastagbél eredettel. Laboratóriumi vizsgálat során leukocytosist, emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket, kifejezetten magas tumor marker szintet (CEA 503,3 ng/ml) észleltek.

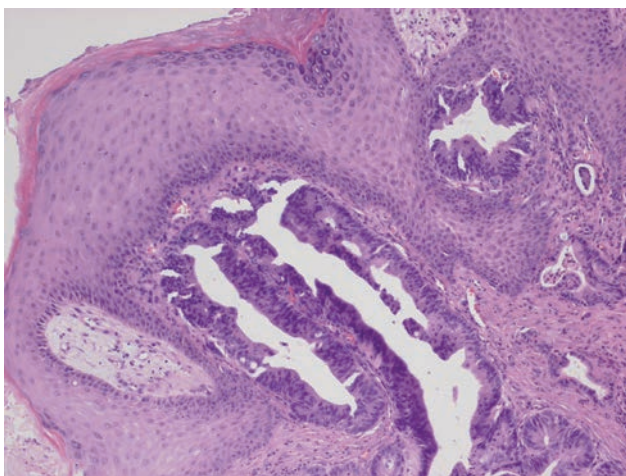
A primer tumorkutatás céljából képalkotó vizsgálatok (hasi ultrahang, mellkas röntgen) ekkor már multiplex pulmonalis és hepaticus metastasist, cholelithiasist, nagy mennyiségű ascitist, kismedencében tumoros conglomeratumot írtak le. Hospitalizációja alatt a bal alsó végtagon thrombosis kialakulását észlelték, majd nehézlégzés és

erősödő hasi fájdalom miatt végzett CT vizsgálat kétoldali arteria pulmonalis embolisatioját, továbbá szabad hasúri levegőt, bélperforatiót igazolt.



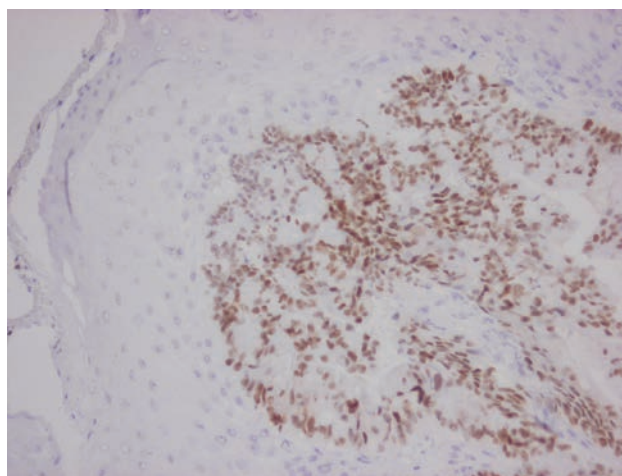
4. ábra

Az adenocarcinoma immunhisztokémiai vizsgálattal CK20 pozitív (20x)



3. ábra

A bőr felszínes irha rétegét infiltráló adenocarcinoma (HE festés, 10x)



5. ábra

Az adenocarcinoma sejtmagjaiban CDX-2 pozitívítás kimutatható. (20x)

Sürgős sebészeti beavatkozás során a vékonybélben a tumoros depositum necrosisát észlelték, bélperforációval, epés peritonitissal kísérve, valamint passage zavart okozó colon transversum tumort, melyet rezekáltak. A posztoperatív időszakban adott antibiotikum terápia ellenére a beteg állapota fokozatosan romlott, végül 5 héttel az első vizsgálatát követően peritonitissal társuló sokszervi elégtelenségben exitált. Szövetani vizsgálat során diverticulum nyálkahártyájában kialakult adenocarcinoma lehetőségét írták le.

Megbeszélés

A Sister Mary Joseph csomó a köldök régiójában megjelenő metastaticus csomó, mely előrehaladott stádiumú, rosszindulatú hasi, kismedencei tumorra utal (2). Megjelenése rossz prognosztikai jel, az átlagos túlélés 2-17 hónap. Maga az entitás jól ismert, ám a klinikai gyakorlatban előfordulása ritka, az intraabdominalis tumorkok 1-3%-ához társulhat (3). Mary Joseph sebészeti asszisztensként dolgozott *dr. William James Mayo* mellett és több hasi tumoros betegnél ő figyelte meg először a köldök körül megjelenő tömött csomót. Mayo 1928-ban írta le először ezen megfigyeléseit. A csomó általában 5 cm-nél kisebb átmérőjű, szabálytalan alakú, fehér, kékes-lila vagy barnás-vörös színű. Kifekélyesedhet, gyakran tartalmaz serosus, mucinosus, sanguinolens váladékot, vagy pust (1). A metastasis megjelenésekor a primer tumor 52%-ban gastrointestinalis (gyomor – 23%, vastagbél – 15%, pancreas – 10%, epehólyag), 28%-ban nőgyógyászati (ovarium – 16%, cervix) eredetű, az esetek egyharmadában a primer tumor ismeretlen, 3%-ban pedig mellüregi folyamat okozza. (1, 4) Szövettanilag a tumorkok döntő része adenocarcinoma, de lehet sarcoma, mesothelioma, vagy akár melanoma is (1). A szerzők egy magyar esetről tudnak (*dr. Vajda Adrienne* anyagából), ahol a köldökben megjelenő csomó háttérben gyomor peccétyűrásejtes carcinomája állt (5).

Belső szerv daganatok ritkán adnak áttétet a bőrbe, valamennyi szerv metastatisáló daganatát figyelembe véve csupán 0,75 - 5%-ban fordul elő cutan metastasis, nőknél elsősorban melanomával és emlőtumorral, ritkábban tüdő, vastagbél, ovarium daganattal kapcsolatban. A cutan metastasisok leggyakoribb lokalizációja a hasfal, főként a korábbi műtéti hegek területe, ritkábban az alhas, mellkas, felsővégtagok és fej-nyak régiója.

A metastasis kialakulására többféle lehetséges magyarázat van, a pontos mechanizmus nem tisztázott. A haematogén és lymphogén terjedés szempontjából a köldök régiója kiemelt fontosságú fejlődéstani háttere miatt. Közvetlen kapcsolatban áll az axilláris, inguinalis és paraaorticus nyirokcsomó régióval, továbbá a felső és alsó hasfali artérián keresztül az a. iliaca externa és az a. mammaria interna rendszerével, az artériákkal futó vénákkal, a portalis vénás rendszeren keresztül a májjal. Nem szabad elfelejtenünk azt sem, hogy a köldök több fejlődéstani fontos maradványt (urachus, lig. teres hepatis, ductus omphaloentericus) tartalmaz, melyek további összeköttetéseket jelentenek hasüregi szervekkel (6, 7). A peritoneumról való közvetlen terjedést elősegíti az inkomplett fascia borítás, az izomréteg hiánya, így tulajdonképpen a transversalis fascia jelenti az egyetlen barriert (8).

A köldök régiójában kialakult nodosus képletek háttérben cutan metastasison, ill. primer tumoron kívül számos benignus entitás is állhat, például hernia umbilicalis, endometriosis, lymphangioma, pilonidalis sinus, granuloma, fibroepithelialis papilloma, dermatofibroma, seborrhoeas keratosis, keloid, myxoma, omphalitis, haemangioma, polyp, tályog (5). A differenciáldiagnózisban segíthet a dermatoscopia, a cutan metastasisra a serpentinzerű vagy linearis irregularis erek a legjellemzőbbek, emellett a structuramentes, homogén opálos-rózsaszín területek is gyakoriak (9). A pontos diagnózis felállításánál elengedhetetlen a szövettani mintavétel.

A Sister Mary Joseph kezelése sokszor palliatív, tekintettel arra, hogy ebben a stádiumban rendszerint már multiplex áttétek vannak több szervben. Nincs egységes guideline a chemoterapiás kezelésre sem. Általában 5-fluorouracil, capecitabine, irinotecan, oxaliplatin, cisplatin kezelést alkalmaznak, mely néhány hónappal meghosszabbítja a medián túlélést (10). A szerzők által ismertetett betegnél a malignus folyamat már előrehaladott, multiplex áttétekkel, thromboemboliás szövődeményekkel.

A köldökben jelentkező szabálytalan alakú, változatos színű, minimális panaszt okozó csomó esetében mindig ki kell zárunk a hasüregi malignoma lehetőségét. Az alapvető képalkotó vizsgálatok ebben nem mindig nyújtanak segítséget, így szövettani vizsgálat elvégzése vezethet diagnózishoz. Ennek jelentősége megnő, ha a beteg első tünete az umbilicalisan jelentkező csomó, és ez vezeti el orvoshoz.

IRODALOM

1. *Dar I. H., Kamili M. A., Dar S. H. és mtsai.*: Sister Mary Joseph nodule-A case report with review of literature. *J Res Med Sci.* (2009) 14(6), 385-7.
2. *Menzies S., Chotirmall S. H., Wilson G. és mtsai.*: Sister Mary Joseph nodule. *BMJ Case Rep.* (2015) 6, 2015. pii: bcr2014206808. doi: 10.1136/bcr-2014-206808.
3. *Palaniappan M., Jose W. M., Mehta A., Kumar K. és mtsai.*: Umbilical metastasis: a case series of four Sister Joseph nodules from four different visceral malignancies. *Curr Oncol.* (2010) 17(6), 78-81.
4. *Shelling M. L., Vitiello M., Lanuti E. L. és mtsai.*: Sister Mary Joseph nodule as a presenting sign of pancreaticobiliary adenocarcinoma. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2012) 5(10), 44-6.
5. *Károlyi Zs.*: Emésztőszervi betegségek bőrtünetei. *Medicina Könyvkiadó* 2008. 44. oldal.
6. *Tun N. M., Yoe L.*: Sister Mary Joseph Nodule: A Rare Presentation of Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Ochsner J.* (2015) 15(3), 256-8.
7. *Gupta S. S., Singh O.*: Carcinoma colon presenting as cutaneous metastasis to an old operative scar of hysterectomy. *J Cancer Res Ther.* (2010) 6(3), 316-7. doi: 10.4103/0973-1482.73334.
8. *Wronski M., Klucinski A., Krasnodebski I. W.*: Sister Mary Joseph nodule: a tip of an iceberg. *J Ultrasound Med.* (2014) 33(3), 531-4.
9. *Garrido Colmenero C., Blasco Morente G., Pérez López I., Tercedor Sánchez J.*: Dermoscopic Features of Sister Mary Joseph Nodule. *Actas Dermosifiliogr.* (2015) 106(6), 511-2.
10. *Nesseris I., Tsamakis C., Gregoriou S. és mtsai.*: Cutaneous metastasis of colon adenocarcinoma: case report and review of the literature. *An Bras Dermatol.* (2013) 88(6 Suppl 1), 56-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132441.

Érkezett: 2016. 02. 29.

Közlésre elfogadva: 2016. 03. 22.

Az azelainsav egy különleges sav*

The azelaic acid is a special acid

IRINYI BEATRIX DR., REMENYIK ÉVA DR.

Debreceni Egyetem ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS

Az azelainsav kiváló gyulladáscsökkentő, antioxidáns, antibakteriális és antikeratinizációs, valamint antitirozináz hatással rendelkezik. Ezen tulajdonságainak köszönheti a bőrgyógyászati kezelésekben széles körű alkalmazhatóságát. Az acne, a rosacea és a hyperpigmentáció lokális kezelésében kiváló hatékonysággal rendelkezik. De a mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban egyéb kórképek terápiájában is bizonyította hatékonyságát.

Kulcsszavak:

azelainsav - acne - rosacea - hyperpigmentáció

SUMMARY

The azelaic acid has an excellent anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, anti-keratinization, and anti-tyrosinase effect. Due to these properties it can be used in a wide range of dermatological treatments. The azelaic acid has an excellent efficiency in the local treatment of acne, rosacea and hyperpigmentation. At the same time it has proved its efficiency in everyday dermatological practice in the therapies of other dermatological disorders.

Key words:

azelaic acid - acne - rosacea - hyperpigmentation

A savak azok a vegyületek, melyek a vizes oldat pH-ját csökkentik, mert a vízmolekulának protont adnak át. A savaknak nagy jelentőségük van az élő szervezetekben is. A genetikailag legfontosabb molekula a DNS és az RNS szintén savak. A táplálkozásban igen fontos szerepet játszó emésztőnedvekben is található savak, pl. a sósav. Az egyik legfontosabb vitamin, a C-vitamin is aszkorbinsavból áll.

Az azelainsav egy egyenes láncú, kilenc szénatomos, nem toxikus telített dikarbonsav. A természetben is előfordul a búzában, rozsban, árpában. A Pityrosporum ovale terméke. Az 1500-as években használták először a hiperpigmentáció kezelésére (1). Majd 2003-ban az acne és rosacea terápiájában is engedélyezték alkalmazását, antibakteriális, enyhe gyulladáscsökkentő tulajdonsága miatt (2, 3). Ma 15%-os (Finacea) és 20%-os azelainsav (Skinoren) formát használják a lokális készítményekben (4). Laboratóriumi vizsgálatok igazolták, hogy terhességben és szoptatás alatt is biztonságosan alkalmazható lokális szer (5). Fényérzékenyítő hatással nem rendelkezik, ezért nyári időszakban is biztonságosan alkalmazható. Az azelainsav egy összetett molekula, komplex tulajdonságai alapján vált igazán izgalmas molekulává. Az azelainsav gyulladáscsökkentő,

antioxidáns, antibakteriális és antikeratinizációs, valamint antitirozináz hatással rendelkezik (6). Ezen sokféle tulajdonsága miatt számos bőrbetegség kezelésében vált hatékonnyá.

Antibakteriális hatás

Az azelainsav pontos antibakteriális hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de hatást gyakorol a metabolikus és enzimikus aktivitásra, illetve az intracelluláris pH-ra. In vitro és in vivo kísérletek is igazolták, hogy a 20%-os azelainsav a P. acnes növekedést csökkenti a bőrfelszínen és a folliculusokban egyaránt (2. ábra), de más baktériumok elpusztításában is hatékonyan bizonyult. Az azelainsav megfelelő koncentrációt ér el a folliculusokban 1-2 hónapos kezelést követően, így egyéb kórokozók növekedését is gátolja. A Staphylococcus aureus, a Streptococcus epidermidis, a Bacillus oleronius, és a Malassezia furfur ellen is hatékony (7). Az antibakteriális hatás bizonyítottan a baktérium intracelluláris pH-jának megváltozásával függ össze, ami csökkenti a baktérium energia-termelését, ill. a baktérium fehérjeszintézisét is, így gátolja szaporodásukat és túlélésüket (8). Az antibiotikumokkal ellentétben, az azelainsavval szemben nem alakul ki rezisztencia. Ennek oka, hogy a fehérjeszintézis szignifikánsan érzékenyebb az azelainsav hatására, mint az RNS-,

* Szponzorált közlemény

vagy DNS szintézis. Az azelainsav még a meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus* és az antibiotikum rezisztens *Propionibacterium* törzsek ellen is hatékony (8, 9).

Gyulladáscsökkentő hatás

Az azelainsav több ponton avatkozik be a gyulladásos mechanizmusokba. Gátolja a reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) termelődését és felszabadulását, ezáltal a keratinocyták gyulladásos citokin szekrécióját is (10). A cytokinek termelődését – a MAPK (Mitogen Aktiválta Protein Kináz) mediált NF-κB (nukleáris faktor-kappa B) kaskád gátlásával csökkenti. Emellett aktiválja a PPAR-t (Peroxiszóma Proliferáció Aktiválta Receptor), ami a NF-κB kaskád további gátlásához és a cytokinek keletkezésének csökkenéséhez vezet (14). Az IL-1, IL-6, IL-8, és TNF-α kulcsfontosságú szerepet játszanak a limfocyták, makrofágok, neutrophil sejtek epiteliális szövetekbe történő migrációjában, ezért felszabadulásuk gátlása jelentősen hozzájárulhat a gyulladáscsökkentő hatás kialakulásához (2. ábra).

A rosaceas betegek bőrében igazoltan több a pro-inflammatorikus cathelicidin antimikrobiális peptid (12, 13). A cathelicidin aktiválásához kallikrein-5 proteáz enzim szükséges. Az azelainsav gátolja a kallikrein-5 enzimet, ezáltal a pro-inflammatorikus cytokinek termelődését és így a gyulladást is (12). 2013-ban egy 16 hetes, 55 rosaceas beteg bevonásával végzett multicentrikus vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott azelainsav csökkenti a kallikrein-5 szintjét és a cathelicidin gén-expressziót is (12).

Antioxidáns hatás

A szabadgyökök okozta oxidatív stressz szöveti károsodáshoz és gyulladáshoz vezet. Az azelainsav csökkenti a szabadgyökök számát. Semlegesíti a reaktív oxigéngyököket, és csökkenti a reaktív oxigén és hidroxil gyökök felszabadulását a neutrofil granulocitákból (10, 11).

Antikeratinizációs hatás

A szőrtüsző falának hiperkeratinizációja az akne egyik legfontosabb mechanizmusa. A túltermelt szaruanyag eltömíti a nyílásokat, bennreked a faggyú, és kialakulnak a komedók. Az azelainsav normalizálja a keratinizációt, vékonyítja a megvastagodott szaruréteget, valamint csök-

	Hyperseborrhea	Keratinizáció	P. acnes	Gyulladás
Benzoil peroxide (BPO)	gyenge	Indirekt/gyenge	Nagyon erős	Indirekt/gyenge
Adapelen	–	van	–	van
Tretinoin	–	erős	Indirekt/gyenge	–
Klindamicin	–	–	erős	–
Eritromicin	–	–	erős	–
Azelainsav	–	erős	erős	közepes
Izotretinoin (oralis)	Nagyon erős	erős	Indirekt/gyenge	erős
Tetraciklinek (oralis)	–	–	erős	közepes
Antiandrogén (oralis)	erős	–	–	–

2. ábra

A különböző készítmények hatása az acne etiológiai tényezőire

kenti a keratohyalin granulumok számát és méretét. Az azelainsav a retinoidokhoz hasonló mértékben normalizálja a keratinizációt (15, 16, 17).

Antitirozináz hatás

A tirozináz a melanin bioszintézis kulcs enzime. Az azelainsav kompetitíven gátolja a tirozináz enzimet. Az azelainsav a rendellenes (hyperaktív és patológiás) melanocyták növekedésére és életképességére gátló hatást gyakorol. Ez a hatás hozzájárul a hiperpigmentáció csökkentéséhez. Jobb hatású a korai stádiumban, ill. az epidermális típusnál. Amennyiben a melasmás bőrtünetek recidiválnak, az azelainsav ismételt alkalmazása gyorsabban vezet javuláshoz (18, 19).

Azelainsav és az acne

Számos klinikai tanulmány igazolta a 20%-os azelainsav hatékonyságát az acne enyhe és közepes súlyos acne formáiban (20). Egy placebo kontrolált vizsgálatban 192 acnes beteget kezeltek 4 hónapig, a terápia végén a komedok, papulák és pustulák száma 60,6%-kal csökkent az azelainsavval kezelt betegekben, míg a placeboval kezelt csoportban csupán 19,9%-os volt a javulás (20, 21). Más tanulmányok benzoil-peroxid használatával hasonlították össze az azelainsav hatékonyságát. Az azelainsav a benzoil-peroxidhoz képest szignifikánsan csökkentette a gyulladásos léziók számát (22, 23). A mellékhatás profil tekintetében pedig kevésbé volt irritatív, mint a benzoil-peroxid (23). Enyhe és

mérsékelt acné betegségben az azelainsav clindamycinnel vagy erythromycinnel kombináltan alkalmazva hatékonyabb gyulladáscsökkentő hatású volt, mint ezen szerek bármelyike önmagában alkalmazva (24-26).

A lokális készítmény számos klinikai vizsgálatban hosszú távú és fenntartó kezelésre is alkalmasnak bizonyult (1. ábra).

Azelainsav és a rosacea

Az azelainsav sokrétű hatása és klinikailag igazolt biztonságossága miatt a rosaceában szenvedő betegek báziskezelésére kiváló készítmény. Számos esettanulmány támasztotta alá hatékonyságát papulopustulosus rosaceában. Enyhe és papulopustulosus rosaceas betegeknek 12 hétig tartó 15%-os azelainsav kezelés szignifikánsan jelentősebb javulást eredményezett, mint a placebo (53,4% vs 32,5%) (27, 28). Egy összehasonlító vizsgálat eredménye szerint a 15%-os azelainsav gél legalább olyan hatékony a rosacea terápiájában, mint a 0,75%-os vagy az 1%-os metronidazol gél (29). Az azelainsav nagyobb mértékben csökkenti az erythemát, mint a metronidazol gél, mindemellett nem okoz szisztémás, fotoallergiás vagy fotoszenzitív reakciókat (29). Kombinált kezelésben is igazolta alkalmazhatóságát: orális antibiotikummal együtt adva különösen effektív.

Melasma és az azelainsav

Egy randomizált, kettős-vak, kontrollált vizsgálatban 52 melasmás beteget kezeltek 24 hétig, 20%-os azelainsavval ill. placeboval (betegek Fitzpatrick besorolása IV vagy magasabb). A terápia során 20%-kal csökkent a pigmentációs intenzitás az azelainsavval kezelt pácienseknél, míg a placeboval kezelt betegeknek 3,9%-os volt a javulás (30). Egy másik randomizált, kettős-vak tanulmány a lokális azelainsav és hidroquinon hatékonyságát hasonlította össze 6 hónapig tartó kezelés alatt. A 20%-os azelainsavval kezelt betegek 73,1%-a volt elégedett a kezelés hatékonyságával, míg a 2%-os hidroquinonnal kezelt betegeknek csak 19,4%-a jelzett hasonló elégedettséget (31). Farshi és munkacsoportja által végzett vizsgálatában 2 hónapos kezelés után a naponta 2 alkalommal használt 20%-os azelainsav hatékonyabbnak bizonyult a melasma kezelésében, mint a 4%-os hidroquinon (32).

Perioralis dermatitis és az azelainsav

Több nemzetközi tanulmány számolt már be az azelainsav hatékonyságáról perioralis dermatitisben. Hazánkban

	Enyhe forma		Középsúlyos/súlyos forma	
	Comedo	Enyhe/középsúlyos papulopustulosus acné	Súlyos papulopustulosus/középsúlyos noduláris acné	Súlyos noduláris acné/acné conglobata
Erősen ajánlott	-	Adapalen + BPO (f.k.)	Isotretinoin	Isotretinoin
Ajánlott	Lokális retinoid	-Azaleinsav -BPO -lokális retinoid -szisztémás antibiotikum +adapalen	-Szisztémás antibiotikum + adapalen -szisztémás antibiotikum +azelainsav -szisztémás antibiotikum + adapalen + BPO (f.k.)	Szisztémás antibiotikum + azaleinsav
Javasolt	- Azaleinsav -BPO	-Orális zinc lokális erythromycin (f.k.) +isotretinoin -lokális erythromycin +tretinoin (f.k.) -szisztémás antibiotikum +BPO -szisztémás antibiotikum + azaleinsav -szisztémás antibiotikum + adapalen +BPO (f.k.)	Szisztémás antibiotikum + BPO	-Szisztémás antibiotikum + BPO -szisztémás antibiotikum + adapalen -szisztémás antibiotikum + adapalen + BPO (f.k.)

1. ábra

A. Nast, B. Dréno, V. Bettoli, K. Degitz, R. Erdmann, A. Y. Finlay, R. Ganceviciene, M. Headersdal, A. Layton, H. Gollnick: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEADV. (2012) 26(suppl 1), 1-29.

a 20%-os azelainsav indikációjában nem szerepel ezen kórkép. Az irodalmi adatok szerint a 20% -os azelainsav krém 2-6 hétig alkalmazva perioralis dermatitisben hatékonyan csökkentette a gyulladást, és a kórkép 4-10 hónapos követés során sem újult ki (33). Bár az adatok ígéretesek, több kontrollált, nagyobb betegszámú vizsgálat szükséges az azelainsav perioralis dermatitis esetén történő hatékony használatának megerősítésére.

Összefoglalás

Az azelainsav egy értékes és érdekes molekula, mely számos különleges és összetett hatásmechanizmussal bír, ezáltal széles terápiás lehetőségeket tudhat magáénak. Az elmúlt évtizedek kitartó tudományos kutatómunkájának köszönhetően egyre többet tudhatunk meg a molekula tulajdonságairól, alkalmazhatóságáról és hasznosságáról. Az azelainsav gyulladásgátló, antimikrobás, antikeratinizációs, és antitirozináz tulajdonságai révén vált egy közkedvelt és igen hatékony molekulává. Az azelainsav először 20%-os krém formájában volt elérhető, de a technológia fejlődésével már rendelkezésre áll a 15%-os gél forma is. Ez utóbbi bizonyítottan jobb penetrációval rendelkezik. Az azelainsav rendkívül biztonságos, hatékony és jól tolerálható lokális készítmény mono-, és kombinált terápiában egyaránt. Hosszú távú, fenntartó kezelésre is alkalmas. Kevés, enyhe és átmeneti helyi mellékhatással rendelkezik, ezek: erythraema, hámlás és égő érzés. Lokális használata során nem

okoz szisztémás mellékhatást, mivel mindössze 3,6%-a jelenik meg a szisztémás keringésben. Nincs teratogén vagy mutagén hatása, terhességben, szoptatáskor is adható. Az azelainsav alkalmazásakor a fototoxikus vagy fotoallergiás reakciók kockázata minimális, így biztonsággal alkalmazható napfénynek kitett bőrfelület kezelésére.

További kutatásokra van szükség annak megállapítására, hogy az azelainsav kezelés mely egyéb gyulladásos kórképek esetében hoz lényeges javulást, szélesítve ezzel az indikációs kört.

IRODALOM

- Nazzaro-Porro M., Passi S.: Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol.* (1978) *71*, 205-208.
- Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Detmar M., et al.: Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. An in vivo and in vitro study. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). (1989) *143*, 20-30.
- Bojar R., Holland K. T., Cunliffe W. J.: The in-vitro antimicrobial effects of azelaic acid upon *Propionibacterium acnes* strain P37. *J Antimicrob Chemother.* (1991) *28*, 843-853.
- Laboratories B.: FDA approves Finacea for topical treatment of rosacea. (2003) Available at <http://www.accessdata.fda.gov/>. Accessed on December 17, 2014.
- Kong Y. L., Tey H. L.: Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs.* (2013) *779*-787.
- Schulte B. C., Wu W., Rosen T.: Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. *J Drugs Dermatol.* (2015) *Sep.14(9)*, 964-968.
- Charnock C., Brudeli B., Klaveness J.: Evaluation of the antibacterial efficacy of diesters of azelaic acid. *Eur J Pharm Sci.* (2004) *21*, 589-596.
- Nazzaro-Porro M.: Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol.* (1987) *17*, 1033-1041.
- Bojar R. A., Cunliffe W. J., Holland K. T.: Disruption of the transmembrane pH gradient a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother.* (1994) *34*, 321-330.
- Fitton A., Goa K. L.: Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs.* (1991) *41*, 780-798.
- Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y.: Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res.* (1991) *283*, 162-166.
- Coda A. B., Hata T., Miller J. et al.: Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* (2013) *69*, 570-577.
- Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. et al.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* (2007) *13*, 975-980.
- Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspate N. et al.: Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPAR γ activation. *Exp Dermatol.* (2010) *19*, 813-820.
- Sieber M. A., Hegel J. K. E.: Azelaic acid: Properties and mode of action. *Skin Pharmacol Physiol.* (2014) *27 Suppl 1*, 9-17.
- Mayer-da-Silva A.: Azelaic acid: Pharmacology, toxicology and mechanism of action in acne. *J Dermatolog Treat.* (1989) *1*, 11-15.
- Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Detmar M. et al.: Effects of Azelaic Acid on Sebaceous Gland, Sebum Excretion Rate and Keratinization Pattern in Human Skin. An in Vivo and in Vitro Study. (1989) 20-30.
- Shallreuter K. U., Wood J.W.: A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch Dermatol Res.* (1990) *282*, 168-171.
- Breathnach A. S., Nazzaro-Porro M., Passi S.: Azelaic acid. *Br J Dermatol.* (1984) *111*, 115-120.
- Cavicchini S., Caputo R.: Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). (1989) *143*, 40-44.
- Iraji F., Sadeghinia A., Shahmoradi Z., Siadat A. H., Jooya A.: Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2010) *73*, 94-96.
- Gollnick H. P. M., Graupe K., Zaumseil R-P.: Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2004) *2*, 841-847.
- Stinco G., Bragadin G., Trotter D., Pillon B., Patrone P.: Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) *21*, 320-325.
- Webster G.: Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* (2000) *43*, S47-S50.
- Pazoki-Toroudi H., Nassiri-Kashani M., Tabatabaie H. et al.: Combination of azelaic acid 5% and erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* (2010) *21*, 212-216.
- Pazoki-Toroudi H., Nilforoush-zadeh M. A., Ajami M. et al.: Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol.* (2011) *30*, 286-291.
- Van Zuuren E. J., Kramer S., Carter B., Graber M. A., Fedorowicz Z.: Interventions for rosacea. *Cochrane database Syst Rev.* (2011)
- Draelos Z. D., Elewski B., Staedtler G., Havlickova B.: Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis.* (2013) *92*, 306-317.
- Downie J.: Azelaic acid 15% gel: the versatile foundation of combination therapy in mild to moderate rosacea in various patient types. *Cosmetic Dermatology.* (2008) *21*, 5-9.
- Lowe N. J., Rizk D., Grimes P., Billips M. et al.: Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clin Ther.* (1998) *20*, 945-959.
- Verallo-Rowell V. M., Verallo V., Graupe K., Lopez-Villafuerte L. et al.: Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). (1989) *143*, 58-61.
- Farshi S.: Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* (2011) *10*, 282-287.
- Jansen T.: Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study. *Br J Dermatol.* (2004) *151*, 933-934.

Érkezett: 2016. 03. 25.

Közésre elfogadva: 2016. 04. 02.

HPV vakcináció helye a condyloma acuminatum ellátásában és megelőzésében*

The role of HPV vaccination in management and prevention of condyloma

VÁRKONYI VIKTÓRIA DR.

Belvárosi Orvosi Centrum, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A nemi szerveken jelentkező humán papilloma vírus (HPV) fertőzés jelentőségét két alapvető tény adja: egyrészt ez napjaink leggyakoribb vírusos eredetű szexuális úton terjedő betegsége, a condyloma acuminatum kórokozója, másrészt bizonyos altípusai bizonyítottan szerepet játszanak a genitoanális régió, továbbá a szájüreg rosszindulatú daganatainak kialakulásában.

Terjedésében a tünetmentes, de a már fertőzött személyek döntő szerepet játszanak.

A nemi szervi szemölcsök ellátása komoly kihívást jelent betegnek és orvosnak egyaránt: a sikertelen kezelések, illetve a recidívák aránya több, mint 30% is lehet, a kezelés sok esetben fájdalmas, hosszadalmas és költséges.

A preventív HPV elleni védőoltások (quadrivalens: HPV 6, 11, 16, 18, a nonavalens: HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) a HPV egyes típusai által okozott genitoanális rákok megelőzésén túlmenően a condyloma acuminatum esetek közel 90%-át előidéző 6, 11 típusok ellen is hathatós (99 %-os) védelmet biztosítanak. Ez jelentős lépés az STD területén is. A quadrivalens védőoltás már bizonyított, így a kilenckomponensű védőoltás alkalmazása a jövőt illetően komoly eredményekkel kecsegtet. Ezért rendkívül fontos, hogy az egyes szakterületeken dolgozó orvosok által adott tájékoztatás a betegségről, terjedéséről és általában a HPV-hez köthető szövődményekről korrekt legyen.

Kulcsszavak:

HPV fertőzés - condyloma acuminatum - preventív HPV elleni vaccina

SUMMARY

The importance of human papillomavirus (HPV) infection on genital surfaces is supported by two well-established evidences: on one hand, this is the causative factor of condyloma acuminatum which is recognized as the most frequent sexually transmitted viral disease. On the other hand, certain subtypes of HPV have proven etiological role in the neoplastic development of genitoanal regions and in oropharyngeal cancer.

Latent (unexpressed), but HPV infected subjects take crucial role in the HPV transmission.

Treatment of genital warts represents a tremendous challenge for patients and even for healthcare professionals as well: unsuccessful approaches or interventions with chance for the high, more than 30% of failure rate; long, expensive and painful treatment modalities.

The preventive HPV vaccines such as quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) and nonavalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) vaccines provide protection not just against anogenital cancers but also protection against 90% of genital warts associated with HPV 6, 11. This is a giant step in the field of STDs as well.

The preventive efficacy of the quadrivalent vaccine has been justified, therefore the 9-valent vaccine also holds out a promise to the great future. In this way, all information given by each discipline on the disease, transmission routes and in wider context, the HPV-associated complications should be comprehensive.

Key words:

HPV infection - condyloma acuminatum - preventive HPV vaccine

A genitoanális tájékon jelentkező humán papilloma vírus (HPV) fertőzés jelentőségét két alapvető tény adja: egyrészt ez napjaink leggyakoribb vírusos eredetű szexuális úton terjedő betegsége, a condyloma acumina-

tum kórokozója, másrészt bizonyos altípusai bizonyítottan szerepet játszanak nem csak az egyik leggyakoribb nőkben előforduló daganatos megbetegedés, a méhnyakrák, hanem a hüvely, a vulva, a perianális régió, a hímvessző, a végbélrák, a szájüregi daganatok kialakulásában (1, 2, 3, 4, 5).

* Szponzorált közlemény

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

Irodalmi adatok sokasága szerint a condyloma acuminatum kiváltásában az alacsony kockázatú, ún. low risk HPV típusok (6, 11, ritkábban 42, 43, 44) szerepe az elsődleges, azonban ma már azt is tudjuk, hogy ezeket a szemölcsöket onkogén kockázatú HPV típusok is előidézhetik, és viszonylag gyakran többszörös HPV típusokat (alacsony kockázatú, LR és magas kockázatú, HR) lehet kimutatni a szemölcsökből (6, 7, 8, 9, 10). Alapvetően jóindulatú növedékekről van szó, amelyek az anogenitalis régió bőrén illetve nyálkahártyáján jelennek meg. A benignus elváltozások azonban terápiásan a legtöbb problémát okozó nemi érintkezéssel közvetített fertőzéseknek felelnek meg.

Epidemiológiai adatok

A WHO becslése szerint évente 30 millió új vírusos szemölcsben szenvedő eset jelentkezhet orvosi ellátásra (11), és a különböző epidemiológiai adatok szerint az utolsó 20 évben a condylomás esetek gyakorisága emelkedő tendenciát mutat (12).

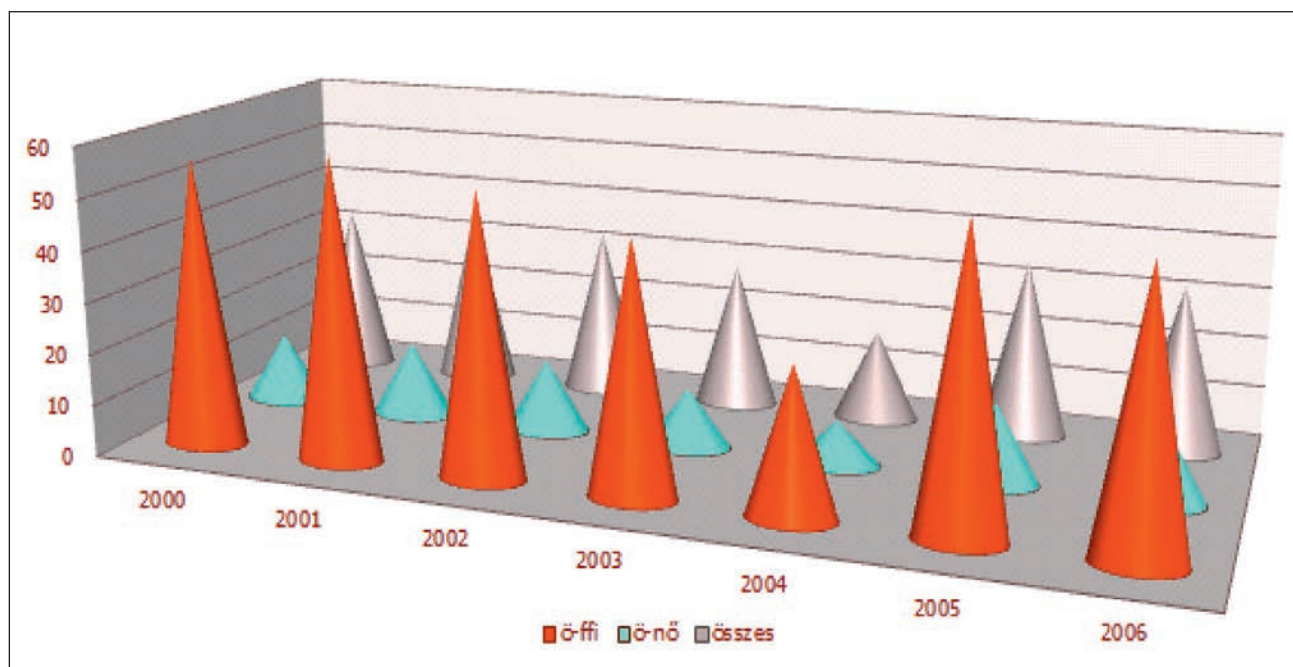
Magyarországon, hasonlóan más országokhoz, a condyloma acuminatum előfordulási gyakoriságát nem ismerjük. Az Országos Bőr-és Nemikórtani Intézet szervezési és módszertani osztálya 1994-től először az ún. működési kimutatásban, majd 2000-től a havi aggregált korcsoportos adatszolgáltatásban írta elő a bőr-és nemi-beteg gondozók számára a condyloma acuminatum tüneteivel jelentkező betegek adatainak anonym gyűjtését (1. ábra). Ezek az adatok azonban a jéghegy csúcsát jelentették, ugyanis nem adtak felvilágosítást az aktuálisan tünetes betegek számáról, továbbá az sem derült ki, hogy első megjelenésről vagy recidiváról volt-e szó.

A fertőzés terjedése, a betegek fertőzőképessége

A fertőzés terjedésében a direkt bőr-nyálkahártya kontaktusok kapcsán keletkező mikro sérülések szerepe döntő. Ezeken a láthatatlan sérüléseken keresztül jut be a vírus a hám alapi sejtrétegébe. Saját szaporodásához a hámsejtek érési osztódási folyamatát használja fel és a leváló hámsejtek érett vírusokat tartalmazva alkalmasak újabb személy megfertőzésére a direkt, szoros kontaktus révén (hüvelyi, anális, orális szex, kéz-nemiszervi kontaktus). A terjedésében a szexuális együttét mellett fontos szerepet játszik az autoinokuláció, amelyre igen jó példa a manapság divatos nemi tájék szórtelenítése. Az alig látható szemölcsök felszínéről a vírusok a szórtelenítés kapcsán a „legyalult” hámon keresztül akadály nélkül jutnak be a hámréteg alsó bazális sejtsíkjaihoz, ahol rövidebb, hosszabb ideig perzisztálhat, mielőtt szaporodásnak indulna.

A transzmisszió azonban egyéb módon is létrejöhet, pl. közösen használt törülköző, uszodai felületek, orvosi eszközök. A szexuális játékok (vibrátor) is szerepelhetnek a HPV fertőzés közvetítőjeként (13). A fertőzés általában több góci, klinikai megjelenése függ a lokalizációtól. Átadható verticalisan is, amelynek következménye a súlyos életet veszélyeztető állapot (recurrent respiratory papillitis) (14.)

A fertőzés terjesztésében kiemelten fontos szerepet játszanak azok a betegek, akiknél az alapos orvosi vizsgálat ún. lapos (flat) condylomákat fedez fel. A flat léziók a HPV fertőzéssel megegyező predilekciós helyeken észlelhetők, gyakran HR-HPV típusokat tartalmaznak nagy mennyiségben in situ hybridizációs és penis kaparékok PCR vizsgálata alapján. A flat léziók a HR-HPV rezervoárjai (15).



1. ábra

Condyloma acuminatum morbiditása 100 000 lakosra Magyarországon, nemek szerint, 2000-2006 (2000-2004 OBNI, 2005-2006 OEK adatai)

A condyloma acuminatum fertőzőképessége igen nagy, több mint 75%-ban várható, hogy a partner inficiálódik [$>90\%$ LR HPV 6/11 típusok]. A koilocyták 50-100 HPV viriont tartalmaznak (16).

A levált fertőzött keratinocytákban a vírus fertőzőképessége hosszú ideig megmarad.

Kezelési lehetőségek

Az anogenitalis condylomatosis lokális kezelési lehetőségei (17, 18) ismertek. A terápia megválasztásánál figyelembe kell venni a lokalizációt, a kiterjedtséget, a szemölcsök méretét és morfológiáját és nem utolsósorban a beteg egyéni lehetőségeit. A cél, hogy mielőbb eltávolításra kerüljenek a szemölcsök. Távolabbi célkitűzés, hogy a kiújulás minél ritkábban forduljon elő, azaz a betegnél elérjük a tartós tünetmentességet. Fizikai eljárások – excisio, kryoterápia, égetés, lézeres evaporizáció –, kémiai abláció – podofillotoxin, trikloreccsav, 5-fluorouracil kenőcs-, és immunterápia – lokális immunválasz módosító készítmények –, illetve az ablatív eljárások kiegészítésére alkalmazható elhúzódozó inosiplex tablettás kezelés képezik a terápiás fegyvertárat. A szemölcsök eltávolításával azonban a probléma az esetek többségében még nem oldódik meg, mivel a terápia kudarc vagy kiújulás minden harmadik betegben várható. A növedékek eltávolítása nem jelenti egyszersmind a fertőzöttség megszűnését is.

A természetes immunválasz elégtelensége

A vírus fehérjei immunválaszt váltanak ki, de az immunválasz általában lassú és nem hatékony. Ennek oka, hogy a HPV – szemben más vírusokkal – nem okozza a sejt lysisét. A fertőzés a hámfelszínről leváló vírusfertőzött sejtek révén terjed tovább. Ezáltal a vírusfehérjék nem kerülnek kapcsolatba az antigén-prezentáló dendritikus sejtekkel, az antigén prezentáció elmaradása miatt nem alakulnak ki a specifikus citotoxikus T sejtek, melyek a fertőzött sejteket elpusztítanák. Emellett, mivel a HPV fertőzésnek nincsen viraemiás fázisa sem (kizárólag a hámsejteket fertőzi meg, nem kerül be a véráramba), ezúton sem valósulhat meg az antigén prezentáció. Az antigén stimulus hiánya ellenére a HPV indukál némi immunválaszt. Ennek tudható be a szemölcsök 10-30%-os spontán regressziós hajlama. A tartós immunválasz hiánya miatt az újrafertőződés bármikor bekövetkezhet.

Megelőzés, primer prevenció

Az előbbiekben leírtak alapján rendkívül nagy jelentőségű volt a HPV elleni védőoltások megjelenése (19-20). A bivalens és a kvadrivalens HPV elleni vakcina egyaránt hatékony a HPV (16, 18) okozta méhnyakrák és a súlyos méhnyaki dysplasiák megelőzésében, a kvadrivalens védőoltás a hüvely- és szeméremtestrákok jelentős részét, valamint a nemi szervi szemölcsöket is kivédi. A 4-komponensű HPV vakcinát mindkét nemnél a perianalis régió rákmegelőző állapotai és a végbélrák megelőzésére is regisztrálták. A kvadrivalens vakcina hatékonyságát kemény végpontú populációs vizsgálatok igazolták, ezek közül a legismertebb az ún. Ausztrál tanulmány, amelyben *Donovan és*

mtsai (21) az anogenitalis condylomatosis gyakoriságának alakulását vették górcső alá. Megállapították, hogy a kvadrivalens vakcina hatására 2 éven belül 59%-os csökkenés volt megfigyelhető a condyloma acuminatum előfordulási gyakoriságában 26 évesnél fiatalabb nőkben. Emellett felfigyeltek arra is, hogy a 26 évesnél fiatalabb, oltásban nem részesült heteroszexuális férfiakban is 2 éven belül 39%-os, következményes csökkenés jött létre a condyloma acuminatum előfordulását tekintve. Ez utóbbi a nyájimmunitással volt magyarázható. *Brotherton és mtsai.* (22) az adatok elemzésével megállapították, hogy 3 évvel a vakcináció kezdete után a méhnyakrákot megelőző állapotok relatív rizikója 48%-kal csökkent a 18 évnél fiatalabb lányoknál, *Ali és mtsai.* (23) arra hívták fel a figyelmet, hogy 5 évvel a vakcináció kezdete után a condyloma gyakorisága 92,6%-kal csökkent a 20 évnél fiatalabb lányok körében.

Az elmúlt években tanulmányok sora jelent meg, amelyekben a 4-komponensű védőoltás condyloma acuminatum megelőzésében kifejtett hatását elemezték. Ugyancsak olvashatók olyan tanulmányok, amelyek arra hívták fel a figyelmet, hogy a condyloma acuminatumban megbetegedettek körében a későbbiekben nagyobb valószínűséggel fog kialakulni rákos megbetegedés a genitoinfektív régióban. *Blomberg és mtsai.* adatai szerint férfiaknál az anális, a nőknél a vulvaris carcinoma megjelenése valószínű (24). Igen sok közlemény foglalkozik a HPV genotípusok meghatározásával condyloma acuminatum eseteiben. A teljesség igénye nélkül megállapítható, hogy a condyloma acuminatum előidézésében a LR HPV 6, 11 genotípusok mellett viszonylag gyakori a HR HPV 16 és egyéb magas rizikójú típusok előfordulása (6, 9, 10, 25). Ezért örömmel üdvözölhető, hogy Magyarországon is forgalomba került a 9-komponensű HPV elleni védőoltás, amely a LR HPV 6, 11 és HR HPV 16, 18 mellett további rákkeltőként viszonylag gyakori típusok ellen (HR HPV 31, 33, 45, 52, 28) nyújt védelmet (26).

A 4-komponensű védőoltás a szexuálisan aktív korosztályt tekintve férfiaknak és nőknek korhatár nélkül adható. A 9-komponensű vakcina 9 éves kortól javallott a beoltottak aktív immunizálására a HPV által okozott a cervixet, a vulvát, a vaginát és az anust érintő premalignus léziók és rosszindulatú daganatok, valamint a specifikus HPV típusok által okozott genitális szemölcsök megelőzésére. Mind a két védőoltás oltási sémája általában 3 oltásból áll (0, 2, 6 hónap). 9-14 év közötti serdülőknél a 4-komponensű oltás 2 oltásos sémában is beadható (a 9-komponensű oltás esetében a hatásosság jóváhagyása folyamatban van) (27). A javasolt terület a felkar deltoideus régiója vagy a comb felső anterolaterális régiója.

Védelem a 7. hónap végétől alakul ki, ezalatt barrier típusú védekezés ajánlott. Amennyiben terhesség jön létre, a vakcinációt a terhesség végéig el kell halasztani. Mellékhatásként a beadás helyén oltási reakció/gyulladás, fájdalom fordulhat elő. Fontos tudni, hogy az oltás előtt HPV kimutatás, tipizálás nem szükséges.

HPV fertőzöttség, condyloma acuminatum kontraindikációt nem jelent!

IRODALOM

1. Anic G. M., Giuliano A. R.: Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med* (2011) *53*(Suppl 1), S36–41.2.)
2. Rubin M. A., Kleter B., Zhou M. et al.: Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis *Am J Pathol.* (2001) *Oct*;159(4), 1211-8.
3. Gross G., Pfister H.: Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol (Berl).* (2004) *Feb*;193(1), 35-44. Epub 2003 Jun 28.
4. Akerman G., Dussour C., Haddad B. et al.: Epidemiology of vulvar intra-epithelial neoplasias. *Gynecol Obstet Fertil.* (2007) *Dec*;35(12), 1251-6. Epub 2007 Nov 28.
5. Van der Avoort I. A., Shirango H., Hoevenaars B. M. et al.: Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol.* (2006) *Jan*;25(1), 22-9.
6. Chan P. K., Luk A. C., Luk T. N. et al.: Distribution of human papillomavirus types in anogenital warts of men *J Clin Virol* 44 (2009) 111–114.
7. Koutsky L. A., Galloway D. A., Holmes K.K.: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* (1988) *10*, 122-162.
8. Hillman R. J., Ryait B. K., Botcherby M., Taylor-Robinson D.: Human papillomavirus DNA in the urogenital tracts of men with gonorrhoea, penile warts or genital dermatoses. *Genitourin Med* (1993) *69*(3), 187-192.
9. Aubin F., Pr  tet J. L., Jacquard A. C., Saunier M. et al.: Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). : *Clin Infect Dis* (2008) *Sep* 1;47(5), 610-5 (PubMed).
10. Potocnik M., Kocjan B., Seme K., Poljak M.: Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in genital warts from males in Slovenia. *Acta Dermatovener Alp Panonica Adriat* (2007) *Sep*;16(3), 91-96 (PubMed).
11. WHO Office of Information WHO Features (1990) 152, 1-6.
12. *Health Protection Agency Available at:* http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/sti-warts/epidemiology.htm#,
13. Anderson T. A., Schick V., Herbenick D. et al.: A study of human papillomavirus on vaginally inserted sex toys, before and after cleaning, among women who have sex with women and men. *Sex Transm Infect* (2014) *80*(7), 529-531.
14. Derkay C. S., Wiatrak B.: Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* (2008) *Jul*;118(7), 1236-47.
15. Bleeker M. C., Snijders P. F., Voorhorst F. J. et al.: Flat penile lesions: the infectious “invisible” link in the transmission of human papillomavirus. *Int J Cancer.* (2006) *Dec* 1;119(11), 2505-12.
16. Bryan J. T., Brown D. R.: Transmission of human papillomavirus type 11 infection by desquamated cornified cells *Virology.* (2001) *281*, 35–42.
17. Kovács J., Várkonyi V.: Az anogenitalis HPV fert  zések   s kezelési lehetőségeik Veregen  :   j lehetőség a condyloma acuminatum terápiájában. *B  rgyógy  sz Info* (2014) *10*/6, 120–122.
18. Várkonyi V.: STD Atlasz gyakorl   orvosoknak. Medicina Könyvkiadó 2006.
19. Silgard, MSD, alkalmazási el  ir  s, 2016.
20. Cervarix, GSK, alkalmazási el  ir  s, 2016.
21. Donovan B., Franklin N., Guy R. et al.: Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* (2011) *11*, 39–44.
22. Brotherton J. M., Fridman M., May C. L. et al.: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.* (2011) *377*, 2085–92.
23. Ali H., Donovan B., Wand H. et al.: Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *British Medical Journal.* (2013) *346*, f2032.
24. Blomberg M., Soren Friis, Christian Munk et al.: Genital warts and risk of cancer: A Danish Study of nearly 50 000 Patients with Genital Warts. *J. Infect Dis.* (2012) *205*, 1544-53.
25. Yaghoobi R., Makvandi M., Afshar N., Pazyar N., Hamidifard M., Sharifpour C.: High Frequency of Human Papillomavirus Genotype 16 Among Patients With Anogenital Warts. *Jundishapur J Microbiol.* (2015) *Nov* 21;8(11), e25882.
26. Gardasil 9, MSD, alkalmazási el  ir  s, 2016.
27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report, EMA/CHMP/74868/2016

A k  zlemeny megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely elt  rhet az MSD Pharma Hungary Kft.   ll  spontj  t  l. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási el  ir  s az irányadó.

  rkezett: 2016. 03. 24.

K  z  sre elfogadva: 2016. 03. 29.

KÖNYVISMERTETÉS

Cseplák Gy., Schneider I., Faust F.:
**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM KLINIKAI KÖZPONT
 BŐR-, NEMIKÓRTANI ÉS ONKODERMATOLÓGIAI
 KLINIKA TÖRTÉNETE**
 2015. 186 old.,
 PTE ÁOK Soksorosító és Kötészeti Csoport.
 ISBN: 978-963-642-757-3

Az utóbbi időben több intézet, ill. klinika munkatársai dolgozzák fel a saját intézetük történetét, mivel az intézetvezetőknek az a meggyőződésük, hogy a múlt ismerete nélkül nem értékelhető a jelen; addig kell és lehet ezt a munkát elvégezni, amíg vannak olyan kollegák, hozzátartozók, akik hitelesen tudnak beszámolni a régmúlt eseményeiről, az abban érdekelt személyekről.

A fenti klinika új igazgatója, *prof. dr. Gyulai Rolland* is így gondolkozott, amikor felkérte a klinika korábbi munkatársait *dr. Cseplák György*, és *dr. Faust Fülöp* főorvosokat, hogy írják meg, ill. *dr. Schneider Imre* emeritus professzort, hogy szerkessze meg a Klinika történetét ismertető munkát.

A szerzők a kiadvány bevezetőjében részletesen ismertetik a történelmi háttérrel, a Pécssett létesített – az alig egy emberöltőig működő – első magyar egyetem alapítását (1367). Szó esik a 100 évvel később a Pozsonyban, Mátyás király által alapított, sajnálatosan csak kb. 30 évig működő Egyetem létrehozásáról. Foglalkoznak a szerzők a hazai orvostudomány fejlődésével, az ebben fontos szerepet játszó jeles, elsősorban külföldi, majd magyar orvosokkal. Megemlítik, hogy korábban Pécssett a bőr-, és nemibetegségeket a városi kórházban gyógyították.

A tragédiákkal terhelt időszak után az 1912-ben Pozsonyban alapított, majd 1914-ben megnyitott egyetem még a trianoni békediktátum előtt menekülni kényszerült és az átmeneti időszakot Budapesten töltötte. Végül a magyar államvezetés úgy döntött, hogy a menekült pozsonyi egyetem Pécssett fog elhelyezést nyerni. Ebben a munkában *Klebelsberg Kunó* kultuszminiszternek elvülhetetlen érdemei vannak, aki 1923. október 14-én nyitotta meg Pécs városában az egyetemet. A bőrgyógyászati klinika működésének megindulása *Beck Soma* professor iránítása alatt történt és 1924 tavaszán már a fekvőbeteg ellátás is megindult. A gyógyító-, és oktatómunka mellett elkezdődött a tudományos munka is. A könyvben az akkori munkatársak nevei is megtalálhatók.

Beck Soma professor halála után *Berde Károly* magántanár nyert kinevezést Szegedről 1931-ben, akinek a csaknem 10 éves működése alatt jelentősen korszerűsödött a klinika. Két könyv megjelenése fűződik a nevéhez: „Bőr-, és nemibetegségek” tankönyv és a „A magyar nép dermatológiája”. Őt, miután 1940-ben Kolozsvárra nevezték ki tanszékvezető professzornak, *Melczér Miklós* professor vette át a pécsi tanszék vezetését. *Melczér* professor folytatta a már Szegeden a Lymphogranulomainguinale vonatkozásában elkezdett tudományos munkáját és amellet egyes dermatózisok feltételezeten vírus okozta háttérét vizsgálta. A „Präcancerosen und primäre Krebse” c. munkája 1961-ben jelent meg.

Melczér professor nyugdíjazása után tanítványa *Gróf Pál* professor folytatta a megkezdett klinika igazgatói munkát. Munkatársaival több tudományos ülést szerveztek az MDT keretein belül. Igazgatása alatt a klinika munkatársaitól 80 dolgozat és több könyvfejezet jelent meg.

Gróf professor nyugdíjazása után 1982-ben *Dr. Schneider Imre* professzort nevezték ki a pécsi bőrgyógyászati klinika élére. A klinika *Schneider* professor nemzetközi kapcsolatai révén munkatársaival több nagyszerű kongresszust szervezett (1987, 1989, 1991, 1993, 1995) sok hazai és külföldi résztvevővel. A klinikán folyó gyógyító és oktató munka mellett színvonalas tudományos munka is folyt, és az igazgató, valamint munkatársai külföldi kongresszusokon felkért előadókként szerepeltek. Számos tudományos közlemény jelent meg hazai és nemzetközi folyóiratokban, valamint a társklinikák vezetőivel közösen szerkesztett bőrgyógyászati tankönyv is ebben az időben

Dr. Cseplák György
 Dr. Schneider Imre
 Dr. Faust Fülöp

Pécsi Tudományegyetem
 Klinikai Központ
 Bőr-, Nemikórtani és
 Onkodermatológiai
 klinikájának
 története



látott napvilágot. Az Akadémiai Kiadó 2012-ben jelentette meg „*Imre Schneider, Ferenc Harangi, Béla Sebők: Clinical and Pathological Aspects of Atopic Dermatitis*” című könyvet, amely tükrözte az igazgató és munkatársai által kifejtett tudományos tevékenységet.

Dr. Farkas Beatrix professor asszony került a klinika élére *Schneider Imre* professor nyugdíjazását követően. Rövid munkálkodása alatt fejlesztette a klinika informatikai hálózatát, lézersebészeti részleget is létrehozott, valamint megváltoztatta a klinika elnevezését: „Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika” névre. Folytatta nemzetközi részvételű kongresszusok szervezését (2000, 2004) és elődje klinikaszervezését. *Farkas Beatrix* professor 2004 októberében Budapestre távozott és a MÁV Kórház bőrgyógyászati fekvő-, és járóbeteg ellátásának vezetését vette át.

A 2004-2013 közötti kilenc éves, a teljes jogkörű vezető nélküli interregnum a klinika hanyatlását, jelentős laboratóriumi háttér elvesztését okozta. A hosszú és minden szempontból igen nehéz átmeneti időszak után *prof. dr. Gyulai Rolland* egyetemi docenst (Szeged) nevezték ki a klinika igazgatójának. Vezetése alatt a klinikai munka magas szinten újra megindult, jóllehet tetemes nehézséget okozott a tény, hogy a régi telephelyről (Kodály Zoltán u. 20.) a klinikát át kellett költöztetnie a korábbi Honvéd Kórház egyik épületébe.

A fent vázolt nehézségek ellenére a klinika lassan visszanyeri azt a régi fényét, amely tevékenységét korábban is jellemezte és betölti azt a szerepet, amely a társklinikumokkal együtt a Pécsi Egyetem Orvoskarának magas szintjét jellemzi. *Gyulai Rolland* professor nemzetközi kapcsolatai, elismertsége a záloga annak, hogy a gyógyító-, oktató munka mellett a meglehetősen hiányos laboratóriumi háttér ellenére a magas szintű tudományos tevékenység is beindulhat.

A „Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai klinikájának története” című mű a klinika történetének keresztmetszetét adja és a munka kitűnően dolgozza fel a klinika életét jellemző eseményeket. A tartalomjegyzékben ismerhetjük meg a könyv fő fejezeteinek címeit: történelmi háttér, a klinika az egyes professzorok működése idején, ábragyűjtek, válogatás a klinika munkatársainak irodalmi munkásságából, A klinika történetének rövid összefoglalója magyar, angol, német nyelven. Az olvasmányos, magas igénnyel, alapos munkával és nagy gondossággal összeállított írásművet 37 többségében színes ábra illusztrálja. A munka elején tanulságos a klinikumunk medicinán belüli kialakulásának történeti ismertetése és nemcsak az aktuális eseményekre ad választ, de kitűnő, pl. a királyi udvarokban működő orvosok személyére vonatkozó egy-egy utalás.

A könyv minden fejezetében az általános tudnivalók mellett csaknem hiánytalanul felsorolja a munkatársakat és ismerteti azok életútját, ezzel is emléket állítva mindazoknak, akiknek szerepük volt a pécsi bőrgyógyászat megalapításában, fejlődésében, sőt a nemzetközi tudományos életben betöltött szerepére is.

A magyar bőrgyógyászat jelentős dermatológiai klinikájának története mindenki érdeklődésére számot tarthat.

[A munka beszerezhető: PTE ÁOK Dékáni Hivatal (Látschám Gáborné igazgatási ügyintéző), Pécs, Szigeti út 12; tel.: 72-536-000/31284; Ára: 1800,- Ft.]

Husz Sándor dr.

M. H. Gold:

COSMETIC PHOTODYNAMIC THERAPY

Aesthetic Dermatology, Vol. 3

S. KARGER AG, 2016

ISBN: 978-3-318-02556-9

e-ISBN: 978-3-318-02557-6

A svájci kiadó Aesthetic Dermatology sorozat 3. kötetének a szerzői a napjainkban egyre gyakrabban alkalmazott fotodinámiás terápia (PDT) kozmetológiai vonatkozását részletezik 7 fejezeten keresztül, összesen 34 ábra és 10 táblázat illusztrálásával.

A fotodinámiás terápiát számos bőrgyógyász viszonylag új kezelési módszernek tartja, történelme azonban a 20. század elejére tekint vissza, mivel már ekkor felismerték az akridin narancs fotoszenzitizer szerepét, így jelentőségét a sejthalál kiváltásában. Fényérzékenyítő anyagként 1911-től a haematoporfirin, 1978-tól a haematoporfirin tisztított származékát (HPD), 1990-től az első lokális porfirin derivátot, az 5-aminolevulinsavat (ALA) használták, mely a PDT kezelések standard fotoszenzitizeré vált. A helyileg alkalmazott ALA egy prodrug, mely a stratum corneumon való áthatolás után szelektíven vagy a sérült hámsejtekben, vagy a nonmelanoma típusú bőrdaganatokban vagy a pilosebaceus egységben dúsul fel, és ezeken a helyeken alakul át az aktív protoporfirin IX formává. A protoporfirin IX abszorpciós csúcsa a kék fény tartományába esik, illetve kisebb csúcs még a vörös fény tartományban figyelhető meg. Napjainkban egyre nagyobb az igény és a törekvés a természetes fény használatával történő, úgynevezett daylight PDT-re. Az Amerikai Egyesült Államokban főleg ALA-t, míg Európában metil-aminolevulinátot (MAL) használnak fényérzékenyítésre.

A kiadvány a történelmi áttekintés, valamint az alkalmazott fényérzékenyítők és fényforrások részletezését követően tudományos szemmel veszi sorra a kezelés indikációit. A következő két fejezet az aktinikus keratosisok kezelésének lehetőségeit, az alkalmazható fényforrásokat mutatja be. Részletezi a témában publikált esetbemutatókat, továbbá klinikai fotókkal ábrázolja a kezelés hatását. A

Aesthetic Dermatology

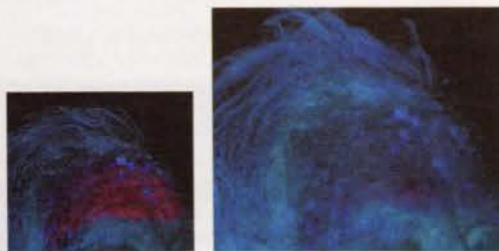
Editor: D.J. Goldberg

Vol. 3

Cosmetic Photodynamic Therapy

Editor

M.H. Gold



KARGER

photoaging szerepel következő kezelhető állapotként, mely veszélyességét abban látja a szerző, hogy talaján aktinikus keratosisok alakulhatnak ki, így esztétikai szempontokon túlmenően, mintegy prevencióként javasolja a fotorejuvenáció alkalmazását. A negyedik fejezetben új kozmetológiai vonatkozásokról ír a szerző, melyek közül az UV-károsodott bőr, illetve a teleangiectasiák kezelése kiemelendő.

Ezt követően a fotodinámiás terápiának az acne vulgaris és sebaceus gland hyperplasia kezelésében játszott hatékonyságát veszi górcső alá a szerző. A PDT rövidtávú hatása a sebum kiválasztás csökkentéséből, valamint a *Propionibacterium acnes* szintjének a csökkentéséből fakad, míg a hosszútávú hatása az, hogy a sebaceus gland sejtek apoptózisát okozza, továbbá immunmoduláló szereppel is bír. Számos fotó mutatja be acne miatt kezelt betegek esetében a PDT kezelés előtti, igen tünetes és azt követően kialakult javult állapotot.

A könyv különlegessége, hogy a szerző az utolsó fejezetben a saját protokolljait, tapasztalatait is megosztja az olvasókkal, gyakorlati tanácsokkal látja el az érdeklődőket.

A kiadvány jól tagolt, áttekinthető, mind tudományos, mind gyakorlati ismeretanyagot tartalmaz. Az alkalmazott gazdag és színes képanyag szépen demonstrálja a PDT széleskörű alkalmazhatóságát a bőrgyógyászatban onkológiai, kozmetológiai és általános bőrgyógyászati vonatkozásban egyaránt.

Wikonkál Norbert dr.

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, magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismeretinek 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 összeférhetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevük alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím, Például: Szerző Neve¹
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi-
kórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország¹;
levelezoszerzo.neve@email.hu
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttatja,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az **összefoglalók** többes szám 3. személy használatával írójának és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelem szerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszerű húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Az apróbetűs (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 dol-

gozat *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* 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, kötet-szám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. 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. 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. 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 borítékban kérjük mellékelni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

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

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

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

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

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

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2016

13th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2016.05.19-22.
Helyszín: Görögország, Athén
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

13th ESPD Congress

Rendezvény időpontja: 2016.05.26-28.
Helyszín: Franciaország, Párizs
Információ: <http://www.espd2016.com/>

A Magyar Dermatológiai Társulat XVI. Kozmetológiai Kongresszusa – Továbbképző tanfolyam

Rendezvény kezdete: 2016.06.02-04.
Helyszín: Magyarország, Pécs
Információ: <http://www.derma.hu>

16th World Congress on Cancers of the Skin

Rendezvény időpontja: 2016.08.31-09.03.
Helyszín: Ausztria, Bécs
Információ: <http://www.wccs2016.com/>

ESDR 2016 - 46th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2016.09.06-10.
Helyszín: Németország, München

Magyar STI Társaság XXI. Nagygyűlése – X. Venerológiai Továbbképző tanfolyama és 30th IUSTI-EUROPE Conference

Rendezvény időpontja: 2016.09.14-17.
Helyszín: Magyarország, Budapest
Információ: <http://www.convention.hu/Rendezveny/Reszletek/STI2016>

25th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2016.09.28-10.2.
Helyszín: Ausztria, Bécs
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

Magyar Dermatológiai Társulat 89. Nagygyűlése – Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XV. Dermato-Pharma Kiállítás

Rendezvény kezdete: 2016.11.24-26.
Helyszín: Magyarország, Budapest
Információ: <http://www.derma.hu>

3rd Meeting of Middle - European Societies for Immunology and Allergology

Rendezvény időpontja: 2016.12.01-04.
Helyszín: Magyarország, Budapest

AAD 75th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.03.03-06.
Helyszín: USA, Orlando, FL
Információ: <https://www.aad.org/>

14th EADV Spring Symposium

Rendezvény időpontja: 2017.05.25-28.
Helyszín: Belgium, Brüsszel
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

26th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2017.09.13-17.
Helyszín: Svájc, Genf

ESDR 2017 - 47th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2017.09.27-30.
Helyszín: Ausztria, Salzburg
Információ: <http://www.esdr.org>

AAD 76th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2018.02.16-19.
Helyszín: USA, San Diego
Információ: <https://www.aad.org/>

27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018.10.31-11.04
Helyszín: Franciaország, Párizs

28th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2019.10.09-13.
Helyszín: Spanyolország, Madrid

EADV Fostering training courses for Residents 2016

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-programme-2016/>

Cryosurgery

5-7 May - Reus, Spain

Laser, IPPL, LED & RF

5-7 May - Trieste, Italy

Chronic Wound Management and Telemedicine

1-3 June - Brussels, Belgium

Summer School: Epidemiology

13-17 June - Rotterdam, The Netherlands

ESDR EADV Summer Workshop Blistering Diseases

11-15 July - Vienna, Austria

Summer School: Advanced Dermatopathology

18-22 July - Lausanne, Switzerland

Systemic Treatment in Dermatology

25-27 August - Toulouse, France

Body Modifications

15-17 September - Brussels, Belgium